

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Órgano de expresión de la Sociedad Española de
 Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría



NÚMERO MONOGRÁFICO

“Homenaje al profesor J. C. Job”

Sumario

- 355 EDITORIAL
M. Hernández
- 356 PRÓLOGO
J. Argente
- ORIGINALES
- 358 Control neuroendocrino de la secreción de hormona de crecimiento
J.A. Chowen, J. Argente
- 370 Hipocrecimiento armónico
J. Pozo Román, J. Argente
- 386 Hipertiroidismo
J.M. Garagorri
- 392 Gasto energético y obesidad
M.J. Martínez Sopena, M.P. Redondo del Río, M. Alonso Franch
- 408 Fundamentos clínico-diagnósticos y estrategias terapéuticas en la obesidad infantil
G.A. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente
- 423 Síndrome metabólico
M.T. Muñoz Calvo, J. Argente Oliver
- 433 Síndromes poliglandulares autoinmunes
M.J. Martínez Sopena, S. Gómez García, A. Blanco Quirós
- 445 Fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos de la pubertad precoz central y periférica
L. Soriano Guillén, J. Argente
- 461 Hiperplasia suprarrenal congénita: de la ontogenia al gen
J.M^a. Garagorri
- 470 Diagnóstico y tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit clásico de 21 hidroxilasa
R. Barrio, B. Ezquieta
- 478 Diabetes neonatal: defectos genéticos en la función de la célula β pancreática. Enfoque diagnóstico y tratamiento
I. Rica, G. Pérez de Nanclares, L. Castaño González
- 488 Síndromes de insulino resistencia extrema
R. Barrio Castellanos
- 495 Hipoglucemia por hiperinsulinismo neonatal
L. Castaño González, G. Pérez de Nanclares Leal, A. Vela Desojo
- 509 COMUNICACIONES IX CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN EN PEDIATRÍA (SEINAP)

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Septiembre - Octubre 2009

Volumen 65 - Número 5

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero

Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José M^a Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José M^a Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrío
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Juan Rodríguez Soriano
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

© 2009 ERGON

Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
<http://www.ergon.es>

SopORTE Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad

6 números al año

Suscripción anual

Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €;
MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica

ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
carmen.rodriguez@ergon.es

NÚMERO MONOGRÁFICO

“Homenaje al profesor J. C. Job”

Sumario

- 355 EDITORIAL
M. Hernández
- 356 PRÓLOGO
J. Argente
- ORIGINALES
- 358 Control neuroendocrino de la secreción de hormona de crecimiento
J.A. Chowen, J. Argente
- 370 Hipocrecimiento armónico
J. Pozo Román, J. Argente
- 386 Hipertiroidismo
J.M. Garagorri
- 392 Gasto energético y obesidad
M.J. Martínez Sopena, M.P. Redondo del Río, M. Alonso Franch
- 408 Fundamentos clínico-diagnósticos y estrategias terapéuticas en la obesidad infantil
G.Á. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente
- 423 Síndrome metabólico
M.T. Muñoz Calvo, J. Argente
- 433 Síndromes poliglandulares autoinmunes
M.J. Martínez Sopena, S. Gómez García, A. Blanco Quirós
- 445 Fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos de la pubertad precoz central y periférica
L. Soriano Guillén, J. Argente
- 461 Hiperplasia suprarrenal congénita: de la ontogenia al gen
J.M^a. Garagorri
- 470 Diagnóstico y tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit clásico de 21 hidroxilasa
R. Barrio, B. Ezquieta
- 478 Diabetes neonatal: defectos genéticos en la función de la célula β pancreática. Enfoque diagnóstico y tratamiento
I. Rica, G. Pérez de Nanclares, L. Castaño González
- 488 Síndromes de insulino resistencia extrema
R. Barrio Castellanos
- 495 Hipoglucemia por hiperinsulinismo neonatal
L. Castaño González, G. Pérez de Nanclares Leal, A. Vela Desojo
- 509 COMUNICACIONES IX CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN EN PEDIATRÍA (SEINAP)

MONOGRAPHIC ISSUE

“Homage to Professor J. C. Job”

Contents

- 355 EDITORIAL
M. Hernández
- 356 PREFACE
J. Argente
- ORIGINAL
- 358 Neuroendocrine control of the growth hormone secretion
J.A. Chowen, J. Argente
- 370 Harmonic hypogrowth
J. Pozo Román, J. Argente
- 386 Hyperthyroidism
J.M. Garagorri
- 392 Energy output and obesity
M.J. Martínez Sopena, M.P. Redondo del Río, M. Alonso Franch
- 408 Clinical-diagnostic foundations and therapeutic strategies in childhood obesity
G.Á. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente
- 423 Metabolic syndrome
M.T. Muñoz Calvo, J. Argente
- 433 Polyglandular autoimmune syndrome
M.J. Martínez Sopena, S. Gómez García, A. Blanco Quirós
- 445 Clinical and diagnostic-therapeutic foundations of central and peripheral precocious puberty
L. Soriano Guillén, J. Argente
- 461 Congenital adrenal hyperplasia: from ontogeny to the gene
J.M^a. Garagorri
- 470 Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to classical deficiency of 21 hydroxylase
R. Barrio, B. Ezquieta
- 478 Neonatal diabetes: genetic defects in the pancreatic β cell function. Diagnostic and treatment approach
I. Rica, G. Pérez de Nanclares, L. Castaño González
- 488 Extreme insulin resistance syndromes
R. Barrio Castellanos
- 495 Neonatal hypoglycemia due to hyperinsulinism
L. Castaño González, G. Pérez de Nanclares Leal, A. Vela Desojo
- 509 COMMUNICATIONS IX CONGRESS OF THE SPANISH SOCIETY FOR RESEARCH IN PEDIATRIC NUTRITION AND FOOD (SEINAP)

Como Director de Revista Española de Pediatría quiero expresar mi satisfacción por el elevado nivel científico de este número especial dedicado a la Memoria del Profesor Job y como amigo de Jean Claude Job no puedo dejar de recordar su afirmación de lo bien que se encontraba entre los amigos españoles que “eran amigos de verdad”. El editor-coordinador y los autores de este número monográfico, dedicado a honrarle como excelente clínico y como maestro, confirman lo cierta que era su afirmación y la calidad científica y humana de los alumnos y colaboradores que dejó en nuestro país.

El Profesor Argente, en la necrológica que en su día escribió en nuestra revista y hoy en el prólogo de este número, resume, de una forma difícil de superar, su biografía científica y las cualidades humanas que le hacían tan entrañable y querido de todos los que tuvimos la fortuna de disfrutar durante años de su amistad y de su enseñanzas.

Como contribución testimonial a este merecido homenaje solamente me voy a permitir resaltar dos de las aportaciones que quedarán ligadas a su memoria en la historia de la Pediatría.

Una de ellas fue su empeño por lograr, sin el menor intento de postergar la Pediatría anglosajona o germánica, que la

exposición y discusión de los trabajos científicos de los países latinos pudiera hacerse en sus idiomas propios. Y para ello dedicó un gran esfuerzo a la creación del Grupo Latino de Pediatría que hizo posible establecer una relación más estrecha entre los pediatras europeos y latinoamericanos.

La otra fue su contribución decisiva al desarrollo de la Endocrinología Pediátrica en un momento el el cual, salvo en la “isla” del Kinderspital de Zurich era prácticamente inexistente y los niños con patología endocrínica eran tratados por endocrinólogos de adultos. La publicación en 1978 de su libro “Endocrinologie Pédiatrique et Croissance”, su entusiasmo y constancia en el trabajo diario en el hospital, su disposición a participar en cualquier reunión científica en la que se abordaran temas de crecimiento, endocrinología y nutrición y la aceptación de todos los colaboradores que le proponíamos para formarse a su lado dió entre otros frutos que el nivel de la Endocrinología Pediátrica en España sea el que refleja esta monografía a cuyos autores felicito sinceramente.

Manuel Hernández Rodríguez
Director

A partir de ahora los ojos de los hombres se volverán a mirar los rostros de aquellos que han pensado
(*Víctor Hugo a Honoré de Balzac*).

Desde la gratitud y el reconocimiento hacia la figura de un gran maestro, de un excelente pediatra endocrinólogo y de una extraordinaria persona, el profesor Jean Claude Job, es un honor y un privilegio poder prologar este número monográfico de Revista Española de Pediatría dedicado a su memoria. Los responsables de los artículos científicos que contiene hemos sido alumnos suyos y hemos tenido la oportunidad de trabajar directamente con él en su Servicio del Hôpital Saint Vincent de Paul y en la Unité de Recherche 188 del INSERN de París.

El Profesor Job nos abandonó hace ya unos meses, pero en su despedida dejó, no cabe duda, un gran legado a quienes tuvimos la fortuna de formarnos con él. No solamente nos enseñó los procedimientos básicos de la aproximación clínica al diagnóstico y tratamiento del niño con endocrinopatías, sino que nos educó en la práctica cotidiana del rigor, la justicia, la equidad y el respeto en el ejercicio de una medicina pública, valores todos ellos no fáciles de encontrar en nuestra sociedad moderna, donde, desafortunadamente, prevalecen otros intereses personales. La dedicación honrada y honesta al trabajo, sin esperar más que el propio progreso de la Medicina para poder aplicarla a nuestros pacientes, es el mejor regalo que podemos proporcionar a nuestro querido Profesor Job, allá donde se encuentre. Todo ello quedó reflejado en el *In Memoriam* publicado en Rev Esp Ped 2008; 64(5):400-401.

Cualquier reflexión me llena de emoción al recordar su quehacer cotidiano y su comportamiento humano con sus colegas más jóvenes. “El tiempo pasa y nunca vuelve”, le gustaba decir; sin embargo, la obra humana e intelectual permanecen. Desde el respeto y el silencio más evocador, permítame, en nombre de todos, darle las gracias muy sinceras por haber disfrutado de su persona y de sus enseñanzas. En nuestro medio se tiende a enaltecer a la persona en la muerte, pero apenas en vida. Sabe bien que eso no ocurrió con usted y ahora, con el paso del tiempo, aún me enorgullece más poder afirmar mi expresión pública de cariño y afecto sinceros hacia su persona.

El Profesor Jean Claude Job ayudó de forma muy activa a sentar las bases clínicas de la moderna Endocrinología Pe-



diátrica. Muy en particular con su querida España y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, de la que es miembro de honor. Este número monográfico rinde homenaje humano y científico a la figura de este gran maestro. Estoy seguro que él leería todos los artículos con igual interés y apasionamiento en el aprendizaje, pues tratar de entender las bases fisiopatológicas de las enfermedades fue siempre su máximo interés. Gracias por enseñarnos ese camino.

Aunque este número no pueda leerlo, la Dra. Raquel Barrio, la Dra. M^a José Martínez, el Dr. Jesús M^a Garagorri, el Dr. Luis Castaño, un alumno de sus discípulos, el Dr Leandro Soriano y yo mismo, así como los colaboradores más directos de los grupos que hemos ido conformando, hemos dedicado con enorme lealtad nuestros esfuerzos para rendirle el merecido homenaje. Como a usted le gustaba decir: “Estas palabras son sinceras”.

En este número se analizan aspectos relacionados con la neuroregulación de la hormona de crecimiento –pues siempre se interesó y nos preguntaba por nuestros logros y avances–, la talla baja armónica –pues fue un área de trabajo a la que siempre se dedicó–, el hipertiroidismo –en recuerdo a la mucho que aprendimos de él y, muy específicamente, del hipertiroidismo neonatal, pues siempre había pacientes ingresados en la sala del hospital–, la obesidad –pues le gustaba decir que había que dedicar más tiempo para entenderla–, de los síndromes poliglandulares autoinmunes –de los que solía decir que sabía poco y que había que estudiar mucho–, de la pubertad precoz –patología que siempre le apasionó y de la que tanto aprendimos entre los múltiples pacientes que pudimos compartir–, de la hiperplasia suprarrenal congénita y su diagnóstico y tratamiento prenatales –pues fueron también muchos los pacientes que ingresaban en su Servicio y eran motivo de presentaciones y discusiones en las sesiones clínicas–, de la diabetes neonatal –pues tuvimos varias conversaciones sobre los enormes cambios que estaba teniendo en sus diferentes diagnósticos moleculares y sus potenciales cambios en su tratamiento, de los síndromes de insulina-resistencia –pues también conversamos mucho de ellos y de los avances moleculares producidos–, de la hipoglucemia por hiperinsulinismo neonatal, en fin, en donde siempre recordaré sus enseñanzas sobre lo poco que sabíamos y lo diferentes que eran las respuestas a los diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos en los pacientes que pudimos compartir. Todo aquello hacía reflexionar y acudir a los libros y a los artículos científicos más recientes.

Toda esta patología de la que consta este número la vimos juntos en sus policlínicas y en sus salas de hospitalización. Las sesiones clínicas y los pases de visita serán inolvidables.

Hoy, que ya no somos tan jóvenes, que entendemos que la vida se escapa entre las manos, que hemos alcanzado nuestros sueños de aprender para después formar, sin dejar de continuar aprendiendo de todo y de todos, que hemos sufrido su irreparable pérdida, que hemos aprendido de desengaños y que podemos expresar con absoluta libertad nuestros sentimientos y nuestra dedicación profesional, tenga la seguridad de que nos sentimos más cerca de usted si cabe y que nuestro trabajo será destinado a su memoria, pues ha sido un gran honor y un enorme privilegio haber conocido a una persona íntegra, austera, altruista, dedicada y honrada que, con grandes dotes académicas, fue capaz de transmitir, informar y formar. Sus lamentos en el final de su vida sobre la situación de las deficiencias actuales de una medicina pública de excelencia en lo asistencial, así como en lo docente e investigador, son los nuestros, pues las sociedades evolucionan y aspectos menores alcanzan un mayor protagonismo que ciertos valores humanos e intelectuales sólidos. Sepa que seguiremos trabajando en esa línea. Sepa, en consecuencia, que su paso por esta vida no ha sido baldío. Sabe bien a qué me refiero con ello.

Profesor Jesús Argente
Catedrático de Pediatría de la UAM
Ancien Médecin Résident des Hôpitaux de Paris/
Université René Descartes

Control neuroendocrino de la secreción de hormona de crecimiento

J.A. Chowen, J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Endocrinología; Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB 06/03), Instituto de Salud Carlos III. Madrid

RESUMEN

Los principales factores hipotalámicos para la secreción de hormona de crecimiento (GH) hipofisaria están constituidos por las neuronas de GHRH del núcleo arcuato y las neuronas de SS en el núcleo periventricular. Aunque existen otros neuropéptidos, neurotransmisores y fracturas localmente producidos que pueden modular la secreción de GH, la mayor parte de este efecto está mediado a través de las neuronas de GHRH y/o SS. Además, los factores circulantes y las hormonas que modulan la síntesis de GH pueden también modular la síntesis y secreción de GH mediante un efecto directo en la célula somatotropa, muy frecuentemente regulando la respuesta de las células somatotropas a SS o GHRH, o bien en el hipotálamo. La relevancia fisiológica de la proteína ghrelina en la regulación de la secreción de GH, especialmente en el hipotálamo, debe aún clarificarse. Esta revisión proporciona una perspectiva histórica en el descubrimiento de la importancia del hipotálamo en el control de la secreción de GH, así como en el aislamiento e identificación de factores involucrados en este proceso. Además, se efectúa una breve descripción de los moduladores más relevantes, tanto centrales como periféricos, y sus posibles mecanismos de acción.

Palabras clave: GH; Somatostatina; GHRH; Hipotálamo; Pulso; Ghrelina.

ABSTRACT

It is clear that the main hypothalamic regulators of pituitary growth hormone secretion are GHRH neurons of the arcuate nucleus and SS neurons in the periventricular nucleus. Although numerous other neuropeptides, neurotransmitters

and locally produced factors may modulate GH secretion, much of this effect is mediated through either GHRH and/or SS neurons. Furthermore, the circulating factors and hormones that modulate GH synthesis and secretion can do so either by a direct effect at the somatotroph, often modulating the somatotroph's response to SS or GHRH, or at the level of the hypothalamus. The physiological role of ghrelin in the regulation of GH secretion, especially at the level of the hypothalamus, remains to be totally clarified. This review gives a bit of historical perspective in the discovery of how the hypothalamus was found to be important in the control of growth and GH secretion, as well as the isolation of the factors involved in this process. In addition, a brief description of the main modulators, both central and peripheral, and their possible mechanisms of action is given.

Key Words: GH; Somatostatin; GHRH; Hypothalamus; Pulse; Ghrelin.

INTRODUCCIÓN

En 1940 Heatherington y Ranson indicaron que las lesiones del hipotálamo ventral completo generaban un retraso en el crecimiento óseo longitudinal, demostrando por primera vez que el sistema nervioso central (SNC) participaba activamente en el control de la secreción de hormona de crecimiento (GH) desde la adenohipófisis⁽¹⁾. Aproximadamente veinte años más tarde, Reichlin demostró que dichas lesiones daban lugar a la depleción del contenido adenohipofisario de GH⁽²⁾ y Frohman y Bernardis publicaban que la realización de lesiones más definidas, destruyendo únicamente el núcleo hipotalámico ventromedial (VMH), también generaba una depleción de GH, de los niveles circulantes de GH y retraso de crecimiento⁽³⁾. La estimulación eléctrica del hipotálamo ventromedial (VMH) incrementaba los niveles de GH⁽⁴⁾. Así, quedó consolidada la hipótesis de que este área del cerebro se encontraba íntimamente ligada al control de la secreción de GH.

Correspondencia: Jesús Argente. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65 E-28009 Madrid
E-mail: argentefen@terra.es
Recibido: Julio 2009

Aunque el interés por aislar e identificar las hormonas (inicialmente, factores) hipotalámicas relacionadas con la secreción de hormonas hipofisarias comenzó a partir de 1950, se invertirían muchos años hasta que pudo demostrarse fehacientemente.

En la actualidad sabemos que las neuronas hipotalámicas productoras de hormona liberadora de GH (GHRH) estimulan y aquellas productoras de somatostatina (SS) inhiben la síntesis y secreción de GH de las células somatotropas de la adenohipófisis. La secreción pulsátil de GH⁽⁵⁾, extraordinariamente importante para sus funciones⁽⁶⁾, se genera mediante la liberación episódica de GHRH y SS en el sistema vascular portal^(7,8). La interacción de estos dos neuropéptidos, así como la de otros factores, se analizará con mayor detalle en esta revisión.

PATRÓN DE LA SECRECIÓN DE GH

La secreción de GH es pulsátil en todas las especies estudiadas hasta la fecha. Las mujeres y hombres sanos muestran un ritmo secretorio de GH circadiano con una frecuencia entre pulsos de aproximadamente dos horas⁽⁹⁾. En las mujeres jóvenes, los niveles integrados de GH son mayores que en los varones de la misma edad, debido a una mayor amplitud de los episodios secretorios y de los niveles basales^(9,10). El patrón de la secreción de GH es importante para la generación de sus efectos fisiológicos, con algunos factores dependientes de GH aparentemente más asociados con los niveles basales, mientras que otros son dependientes de la secreción del pulso o pico de GH^(10,11).

En la rata adulta, el patrón de secreción de GH muestra un marcado dimorfismo sexual (Fig. 1). Así, mientras que la rata macho adulta muestra un patrón de secreción de GH con un intervalo interpulso de aproximadamente 3 horas, con unos niveles basales bajos, la rata hembra adulta tiene episodios secretorios más frecuentes e irregulares de liberación de GH y niveles basales de la misma más elevados^(11,12). Este dimorfismo se ha asociado con la diferencia en la velocidad de crecimiento y las concentraciones de los factores dependientes de GH vistos en ambos sexos⁽¹²⁾. La liberación episódica de GH se encuentra regulada primariamente en el hipotálamo, como se comentó más arriba, existiendo un marcado dimorfismo sexual en algunos de los sistemas que controlan directamente la secreción de GH⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El patrón pulsátil de la secreción de GH se modifica durante el desarrollo, tanto en el ser humano como en la rata de laboratorio^(10,12,16). En el ser humano, se aprecia un pico en los niveles plasmáticos de GH hacia la mitad de la gestación, cayendo, posteriormente, en el tercer trimestre y en el periodo neonatal⁽¹⁷⁾. En los niños prepuberales, la secreción espontánea de GH es muy baja en las horas de paseo, mostrando pulsos secretorios de GH que se incrementan durante el sueño⁽¹⁸⁾. Durante el desarrollo puberal la secreción de GH se incrementa debido, fundamentalmente, a un aumento en la amplitud de

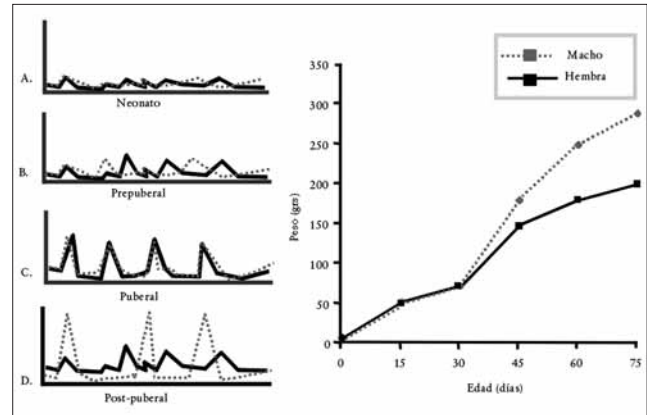


FIGURA 1. Cambios en el patrón secretorio de GH en ratas macho (gris) y hembra (negro) a través del desarrollo (A-D). Crecimiento de las ratas macho y hembra durante el desarrollo. Nótese que las ratas macho comienzan a crecer más rápidamente que las hembras en torno al momento de la pubertad, continuando creciendo más rápidamente hasta la época de adulto joven.

los pulsos y no a la frecuencia de los mismos, lo cual es seguido de una disminución en la secreción de GH para alcanzar niveles de adulto^(19,20). A medida que avanza la edad, los niveles circulantes de GH continúan disminuyendo, fundamentalmente debido a una disminución en la amplitud de los pulsos secretorios, y no a la frecuencia de los pulsos⁽¹⁰⁾. El patrón pulsátil de liberación de GH también se modifica durante las fases 3 y 4 del sueño⁽²¹⁻²⁴⁾. Este incremento es preferentemente debido tanto al sueño en sí mismo como al ritmo circadiano. La alteración de cualquiera de ellos conduce a una disminución de la secreción espontánea de GH⁽²³⁻²⁵⁾. Además, el patrón secretorio de GH puede modificarse en diferentes situaciones patológicas.

EL HIPOTÁLAMO

El concepto clásico del control neuroendocrino de la hipófisis postula que las funciones endocrinas de la adenohipófisis se controlan mediante factores hipotalámicos. Estos factores se encuentran presentes en las neuronas hipotalámicas que se proyectan hacia la eminencia media y finalizan en contacto con los vasos del sistema portal hipotalámico-hipofisario^(25,26). Ésta es la razón prioritaria para la producción de GH, ya que la mayoría de las neuronas de GHRH en el núcleo arcuato y de somatostatina en el núcleo periventricular (PeN) se proyectan directamente, modulando la producción de GH en las somatotropas de la adenohipófisis.

Aunque las neuronas de GHRH y SS afectan directamente a la secreción de GH, existen otros muchos neuropéptidos hipotalámicos y factores que desempeñan una función relevante en este proceso. Naturalmente, una de las funciones de estas dos poblaciones neuronales radica en la integración de señales aferentes de otras neuronas hipotalámicas y áreas corticales superiores, así como factores circulantes que se retroalimentan

tan en el hipotálamo, para controlar la síntesis y secreción de la GH. Por consiguiente, es el balance entre numerosos factores en el hipotálamo y, finalmente, en las células somatotropas, que, en última instancia, determinarán la liberación de GH desde la hipófisis anterior.

SOMATOSTATINA

En 1973, se aislaron y secuenciaron los 14 aminoácidos de un péptido inhibidor de GH, somatostatina⁽²⁷⁾. Los 28 aminoácidos con un N-terminal de este tetradecapéptido (SS-28) fueron aislados ulteriormente⁽²⁸⁻³¹⁾, con un polipéptido común de 15kDa demostrado inicialmente en cultivos de células hipofisarias^(27,32). En la actualidad se cree que dicho polipéptido serviría como precursor de ambas isoformas⁽³¹⁾. Las propiedades inhibitorias de GH de la SS desempeñan una función determinada en los niveles interpulso o basales de la secreción de GH^(33,34). Aunque se cree que la SS-14 es la isoforma predominante en la inhibición de la secreción de GH, la SS-28 también liberada desde las terminales neuronales del hipotálamo de la rata *in vitro*⁽³⁵⁾ se secreta en el sistema portal hipofisario de las ratas en concentraciones adecuadas para inhibir la liberación de GH^(36,37).

Junto a ello, la inhibición molar de GH por SS-28 parece ser similar, o incluso superior, a la efectuada por la SS-14⁽³⁸⁾, lo que puede ser debido al hecho de que la SS-28 se une a la hipófisis con mayor afinidad que la SS-14⁽³⁹⁾, teniendo una vida media más prolongada⁽⁴⁰⁾.

La somatostatina se expresa ampliamente en el cerebro y en tejidos periféricos⁽⁴¹⁾; sin embargo, la mayoría de las proyecciones de SS a la eminencia media provienen del PeN^(26,42), desempeñando estas neuronas una función capital en el control neuroendocrinológico de la función hipofisaria⁽⁴³⁾. Estas neuronas interactúan con numerosas poblaciones neuronales, incluyendo aquellas que expresan neuropéptido Y (NPY), ácido γ -aminobutírico (GABA), hormona liberadora de corticotropina (CRH), GHRH, galanina y proopiomelanocortina (POMC)^(44, 45), todas ellas implicadas en el control de la secreción de GH y posiblemente mediando sus acciones, al menos en parte, a través de la modulación de la liberación de SS en el sistema vascular portal.

Se han identificado 5 genes diferentes para el receptor de SS (sstr1-5), presentando el sstr2 dos variantes de *splicing* denominadas sstr2A y sstr2B. Estos receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados de proteína G y comparten los característicos siete dominios transmembrana. Estos cinco receptores comparten, asimismo, vías comunes de señalización tales como la inhibición de adenil ciclasa, la activación de fosfotirosina fosfatasa (PTP), y la modulación de la proteína quinasa mitógeno activada (MAPK). No obstante, también existen mecanismos específicos de receptor, dado que algunos subtipos se acoplan a los canales de membrana plasmática (canales de K⁺ o canales de Ca²⁺), lo que modifica la respuesta celular. Tanto en seres humanos como en el animal de labora-

torio, sstr2 y sstr5 son los subtipos más íntimamente relacionados con la regulación de la secreción de GH⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

HORMONA LIBERADORA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

En 1982, la GHRH humana se purificó y secuenció por dos grupos de investigadores independientes, trabajando cada uno de ellos con tejido de adenomas de islotes pancreáticos procedentes de pacientes acromegálicos^(49,50). Se demostró que este peptide estaba presente en tres formas moleculares: GHRH(1-44), GHRH(1-40) y GHRH(1-37)⁽⁴⁹⁻⁵²⁾. Por el contrario, la GHRH de rata contiene 43 aminoácidos y es estructuralmente diferente de otros péptidos GHRH⁽⁵²⁾. Esta hormona forma parte de la familia de péptidos cerebrotintestinales que incluyen: glucagón, péptido similar al glucagón I (GLP)-I, GLP-2, péptido vasoactivo intestinal (VIP), secretina, péptido histidina-metionina (PHM), polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) y el péptido hipofisario activador de la adenilato ciclasa (PACAP)^(53,54). El gen de la GHRH de rata está conformado por 10 kilobases de AND genómico, contiene 5 exones y codifica el precursor de GHRH de 104-aminoácidos⁽⁵⁵⁾. El gen que codifica la GHRH humana, también de aproximadamente 10 kb, contiene 5 exones, encontrándose localizado en 20q11.2⁽⁵⁶⁾.

La hormona liberadora de la hormona de crecimiento está producida por neuronas localizadas en el núcleo arcuato y en el area hipotalámica ventromedial, pero aquellas que se proyectan a la eminencia media se encuentran primariamente localizadas en el núcleo arcuato^(57,58). En las ratas, se ha descrito una pequeña población de neuronas positivas para GHRH en el núcleo paraventricular y en el núcleo dorsomedial⁽²⁵⁾ y en humanos en la región perifornical y la zona periventricular^(57,59). Un conjunto de neuronas de GHRH en el hipotálamo basal contienen otros neuropéptidos o enzimas productoras de neuropéptidos, como la enzima sintetizadora de catecolaminas, tirosina hidroxilasa (TH), colina acetiltransferasa (ChAT), GABA, o los neuropéptidos neurotensina, galanina, o NPY⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾. Se ha sugerido que la coliberación de estos neuropéptidos con GHRH podrían modular la respuesta hipofisaria y, en consecuencia, su secreción⁽⁶⁵⁾.

La hormona GHRH está involucrada en cualquiera de los aspectos de la fisiología de la GH, ya que estimula la proliferación de células somatotropas⁽⁶⁶⁾, la síntesis de GH⁽⁶⁷⁾ y la liberación de la misma^(49,50). Tras su unión a receptores específicos GTP en la membrana celular de las células somatotropas, se activan diferentes mecanismos de señalización intracelular, incluyendo la proteína quinasa A AMPc ciclasa, Ca²⁺, calmodulina, proteína quinasa C inositol fosfatasa diacilglicerol y el ácido eicosanoico aequidónico^(68,69).

GENERACIÓN DE LA SECRECIÓN PULSÁTIL DE GH

La secreción pulsátil de GH está coordinada por la secreción de los neuropéptidos GHRH y SS. Como se mencionó pre-

viamente, la GHRH es fundamentalmente responsable de la amplitud de los episodios secretorios, mientras que la SS determina fundamentalmente los niveles basales de GH interpulsos. Sin duda la GHRH es indispensable para la secreción pulsátil de GH, ya que no puede ser producida exclusivamente por la retirada del tono inhibitorio ejercido por la SS⁽⁷⁰⁾. No obstante, la acción inhibitoria de SS también contribuye a la amplitud de los pulsos de GH dado que libera efectos supresores de SS que dan lugar a un efecto rebote de liberación de GH, tanto *in vivo* como *in vitro*^(34,71). Por consiguiente, para generar una liberación episódica regular de GH, es menester un patrón recíproco de GHRH y SS en el sistema vascular portal. Dicho patrón se observa en la rata macho adulta donde se liberan GHRH y SS de forma episódica con una diferencia de 180 grados entre uno y otro⁽⁷⁾. Cada pulso de GHRH se precede de una reducción en la sangre portal de los niveles de SS, dando lugar a un episodio secretorio de secreción de GH, como resultado de un incremento estimulante y una reducción concomitante en el tono inhibitorio ejercido por SS.

Para crear esta reciprocidad entre estos dos factores hipotalámicos, sería esperable que las neuronas de SS y GHRH se comunicaran entre ellas (Fig. 2). Las neuronas de GHRH forman sinapsis con otras neuronas de GHRH en el núcleo arcuato⁽⁷²⁾ y las neuronas de SS forman sinapsis con otras neuronas de SS en el PeN^(73,74), con muchas neuronas de SS que también expresan receptores de SS⁽⁷⁵⁾. Además, numerosas fibras de SS están próximas a los cuerpos celulares de GHRH y, aunque pocas en número, las fibras de GHRH pueden encontrarse en asociación con los cuerpos celulares de SS⁽⁷⁶⁾, incrementando la posibilidad de una interacción directa entre estos dos tipos celulares. Junto a ello, aproximadamente el 15% del ARNm de GHRH contenido en las neuronas del núcleo arcuato expresa el gen del receptor *sst1* y el 15% del receptor *sst2*⁽⁷⁷⁾. Existen evidencias experimentales que sugieren que GHRH estimula la secreción de SS⁽⁷⁸⁾ y visaversa^(79,80).

En la hipófisis, GHRH y SS tienen efectos antagonistas no competitivos⁽⁶⁷⁾. A través de la activación del sistema adenilato ciclasa, la GHRH estimula la síntesis y secreción de GH^(68,81), mientras que la SS suprime los niveles de AMPc. Naturalmente, existen otros muchos factores involucrados en este proceso vía modulación de la secreción de GHRH o SS o a través de una acción directa sobre la célula somatotropa.

OTROS FACTORES HIPOTALÁMICOS

Otros factores hipotalámicos modulan la secreción de GH mediante un efecto directo sobre las neuronas de SS y GHRH. El neuropéptido Y (NPY) es el péptido más abundante en el SNC⁽⁸²⁾. Además de intervenir en la modulación de la ingesta de alimentos y el balance energético, NPY inhibe la secreción de GH⁽⁸²⁻⁸⁵⁾. Esta acción inhibitoria de NPY puede ser mediada por estimulación de liberación de SS^(85,86), lo que se apoya en datos anatómicos al demostrarse conexiones sinápticas entre axones de neuronas productoras de NPY y neu-

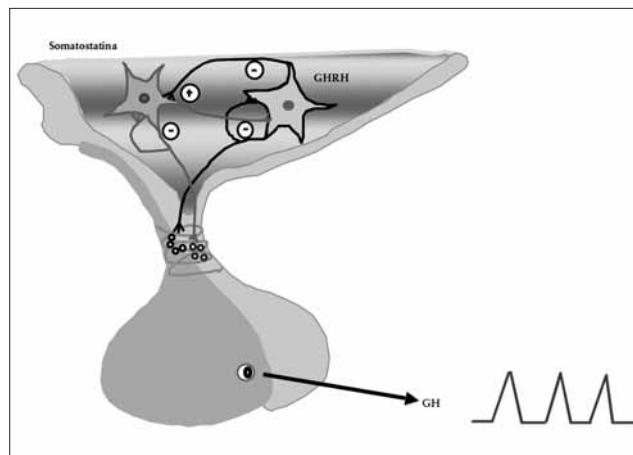


FIGURA 2. Representación esquemática de la liberación pulsátil de GH desde las células somatotropas adenohipofisarias, mediante la acción de las neuronas hipotalámicas productoras de GHRH y GH.

ronas de SS en el PeN⁽⁸⁷⁾. El neuropéptido Y también puede inhibir la liberación de GHRH⁽⁸⁶⁾. Factores circulantes, como la ghrelina, leptina y la propia GH, pueden ejercer sus efectos hipotalámicos, al menos en parte, a través de la modulación de la secreción de NPY^(88,89). Además, las neuronas de NPY en el núcleo arcuato expresan el receptor de GH^(90,91) y los receptores de secretagogos de la GH (GHS) o receptores de ghrelina⁽⁹²⁾. Por tanto, estas neuronas desempeñan una función relevante en la integración de señales metabólicas circulantes para modificar en última instancia la secreción de GH a través del incremento de SS y de una disminución de la liberación de GHRH.

La hormona hipotalámica CRH está involucrada en la respuesta del SNC al estrés, inhibe la liberación de GH y podría desempeñar alguna función en la disminución de la secreción de GH durante algunos tipos de estrés en la rata⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. Este efecto es fundamentalmente debido a la modulación de las neuronas productoras de GHRH y SS por CRH^(78,95). Sin embargo, los efectos de CRH sobre la secreción de GH en humanos es menos clara, ya que algunos autores han comunicado efectos inhibitorios⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾, mientras que otros no advierten efecto alguno o plantean un posible efecto estimulador^(99,100).

En determinadas situaciones patológicas, la hormona hipotalámica estimulante de la mTSH (TRH) estimula la liberación de GH en humanos^(101,102). En la rata de laboratorio, la TRH estimula la liberación de GH *in vitro* e *in vivo* en hipófisis liberadas del control hipotalámico o durante el desarrollo fetal y neonatal^(45,103,104). Estos estudios sugieren un efecto directo estimulante de TRH en las células somatotropas, mediante la expresión del receptor de TRH⁽¹⁰⁵⁾. En el hipotálamo, la TRH puede actuar inhibiendo la secreción de GH a través de la modificación del sistema somatostatinérgico^(101,106). Naturalmente, existen incongruencias en la literatura científica en relación a los efectos de TRH sobre la secreción de GH *in vivo*,

que podría ser debido a la existencia de un tono de SS en el modelo experimental.

La galanina estimula la secreción de GH cuando se administra sistémicamente o intraventricularmente⁽¹⁰⁷⁾, incrementando la liberación de GHRH y potenciando los efectos de GHRH sobre la secreción de GH⁽¹⁰⁸⁾. *In vitro* la galanina estimula tanto la liberación de SS como de GHRH de forma dosis-dependiente. Este hecho sugiere un mecanismo dependiente de la dopamina⁽¹⁰⁸⁾. La galanina puede también afectar directamente a las neuronas de SS en el PeN, dado que ellas expresan los receptores de galanina⁽⁹⁰⁾. Los sistemas colinérgico⁽¹⁰⁹⁾, catecolaminérgico y GABA⁽¹¹⁰⁾ han sido propuestos como mediadores de los efectos de galanina sobre la secreción de GH.

En la rata, tanto los opioides como los opiáceos, como la morfina, estimulan la secreción de GH^(111,112). En humanos este efecto es menos evidente. Los opioides pueden estimular la GH a través de la liberación de GHRH. Además, existen conexiones anatómicas entre las terminales de neuronas que contienen β -endorfina y somatostatina en el hipotálamo de rata⁽¹¹³⁾.

El péptido vasoactivo intestinal (VIP) se encuentra tanto en la hipófisis como en el hipotálamo; con proyecciones a la eminencia media liberan este péptido en la circulación portal^(114,115). Cuando se inyecta intracerebroventricularmente, el péptido VIP estimula la secreción de GH en ratas, mientras que su administración sistémica carece de efecto^(116,117). No obstante, este péptido VIP puede estimular la secreción de GH de las hipófisis *in vitro*⁽¹¹⁷⁾, pero esto puede depender de la existencia de un tono inhibitorio ejercido por la SS⁽¹¹⁸⁾. En humanos, la inyección intraventricular de VIP carece de efectos en sujetos normales, pero estimula la secreción de GH en pacientes con acromegalia^(119,120). En cultivos de adenomas hipofisarios de pacientes con acromegalia, el péptido VIP estimula la liberación de GH⁽¹²⁰⁾, sugiriendo que este efecto puede ser debido a cambios en la respuesta de la hipófisis a este péptido.

Otro miembro de la familia cerebrointestinal implicado en el control de la secreción de GH es el PACAP. Aunque se produce en muchos tejidos y áreas del cerebro, la concentración más elevada de PACAP se encuentra en el hipotálamo. Una gran cantidad de fibras positivas para PACAP se encuentran en la eminencia media, sugiriendo que es liberado a la circulación portal. Los receptores para PACAP se encuentran en las células somatotropas de roedores y humanos. La activación de estos receptores incrementa la producción de AMPc y la liberación de Ca^{++} ⁽¹²¹⁾. Junto a ello, estimula la liberación y/o producción de GH en diferentes especies⁽¹²¹⁻¹²³⁾. Se ha sugerido que los péptidos PACAP y GHRH utilizan el mismo mecanismo de señalización intracelular en las células somatotropas⁽¹²³⁾, pero PACAP podría tener también una acción indirecta sobre otros tipos celulares hipofisarios⁽¹²⁴⁾ o en el hipotálamo mediante la modulación de la liberación serotoninérgica de GH⁽¹²⁵⁾.

Los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF-I e IGF-II) son péptidos mitogénicos que muestran un efecto

potente sobre el crecimiento y diferenciación celular durante los periodos prenatal y postnatal⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾. Los datos disponibles sobre la función de IGF-I en el control neuroendocrino de la secreción de GH son controvertidos, aunque la mayoría de ellos sugieren que tienen un efecto inhibitorio. Algunos autores sugieren que el IGF-I no modula la secreción de GH vía hipotálamo^(129,130), mientras que otros han demostrado un efecto inhibitorio⁽¹³¹⁻¹³⁴⁾ a través de la modulación de las neuronas de GHRH^(131,132,134) y SS^(132,134,135). Cuando se administra IGF-I intracerebroventricularmente se asemejan los efectos de retrocontrol negativos de GH, mientras que la inmunoneutralización de IGF-I hipotalámico bloque el retrocontrol de GH⁽¹³²⁾. Además, el incremento circulante de GH estimula la producción de IGF-I en el hipotálamo⁽¹³⁶⁾. Por consiguiente, el IGF-I producido centralmente parece estar involucrado en el retrocontrol negativo de la secreción de GH⁽¹³²⁻¹³⁵⁾, pudiendo ser mediado, al menos en parte, vía GH, induciendo la producción de IGF-I hipotalámico y la subsiguiente modulación de SS y GHRH⁽¹³⁵⁾. No obstante, aunque el receptor de IGF-I se expresa en el hipotálamo⁽¹³⁷⁾, aún debe demostrarse si se expresa en neuronas productoras de GHRH o SS de los animales postnatales.

El aislamiento de una nueva hormona, la ghrelina, se comunicó en 1999⁽¹³⁸⁾. Este péptido se produce fundamentalmente en las células oxínticas del estómago, pero también en el cerebro⁽¹³⁸⁾. Las neuronas inmunorreactivas de ghrelina se localizan en un grupo de neuronas adyacentes al tercer ventrículo entre los núcleos hipotalámicos dorsal, ventral, paraventricular y arcuato⁽¹³⁹⁾. Estas neuronas envían señales eferentes a circuitos hipotalámicos específicos, incluyendo los que producen NPY, AGRP, POMC, y CRH. En el hipotálamo, la ghrelina se une preferentemente a las terminales presinápticas de las neuronas de NPY y estimula la actividad electrofisiológica de las neuronas de NPY del núcleo arcuato, asemejando el efecto de NPY en el PVN⁽¹³⁹⁾. En consecuencia, se ha propuesto que la ghrelina producida localmente puede estimular la liberación de péptidos orexígenos y neurotransmisores, generando un circuito regulador nuevo capaz de controlar la homeostasis energética⁽¹³⁹⁾. La función de estas neuronas en el control de la secreción de GH aún debe determinarse.

Tanto las neuronas productoras de SS como de GHRH se modulan por neurotransmisores clásicos, producidos localmente en el hipotálamo y vías aferentes de diferentes estructuras cerebrales.

Los neurotransmisores monoamina incluyen: catecolamina (CA), dopamina (DE), norepinefrina (NE), epinefrina (E), histamina e indolaminas (5-HT). Todos ellos pueden encontrarse en el SNC⁽¹⁴⁰⁾. El hipotálamo, incluyendo el núcleo arcuato y la eminencia media, es una fuente de importancia de la enzima sintetizadora de acetilcolina. La histamina también se produce en el hipotálamo, muy específicamente en el núcleo arcuato, dorsomedial y ventromedial. Por tanto, la secreción de GH puede modificarse a través de estímulos procedentes de

estructuras cerebrales superiores que modulan la actividad neuronal de SS y GHRH.

RETROCONTROL POR FACTORES PERIFÉRICOS

La hormona de crecimiento, por sí misma, posee una acción de retrocontrol negativa en el hipotálamo, estimulando la síntesis de SS e inhibiendo la de GHRH(244). Las neuronas de SS en el PeN expresan el receptor de la GH, lo que sugiere una acción directa sobre el sistema de neuropéptidos^(88,141). Por el contrario, las neuronas de GHRH no parecen expresar este receptor^(88,90). El efecto de retrocontrol negativo sobre el sistema de neuropéptidos es debido, al menos en parte, vía modulación de las neuronas de NPY en el núcleo arcuato^(88,90,91). Dado que NPY está íntimamente involucrado en el control metabólico, constituye, posiblemente, un vínculo entre el control del crecimiento y el metabolismo. Otros factores circulantes involucrados en el crecimiento y metabolismo, como IGF-I, leptina, ghrelina, ácidos grasos libres e insulina, también modulan la secreción de GH en el hipotálamo.

El IGF-I ejerce un efecto de retrocontrol negativo sobre la secreción de GH, ya mediante acciones directas en la hipófisis, ya indirectas en el hipotálamo, a través de la estimulación de SS y/o inhibición de la liberación de GHRH. Como se analizó anteriormente, el IGF-I producido en el hipotálamo está fundamentalmente involucrado en la secreción de GH. Además, los niveles circulantes de IGF-I pueden también desempeñar una función relevante en este proceso, dado que este factor de crecimiento se transporta a las células del hipotálamo⁽¹⁴²⁾ y su captación es modulada por el *status* hormonal⁽¹⁴³⁾. El efecto inhibitorio agudo del rhIGF-I sobre la respuesta de GH a GHRH podría ocurrir en el hipotálamo, posiblemente por incremento de la liberación de SS. Este efecto podría inhibirse por arginina⁽¹⁴⁴⁾.

La ghrelina, cuando se inyecta de forma intravenosa, induce la liberación de GH, sugiriendo que la ghrelina circulante puede estar involucrada en el control del eje de GH. La ghrelina estimula de forma potente la liberación de GH en el ser humano, de un modo dosis-dependiente, siendo incluso más potente que GHRH⁽¹⁴⁵⁾, siendo mediado este efecto por el receptor GHS⁽¹⁴⁶⁾. Es posible que algunos de los efectos de la ghrelina sobre la secreción de GH, ya circulantes, ya producidos localmente en el hipotálamo, sean mediados por neuronas de NPY. En efecto, tras administración intracerebroventricular de ghrelina, la proteína Fos, un marcador de la activación neuronal, se encuentra en neuronas de NPY y AGRP, aumentando la expresión génica de NPY⁽¹⁴⁷⁾. Estas neuronas expresan GHS-R y se considera se encuentran involucradas en la modulación de las neuronas de GHRH en el núcleo arcuato. El ARNm de GHS-R se expresa, aproximadamente, en el 94% de las neuronas que expresan NPY y, solamente, en el 20-25% de las neuronas de GHRH⁽⁹²⁾. No obstante, esto indica que la ghrelina puede tener un efecto directo sobre las neuronas de GHRH, además de modular las neuronas de SS, de las que, aproxi-

madamente el 30%, también expresan este receptor⁽⁹²⁾. La ghrelina también estimula la liberación de GH, en parte, directamente en la hipófisis^(148,149) mediante activación de la producción y acumulación de AMPc, el cual representa un efecto aditivo a los efectos de GHRH. Este incremento intracelular de las concentraciones de Ca⁺⁺ aumenta la liberación de GH, siendo dicha liberación bloqueada por SS^(148,149). Por tanto, la ghrelina puede interactuar con los mecanismos intracelulares empleados por GHRH y SS para regular la liberación de GH desde las células somatotropas. La hipófisis produce ghrelina por sí misma. Esta producción se eleva por GHRH, aumentando la respuesta de GH a GHRH⁽¹⁵⁰⁾. Por consiguiente, el efecto de la ghrelina sobre la secreción de GH afecta fundamentalmente a mecanismos hipotalámicos e hipofisarios, siendo este péptido producido localmente o procedente de la circulación.

Aunque existen evidencias que sugieren que la leptina puede tener un efecto directo sobre la liberación de GH en la hipófisis⁽¹⁵¹⁾, la mayoría de los datos indican un mecanismo hipotalámico. La administración intracerebroventricular de un antisero de leptina disminuye la secreción espontánea de GH. La leptina parece inhibir la disminución en la secreción de GH inducida por el ayuno a través del bloqueo del efecto inhibitorio de NPY sobre este eje⁽¹⁵²⁾. La leptina también acentúa la respuesta de GH a GHRH, lo que sugiere una posible inhibición de la liberación de SS hipotalámica⁽¹⁵³⁾. Además, la leptina administrada intracerebroventricularmente incrementa los niveles de ARNm de GHRH y disminuye los niveles de ARNm de SS en el hipotálamo⁽¹⁵⁴⁾. La leptina tiene alta afinidad para atravesar la barrera hematoencefálica, así como otras áreas del cerebro⁽¹⁵⁵⁾.

Es bien conocido que el tratamiento crónico con glucocorticoides presenta un efecto inhibitorio sobre el crecimiento sistémico. Los glucocorticoides actúan a varios niveles, incluyendo: hipófisis, hipotálamo y órganos periféricos que modulan la síntesis, secreción y acción de. *In vitro*, los glucocorticoides incrementan la respuesta de las células somatotropas a GHRH y disminuyen su respuesta a SS⁽¹⁵⁶⁾. En la hipófisis de rata, los glucocorticoides también modulan la producción de GH a nivel transcripcional, con efectos tanto positivos como negativos sobre la expresión de GH, dependiendo de la combinación con otras hormonas y el tiempo de exposición⁽¹⁵⁷⁾. Señaris *et al.*⁽¹⁵⁸⁾ mostraron que el tratamiento crónico con dexametasona en la rata disminuye los niveles de ARNm de SS en el PeN y los niveles de ARNm de GHRH en el núcleo arcuato, con una disminución de los niveles de ARNm en ambas áreas anatómicas; sin embargo, en ratas hipofisectomizadas, la dexametasona no tiene ningún efecto sobre los niveles de ARNm de SS, aunque disminuye los niveles de ARNm de GHRH. Estos resultados sugieren que el efecto de la dexametasona sobre las neuronas de GHRH es mediado directamente en el hipotálamo, mientras que la GH es responsable de mediar los efectos de dexametasona sobre la producción de ARNm de SS.

Los estados de hipo e hipertiroidismo dan lugar a una reducción de la secreción de GH^(159,160). Dado que las hormonas tiroideas estimulan la producción de GH directamente en la hipófisis⁽¹⁶¹⁾, esto podría explicar la disminución en la secreción de GH en pacientes con hipotiroidismo. Además, la respuesta de las células somatotropas a GHRH puede ser modulada por las hormonas tiroideas, posiblemente a través de la disminución de la expresión del receptor de GHRH⁽¹⁶²⁾. La disminución en la secreción de GH en situaciones de hipertiroidismo podría ser mediada en el hipotálamo, bien a través de la producción de IGF-I, bien a través de la actividad de SS^(163,164). En la célula somatotropa, la hormona tiroidea y los retinoides estimulan la transcripción del gen de GH, probablemente a través del factor de transcripción hipofisario Pit-1⁽¹⁵⁷⁾.

Los cambios en los niveles circulantes de esteroides sexuales modulan la síntesis, contenido y secreción de GH desde la hipófisis anterior^(2,3,22,23), debido a una acción directa de los esteroides gonadales sobre la célula somatotropa vía modulación de los neuropéptidos hipotalámicos que controlan la secreción de GH. En el animal macho adulto, el efecto estimulante de la testosterona sobre los niveles de ARNm de SS es mediado a través del receptor de andrógenos -AR-⁽¹⁶⁵⁾. Este efecto es probablemente directo ya que estas neuronas expresan dicho receptor, siendo escasas las que expresan el receptor de estrógenos⁽¹⁶⁶⁾. Por el contrario, el efecto estimulante de la testosterona sobre los niveles de ARNm de GHRH es mediado a través del receptor de estrógenos (ER)⁽¹⁶⁷⁾, expresando estas neuronas ER α ⁽¹⁶⁸⁾, pero no receptores de andrógenos⁽¹⁶⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Heatherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec.* 1940; 78: 149-52.
- Reichlin S. Growth hormone content of pituitaries from rats with hypothalamic lesions. *Endocrinology.* 1961; 69: 225-30.
- Frohman LA, Bernardis LL. Growth hormone and insulin levels in weanling rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Endocrinology.* 1968; 82: 1125-32.
- Frohman LA, Nernardis LL, Kant KJ. Hypothalamic stimulation of growth hormone secretion. *Science.* 1968; 162: 580-2.
- Quabbe HJ, Schilling E, Helge H. Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1966; 26: 1173-7.
- Jansson JO, Carlsson L, Ekberg S, Isgaard J, Carlsson B, Billig H, et al. Pulsatile growth hormone secretory pattern: autotfeedback regulation and effects on growth factors. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1990; 367: 98-102.
- Plotsky PM, Vale W. Patterns of growth hormone-releasing factor and somatostatin secretion into the hypophysial-portal circulation of the rat. *Science.* 1985; 230: 461-3.
- Martin JB, Renaud LP, Brazeau P, Jr. Pulsatile growth hormone secretion: suppression by hypothalamic ventromedial lesions and by long-acting somatostatin. *Science.* 1974; 186: 538-40.
- Winer LM, Shaw MA, Baumann G. Basal plasma growth hormone levels in man: new evidence for rhythmicity of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 1678-86.
- Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 51-8.
- Tannenbaum GS, Martin JB. Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology.* 1976; 98: 562-70.
- Jansson JO, Eden S, Isaksson O. Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion. *Endocr Rev.* 1985; 6: 128-50.
- Argente J, Chowen JA, Zeitler P, Clifton DK, Steiner RA. Sexual dimorphism of growth hormone-releasing hormone and somatostatin gene expression in the hypothalamus of the rat during development. *Endocrinology.* 1991; 128: 2369-75.
- Chowen-Breed JA, Steiner RA, Clifton DK. Sexual dimorphism and testosterone-dependent regulation of somatostatin gene expression in the periventricular nucleus of the rat brain. *Endocrinology.* 1989; 125: 357-62.
- Zeitler P, Argente J, Chowen-Breed JA, Clifton DK, Steiner RA. Growth hormone-releasing hormone messenger ribonucleic acid in the hypothalamus of the adult male rat is increased by testosterone. *Endocrinology.* 1990; 127: 1362-8.
- Gluckman PD, Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrine regulation and function of growth hormone and prolactin in the mammalian fetus. *Endocr Rev.* 1981; 2: 363-95.
- Kaplan SL, Grumbach MM, Shepard TH. The ontogenesis of human fetal hormones. I. Growth hormone and insulin. *J Clin Invest.* 1972; 51: 3080-93.
- Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972; 35: 665-70.
- Martha PM, Jr., Gorman KM, Blizzard RM, Rogol AD, Veldhuis JD. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74(2): 336-44.
- Martha PM, Jr., Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69: 563-70.
- Illig R, Stahl M, Henrichs I, Hecker A. Growth hormone release during slow-wave sleep. Comparison with insulin and arginine provocation in children with small stature. *Helv Paediatr Acta.* 1971; 26: 655-72.
- Holl RW, Hartman ML, Veldhuis JD, Taylor WM, Thorner MO. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 854-61.
- Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A, Van Onderbergen A, Thorner MO, Copinschi G. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 1441-50.

24. Radomski MW, Buguet A, Doua F, Bogui P, Tapie P. Relationship of plasma growth hormone to slow-wave sleep in African sleeping sickness. *Neuroendocrinology*. 1996; 63(4): 393-6.
25. Merchenthaler I, Vigh S, Schally AV, Petrusz P. Immunocytochemical localization of growth hormone-releasing factor in the rat hypothalamus. *Endocrinology*. 1984; 114: 1082-5.
26. Merchenthaler I, Setalo G, Csontos C, Petrusz P, Flerko B, Negro-Vilar A. Combined retrograde tracing and immunocytochemical identification of luteinizing hormone-releasing hormone- and somatostatin-containing neurons projecting to the median eminence of the rat. *Endocrinology*. 1989; 125: 2812-21.
27. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973; 179(68): 77-9.
28. Pradayrol L, Jornvall H, Mutt V, Ribet A. N-terminally extended somatostatin: the primary structure of somatostatin-28. *FEBS Lett*. 1980; 109: 55-8.
29. Esch F, Bohlen P, Ling N, Benoit R, Brazeau P, Guillemin R. Primary structure of ovine hypothalamic somatostatin-28 and somatostatin-25. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77: 6827-31.
30. Schally AV, Chang RC, Huang WY, Coy DH, Kastin AJ, Redding TW. Isolation, structure, biological characterization, and synthesis of beta-[Tyr⁹]melanotropin-(9-18) decapeptide from pig hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77: 3947-51.
31. Zingg HH, Patel YC. Biosynthesis of immunoreactive somatostatin by hypothalamic neurons in culture. *J Clin Invest*. 1982; 70: 1101-9.
32. Krulich L, Dhariwal AP, McCann SM. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology*. 1968; 83: 783-90.
33. Steiner RA, Stewart JK, Barber J, Koerker D, Goodner CJ, Brown A, et al. Somatostatin: a physiological role in the regulation of growth hormone secretion in the adolescent male baboon. *Endocrinology*. 1978; 102: 1587-94.
34. Tannenbaum GS, Epelbaum J, Colle E, Brazeau P, Martin JB. Antiserum to somatostatin reverses starvation-induced inhibition of growth hormone but not insulin secretion. *Endocrinology*. 1978; 102: 1909-14.
35. Kewley CF, Millar RP, Berman MC, Schally AV. Depolarization- and ionophore-induced release of octacosyl somatostatin from stalk median eminence synaptosomes. *Science*. 1981; 213: 913-5.
36. Millar RP, Sheward WJ, Wegener I, Fink G. Somatostatin-28 is an hormonally active peptide secreted into hypophysial portal vessel blood. *Brain Res*. 1983; 260: 334-7.
37. Jacovidou N, Patel YC. Antiserum to somatostatin-28 augments growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology*. 1987; 121: 782-5.
38. Meyers CA, Murphy WA, Redding TW, Coy DH, Schally AV. Synthesis and biological actions of prosomatostatin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77: 6171-4.
39. Srikant CB, Patel YC. Receptor binding of somatostatin-28 is tissue specific. *Nature*. 1981; 294: 259-60.
40. Patel YC, Wheatley T. In vivo and in vitro plasma disappearance and metabolism of somatostatin-28 and somatostatin-14 in the rat. *Endocrinology*. 1983; 112: 220-5.
41. Patel YC, editor. *Somatostatin*. Philadelphia: Lippincott; 1990.
42. Ishikawa K, Taniguchi Y, Kurosumi K, Suzuki M, Shinoda M. Immunohistochemical identification of somatostatin-containing neurons projecting to the median eminence of the rat. *Endocrinology*. 1987; 121: 94-7.
43. Willoughby JO, Martin JB. Pulsatile growth hormone secretion: inhibitory role of medial preoptic area. *Brain Res*. 1978; 148: 240-4.
44. Bertherat J, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J. Neuroendocrine regulation of growth hormone. *Eur J Endocrinol*. 1995; 132: 12-24.
45. Bluet-Pajot MT, Durand D, Drouva SV, Mounier F, Pressac M, Kordon C. Further evidence that thyrotropin-releasing hormone participate in the regulation of growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology*. 1986; 44: 70-5.
46. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest*. 1997; 20: 348-67.
47. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy. *Front Horm Res*. 2004; 32: 235-52.
48. Ren SG, Taylor J, Dong J, Yu R, Culler MD, Melmed S. Functional association of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in inhibiting human growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4239-45.
49. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science*. 1982; 218: 585-7.
50. Rivier J, Spiess J, Thorner M, Vale W. Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumour. *Nature*. 1982; 300: 276-8.
51. Spiess J, Rivier J, Vale W. Characterization of rat hypothalamic growth hormone-releasing factor. *Nature*. 1983; 303: 532-5.
52. Bohlen P, Wehrenberg WB, Esch F, Ling N, Brazeau P, Guillemin R. Rat hypothalamic growth hormone-releasing factor: isolation, sequence analysis and total synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 125: 1005-12.
53. Campbell RM, Lee Y, Rivier J, Heimer EP, Felix AM, Mowles TF. GRF analogs and fragments: correlation between receptor binding, activity and structure. *Peptides*. 1991; 12: 569-74.
54. Sherwood NM, Krueckl SL, McRory JE. The origin and function of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)/glucagon superfamily. *Endocr Rev*. 2000; 21:619-70.
55. Mayo KE, Cerelli GM, Rosenfeld MG, Evans RM. Characterization of cDNA and genomic clones encoding the precursor to rat hypothalamic growth hormone-releasing factor. *Nature*. 1985; 314: 464-7.
56. Pezzolo A, Gimelli G, Sposito M, Giussani U, Rossi E, Zufardi O. Definitive assignment of the growth hormone-releasing factor gene to 20q11.2. *Hum Genet*. 1994; 93: 213-4.
57. Bloch B, Gaillard RC, Brazeau P, Lin HD, Ling N. Topographical and ontogenetic study of the neurons producing growth hormone-releasing factor in human hypothalamus. *Regul Pept*. 1984; 8: 21-31.

58. Sawchenko PE, Swanson LW, Rivier J, Vale WW. The distribution of growth-hormone-releasing factor (GRF) immunoreactivity in the central nervous system of the rat: an immunohistochemical study using antisera directed against rat hypothalamic GRF. *J Comp Neurol*. 1985; 237: 100-15.
59. Bloch B, Brazeau P, Ling N, Bohlen P, Esch F, Wehrenberg WB, et al. Immunohistochemical detection of growth hormone-releasing factor in brain. *Nature*. 1983; 301: 607-8.
60. Ciofi P, Croix D, Tramu G. Colocalization of GHRF and NPY immunoreactivities in neurons of the infundibular area of the human brain. *Neuroendocrinology*. 1988; 47: 469-72.
61. Ciofi P, Croix D, Tramu G. Coexistence of hGHRF and NPY immunoreactivities in neurons of the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*. 1987; 45: 425-8.
62. Everitt BJ, Meister B, Hokfelt T, Melander T, Terenius L, Rokaeus A, et al. The hypothalamic arcuate nucleus-median eminence complex: immunohistochemistry of transmitters, peptides and DARPP-32 with special reference to coexistence in dopamine neurons. *Brain Res*. 1986; 396: 97-155.
63. Meister B, Ceccatelli S, Hokfelt T, Anden NE, Anden M, Theodorsson E. Neurotransmitters, neuropeptides and binding sites in the rat mediobasal hypothalamus: effects of monosodium glutamate (MSG) lesions. *Exp Brain Res*. 1989; 76: 343-68.
64. Hohmann JG, Clifton DK, Steiner RA. Galanin: analysis of its coexpression in gonadotropin-releasing hormone and growth hormone-releasing hormone neurons. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 863: 221-35.
65. Meister B, Hulting AL. Influence of coexisting hypothalamic messengers on growth hormone secretion from rat anterior pituitary cells in vitro. *Neuroendocrinology*. 1987; 46: 387-94.
66. Billestrup N, Swanson LW, Vale W. Growth hormone-releasing factor stimulates proliferation of somatotrophs in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83: 6854-7.
67. Barinaga M, Yamamoto G, Rivier C, Vale W, Evans R, Rosenfeld MG. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature*. 1983; 306: 84-5.
68. Mayo KE, Miller T, DeAlmeida V, Godfrey P, Zheng J, Cunha SR. Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. *Recent Prog Horm Res*. 2000;55: 237-66; discussion 266-7.
69. Mayo KE, Godfrey PA, Suhr ST, Kulik DJ, Rahal JO. Growth hormone-releasing hormone: synthesis and signaling. *Recent Prog Horm Res*. 1995; 50: 35-73.
70. Wehrenberg WB, Brazeau P, Luben R, Bohlen P, Guillemin R. Inhibition of the pulsatile secretion of growth hormone by monoclonal antibodies to the hypothalamic growth hormone releasing factor (GRF). *Endocrinology*. 1982; 111: 2147-8.
71. Stachura ME. Influence of synthetic somatostatin upon growth hormone release from perfused rat pituitaries. *Endocrinology*. 1976; 99: 678-83.
72. Horvath S, Palkovits M. Synaptic interconnections among growth hormone-releasing hormone (GHRH)-containing neurons in the arcuate nucleus of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology*. 1988; 48: 471-6.
73. Alonso G, Tapia-Arancibia L, Assenmacher I. Electron microscopic immunocytochemical study of somatostatin neurons in the periventricular nucleus of the rat hypothalamus with special reference to their relationships with homologous neuronal processes. *Neuroscience*. 1985; 16: 297-306.
74. Epelbaum J, Tapia-Arancibia L, Alonso G, Astier H, Kordon C. The anterior periventricular hypothalamus is the site of somatostatin inhibition of its own release: an in vitro and immunocytochemical study. *Neuroendocrinology*. 1986; 44: 255-9.
75. Csaba Z, Simon A, Helboe L, Epelbaum J, Dournaud P. Targeting sst2A receptor-expressing cells in the rat hypothalamus through in vivo agonist stimulation: neuroanatomical evidence for a major role of this subtype in mediating somatostatin functions. *Endocrinology*. 2003; 144: 1564-73.
76. Willoughby JO, Brogan M, Kapoor R. Hypothalamic interconnections of somatostatin and growth hormone releasing factor neurons. *Neuroendocrinology* 1989; 50(5): 584-91.
77. Tannenbaum GS, Zhang WH, Lapointe M, Zeitler P, Beaudet A. Growth hormone-releasing hormone neurons in the arcuate nucleus express both Sst1 and Sst2 somatostatin receptor genes. *Endocrinology*. 1998; 139: 1450-3.
78. Mitsugi N, Arita J, Kimura F. Effects of intracerebroventricular administration of growth hormone-releasing factor and corticotropin-releasing factor on somatostatin secretion into rat hypophysial portal blood. *Neuroendocrinology*. 1990; 51: 93-6.
79. Murakami Y, Kato Y, Kabayama Y, Inoue T, Koshiyama H, Imura H. Involvement of hypothalamic growth hormone (GH)-releasing factor in GH secretion induced by intracerebroventricular injection of somatostatin in rats. *Endocrinology*. 1987; 120: 311-6.
80. Lumpkin MD, Negro-Vilar A, McCann SM. Paradoxical elevation of growth hormone by intraventricular somatostatin: possible ultrashort-loop feedback. *Science*. 1981; 211(4486): 1072-4.
81. Brazeau P, Ling N, Esch F, Bohlen P, Mougin C, Guillemin R. Somatocrinin (growth hormone releasing factor) in vitro bioactivity; Ca⁺⁺ involvement, cAMP mediated action and additivity of effect with PGE₂. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982; 109: 588-94.
82. Allen YS, Adrian TE, Allen JM, Tatemoto K, Crow TJ, Bloom SR, et al. Neuropeptide Y distribution in the rat brain. *Science*. 1983; 22: 877-9.
83. White JD. Neuropeptide Y: a central regulator of energy homeostasis. *Regul Pept*. 1993; 49: 93-107.
84. McDonald JK, Lumpkin MD, Samson WK, McCann SM. Neuropeptide Y affects secretion of luteinizing hormone and growth hormone in ovariectomized rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 561-4.
85. Rettori V, Milenkovic L, Aguila MC, McCann SM. Physiologically significant effect of neuropeptide Y to suppress growth hormone release by stimulating somatostatin discharge. *Endocrinology*. 1990; 12: 2296-301.
86. Korbonits M, Little JA, Forsling ML, Tringali G, Costa A, Navarra P, et al. The effect of growth hormone secretagogues and neuropeptide Y on hypothalamic hormone release from acute rat hypothalamic explants. *J Neuroendocrinol*. 1999; 11: 521-8.

87. Hisano S, Tsuruo Y, Kagotani Y, Daikoku S, Chihara K. Immunohistochemical evidence for synaptic connections between neuropeptide Y-containing axons and periventricular somatostatin neurons in the anterior hypothalamus in rats. *Brain Res.* 1990; 520: 170-7.
88. Minami S, Kamegai J, Sugihara H, Suzuki N, Wakabayashi I. Growth hormone inhibits its own secretion by acting on the hypothalamus through its receptors on neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus and somatostatin neurons in the periventricular nucleus. *Endocr J.* 1998; 45 Suppl:S19-26.
89. Carro E, Seoane LM, Senaris R, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C. Interaction between leptin and neuropeptide Y on in vivo growth hormone secretion. *Neuroendocrinology.* 1998; 68: 187-91.
90. Chan YY, Steiner RA, Clifton DK. Regulation of hypothalamic neuropeptide-Y neurons by growth hormone in the rat. *Endocrinology.* 1996; 137: 1319-25.
91. Kamegai J, Minami S, Sugihara H, Hasegawa O, Higuchi H, Wakabayashi I. Growth hormone receptor gene is expressed in neuropeptide Y neurons in hypothalamic arcuate nucleus of rats. *Endocrinology.* 1996; 137: 2109-12.
92. Willesen MG, Kristensen P, Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology.* 1999; 70: 306-16.
93. Katakami H, Arimura A, Frohman LA. Involvement of hypothalamic somatostatin in the suppression of growth hormone secretion by central corticotropin-releasing factor in conscious male rats. *Neuroendocrinology.* 1985; 4: 390-3.
94. Ono N, Lumpkin MD, Samson WK, McDonald JK, McCann SM. Intrahypothalamic action of corticotropin-releasing factor (CRF) to inhibit growth hormone and LH release in the rat. *Life Sci.* 1984; 35: 1117-23.
95. Mounier F, Pellegrini E, Kordon C, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Continuous intracerebroventricular administration of a corticotropin releasing hormone antagonist amplifies spontaneous growth hormone pulses in the rat. *J Endocrinol.* 1997; 152: 431-6.
96. Barbarino A, Corsello SM, Della Casa S, Tofani A, Sciuto R, Rota CA, et al. Corticotropin-releasing hormone inhibition of growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone release in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 1368-74.
97. Ghizzoni L, Vottero A, Street ME, Bernasconi S. Dose-dependent inhibition of growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH release by corticotropin-releasing hormone in prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1397-400.
98. Raza J, Massoud AF, Hindmarsh PC, Robinson IC, Brook CG. Direct effects of corticotropin-releasing hormone on stimulated growth hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48: 217-22.
99. Rolla M, Andreoni A, Bellitti D, Ferdeghini M, Ghigo E, Muller EE. Corticotropin-releasing hormone does not inhibit growth hormone-releasing hormone-induced release of growth hormone in control subjects but is effective in patients with eating disorders. *J Endocrinol.* 1994; 140: 327-32.
100. Delitala G, Tomasi P, Viridis R. Prolactin, growth hormone and thyrotropin-thyroid hormone secretion during stress states in man. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1987; 1: 391-414.
101. Harvey S. Thyrotropin-releasing hormone: a growth hormone-releasing factor. *J Endocrinol.* 1990; 125: 345-58.
102. Kaltsas T, Pontikides N, Krassas GE, Seferiadis K, Lolis D, Messinis IE. Growth hormone response to thyrotropin releasing hormone in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2704-8.
103. Andries M, Deneff C. Gonadotropin-releasing hormone influences the release of prolactin and growth hormone from intact rat pituitary in vitro during a limited period in neonatal life. *Peptides.* 1995; 16: 527-32.
104. Welsh JB, Cuttler L, Szabo M. Ontogeny of the in vitro growth hormone stimulatory effect of thyrotropin-releasing hormone in the rat. *Endocrinology.* 1986; 119: 2368-75.
105. Konaka S, Yamada M, Satoh T, Ozawa H, Watanabe E, Takata K, et al. Expression of thyrotropin-releasing hormone (TRH) receptor mRNA in somatotrophs in the rat anterior pituitary. *Endocrinology.* 1997; 138: 827-30.
106. Panerai AE, Gil-Ad I, Cocchi D, Locatelli V, Rossi GL, Muller EE. Thyrotropin releasing hormone-induced growth hormone and prolactin release: physiological studies in intact rats and in hypophysectomized rats bearing an ectopic pituitary gland. *J Endocrinol.* 1977; 72: 301-11.
107. Bedecs K, Berthold M, Bartfai T. Galanin-10 years with a neuroendocrine peptide. *Int J Biochem Cell Biol.* 1995; 27: 337-49.
108. Aguila MC, Marubayashi U, McCann SM. The effect of galanin on growth hormone-releasing factor and somatostatin release from median eminence fragments in vitro. *Neuroendocrinology.* 1992; 56: 889-94.
109. Chatterjee VK, Ball JA, Davis TM, Proby C, Burrin JM, Bloom SR. The effect of cholinergic blockade on the growth hormone response to galanin in humans. *Metabolism.* 1988; 37: 1089-91.
110. Murakami Y, Kato Y, Shimatsu A, Koshiyama H, Hattori N, Yanaihara N, et al. Possible mechanisms involved in growth hormone secretion induced by galanin in the rat. *Endocrinology.* 1989; 124: 1224-9.
111. Bruni JF, Van Vugt D, Marshall S, Meites J. Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and growth hormone. *Life Sci.* 1977; 21: 461-6.
112. Cocchi D, Santagostino A, Gil-Ad I, Ferri S, Muller EE. Leu-enkephalin-stimulated growth hormone and prolactin release in the rat: comparison with the effect of morphine. *Life Sci.* 1977; 20: 2041-5.
113. Fodor M, Csaba Z, Epelbaum J, Vaudry H, Jegou S. Interrelations between hypothalamic somatostatin and proopiomelanocortin neurons. *J Neuroendocrinol.* 1998; 10: 75-8.
114. Said SI, Porter JC. Vasoactive intestinal polypeptide: release into hypophyseal portal blood. *Life Sci.* 1979; 24: 227-30.
115. Arnaout MA, Garthwaite TL, Martinson DR, Hagen TC. Vasoactive intestinal polypeptide is synthesized in anterior pituitary tissue. *Endocrinology.* 1986; 119: 2052-7.
116. Muller EE. Neural control of somatotrophic function. *Physiol Rev.* 1987; 67: 962-1053.

117. Bluet-Pajot MT, Mounier F, Leonard JF, Kordon C, Durand D. Vasoactive intestinal peptide induces a transient release of growth hormone in the rat. *Peptides*. 1987; 8: 35-8.
118. Enjalbert A, Epelbaum J, Arancibia S, Tapia-Arancibia L, Bluet-Pajot MT, Kordon C. Reciprocal interactions of somatostatin with thyrotropin-releasing hormone and vasoactive intestinal peptide on prolactin and growth hormone secretion in vitro. *Endocrinology*. 1982; 111: 42-7.
119. Kato Y, Shimatsu A, Matsushita N, Ohta H, Imura H. Role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in regulating the pituitary function in man. *Peptides*. 1984; 5: 389-94.
120. Chihara K, Kaji H, Minamitani N, Kodama H, Kita T, Goto B, et al. Stimulation of growth hormone by vasoactive intestinal polypeptide in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 58: 81-6.
121. Rawlings SR, Hezareh M. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and PACAP/vasoactive intestinal polypeptide receptors: actions on the anterior pituitary gland. *Endocr Rev*. 1996; 17: 4-29.
122. Velkeniers B, Zheng L, Kazemzadeh M, Robberecht P, Vanhaelst L, Hooghe-Peters EL. Effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 38 on growth hormone and prolactin expression. *J Endocrinol*. 1994; 143: 1-11.
123. Goth MI, Lyons CE, Canny BJ, Thorner MO. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, growth hormone (GH)-releasing peptide and GH-releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. *Endocrinology*. 1992; 130: 939-44.
124. Hart GR, Gowing H, Burrin JM. Effects of a novel hypothalamic peptide, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, on pituitary hormone release in rats. *J Endocrinol*. 1992; 134: 33-41.
125. Yamauchi K, Murakami Y, Koshimura K, Nishiki M, Tanaka J, Kato Y. Involvement of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in growth hormone secretion induced by serotonergic mechanisms in the rat. *Endocrinology*. 1996; 137: 1693-7.
126. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*. 1995; 16: 3-34.
127. D'Ercole AJ, Underwood LE. Ontogeny of somatomedin during development in the mouse. Serum concentrations, molecular forms, binding proteins, and tissue receptors. *Dev Biol*. 1980; 79: 33-45.
128. Han VK, Lund PK, Lee DC, D'Ercole AJ. Expression of somatomedin/insulin-like growth factor messenger ribonucleic acids in the human fetus: identification, characterization, and tissue distribution. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66: 422-9.
129. Minami S, Suzuki N, Sugihara H, Tamura H, Emoto N, Wakabayashi I. Microinjection of rat GH but not human IGF-I into a defined area of the hypothalamus inhibits endogenous GH secretion in rats. *J Endocrinol*. 1997; 153: 283-90.
130. Fletcher TP, Thomas GB, Dunshea FR, Moore LG, Clarke IJ. IGF feedback effects on growth hormone secretion in ewes: evidence for action at the pituitary but not the hypothalamic level. *J Endocrinol*. 1995; 144: 323-31.
131. Uchiyama T, Kaji H, Abe H, Chihara K. Negative regulation of hypothalamic growth hormone-releasing factor messenger ribonucleic acid by growth hormone and insulin-like growth factor I. *Neuroendocrinology*. 1994; 59: 441-50.
132. Becker K, Stegenga S, Conway S. Role of insulin-like growth factor I in regulating growth hormone release and feedback in the male rat. *Neuroendocrinology*. 1995; 61: 573-83.
133. Aguila MC, Boggaram V, McCann SM. Insulin-like growth factor I modulates hypothalamic somatostatin through a growth hormone releasing factor increased somatostatin release and messenger ribonucleic acid levels. *Brain Res*. 1993; 625: 213-8.
134. Sato M, Frohman LA. Differential effects of central and peripheral administration of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor on hypothalamic GH-releasing hormone and somatostatin gene expression in GH-deficient dwarf rats. *Endocrinology*. 1993; 133: 793-9.
135. Pazos F, Sánchez-Franco F, Balsa J, López-Fernández J, Escalada J, Cacicedo L. Regulation of gonadal and somatotrophic axis by chronic intraventricular infusion of insulin-like growth factor 1 antibody at the initiation of puberty in male rats. *Neuroendocrinology*. 1999; 69: 408-16.
136. Frago LM, Paneda C, Dickson SL, Hewson AK, Argente J, Chowen JA. Growth hormone (GH) and GH-releasing peptide-6 increase brain insulin-like growth factor-I expression and activate intracellular signaling pathways involved in neuroprotection. *Endocrinology*. 2002; 143: 4113-22.
137. García-Segura LM, Rodríguez JR, Torres-Alemán I. Localization of the insulin-like growth factor I receptor in the cerebellum and hypothalamus of adult rats: an electron microscopic study. *J Neurocytol*. 1997; 26: 479-90.
138. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402: 656-60.
139. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*. 2003; 37: 649-61.
140. Harmar AJ. Neuropeptides. En: Flückiger E, Müller EE, Thorner MO, editores. *Transmitter molecules in the brain. Basic and clinical aspects of neuroscience*. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 17-26.
141. Burton KA, Kabigting EB, Clifton DK, Steiner RA. Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid distribution in the adult male rat brain and its colocalization in hypothalamic somatostatin neurons. *Endocrinology*. 1992; 131: 958-63.
142. Reinhardt RR, Bondy CA. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. *Endocrinology*. 1994; 135: 1753-61.
143. Fernández-Galaz MC, Torres-Alemán I, García-Segura LM. Endocrine-dependent accumulation of IGF-I by hypothalamic glia. *Neuroreport*. 1996; 8: 373-7.
144. Gianotti L, Maccario M, Lanfranco F, Ramunni J, Di Vito L, Grottoli S, et al. Arginine counteracts the inhibitory effect of recombinant human insulin-like growth factor I on the somatotroph responsiveness to growth hormone-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3604-8.
145. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4908-11.

146. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 4679-84.
147. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001; 409: 194-8.
148. Malagón MM, Luque RM, Ruiz-Guerrero E, Rodríguez-Pacheco F, García-Navarro S, Casanueva FF, et al. Intracellular signaling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes. *Endocrinology*. 2003; 144: 5372-80.
149. Yamazaki M, Nakamura K, Kobayashi H, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, et al. Regulational effect of ghrelin on growth hormone secretion from perfused rat anterior pituitary cells. *J Neuroendocrinol*. 2002; 14: 156-62.
150. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Tatsuguchi A, Sugihara H, et al. The role of pituitary ghrelin in growth hormone (GH) secretion: GH-releasing hormone-dependent regulation of pituitary ghrelin gene expression and peptide content. *Endocrinology*. 2004; 145: 3731-8.
151. Saleri R, Giustina A, Tamanini C, Valle D, Burattin A, Wehrenberg WB, et al. Leptin stimulates growth hormone secretion via a direct pituitary effect combined with a decreased somatostatin tone in a median eminence-pituitary perfusion study. *Neuroendocrinology*. 2004; 79: 221-8.
152. Vuagnat BA, Pierroz DD, Lalaoui M, Englaro P, Pralong FP, Blum WF, et al. Evidence for a leptin-neuropeptide Y axis for the regulation of growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology*. 1998; 67: 291-300.
153. Tannenbaum GS, Gurd W, Lapointe M. Leptin is a potent stimulator of spontaneous pulsatile growth hormone (GH) secretion and the GH response to GH-releasing hormone. *Endocrinology*. 1998; 139: 3871-5.
154. Carro E, Senaris RM, Seoane LM, Frohman LA, Arimura A, Casanueva FF, et al. Role of growth hormone (GH)-releasing hormone and somatostatin on leptin-induced GH secretion. *Neuroendocrinology*. 1999; 69: 3-10.
155. Zlokovic BV, Jovanovic S, Miao W, Samara S, Verma S, Farrell CL. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology*. 2000; 141: 1434-41.
156. Wehrenberg WB, Janowski BA, Piering AW, Culler F, Jones KL. Glucocorticoids: potent inhibitors and stimulators of growth hormone secretion. *Endocrinology*. 1990; 126: 3200-3.
157. Iwasaki Y, Morishita M, Asai M, Onishi A, Yoshida M, Oiso Y, et al. Effects of hormones targeting nuclear receptors on transcriptional regulation of the growth hormone gene in the MtT/S rat somatotrope cell line. *Neuroendocrinology*. 2004; 79: 229-36.
158. Señaris RM, Lago F, Coya R, Pineda J, Dieguez C. Regulation of hypothalamic somatostatin, growth hormone-releasing hormone, and growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids. *Endocrinology*. 1996; 137: 5236-41.
159. Chernašek SD, Turner R. Attenuation of spontaneous, nocturnal growth hormone secretion in children with hypothyroidism and its correlation with plasma insulin-like growth factor I concentrations. *J Pediatr*. 1989; 114: 968-72.
160. Finkelstein JW, Boyar RM, Hellman L. Growth hormone secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974; 38: 634-7.
161. Giustina A, Wehrenberg WB. Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone secretion. *Eur J Endocrinol*. 1995; 133: 646-53.
162. Korytko AI, Cuttler L. Thyroid hormone and glucocorticoid regulation of pituitary growth hormone-releasing hormone receptor gene expression. *J Endocrinol*. 1997; 152: R13-7.
163. Binoux M, Faivre-Bauman A, Lassarre C, Barret A, Tixier-Vidal A. Triiodothyronine stimulates the production of insulin-like growth factor (IGF) by fetal hypothalamus cells cultured in serum-free medium. *Brain Res*. 1985; 353: 319-21.
164. Giustina A, Wehrenberg WB. Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone secretion. *Eur J Endocrinol*. 1995; 133: 646-53.
165. Argente J, Chowen-Breed JA, Steiner RA, Clifton DK. Somatostatin messenger RNA in hypothalamic neurons is increased by testosterone through activation of androgen receptors and not by aromatization to estradiol. *Neuroendocrinology*. 1990; 52: 342-9.
166. Herbison AE. Sexually dimorphic expression of androgen receptor immunoreactivity by somatostatin neurones in rat hypothalamic periventricular nucleus and bed nucleus of the stria terminalis. *J Neuroendocrinol*. 1995; 7: 543-53.
167. Zeitler P, Argente J, Chowen-Breed JA, Clifton DK, Steiner RA. Growth hormone-releasing hormone messenger ribonucleic acid in the hypothalamus of the adult male rat is increased by testosterone. *Endocrinology*. 1990; 127: 1362-8.
168. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Estrogen receptor (ER)alpha, but not ERbeta, gene is expressed in growth hormone-releasing hormone neurons of the male rat hypothalamus. *Endocrinology*. 2001; 142: 538-43.
169. Fodor M, Oudejans CB, Delemarre-van de Waal HA. Absence of androgen receptor in the growth hormone releasing hormone-containing neurones in the rat mediobasal hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 2001; 13: 724-7.

Hipocrecimiento armónico

J. Pozo Román, J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Endocrinología; Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB 06/03), Instituto de Salud Carlos III. Madrid

RESUMEN

Un hipocrecimiento es considerado armónico, cuando se mantienen las proporciones normales entre los distintos segmentos corporales. A lo largo del trabajo, se analiza dicho concepto y las dificultades que existen en establecer la normalidad o anormalidad entre dichas proporciones, así como las múltiples causas que pueden determinar un hipocrecimiento armónico. A partir de los datos de la anamnesis (inicio prenatal o postnatal del hipocrecimiento) y exploración (armonía/disarmonía corporal), se propone cómo realizar una orientación diagnóstica y qué pruebas complementarias solicitar de forma racional. Por último, se analizan las opciones terapéuticas disponibles ante un hipocrecimiento y cuál sería el tratamiento específico según su etiopatogenia.

Palabras clave: Hipocrecimiento; Hipocrecimiento armónico; Talla baja; Talla baja armónica; Talla baja idiopática.

ABSTRACT

Hypogrowth is considered to be harmonic when normal proportions are maintained between the different body segments. During this paper, this concept and the difficulties that exist to establish normality or abnormality regarding these proportions and the multiple causes that may determine harmonic hypogrowth are analyzed. Based on the anamnesis data (prenatal or postnatal onset of hypogrowth) and examination (body harmony/disharmony), a proposal is made on how to make a diagnostic orientation and what how to rationally request complementary tests. Finally, the therapeutic options available in regards to short stature and what their specific treatment would be according to the etiopathogeny are analyzed.

Correspondencia: Jesús Pozo. Servicio de Endocrinología Pediatría. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid
E-mail: jpozor@wanadoo.es
Recibido: Julio 2009

REV ESP PEDIATR 2009;65(5):370-385

Key Words: Hypogrowth; Harmonic hypogrowth; Short Stature, Harmonic short stature. Idiopathic short stature.

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO

El crecimiento humano es un proceso físico que se extiende desde la vida intrauterina hasta la finalización de la maduración esquelética y sexual. El potencial de crecimiento y el ritmo madurativo de un determinado niño están determinados genéticamente; sin embargo, el resultado final depende de una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. Una buena nutrición, un adecuado entorno psicosocial y el normal funcionamiento del medio interno, de las estructuras físicas que llevan a cabo el crecimiento y de los mecanismos biológicos que lo regulan, son condiciones imprescindibles para que el potencial de crecimiento se exprese de manera adecuada. La relación entre todos estos factores es muy estrecha y la alteración de cualquiera de ellos puede condicionar un hipocrecimiento.

Un hipocrecimiento se considera que es armónico cuando se mantienen las proporciones normales entre los distintos segmentos corporales. Esta definición engloba el concepto de hipocrecimiento y el de proporciones armónicas, dos conceptos que no siempre son fáciles de establecer, debido a la existencia de grandes variaciones normales, tanto en lo referente al crecimiento como a la proporcionalidad corporal.

Concepto de hipocrecimiento

Dentro del concepto de hipocrecimiento, se engloba tanto la talla baja como el fracaso en el crecimiento, dos situaciones íntimamente relacionadas, pero no siempre unidas.

Talla baja

La talla es un parámetro que, en condiciones normales, se comporta, a lo largo de todo el proceso de crecimiento, como una variable continua, cuyos valores se distribuyen de forma simétrica en torno a una media; es decir, muestra una distribución "normal", en la que no es posible establecer una

separación nítida entre talla normal y talla baja. Por ello, al analizar la talla de un sujeto concreto, debe tenerse en consideración, no sólo la edad, sexo y población/etnia a la que pertenece (utilización de estándares de normalidad para dicha población), sino también el componente familiar de talla, lo que en la práctica clínica suele hacerse, comparando la talla del sujeto con lo que se ha denominado “talla diana” o “talla genética” (TD). La TD sería la talla esperable para los hijos de una pareja determinada, asumiendo un proceso normal de herencia y unos efectos ambientales sobre el crecimiento similares en ambas generaciones.

Según consideremos la talla como dato aislado o en el contexto familiar de un paciente, podemos considerar como tallas bajas: 1) las tallas por debajo de -2 SDS (\approx percentil 2,5) para la edad, sexo y etnia del sujeto; 2) las tallas que, aun estando entre ± 2 SDS, se encuentran más de 2 SDS por debajo de su TD; y 3) las tallas, incluso altas en un momento determinado, con expectativas de talla adulta más de 2 SDS por debajo de su TD.

El que una talla se sitúe por debajo de -2 SDS no implica que sea patológica. De hecho, por definición, al menos un 2,5% de los niños mostrará una talla por debajo de -2 SDS y la mayoría de ellos serán considerados como “variantes de la normalidad”. Sí se debe tener en consideración que: “cuanto más alejada esté una talla de la media, mayor será el riesgo o la probabilidad de que obedezca a una causa patológica”.

Fracaso de crecimiento

La talla es un parámetro antropométrico estático y el crecimiento, un proceso dinámico; por ello, la observación, en un momento dado, de una talla dentro de los límites considerados como normales no excluye la posibilidad de que el crecimiento sea anómalo. Cuando se analiza la normalidad o anormalidad del crecimiento de un niño, es necesario considerar, además, el *ritmo* al que está creciendo en ese momento; es decir, su velocidad de crecimiento (VC: Δ talla/año). Ésta, al igual que la talla, va a depender, en condiciones normales, de la edad, del sexo y de la etnia del niño, pero también de otros factores generales (variaciones cíclicas y estacionales en el ritmo normal de crecimiento) e individuales (ritmo de maduración y componente genético de talla) que van a dificultar su interpretación. Tanto es así, que no se utiliza, habitualmente, el criterio general de normalidad (media ± 2 SDS), sino que suele considerarse como “posiblemente patológica” una VC inferior a -1 SDS (\approx percentil 25), especialmente cuando se mantiene durante más de 2-3 años. Este criterio obedece al hecho de que, aunque una VC entre -1 y -2 SDS, o incluso menos, pueda ser normal en un determinado momento, si se mantiene a lo largo de todo el período de crecimiento determinaría una talla baja. La caída en los percentiles de talla es especialmente sugerente de patología a partir de los 3 años; antes de esta edad, puede ser, simplemente, la consecuencia del fenómeno normal de “canalización del

crecimiento” en niños con talla familiar baja o maduración tardía.

Se considera, por tanto, que existe un fracaso de crecimiento cuando: la VC se mantiene persistentemente disminuida (por debajo de -1 SDS) durante más de 2-3 años.

Concepto de hipocrecimiento armónico

Un hipocrecimiento es armónico cuando se mantienen las proporciones normales entre los distintos segmentos corporales. Cuando no es así, el hipocrecimiento se denomina disarmonico, es siempre patológico, y debe hacer pensar en una displasia ósea (osteochondrodysplasia), su causa más frecuente. La alteración en las proporciones corporales puede manifestarse en múltiples áreas corporales y su demostración puede requerir la medición de segmentos corporales específicos; no obstante, se refleja, principalmente, en la desproporción entre el crecimiento del tronco y el de las extremidades, lo que en la práctica clínica se evalúa mediante el análisis de las relaciones entre: talla, braza, talla sentado o cociente segmento superior/segmento inferior (Tabla 1). En Europa, el parámetro más utilizado es el cociente entre la talla sentado y la talla en bipedestación (TS/T).

La dificultad en establecer la normalidad o anormalidad de las proporciones corporales radica, no sólo en la variable y, en ocasiones, escasa expresividad clínica de algunas osteochondrodysplasias, sino también en las dificultades inherentes a la medición de los segmentos corporales (grandes variaciones inter-observador) y a su interpretación. Los estándares de normalidad para edad y sexo son escasos y rara vez adecuados a la población de referencia (diferentes proporciones corporales para poblaciones europeas, orientales o africanas). Por otro lado, se ha observado que, en todos los grupos étnicos, los niños con talla baja no displásica tienden a tener las extremidades más cortas, y viceversa, los niños con talla alta, extremidades más largas. Por último, diferentes estudios han demostrado que el incremento secular en la talla, observado en las dos últimas centurias, se ha producido a expensas sobre todo de un mayor crecimiento de las piernas y, en menor medida, del tronco, lo que ha modificado substancialmente los cocientes entre talla sentado y talla en decúbito y reducido la fiabilidad del empleo de referencias históricas. Por ello, se considera que en niños con talla baja (< -2 SDS), un cociente TS/T entre +2 y +2,5 SDS para su edad y sexo podría ser considerado todavía normal.

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LOS HIPOCRECIMIENTOS ARMÓNICOS

Un *hipocrecimiento armónico* puede ser normal, lo que se conoce clásicamente como una “variante normal de talla baja (VNTB) o patológico; en este último caso, suele ser la manifestación de una alteración más generalizada, como una deficiencia hormonal o una enfermedad crónica. Dentro de los hipocrecimientos armónicos, es importante considerar su *mi-*

TABLA 1. Valoración de la armonía/disarmonía corporal¹

Relación entre braza y talla

Diferencia entre talla y braza (distancia entre la punta de los dedos medios de ambas manos cuando los brazos son extendidos horizontalmente y perpendiculares al eje axial):

- Recién nacido: la braza es unos 2,5 cm menor que la longitud
- Infancia: no suelen existir diferencias entre ambas de más de 1 ó 2 cm
- A partir de los 10 años en los chicos y de los 12 en las chicas: la braza iguala a la talla
- Posteriormente: la braza supera la talla (hasta 4 cm en varones y en 1 ó 2 cm en mujeres)

Cociente segmento superior/segmento inferior (SS/SI)

Es la relación entre la distancia entre el punto más prominente de la cabeza y la sínfisis del pubis (SS) y la distancia entre la sínfisis del pubis y la planta de los pies (SI). El SS se calcula a partir de la talla y del SI ($SS = \text{talla} - SI$)

- Recién nacido: cociente SS/SI es de aproximadamente 1,7
- Infancia: el cociente SS/SI disminuye progresivamente hasta igualarse a 1 alrededor de los 9-10 años, para posteriormente ser menor de dicho valor (0,9-1)
- En los varones adultos: el cociente SS/SI suele ser menor que en las mujeres, ya que los varones suelen tener unas piernas relativamente más largas por un mayor tiempo de crecimiento prepuberal

Talla sentado (TS) y cociente talla sentado/talla en bipedestación (TS/T)

La TS es la distancia entre el punto más prominente de la cabeza y las nalgas con el paciente sentado (segmento superior del cuerpo). Existen tablas percentiladas y en SDS por edad y sexo. Se analiza comparando su percentil con el de la talla en bipedestación o mediante el análisis del cociente TS/T, para el que también existen gráficas percentiladas y en SDS. En niños con talla baja un cociente TS/T entre +2 y +2,5 SDS puede ser considerado normal

1: los datos corresponden a raza caucásica. La existencia de diferencias familiares y especialmente étnicas deben ser tenidas en consideración. Los pacientes asiáticos suelen tener unas piernas más cortas (menor segmento inferior) y los de origen africano, más largas (mayor segmento inferior)

cio pre o postnatal (Tabla 2). Esta distinción obedece a que, en estas dos épocas de la vida, tanto los mecanismos fisiopatológicos implicados en el proceso de crecimiento, como las causas que motivan su alteración, son diferentes. Los hipocrecimientos de inicio prenatal suelen ser el resultado de una agresión al ambiente fetal o de un defecto genético; por el contrario, los de inicio postnatal suelen responder, en general, a una agresión iniciada fuera del período de vida intrauterina.

Hipocrecimientos de inicio prenatal

Engloba a un amplio y heterogéneo grupo de niños cuyo nexo de unión es que fracasan en su crecimiento prenatal. El peso (PRN) y la longitud de un RN (LRN) deben ser valorados en función de su edad gestacional (EG). Se considera a un RN como PEG (pequeño para su EG) cuando su PRN y/o su LRN se encuentran, al menos, 2 SDS por debajo de la media para la EG. Con frecuencia, se confunden y utilizan indistintamente dos conceptos relacionados, pero distintos, como son: RNPEG y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). PEG es un término de estadística descriptiva que relaciona la talla o el peso al nacer con la EG y no implica, necesariamente, una patología subyacente del crecimiento intrauterino; por el contrario, el concepto de RCIU implica la presencia de un proceso “patológico” que ocurre intraútero y que restringe el potencial de crecimiento fetal.

La importancia de este tipo de hipocrecimiento radica en que, aunque el porcentaje de RNPEG en los países desarrollados es tan sólo del 4-7%, el antecedente de RNPEG se encuentra en un 20% de los adultos con talla baja. El pronóstico de talla es mejor en los RCIU denominados “asimétricos” (75%, afectación aislada del PRN) que en los “simétricos” (25%, reducción de PRN, LRN y perímetro cefálico). En general, los RCIU “asimétricos” responden a un déficit de oxígeno y nutrientes, por una disminución de la funcionalidad placentaria (alteración extrínseca) durante el último trimestre de la gestación (predomina la hipertrofia celular y no la hiperplasia); por el contrario, los RCIU “simétricos” suelen ser el resultado de una afectación fetal más precoz, intrínseca (cromosomopatías o defectos genéticos) o extrínseca (infecciones, malnutrición materna severa y crónica), que limita desde las primeras fases de la gestación el número de divisiones (hiperplasia) y el crecimiento de las células y, como consecuencia, el potencial de crecimiento. En cualquier caso, condiciones similares, como el tabaquismo o la malnutrición, pueden producir RCIU simétricos o asimétricos, dependiendo, probablemente, del momento y gravedad de actuación de la noxa.

El fracaso en el crecimiento prenatal puede estar en relación con factores fetales, maternos o uterino-placentarios (Tabla 3). La mayoría de las anomalías cromosómicas (trisomías, aneuploidias y deleciones), con la excepción de los síndromes

TABLA 2. Clasificación etiopatogénica de los hipoprecimientos armónicos

Hipoprecimientos de inicio prenatal (retrasos de crecimiento intrauterino)

- Debidos a factores fetales
 - Defectos cromosómicos (Turner, Down, Prader-Willi...)
 - Síndromes (Silver-Russell, Cornelia de Lange, Noonan...)
 - Alteración de los mecanismos reguladores (insulina, IGFs...)
- Debidos a factores uterinos y placentarios
 - Malformaciones uterinas o del cordón
 - Implantación placentaria anómala
- Debidos a factores maternos
 - Malnutrición
 - Tóxicos (drogas, alcohol, tabaco...)
 - Patologías cardíaca y vascular
 - Infecciones congénitas (TORCH)

Hipoprecimientos de inicio postnatal

- Malnutrición: déficit de macro y/o micronutrientes (Fe, Zn, vit. D)
- Infecciones/infestaciones crónicas y/o recurrentes
 - Infestación por *Giardia lamblia*
 - Inmunodeficiencias (SIDA...)
- Enfermedades crónicas:
 - Gastrointestinales (celiaquía, EII, FQ, intestino corto, enteropatía autoinmune...)
 - Hepáticas (atresia de vías biliares, hepatitis crónicas, fracaso hepático, trasplante hepático...)
 - Renales (glomerulares, intersticiales, tubulares)
 - Cardíacas (especialmente las cardiopatías cianosantes)
 - Pulmonares (FQ, asma severa, displasia broncopulmonar, Apnea obstructiva, secuestro pulmonar...)
 - Metabólicas (DM mal controlada, EIM...)
 - Hematológicas (anemia crónica severa, hemocromatosis)
 - Neoplásicas (leucemias, linfomas, tumores del sistema nervioso central, trasplante de médula ósea...)
 - Sistema nervioso central (PCI, mielomeningocele, retraso mental...)
 - Reumatológicas (artritis crónica juvenil, LES...)
- Enfermedades endocrinológicas:
 - Déficit o insensibilidad a la GH/IGF-I
 - Hipotiroidismo
 - Hiperkortisolismo
 - Pubertad y pseudopubertad precoces
 - Pseudohipoparatiroidismo
 - Raquitismos hereditarios (hipocalcémicos e hipofostatémicos)
 - Diabetes insípida no tratada
- Deprivación psicosocial (tipos I, II y III)
- Talla baja idiopática
 - Variantes normales de talla baja (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y la pabertad)
 - Otras causas de diagnóstico no aclarado

*EII: enfermedad inflamatoria intestinal; FQ: fibrosis quística; DM: diabetes mellitus; EIM: errores innatos del metabolismo; PCI: parálisis cerebral infantil; LES: lupus eritematoso sistémico; GH: hormona de crecimiento; IGF: factor de crecimiento semejante a la insulina

TABLA 3. Factores etiopatogénicos implicados en el nacimiento de RNPEG (recién nacidos pequeños para la edad gestacional)

Factores fetales

- Anomalías cromosómicas y genéticas:
 - Con cariotipo alterado:
 - Síndrome de Turner, síndrome de Down, trisomías 13 y 18
 - Síndromes -4p, -5p, -13q, -18p, -18q
 - Con cariotipo normal:
 - Cuadros sindrómicos con fracaso primario de crecimiento: Noonan, Cornelia de Lange, Silver-Russell, Robinow, Rubinstein-Taybi, Seckel, Williams...
 - Osteocondrodisplasias
 - Errores congénitos del metabolismo
 - Defectos en los sistemas hormonales reguladores del crecimiento fetal (ausencia o resistencia congénita a la insulina y deficiencia o resistencia a los IGFs)
- Malformaciones congénitas (renales, cardíacas, digestivas, sistema nervioso central...)
- Gestación múltiple

Factores maternos

- Malnutrición materna crónica
- Enfermedades crónicas (enfermedad inflamatoria intestinal, hipoxia crónica, colagenosis, neoplasias...)
- Enfermedad vascular materna (toxemia, hipertensión, angiopatía diabética severa, cardiopatía)
- Infecciones maternas que pueden afectar al feto (TORCH)
- Ingestión de tóxicos (alcohol, tabaco, drogas ilegales, hidantoína, aminopterina, trimetadiona...)
- Utilización de tecnologías reproductivas
- Factores ambientales y demográficos en relación con la madre:
 - Edad materna extrema (madre muy joven o muy mayor)
 - Talla materna muy baja
 - Peso materno muy bajo
 - Primiparidad o gran multiparidad
 - Etnias materna y paterna
 - Madre con parto previo de un RNPEG
 - *Estatus* socioeconómico bajo
 - Localización geográfica (altitud)

Factores uterino-placentarios

- Malformaciones o patología uterina (fibromas, miomas, útero bífido...)
- Malformaciones o alteraciones placentarias:
 - Implantación anormal de la placenta (placenta previa, placenta baja...)
 - Desprendimiento placentario
 - Malformaciones vasculares (inserción aberrante del cordón, arteria umbilical única, hemangiomas)
 - Enfermedad vascular progresiva (infartos placentarios, trombosis...)

*torch: toxoplasmosis, otros (sífilis, virus de la inmunodeficiencia, malaria, tripanosomiasis...), rubéola, citomegalovirus y herpes

TABLA 4. Síndromes genéticos asociados a talla baja más frecuentes o característicos

Síndrome (Nº OMIM)*	Genes/cromosomas implicados y herencia descrita	Rasgos clínicos más sobresalientes
Cornelia de Lange (122470) (300590) (610759)	Marcada heterogeindad genética Tipo 1: <i>NIPBL</i> (5p13.1) Tipo 2: <i>SMC1A</i> (Xp11.22-p11.21) Tipo 3: <i>SMC3</i> (10q25) Casos esporádicos, AD o ligados al X	Facies característica (línea anterior del pelo de implantación baja, sinofridia, orificios nasales antevertidos, prognatismo, <i>filtrum</i> largo, labios finos y boca de carpa) asociada a hipocrecimiento pre y postnatal (talla media adulta: 155,7 varones y 131 mujeres), retraso mental y, en muchos casos, hipertriosis, anomalías de los miembros superiores
Rubinstein-Taybi (180849)	<i>CREBBP</i> (16p13.3) <i>EP300</i> (22q13) Casos esporádicos, AD	Facies peculiar (hendiduras palpebrales antimongoloides, estrabismo, epicantus y nariz en pico con <i>septum</i> nasal que se alarga por debajo de las alas nasales), asociado a hipocrecimiento postnatal (talla media adulta: 153 varones y 147 mujeres), retraso mental y anomalías en manos y pies (pulgares anchos con desviación radial, otros dedos anchos)
Silver-Russell (180860)	Marcada heterogeneidad genética (cromosomas 1, 7, 11, 17 y X) Casos esporádicos	Facies peculiar (triangular, pequeña, abombamiento frontal y micrognatia, con ángulos de la boca hacia abajo y escleras azuladas en la primera infancia), hipocrecimiento pre y postnatal (talla media adulta: 149,5 varones y 138 mujeres), con gran dificultad para ganar peso en los primeros meses y tendencia a la hipoglucemia de ayuno en los primeros años. Asimetría de miembros inferiores y/o superiores, clinodactilia del 5º dedo con frecuente hipoplasia de la falange media o distal
Mulibrey (253250)	<i>TRIM37</i> (17q22-q23) AR	Mulibrey es un acrónimo para poner de manifiesto los órganos más frecuentemente afectados: músculo (<i>muscle</i>), hígado (<i>liver</i>), cerebro (<i>brain</i>) y ojos (<i>eyes</i>). Facies peculiar (triangular con nariz ancha y silla turca en "J") con hipocrecimiento pre y postnatal (talla adulta: 136-161 varones y 126-151 mujeres). Hipotonía muscular, pericarditis constrictiva con hepatomegalia, dolicocefalia con ventrículos cerebrales grandes y disminución y alteración de la pigmentación retiniana (manchas amarillentas)
Seckel (210600) (606744) (608664)	Marcada heterogeneidad genética Tipo 1: <i>ATR</i> (3q22-q24) Tipo 2: 18p11-q11 Tipo 3: 14 q21-q24 AR	Facies peculiar (cara de "pájaro" con microcefalia, frente pequeña, nariz prominente, hendiduras palpebrales antimongoloides, micrognatia, orejas de implantación baja, malformadas y con frecuente ausencia del lóbulo), hipocrecimiento prenatal y postnatal severo, retraso mental y anomalías frecuentes en las extremidades, con sólo once pares de costillas
Johanson-Blizzard (243800)	Cromosoma 15q15q21.1 AR	Facies peculiar (microcefalia leve-moderada con alteraciones edel cuero cabelludo, alas nasales aplásicas-hipoplásicas, fístulas nasolacrimales, anomalías dentales), hipocrecimiento prenatal y postnatal, inteligencia normal o retrasada, hipotiroidismo primario, insuficiencia pancreática exocrina, sordera neurosensorial y frecuentes anomalías anorrectales-genitales
Smith-Lemli-Opitz (270400)	<i>DHCR7</i> (11q12-q13) AR	Debido a que es consecuencia de mutaciones en la 7-dehidro-colesterol-reductasa, sus niveles séricos de colesterol son muy bajos. Facies peculiar (microcefalia, orejas de implantación baja, ptosis palpebral, epicantus, orificios nasales antevertidos), retraso mental moderado-severo, hipocrecimiento pre y postnatal moderado, sindactilia del 2º-3º-dedo, fotosensibilidad, criptorquidia e hipospadias
Williams-Beuren (194050)	Cromosoma 7q11.23 (síndrome de genes contiguos: <i>ELN</i> , <i>RFC2</i> , <i>LIMK1</i> ...) AD	Facies de "duende" (hendiduras palpebrales cortas, epicantus, patrón estrellado del iris, raíz nasal hundida, orificios nasales antevertidos, <i>filtrum</i> largo, labios prominentes con tendencia a mantener la boca abierta). Hipocrecimiento postnatal moderado y, a veces, prenatal, retraso mental, hipersensibilidad a los sonidos, hipercalcemia, estenosis aórtica supraavalvular
Noonan (163950) (605275) (609942) (610733) (611553)	Marcada heterogeneidad genética Tipo 1: <i>PTPN11</i> (12q24.1) Tipo 2: gen ? (A. recesivo) Tipo 3: <i>KRAS</i> (12p12.1) Tipo 4: <i>SOS1</i> (2p22-p21) Tipo 5: <i>RAF1</i> (3p25) Casos esporádicos, AD	Facies peculiar (epicantus, ptosis palpebral, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, orejas de implantación baja) cuello corto o <i>pterygium colli</i> , implantación posterior del cabello baja, hipocrecimiento postnatal moderado, retraso mental, pectus excavatum y/o carinatum, estenosis valvular pulmonar, criptorquidia

*OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)

asociados a un exceso de cromosomas sexuales (XXX, XYY, XXY), condicionan un déficit más o menos marcado del crecimiento, en muchos casos, de inicio prenatal. Un porcentaje elevado de los RN con anomalías cromosómicas son RNPEG y alrededor del 5% de los RNPEG lo son por anomalías en el cariotipo. En general, las cromosomopatías se asocian con anomalías somáticas, que pueden ser, en ocasiones, muy sutiles, y con un grado variable de retraso mental. Especial mención, por su frecuencia, merecen el síndrome de Down (trisomía 21; 1:600 RN vivos) y el síndrome de Turner (45, XO y sus variantes; 1:2.500 niñas RN vivas).

Multitud de cuadros sindrómicos (Russell-Silver, Seckel, Noonan, Rubinstein-Taybi, entre otros), algunos con base genética demostrada, pero la mayoría de etiología no plenamente aclarada, presentan, como una de sus principales manifestaciones clínicas, un hipocrecimiento de inicio habitualmente prenatal (Tabla 4). Los RCIU debidos a defectos genéticos de los mecanismos hormonales reguladores del crecimiento fetal, en concreto insulina e IGFs (factores de crecimiento semejantes a la insulina), son excepcionales. El número de RCIU debidos a ausencia de insulina (agenesia pancreática) o resistencia congénita a su acción (leprechaunismo) es muy reducido. En el caso de los IGFs, sólo muy recientemente se ha descrito a un paciente con RCIU debido a una delección en homocigosis en el gen de IGF-I (12q22-q24.1), así como algunos pacientes con RCIU por alteraciones en heterocigosis (mutaciones o delecciones) en el gen del receptor de IGF-I (IGFIR; 15q25-q26).

La mayoría de los RNPEG experimentarán un “crecimiento de recuperación”, parcial o total, durante el primero o segundo año de vida, tanto si son prematuros como a término, y alcanzarán una talla normal; no obstante, un 10-20% mantendrán la talla baja después de los 2 años y, en al menos un 50% de éstos, la talla final será baja. En este grupo la EO suele mantenerse retrasada durante todo el período prepuberal y ello no conlleva, necesariamente, que el potencial de crecimiento se conserve; por el contrario, la pubertad suele iniciarse a una EC normal o incluso ligeramente adelantada y la talla final suele ser baja, similar en SDS a la que mantuvieron durante el período prepuberal. Los mecanismos fisiopatológicos del fracaso del crecimiento de este pequeño porcentaje de RNPEG que no experimentan un adecuado crecimiento de recuperación son sólo parcialmente conocidos. Se ha descrito una mayor incidencia de deficiencia o de GH, así como fenómenos de resistencia parcial al IGF-I, a la GH y a la insulina de mecanismo no aclarado.

Hipocrecimientos de inicio postnatal

Malnutrición

La falta de alimentos (malnutrición primaria), asociada habitualmente a infecciones e infestaciones de repetición, es la causa más frecuente de malnutrición y de hipocrecimiento en el mundo (binomio infección-malnutrición). En los países desa-

rollados, fuera de determinadas bolsas de pobreza, la escasez de alimentos es una situación excepcional y los hipocrecimientos de causa nutricional suelen ser secundarios a: patologías crónicas que aumentan las pérdidas o las necesidades nutricionales, a dietas inadecuadas en su cantidad (ejercicio excesivo) o composición (vegetarianas estrictas, macrobióticas) o a trastornos más o menos graves de la conducta alimenticia (anorexia nerviosa). El resultado final de todas estas situaciones es un aporte insuficiente de macronutrientes (malnutrición calórico-proteica) o de micronutrientes (minerales y vitaminas).

En la malnutrición calórico-proteica, una pérdida o inadecuada ganancia ponderal suele acompañar o preceder a la alteración del crecimiento en uno o dos años. El consumo de nutrientes se desvía al mantenimiento de los tejidos preexistentes en detrimento de la formación de nuevos tejidos; de ahí que la disminución del crecimiento, así como el retraso de la maduración ósea y sexual, representen, en síntesis, mecanismos de adaptación a la escasez de nutrientes. En este proceso adaptativo, el sistema hormonal en su conjunto y, especialmente, la insulina, las hormonas tiroideas, el cortisol y el eje de la GH, se encuentran profundamente implicados. De especial importancia en lo que se refiere a la génesis del hipocrecimiento son las alteraciones a diferentes niveles en el eje GH-IGFs, que se traducen en una resistencia o insensibilidad adquirida a las acciones anabolizantes y estimulantes del crecimiento de la GH, con niveles séricos normales o elevados de GH y disminuidos de IGF-I y de otras proteínas dependientes de GH.

En lo referente a los déficit aislados de micronutrientes, además de las deficiencias de calcio y fósforo, implicadas directamente en la formación del hueso, algunos oligoelementos, como: yodo, hierro, cobre, cromo y cinc, son capaces de provocar cuadros de retraso del crecimiento. En los déficit vitamínicos aislados, la alteración del crecimiento no suele ser una manifestación clínica precoz, con excepción hecha de la vitamina D que, al igual que el calcio y el fósforo, está directamente implicada en la mineralización y crecimiento del hueso.

Los signos y síntomas de la malnutrición grave son fácilmente reconocibles, pero no lo son tanto en el caso de la malnutrición leve o cuando la deficiencia afecta sólo a determinados micronutrientes específicos (cinc, hierro). En estos casos, puede llegarse a un equilibrio entre aportes y demandas, en el que el hipocrecimiento sea la manifestación clínica principal, manteniéndose una adecuada relación peso-talla y mínimas o nulas alteraciones en los marcadores séricos de malnutrición. Cuando la malnutrición es corregida se produce, habitualmente, un crecimiento de recuperación, si bien algunos estudios sugieren que una malnutrición grave durante los dos o tres primeros años de vida podría reducir de forma no recuperable el potencial de crecimiento y la talla final.

Infecciones, parasitosis e inmunodeficiencias

En un contexto de pobreza, subalimentación e higiene deficiente, los procesos infecciosos y parasitarios, especialmen-

te gastrointestinales, actúan de manera sinérgica con la malnutrición en la génesis del fracaso del crecimiento. La malnutrición parece ser el principal mecanismo fisiopatológico del hipocrecimiento en las infecciones recurrentes, ya que la alimentación suplementaria durante los períodos de infección parece evitar o disminuir sus repercusiones negativas sobre el crecimiento. Por otro lado, la malnutrición es capaz de alterar la inmunidad celular y humoral, favoreciendo el desarrollo de infecciones que, a su vez, y como consecuencia del incremento de las pérdidas (diarreas, vómitos y malabsorción, entre otros) y de la anorexia que generan, van a agravar la malnutrición y a cerrar el círculo vicioso de “malnutrición-infección” que conduce al hipocrecimiento. La recuperación de éste es posible, si bien depende de la edad de inicio, frecuencia y duración de los episodios infecciosos. Cuando el intervalo entre las infecciones es muy breve, las posibilidades de experimentar un crecimiento de recuperación se reducen y el riesgo de un hipocrecimiento definitivo aumenta.

En los países desarrollados y fuera de las bolsas de pobreza, donde la situación precedente puede reproducirse, las infecciones recurrentes (urinarias, gastrointestinales o respiratorias) son poco frecuentes pero, cuando alteran el crecimiento, suelen reflejar la existencia de malformaciones anatómicas (secuestro pulmonar y reflujo vesicoureteral, entre otros) o inmunodeficiencias subyacentes y contribuir al fracaso del crecimiento asociado a otras patologías crónicas (FQ, cardiopatías congénitas, enfermedad inflamatoria intestinal). El fracaso en el crecimiento es una de las manifestaciones sistémicas más prevalentes en el SIDA. Lo presentan entre el 25 y el 100% de los niños con infección sintomática y es, además, uno de los mejores predictores de progresión de la enfermedad, ya que puede preceder en muchos meses a otras manifestaciones clínicas y se asocia a una menor supervivencia.

Hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas

El fracaso en el crecimiento y la talla baja consiguiente son hallazgos habituales en los niños que padecen enfermedades crónicas; de hecho, prácticamente, cualquiera de ellas puede producirlo si es lo suficientemente intensa y duradera. Los factores etiopatogénicos implicados en el fracaso del crecimiento son múltiples y varían dependiendo de la enfermedad de la que se trate (Tabla 5), pero suelen estar en relación con: alteraciones metabólicas propias de la enfermedad de base, efectos secundarios de la terapia específica, problemas de malnutrición, infecciones sobreañadidas y, posiblemente también, con los trastornos psicológicos que acompañan al padecimiento de una enfermedad crónica. Dentro de ellos, la malnutrición es uno de los factores más importantes y constantes.

El porcentaje de hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas resulta difícil de establecer. En los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, la malnutrición primaria, asociada casi siempre a las infecciones y parasitaciones gastrointestinales recurrentes (binomio malnutrición-infección),

TABLA 5. Factores fisiopatológicos implicados en el fracaso de crecimiento asociado a patología crónica no endocrinológica

- Malnutrición
 - Por aportes inadecuados:
 - Anorexia
 - Polidipsia
 - Dietas inadecuadas
 - Requerimientos aumentados
 - Fiebre
 - Aumento del trabajo cardio-respiratorio
 - Crecimiento
 - Por pérdidas aumentadas:
 - Actividad inflamatoria
 - Vómitos
 - Fístulas
 - Malabsorción-maldigestión
 - Exudación-sangrado
 - Hipostenuria
 - Glucosuria-proteinuria-aminoaciduria
 - Aumento del catabolismo proteico
- Infecciones repetidas
- Hipoxia tisular
- Acidosis
- Alteraciones hidroelectrolíticas
- Acúmulo de sustancias tóxicas
- Osteodistrofia renal
- Inflamación crónica
- Alteraciones hormonales
 - Eje GH/IGF-I
 - Disminución de IGF-I
 - Resistencia a la GH/IGF-I
 - Eje hipotálamo-hipófisis-gónada
- Efectos secundarios del tratamiento
 - Corticoterapia
 - Inmunosupresión
 - Radioterapia
- Psicológicos
- Genéticos

GH: hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina número 1

es con mucho la causa más frecuente de hipocrecimiento. En los países desarrollados, la mayoría de las series sitúan el porcentaje de hipocrecimientos secundarios a patología crónica en alrededor del 10-15%. Es probable, no obstante, que este porcentaje esté infravalorado, dada la dispersión de datos y la importancia relativa que se da al problema del hipocrecimiento dentro del contexto general de la enfermedad, sobre todo si ésta pone en peligro la supervivencia. En cualquier caso, parece probable una incidencia creciente si se considera la mayor supervivencia que se va consiguiendo en muchas de estas enfermedades.

Las manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad de base serán las predominantes y el fracaso del crecimiento será sólo un síntoma más; no obstante, en determinadas patologías, como: el hipocrecimiento nutricional, la enfermedad ce-

líaca, la enfermedad inflamatoria intestinal o la acidosis tubular renal, el hipocrecimiento puede ser el único o el principal síntoma de la enfermedad subyacente. El patrón de crecimiento suele ser similar en todas ellas. La aparición de la enfermedad va a determinar, en la mayoría de los casos, un enlentecimiento del ritmo de crecimiento que, dependiendo de la enfermedad, de la virulencia con que ésta se manifieste y de factores genéticos individuales, será más o menos marcado, pudiendo, en ocasiones, provocar una práctica detención del proceso de crecimiento. El hipocrecimiento suele acompañarse de un retraso simultáneo de la maduración ósea y del desarrollo puberal. Este retraso madurativo puede, en muchos casos, permitir la recuperación del retraso de crecimiento. Cuando es posible curar la enfermedad o conseguir una mejoría significativa, se producirá una aceleración en la VC (“crecimiento de recuperación” o *catch-up growth*), que puede permitir recuperar, total o parcialmente, la talla perdida. La medida en que el hipocrecimiento puede ser compensado depende de diferentes factores: edad de inicio, gravedad y duración del fracaso en el crecimiento, etiología y patogénesis de la enfermedad y, también, de factores individuales propios de cada sujeto. En general, cuanto más precoz, grave y prolongada sea la enfermedad que ocasiona la alteración del crecimiento, menos posibilidades hay de que pueda recuperarse completamente.

Hipocrecimientos por patología endocrinológica

El porcentaje es relativamente escaso, alrededor de un 5% del total. Las principales anomalías que producen un fracaso del crecimiento son: la deficiencia o insensibilidad a la acción de la GH, el hipotiroidismo, el exceso de glucocorticoides, el exceso de esteroides sexuales (pubertad y pseudopubertad precoz) y el pseudohipoparatiroidismo.

Deficiencia de GH-IGF-I

La GH es la principal hormona reguladora del crecimiento en el período postnatal. Durante la vida intrauterina, sus efectos sobre el crecimiento son escasos y la LRN de los niños con deficiencia congénita de esta hormona, aunque puede ser ligeramente inferior a la media, se encuentra, habitualmente, dentro del rango de normalidad. Parte de los efectos de la GH sobre la placa de crecimiento son directos, aunque en su mayoría son mediados por el IGF-I circulante (mecanismo endocrino), de origen predominantemente hepático, y por el IGF-I producido localmente en la placa de crecimiento (mecanismo paracrina y autocrino), que estimulan el crecimiento longitudinal del hueso incrementando la actividad de los osteoblastos y la síntesis de colágeno. En el suero y también en los tejidos, el IGF-I se une a proteínas de transporte de alta afinidad, las IGF-BPs (*insulin-like growth factors binding proteins*), de las que se existen al menos 6 subtipos, IGF-BP-1 a IGF-BP-6, cuya función parece ser aumentar la vida media de los IGFs, transportarlos a las células diana y modular su interacción con sus receptores celulares.

El déficit de GH puede presentarse de forma aislada o asociado a otras deficiencias de hormonas hipofisarias (deficiencia hipofisaria múltiple) y puede ser congénito (alteraciones genéticas, malformaciones de línea media...) o adquirido (tumores, traumatismos, histiocitosis, infecciones, radioterapia...). En la mayoría de los casos, el déficit es idiopático y sólo en aproximadamente un 20% de los casos es posible identificar una causa orgánica responsable. Entre las formas idiopáticas, es frecuente el hallazgo en la RM craneal de determinadas anomalías morfológicas, como son: hipoplasia hipofisaria, tallo hipofisario ausente o muy reducido y neurohipófisis ectópica. Esta asociación, conocida como “síndrome de sección del tallo hipofisario”, aunque de etiopatogenia no aclarada, constituye un dato diagnóstico relevante y conlleva un mayor riesgo de desarrollar en el tiempo otras deficiencias hipofisarias. Se supone que un 5-30% de las formas idiopáticas de deficiencia de GH tendrían una base genética, bien por mutaciones en el gen de GH o de GHRH (hormona hipotalámica liberadora de GH) que condicionarían una deficiencia aislada de GH, o bien por mutaciones en genes que codifican para factores de transcripción implicados en el desarrollo de la hipófisis (*HESX1, SHOX3, LHX3, LHX4, POU1F1, PROPI...*) que condicionarían deficiencias hipofisarias múltiples. La manifestación clínica más característica de la deficiencia de GH es el fracaso de crecimiento, que se acompaña de una marcada disminución de la VC y de retraso de la EO. La secreción espontánea de GH y/o la respuesta de GH a los diferentes test de estimulación están disminuidas, al igual que los niveles séricos de IGF-I e IGF-BP-3. En las formas congénitas o graves de inicio muy precoz, el hipocrecimiento puede estar presente ya en los primeros meses de vida y acompañarse de un fenotipo característico: cara de “muñeca”, voz aguda, incremento periaabdominal de la grasa, manos y pies pequeños y disminución de la masa muscular, entre otros posibles síntomas. Clásicamente, el déficit congénito de GH se ha asociado a complicaciones perinatales (sufrimiento fetal, presentación podálica, fórceps, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia conjugada prolongada), así como a un pene pequeño en los varones (frecuente deficiencia asociada de gonadotropinas). En las formas adquiridas de inicio más tardío, el hipocrecimiento puede ser la única manifestación clínica.

Insensibilidad a la GH

Se define como: la ausencia de una apropiada respuesta metabólica y de crecimiento a la GH endógena o a la GH administrada a dosis fisiológica de sustitución. La insensibilidad adquirida es una situación clínica relativamente frecuente y responsable, al menos en parte, del hipocrecimiento asociado a la malnutrición o a determinadas patologías crónicas (hepatopatías, diabetes). Excepcionalmente, puede ser la consecuencia de la presencia de anticuerpos contra la GH o contra el receptor de GH. Por el contrario, la insensibilidad congénita a la GH, habitualmente debida a anomalías en el receptor de GH, salvo en determinadas poblaciones con alto grado de con-

sanguinidad o grupos étnicos, es una patología extraordinariamente infrecuente. En la mayoría de los casos, se trata de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta del gen del receptor de GH, de herencia AR, que darían lugar a una insensibilidad total a la acción de la GH. Desde el punto de vista clínico se caracterizan por un hipocrecimiento acentuado, acompañado de un fenotipo característico (síndrome de insensibilidad a la GH o síndrome de Laron), similar al de la deficiencia completa de GH, pero con niveles séricos normales o elevados de GH, variables (habitualmente, disminuidos) de GHBP (proteína transportadora de GH: *growth hormone binding protein*) y disminuidos de IGF-I e IGFBP-3 (proteína transportadora de IGFs número 3; dependiente de GH). Se han descrito, también, otras formas congénitas de insensibilidad a la GH muy infrecuentes debidas a: mutaciones en heterocigosis del receptor de GH (insensibilidad parcial a la GH con hipocrecimiento menos severo), moléculas de GH biológicamente inactivas (ausencia o disminución de la respuesta a la GH endógena y respuesta normal a la GH exógena), alteración de los mecanismos postreceptor encargados de la transmisión del mensaje de GH (mutaciones en *STAT-5b*), deficiencia congénita de IGF-I (mutaciones en el gen *IGF-I*: deficiencia primaria de IGF-I), alteraciones en el transporte de IGF-I (mutaciones en *IGFALS*, gen de la subunidad ácido-lábil) o resistencia a IGF-I (mutaciones en el receptor de IGF-I).

Hipotiroidismo

En la actualidad, representa menos de un 1% del total de los hipocrecimientos. Ello ha sido debido a la aplicación generalizada del *screening* neonatal, que permite detectar y tratar precozmente las formas congénitas (1:4.000 RN), habitualmente debidas a defectos estructurales glandulares (agenesia, hipoplasia o ectopia tiroidea), al mejor control y prevención del hipotiroidismo en las áreas de bocio endémico y a la mejoría, en general, en el diagnóstico y tratamiento de los hipotiroidismos adquiridos, entre los que la tiroiditis linfocitaria crónica es la forma más frecuente en la infancia y adolescencia.

Hipercortisolismo

La alteración del crecimiento en situaciones de hipercortisolismo crónico (síndrome de Cushing) es un fenómeno prácticamente constante y suele ser, junto con la obesidad, la manifestación clínica más precoz. El síndrome de Cushing es debido en la mayoría de los casos a una hipersecreción de ACTH (enfermedad de Cushing), a un tumor suprarrenal o a la administración exógena y mantenida de glucocorticoides. Salvo en este último caso, el hipercortisolismo es una causa excepcional de hipocrecimiento en la infancia. Los tumores adrenales suelen producir, además de cortisol, cantidades excesivas de andrógenos, lo que puede enmascarar los efectos inhibidores de los glucocorticoides sobre el crecimiento. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la alteración del crecimiento son múltiples y el efecto "tóxico" de los glucocorticoides sobre la

placa de crecimiento puede persistir, al menos en parte, una vez suprimida su fuente y comprometer definitivamente la talla final, de forma que, en general, cuanto mayor sea la duración y la intensidad de la exposición, menos posibilidades hay de que el crecimiento de recuperación sea completo.

Exceso de esteroides sexuales

El exceso de esteroides sexuales durante el período prepuberal determina una aceleración anormal del ritmo de crecimiento y de la maduración ósea y un hipercrecimiento transitorio, ya que la estimulación desproporcionada de la maduración epifisaria conduce a un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento y a una disminución de la talla final. El incremento de esteroides sexuales durante la infancia puede obedecer a numerosas causas y puede resultar de una activación precoz del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (pubertad precoz verdadera), o puede producirse independientemente de las gonadotropinas hipofisarias (pseudopubertad precoz).

Pseudohipoparatiroidismo (PHP)

Representan un grupo heterogéneo de enfermedades, extremadamente infrecuentes, que se caracterizan por una resistencia en los órganos diana (hueso y riñón) a la acción de la paratohormona (PTH). Desde el punto de vista bioquímico, se caracterizan por hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles supranormales de PTH, que no se acompañan de incremento de 1-25 (OH)₂ vitamina D ni de hiperfosfatemia. Clásicamente, se dividen en dos grupos, según que la producción renal de AMPc en respuesta a la PTH sea baja/ausente (PHP tipo I) o normal (PHP tipo II). El PHP tipo I se produce cuando los tejidos que poseen adenil ciclasa sensible a PTH son incapaces de generar AMPc tras la exposición a la PTH. Un subgrupo de estos pacientes (PHP tipo Ia), los más frecuentes y mejor conocidos, presentan un fenotipo peculiar caracterizado por: talla baja, obesidad, cara redonda, raíz nasal deprimida, retraso mental leve-moderado (50-70% de los casos), calcificaciones subcutáneas y anomalías óseas; éstas incluirían, fundamentalmente: acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, radio curvo, cúbito valgo, coxa vara y genu valgo (osteodistrofia hereditaria de Albright -OHA-). Existiría en esta enfermedad, heredada de forma AD, un *imprinting* parental que modificaría la expresión de la enfermedad. Si la mutación inactivante del *GNAS1* (gen de la subunidad alfa de las proteínas G de la membrana) es heredada de la madre, se produciría un PHP tipo Ia típico; por el contrario, si la mutación es heredada del padre, los pacientes presentarían únicamente el fenotipo característico de la OHA pero sin las anomalías bioquímicas características del PHP, es lo que se conoce como pseudopseudohipoparatiroidismo (pseudo-PHP).

Hipocrecimiento de causa psicosocial

Se define el hipocrecimiento de causa psicosocial como: "un síndrome de talla baja y/o retraso puberal que se produce en

niños y adolescentes en situaciones de hostigamiento psicológico o privación afectiva y para el que no se encuentra otra explicación”. Los mecanismos fisiopatológicos que median esta forma de hipocrecimiento no son bien conocidos, aunque en algunos casos se han implicado alteraciones en el eje de la GH-IGF-I. Una talla baja de causa psicosocial debería ser considerada ante cualquier hipocrecimiento de etiología desconocida o cuando un tratamiento con GH resulta ineficaz en un paciente con presunta deficiencia.

Hipocrecimiento idiopático

Este término debería englobar, en sentido estricto, a los niños con talla baja “patológica”, en los que no es posible encontrar una causa que lo justifique. El diagnóstico último se sustenta, pues, en la incapacidad para encontrar una patología conocida. Su incidencia, difícil de establecer por la ausencia de uniformidad en los criterios diagnósticos, parece escasa, probablemente menos de un 5% de los hipocrecimientos, y suelen incluirse en esta categoría, además de causas verdaderamente desconocidas, hipocrecimientos secundarios a causas conocidas, pero no diagnosticadas (escasa expresividad clínica, carencia de medios), entre las que se encontrarían, entre otras: variantes normales extremas de talla baja, hipocrecimientos nutricionales, hipocrecimientos de causa psicosocial, alteraciones menores en el eje de GH-IGF-I y osteocondrodisplasias o cuadros sindrómicos de escasa expresividad clínica.

En los últimos años, bajo la denominación de talla baja idiopática (TBI o ISS: *idiopathic short stature*), se tiende a incluir también en este grupo a todas las VNTB. Ello se debe al desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que median estas formas de hipocrecimiento y a nuestra incapacidad para establecer unos criterios diagnósticos que separen con claridad lo que es una VNTB de una talla baja patológica. De hecho, alrededor de un 15% de los pacientes diagnosticados de VNTB, por causas desconocidas, no alcanzan una talla final acorde a su talla familiar, lo que sugiere una patología subyacente, y con los métodos disponibles de predicción de talla adulta es difícil, por no decir imposible, predecir con fiabilidad cuál de ellos lo hará.

Un reciente consenso internacional, auspiciado por la *Growth Hormone Research Society* y las Sociedades Europea y Americana de Endocrinología Pediátrica, ha establecido las bases diagnósticas y terapéuticas en este grupo de pacientes. Según este consenso, la TBI se definiría como: una condición en que la talla de un individuo se encuentra más de 2 DE por debajo de la media para su edad, sexo y grupo de población, sin evidencia de anomalías sistémicas, endocrinas, nutricionales o cromosómicas. Esta definición, según establece el propio consenso, incluye a los niños diagnosticados de VNTB, y excluye, específicamente, niños con: peso y/o talla baja para su EG, fenotipo dismórfico o disarmónico (displasia ósea, síndrome de Turner, entre otros), trastorno psiquiátrico o emocional

grave u otras causas claramente identificables de talla baja (por ejemplo: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición, deficiencia o insensibilidad a la GH, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, etc.).

En resumen, el concepto actual de TBI lo que hace es describir un grupo clínico y etiopatogénicamente heterogéneo de niños cuyo denominador común es la talla baja y la ausencia de un diagnóstico etiopatogénico. En él se incluirían niños normales con talla baja y niños con patologías, posiblemente muy diversas, no diagnosticadas o desconocidas todavía. Por consiguiente, a medida que nuestros conocimientos y métodos de diagnóstico, sobre todo molecular, mejoren, muchos de los niños diagnosticados de TBI deberán ser reclasificados.

Variantes normales de talla baja (VNTB)

Representan alrededor del 80% de los hipocrecimientos. Se trataría de niños sanos en los que la talla baja es la expresión de un potencial de crecimiento familiar menor que el de la media de la población (talla baja familiar, TBF), de un patrón de maduración más tardío (retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad, RCCP) o de la asociación frecuente, en la práctica clínica, de ambos patrones de crecimiento. Lo que caracteriza estas formas de talla baja es su patrón de crecimiento (Tabla 6) y que alcanzan una talla final, en la mayoría de los casos, acorde con su contexto familiar.

Desde el punto de vista etiopatogénico, las VNTB serían situaciones más o menos extremas dentro de la variabilidad normal del proceso de crecimiento y maduración. Ambos procesos están determinados genéticamente a través de múltiples genes que se localizan tanto en los gonosomas como en los autosomas y cuya expresión puede ser modulada por diferentes factores ambientales (herencia poligénica y multifactorial); no obstante, los mecanismos fisiopatológicos que controlan estos patrones de crecimiento son desconocidos.

Osteocondrodisplasias de escasa expresividad clínica

Entre las osteocondrodisplasias que, por su frecuencia, expresividad clínica, herencia dominante y patrón de crecimiento pueden confundirse con un hipocrecimiento armónico, y en especial con VNTB, se encontrarían la hipocondroplasia y la haploinsuficiencia del gen *SHOX*. También, recientemente, se ha publicado que mutaciones en heterocigosis en el gen del receptor-B del péptido natriurético (*NPR2*; 9p13), cuya alteración en homocigosis es causa de la displasia acromesomélica tipo Maroteaux, podrían ser responsables de un porcentaje relativamente importante de los casos de TBI; no obstante, estos resultados no han sido posteriormente confirmados.

- *La hipocondroplasia* ha sido descrita como una “forma leve” de acondroplasia; no obstante, aunque ambas enfermedades se heredan de forma autosómica dominante y se deben a mutaciones en el mismo gen *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3* en 4p16.3), no se han descrito familias en las que coincidan ambas entidades. La muta-

TABLA 6. Características clínicas de las variantes normales de talla baja

Características clínicas	TBF	RCCP	TBF+RCCP
• PRN y LRN	Normal	Normal	Normal
• H ^a familiar	Talla baja	Maduración tardía	Talla baja Maduración tardía
• Inicio del hipocrecimiento	Postnatal	Postnatal	Postnatal
• Ritmo de maduración	Normal	Lento	Lento
• Ritmo de crecimiento lento	Entre 1-4 años	Entre 1-4 años Peripuberal	Entre 1-4 años Peripuberal
• Inicio de la pubertad	Normal	Tardío	Tardío
• Talla final	Baja	Normal	Baja

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

ción responsable más frecuente en el *FGFR3* es Asn540Lys, pero sus bases moleculares son más heterogéneas que en el caso de la acondroplasia y otros genes podrían estar implicados. Desde el punto de vista clínico, no presentan el aspecto facial característico de la acondroplasia, el hipocrecimiento y la rizomelia son menos marcados y el incurvamiento de las piernas y el *genu varum* son frecuentes. Como en la acondroplasia, es característica la reducción progresiva de la distancia interpeduncular lumbar, de L1 a L5, y las anomalías en la pelvis. La talla adulta se sitúa alrededor de 132-150 cm, pero el hipocrecimiento puede no ser manifiesto hasta los dos años y confundirse, dados los antecedentes familiares, con una forma extrema de talla baja familiar.

- *La haploinsuficiencia del gen SHOX (short stature homeobox-containing gen)*. Este gen, localizado en la región pseudoautosómica 1 del extremo distal de Xp e Yp (PAR1), es expresado en gran cantidad en el tejido óseo, especialmente en las placas de crecimiento de las extremidades, donde parece intervenir en la proliferación y apoptosis de los condrocitos. Las mutaciones o deleciones en homocigosis o heterocigosis compuesta de este gen son excepcionales y serían responsables de una forma severa de osteocondrodysplasia (displasia mesomélica de Langer). Por el contrario, la incidencia de mutaciones o deleciones en heterocigosis (herencia autosómica dominante) parecen ser relativamente frecuentes (1:2.000 RN) y serían responsables de la mayoría de los casos de discondrosteosis de Leri-Weill, un hipocrecimiento mesomélico con deformidad característica en el antebrazo (deformidad de Madelung), así como de alrededor del 1-2% de las tallas bajas, no disarmónicas o aparentemente armónicas, consideradas *a priori* como idiopáticas. Esta incidencia sería superior a la de otras formas de hipocrecimiento mucho mejor conocidas, como la deficiencia de GH (1:3.500-10.000 RN) o el propio síndrome de Turner (1:2.500 niñas RN) lo que, de confirmarse, supondría que las mutaciones o deleciones del gen

SHOX representarían la causa monogénica más frecuente de talla baja en la especie humana. La haploinsuficiencia del *SHOX* se considera también implicada en la etiopatogenia de la talla baja y de algunos de los rasgos somáticos del síndrome de Turner.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA ANTE UN HIPOCRECIMIENTO

La evaluación inicial de todo paciente que consulta por hipocrecimiento debería incluir una historia clínica exhaustiva y un examen clínico completo, al que debe añadirse una valoración auxológica (talla, peso, perímetro cefálico, índice de masa corporal y velocidad de crecimiento), la determinación de la maduración ósea y, si es posible, el análisis del patrón de crecimiento. Los datos obtenidos de esta evaluación inicial nos permitirán, al menos, determinar si se trata de un hipocrecimiento armónico o disarmónico y si es de inicio prenatal o postnatal, y así orientar el diagnóstico y las pruebas complementarias.

Si el hipocrecimiento es disarmónico

Cuando el hipocrecimiento es disarmónico, debe sospecharse una displasia esquelética. En estos casos, una parte fundamental del diagnóstico residirá en el estudio radiológico de todo el esqueleto. La radiología es imprescindible para determinar qué partes del esqueleto están más afectadas y permite la búsqueda de signos específicos de determinadas displasias, pero su interpretación requiere de un radiólogo experto en este tipo de patologías. A menudo y, dada la aparición tardía de algunas de las anomalías radiológicas, es necesario repetir el examen a lo largo de la infancia y valorar cuidadosamente la armonía corporal o la presencia de deformidades en los progenitores. Cuando el defecto genético es conocido y la metodología está disponible (acondroplasia, hipocondroplasia, discondrosteosis, haploinsuficiencia de *SHOX*, entre otras), pueden realizarse estudios bioquímicos o moleculares (estudio del ADN) que confirmen el diagnóstico, lo que permitirá, también, un adecuado consejo genético y un diagnóstico prenatal precoz.

Si el hipocrecimiento es armónico y de inicio prenatal

Si no existe constancia de patología materna o placentaria, y especialmente si el niño presenta retraso mental o psicomotor, alguna malformación, un fenotipo peculiar o algún rasgo sindrómico, debe considerarse la posibilidad de que se trate de una cromosomopatía o de un síndrome dismórfico, por lo que estaría indicada la realización de un cariotipo. No obstante, la mayoría de los cuadros sindrómicos no muestran alteraciones en el cariotipo convencional y su reconocimiento requiere de una gran experiencia por parte del médico que lo observa. Si se ha diagnosticado un síndrome de base genética conocida y la metodología está accesible (síndromes de Prader-Willi, Noonan, Cornelia de Lange...), es recomendable, si es posible, confirmar molecularmente el diagnóstico clínico, lo que permitirá: establecer un diagnóstico de certeza, orientar a los padres sobre la futura evolución del paciente y realizar un adecuado consejo genético.

Si el hipocrecimiento es armónico y de inicio postnatal

En estos casos, la patología orgánica y, en segundo lugar, las endocrinopatías, son las etiologías más frecuentes. En las patologías orgánicas, es relativamente frecuente la presencia de cierto grado de malnutrición o de un estacionamiento o caída en la curva ponderal; mientras que, en las endocrinopatías, el peso en relación con la talla, no sólo no suele disminuir, sino que incluso aumenta. La VC, cuando está disponible y es fiable, es otro dato de gran valor. En la mayoría de los hipocrecimientos patológicos, el ritmo de crecimiento experimenta un entretimiento progresivo. Una detención brusca del crecimiento en un niño que previamente crecía de manera normal debe hacer sospechar la presencia de una deficiencia de GH secundaria a una patología orgánica intracraneal (craneofaringioma, germinoma, astrocitoma), por lo que sería obligada la realización de una RM craneal.

En un pequeño porcentaje de los casos, la valoración inicial nos permitirá establecer un diagnóstico de sospecha de una patología concreta (nutricional, gastrointestinal, respiratoria, cromosomopatía...) y orientar las pruebas complementarias hacia esa patología específica (estudio de malnutrición/malabsorción, parásitos en heces, iones en sudor, cariotipo...). Si, por el contrario, como ocurre en la mayoría de los casos, no hay datos sugerentes de una patología concreta, será necesario practicar una serie de pruebas de laboratorio que permitan descartar, aquellas patologías en las que el hipocrecimiento pueda ser su manifestación inicial o principal. No existe un consenso internacional de qué pruebas deberían realizarse, ni de qué enfermedades deberían ser descartadas antes de poder establecer un diagnóstico de TBI; no obstante, en la mayoría de los países y publicaciones, las pruebas complementarias que habitualmente se llevan a cabo en estos pacientes incluirían:

- *Hemograma y ferritina*: parámetros de utilidad en el diagnóstico de anemia, enfermedades hematológicas, malnutrición y malabsorción.

- *Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)*: útiles en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias paucisintomáticas, especialmente enfermedad inflamatoria intestinal.
- *Bioquímica básica* (glucemia, urea, creatinina, albúmina, transaminasas, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, ionograma...): diagnóstico de enfermedad crónica (hepática, renal, metabólica), alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, malnutrición, deficiencia de Zn, etc.
- *Gasometría, pH y análisis de orina*: útiles para descartar acidosis tubular renal y otras tubulopatías, especialmente en menores de 3 años.
- *IgA y anticuerpos para enfermedad celíaca (antiendomiso y antitransglutaminasa IgA)*: entre un 2 y un 8% de los niños con talla baja sin síntomas gastrointestinales presentan una enfermedad celíaca, y entre un 7 y un 10% de los celíacos padecen una deficiencia de IgA que puede enmascarar el diagnóstico; por ello, la determinación de esta inmunoglobulina es imprescindible para la interpretación de los niveles de anticuerpos específicos. No obstante, aunque éstos poseen una buena especificidad y sensibilidad, la prueba diagnóstica fundamental continúa siendo la biopsia intestinal.
- *T4L y TSH*: en un niño con talla baja es obligado descartar un hipotiroidismo, ya que la sintomatología puede ser muy escasa.
- *Cariotipo*: debe realizarse en toda niña con talla baja de causa no explicada para descartar un síndrome de Turner. En varones, su indicación es más discutible. Un cariotipo 46,XY/45,X0 se ha descrito en niños con talla baja sin anomalías genitales, aunque lo habitual es que las presenten; por lo que, en varones con talla baja, debe realizarse un cariotipo, al menos, si presenta anomalías genitales.
- *Rx de mano y muñeca izquierda (EO)*: la EO se utiliza en el cálculo de la predicción de talla adulta y puede orientar a determinadas patologías. Está habitualmente retrasada en los trastornos de crecimiento secundarios (patologías crónicas, endocrinopatías...) y en muchos de los niños con TBI; más aún, la ausencia de retraso en la EO prácticamente excluye una situación de deficiencia de GH. Por el contrario, en la mayoría de los trastornos primarios o intrínsecos del crecimiento (síndromes dismórficos, osteocondrodisplasias...), el retraso de la EO es menor o inexistente. Un cuidadoso análisis de la radiografía de mano puede sugerir la existencia de displasia ósea no diagnosticada (braquidactilias, haploinsuficiencia del *SHOX*, pseudohipoparatiroidismo...), en cuyo caso, al igual que ocurre cuando el hipocrecimiento es disarmónico, debería realizarse un estudio radiológico del resto del esqueleto.
- *IGF-I*: es una proteína dependiente de GH y un marcador sensible de su posible deficiencia; no obstante, su especificidad es menor y puede encontrarse disminuida en situa-

ciones no deficitarias, especialmente si se acompañan de un cierto grado de malnutrición. Su determinación puede complementarse con la IGFBP-3, también GH-dependiente y menos sensible a la malnutrición, especialmente en niños pequeños o con regular estado nutricional. La mayoría de los autores esta de acuerdo en que, si los niveles séricos de IGF-I son normales (entre ± 1 DE para la edad y sexo), la EO no está retrasada de forma marcada y la VC es normal, la probabilidad de que exista un trastorno en el eje GH-IGF-I es muy escasa y no sería necesario realizar más estudios de valoración del eje GH-IGF-I. Si, por el contrario, los niveles de IGF-I están por debajo de -2 DE para la edad y sexo o por debajo de la media junto con otros datos clínicos sugerentes de deficiencia de GH, éstos deberían llevarse a cabo. No existe un acuerdo sobre qué y cómo deberían realizarse estos estudios de valoración del eje GH-IGF-I (test de estimulación farmacológica, estudios de secreción espontánea, test de generación de IGF-I, estudio genéticos...); en cualquier caso, la rareza de estos cuadros de deficiencia/resistencia a la GH y la dificultad de interpretación de estas pruebas recomiendan su realización por personal experimentado y siempre en un contexto clínico compatible.

- *Cortisol en orina de 24 horas*: sólo estaría indicado en niños obesos con sospecha de síndrome de Cushing y no como estudio rutinario en todo niño con talla baja.
- *RM craneal*: sólo debería realizarse en el contexto de una talla baja cuando exista un alto índice de sospecha de deficiencia de GH o de lesión intracraneal (detención brusca del crecimiento, cefalea, vómitos u otros signos de hipertensión intracraneal). En estos casos, debería hacerse con contraste y centrada en el área hipotálamo-hipofisaria, para poder detectar pequeñas alteraciones como, por ejemplo: ensanchamiento del tallo pituitario (histiocitosis o disgerminomas), hipoplasia hipofisaria, neurohipófisis ectópica, estrechamientos o sección del tallo, entre otras.
- *Test genéticos*: sólo deben realizarse ante una sospecha clínica concreta (Noonan, Laron...). Se discute si, dada la frecuencia de haploinsuficiencia en el gen *SHOX*, el estudio de esta gen debería hacerse sistemáticamente en toda TBI, especialmente ahora que su indicación para tratamiento con GH ha sido aprobada. La mayoría de los autores consideran que estos estudios no deberían realizarse de forma rutinaria, sino sólo en pacientes con hallazgos compatibles (talla baja mesomélica, deformidad de Madelung, anomalías en el carpo y antebrazo, incurvación tibial...) que, en muchos casos, pueden ser muy leves y pasar desapercibidos; por ello, recientemente, se ha desarrollado un *score* de puntuación (Rappold G, 2007) que, aunque no suficientemente validado, puede ayudar en el diagnóstico y toma de decisiones.

Si todos estos estudios son normales, nos encontraremos ante una TBI. Si la talla del paciente se encuentra entre -2 y -

3 DE, existen antecedentes familiares de TBF y/o de RCCP, el patrón de crecimiento es característico y la predicción de talla adulta es acorde con la talla familiar, prácticamente podemos asegurar que nos encontramos ante una VNTB. La constatación, a los 6 y 12 meses, de la existencia de una VC normal y el seguimiento posterior confirmarán el diagnóstico. Si, por el contrario, la VC es patológica, el hipocrecimiento es muy importante (talla ≤ -3 DE; $< 0,2\%$ de la población) o existen otros datos sugerentes de patología, el diagnóstico de VNTB debería ser reconsiderado.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA TALLA BAJA

Orientación general

La talla baja no es una enfermedad, sino un síntoma, que puede ser el resultado final de la variabilidad normal en el crecimiento o la consecuencia de múltiples patologías; por ello, en muchos casos, el tratamiento no es necesario, en otros consistirá únicamente en el tratamiento de la enfermedad responsable y, por último, en otros puede ser necesaria la utilización de tratamientos específicos para estimular o mejorar el crecimiento. Dejando aparte la utilización de polivitamínicos, minerales, anabolizantes, “estimulantes de la secreción de GH” (clonidina, arginina, ciproheptadina...) y otros supuestos “promotores de crecimiento” que, por su ineficacia, cuando no por sus potenciales efectos secundarios, han dejado de utilizarse; en la práctica clínica disponemos de un número limitado de terapias capaces de influir beneficiosamente sobre el crecimiento, como son: la GH y el IGF-I recombinantes, el tratamiento con fármacos moduladores de la pubertad y el alargamiento óseo.

Tratamiento con GH

La GH estimula el crecimiento longitudinal de los huesos largos de manera prácticamente dosis-dependiente y es el tratamiento específico de los déficit de GH; no obstante, se ha utilizado experimentalmente en la mayoría de las formas de hipocrecimiento (TBI, displasias esqueléticas, síndromes dismórficos...). En la actualidad, las indicaciones aceptadas para el tratamiento con GH en España, además de la deficiencia de GH (niños y adultos), son: el síndrome de Turner, el hipocrecimiento asociado a insuficiencia renal crónica, la falta de recuperación de la talla en los RNPEG, el síndrome de Prader Willi y la haploinsuficiencia del gen *SHOX*. La GH se administra por vía subcutánea, antes de acostarse, en una dosis única de 0,025-0,035 mg/kg/día, en los pacientes deficitarios, y de 0,045-0,05 mg/kg/día, en el resto de situaciones no deficitarias.

Los riesgos conocidos del tratamiento con GH en los pacientes deficitarios son escasos, las más frecuentes son epifisiólisis de la cabeza femoral y *pseudotumor cerebri* (hipertensión intracraneal benigna), con una frecuencia aproximada, en ambos casos, de 1:1000 niños tratados. A dosis más altas y mantenidas, puede haber disminución de la sensibilidad a la

insulina y desarrollo de rasgos acromegaloides. En cualquier caso, la experiencia a largo plazo en pacientes no deficitarios y con dosis altas de GH es escasa y sus potenciales riesgos, desconocidos. Esta incertidumbre debería hacer extremar la prudencia sobre su uso indiscriminado en patologías en las que sus hipotéticos beneficios no hayan sido suficientemente probados.

Tratamiento con IGF-I

El IGF-I recombinante está disponible para su administración subcutánea desde 1990; no obstante, hasta 2008 en que ha sido comercializado en España, era un medicamento difícil de conseguir y su utilización estaba limitada a estudios experimentales. La indicación aceptada para su empleo es la resistencia genética a la acción de la GH, bien por anomalías en el receptor de GH o en sus vías de señalización intracelular, o bien por mutaciones en el gen de IGF-I. La dosis recomendada es de 0,04-0,08 mg/kg/día, repartida en dos dosis y administrada cada 12 horas por vía subcutánea, preferentemente antes de una comida, para prevenir hipoglucemias. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 0,12 mg/kg/día o hasta alcanzar niveles séricos normales de IGF-I.

La experiencia clínica en la utilización del IGF-I recombinante es escasa y prácticamente limitada al tratamiento de pacientes con insensibilidad congénita a la GH (síndrome de Laron). Los estudios a corto y medio plazo demuestran en ellos la eficacia del tratamiento, aunque sus resultados son menores que los obtenidos con la GH en los pacientes deficitarios. Los efectos secundarios más frecuentes que hasta ahora se han visto asociados al tratamiento con IGF-I son: hipoglucemias, aumento del tejido linfático (amígdalas, adenoides, bazo y timo), náuseas, vómitos, cefalea y papiledema (*pseudotumor cerebri*), prurito y aumento de transaminasas.

Tratamiento con moduladores de la pubertad

La utilización de fármacos moduladores de la pubertad en el tratamiento de la talla baja es relativamente reciente y sus efectos beneficiosos insuficientemente probados, por lo que su indicación no ha sido aceptada y su utilización debería ser considerada todavía experimental. Los fármacos más utilizados han sido los análogos de GnRH (aGnRH) y, más recientemente, los inhibidores de 3ª generación de la aromatasas (IA), la enzima que cataliza, en condiciones normales, el paso de andrógenos a estrógenos.

El objetivo de los aGnRH en el tratamiento de la talla baja sería frenar la producción de esteroides sexuales, alargando el periodo de crecimiento prepuberal. Los estudios disponibles indican que, administrados aisladamente en pacientes con talla baja y pubertad normal o adelantada, no son útiles para mejorar la talla adulta y que, asociados con GH conducirían, en el mejor de los casos, a un beneficio modesto en la talla adulta, cuando el tratamiento combinado se mantiene durante al menos 3 años.

En el caso de los IA, su objetivo sería enlentecer el cierre de las placas de crecimiento (mediado principalmente por los estrógenos) y prolongar el crecimiento lineal. Los estudios iniciales, en varones con RCCP y TBI, son muy prometedores y sugieren beneficios en la talla adulta de alrededor de 5 cm tras 1-2 años de tratamiento; no obstante, el escaso número de pacientes tratados y la limitada disponibilidad de datos a talla final aconseja limitar todavía su utilización a estudios controlados.

Tratamiento quirúrgico de la talla baja

Se basa en la realización de alargamientos óseos, habitualmente en tibias, fémures y húmeros. Su objetivo no es sólo obtener una talla más alta, sino también mantener o mejorar la proporcionalidad de los segmentos corporales y, en casos concretos, conseguir mejorías funcionales. Su indicación más habitual, generalmente a partir de los 9-12 años, son las displasias óseas, especialmente aquellas con huesos sólidos y afectación preferente de extremidades, como la acondroplasia. En las tallas bajas no displásicas, la indicación de la elongación ósea es más controvertida y suele realizarse una vez finalizado el crecimiento, cuando otros tratamientos han fracasado en la consecución de una talla "aceptable". Antes de aconsejar este tipo de terapia, es importante informar al paciente y a sus padres de que las grandes elongaciones (30-35 cm en extremidades inferiores, 10-12 cm en las superiores) conllevan procesos de larga duración, dolorosos, en los que las incidencias y complicaciones (infecciosas, cicatriciales, óseas, musculotendinosas, vasculares y nerviosas) son relativamente frecuentes y, en ocasiones, graves, con resultados no siempre satisfactorios. Por ello, el paciente debe estar muy motivado y sólo deberían ser llevadas a cabo por unidades muy experimentadas.

Tratamiento específico de las distintas formas de talla baja **Variantes normales de talla baja y talla baja idiopática**

Las VNTB no suelen requerir ningún tipo de tratamiento, salvo el apoyo psicológico y el aporte de una adecuada información a los padres y al paciente sobre la normalidad del cuadro clínico, su previsible patrón de crecimiento y las expectativas de talla adulta. En algunos pacientes con RCCP, el retraso en el crecimiento y, sobre todo, la aparición tardía de los caracteres sexuales secundarios, puede determinar una mala adaptación psicosocial y baja autoestima. En estos casos, puede estar indicada la utilización durante un corto periodo de tiempo de esteroides sexuales a dosis bajas; en concreto, en los varones, donde este tipo de problema es más frecuente, suelen administrarse entre 1 y 3 ciclos, de 3-6 meses de duración cada uno, de testosterona *depot* (50-100 mg/mes, por vía intramuscular), con intervalos de 3-4 meses sin tratamiento.

En el año 2003, la FDA (*Food and Drug Administration*) norteamericana y posteriormente otros países han aprobado el uso de la GH (0,035-0,050 mg/kg/día) en pacientes con talla

baja idiopática. Sin embargo, en España y en el resto de Europa, esta indicación no ha sido todavía aceptada. Uno de los motivos, aparte de su elevado coste económico, es que los efectos beneficiosos sobre la talla final son discretos (4-8 cm tras al menos 4 años de utilización) y que los efectos secundarios, aunque escasos a corto-medio plazo, a largo plazo son inciertos. Otras opciones terapéuticas, como los IA o la asociación de GH y aGnRH, son todavía objeto de discusión y deberían ser considerados sólo en el marco de estudios controlados.

Retrasos de crecimiento intrauterino

El 80-90% de los hipocrecimientos prenatales se recuperarán espontáneamente en los 2-4 primeros años de vida. En ese 10-20% que no lo hace, estaría indicado el tratamiento con GH, a la dosis de 0,035-0,067 mg/kg/día. En estos casos la GH, no sólo mejora la talla final de muchos de estos pacientes, sino que parece ejercer también efectos positivos sobre la composición corporal, la tensión arterial y el metabolismo lipídico.

Cuadros sindrómicos

El hipocrecimiento asociado a los cuadros sindrómicos parece en general de tratamiento específico. En Europa, sólo el síndrome de Turner (1,4 mg/m²/día) y el síndrome de Prader-Willi (1 mg/m²/día, sin sobrepasar los 2,7 mg/día) son, actualmente, indicaciones aceptadas para el empleo de la GH. Recientemente, en 2007, la FDA norteamericana ha aprobado, también, la utilización de la GH en el síndrome de Noonan.

Osteocondrodisplasias

El tratamiento de la mayoría de las osteocondrodisplasias es sintomático y ortopédico. Si el hipocrecimiento se produce sobre todo a expensas del acortamiento de las extremidades inferiores y la calidad del hueso lo permite, el alargamiento óseo puede ser una alternativa. En España, sólo en los hipocrecimientos por anomalías en el gen *SHOX* está aceptada la utilización de la GH (0,045-0,050 mg/kg/día), aunque la experiencia es todavía muy escasa.

Hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas

Cuando el hipocrecimiento es el resultado de una enfermedad crónica (insuficiencia renal, fibrosis quística, malabsorción...), los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse a mejorar y, si es posible, curar la enfermedad de base. En los últimos años, la sensibilidad creciente respecto a las secuelas que sobre el crecimiento tienen estas enfermedades ha conducido a la modificación de muchos de los protocolos de tratamiento al objeto de minimizar dichas secuelas e, incluso, a que se instauren terapias específicas encaminadas a mejorar el pronóstico de talla de estos pacientes, como es el caso, en algunas de ellas, de la administración de GH: insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad inflamatoria intestinal, corticoterapia crónica, artritis reumatoidea y trasplantes hepático y cardíaco, entre otros.

Salvo en el caso de la IRC, donde la indicación de GH ha sido aceptada, la utilización de la GH en el resto de situaciones continúa siendo experimental.

Hipocrecimientos secundarios a patología endocrinológica

La mayoría de los hipocrecimientos secundarios a patología endocrinológica tienen un tratamiento específico: GH en la deficiencia de GH, IGF-I en la de insensibilidad congénita a la GH, levotiroxina sódica en los hipotiroidismos, hidrocortisona en la hiperplasia suprarrenal congénita, aGnRH en la pubertad precoz central, etc. El tratamiento del hipercortisolismo crónico requiere la supresión de la fuente de cortisol, habitualmente mediante la extirpación del tumor productor de ACTH (adenoma hipofisario) o del tumor suprarrenal productor de cortisol (suprarrenaloma). En aquellos casos en que el hipercortisolismo es yatrogénico, se debe intentar administrar los corticoides a días alternos y reducir, en la medida de lo posible, tanto la duración como la dosis.

Hipocrecimiento psicosocial

El tratamiento del hipocrecimiento de causa psicosocial es, al igual que su diagnóstico, complejo y difícil. En algunos casos, será suficiente con mejorar el aporte nutricional y modificar las actitudes familiares para conseguir un adecuado crecimiento de recuperación, pero, en la mayoría de los casos, sólo un adecuado tratamiento psicológico y la separación del niño del ambiente familiar, no siempre posible, permitirá una normalización del crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia (2ª ed.). Barcelona: Doyma, 2000.
2. Bhangoo A, Anhalt H, Rosenfeld RG. Idiopathic short stature. En: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology (Volume 2, fifth edition). New York: Information Healthcare 2007; págs: 51-64.
3. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. Hum Reprod Update 2004; 10: 135-47.
4. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, et al, on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4210-7.
5. Lee MM. Clinical practice. Idiopathic short stature. N Engl J Med 2006; 354: 2576-82.
6. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P, for the International SGA Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. Pediatrics 2003; 111: 1253-61.

7. Martos-Moreno GA, Soriano Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática. *An Ped Cont* 2005; 3: 214-20.
8. Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica (3ª ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España SAU, 2002.
9. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Baillière's Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 73-90.
10. Pozo J, Argente J. Niño de talla baja. En: Cruz-Hernández M ed. *Tratado de Pediatría* (9ª edición). Madrid: Ergon S.A., 2006; págs: 890-905.
11. Pozo J, Martos-Moreno GA, Argente J. Talla baja armónica. *An Ped Cont* 2005; 3: 205-13.
12. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44: 306-13.
13. Rosenbloom AL. Insulin-like growth factor-I (rhIGF-I) therapy of short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 301-15.
14. Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. En: Sperling MA ed. *Pediatric Endocrinology* (3rd ed.). Philadelphia: Saunders/Elsevier 2008; págs: 254-334.
15. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007; 28: 219-51.
16. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* 2008; 121: e975-e983.
17. Van Gool SA, Kamp GA, Visser-Van Balen H, Mul D, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1402-8.
18. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 89-110.
19. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003; 348: 908-17.

Hipertiroidismo

J.M. Garagorri

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

RESUMEN

Los términos tirotoxicosis e hipertiroidismo se emplean frecuentemente como sinónimos, no siéndolo siempre así. El estado de **tirotoxicosis** se refiere al cuadro clínico que se manifiesta cuando un exceso de hormonas tiroideas (de origen intra o extratiroideo) produce una respuesta excesiva de sus órganos diana. **Hipertiroidismo** indica un exceso de síntesis endógena y secreción de hormonas tiroideas originadas en la propia glándula. No obstante, la mayor parte de las tirotoxicosis se producen por un hipertiroidismo. Por su parte, la causa más frecuente de hipertiroidismo es la **enfermedad de Graves (EG)**, producida por una alteración autoinmune originada por anticuerpos de naturaleza estimulante contra el receptor tiroideo de TSH.

Palabras clave: Hipertiroidismo; Tirotoxicosis; Enfermedad de Graves (EG); Bocio; Antitiroideos; EG neonatal.

ABSTRACT

The terms thyrotoxicosis and hyperthyroidism are frequently used as synonyms. This is not always true. The condition of thyrotoxicosis refers to the clinical picture manifested when an excess of thyroid hormones (intra- or extrathyroidal origin) produces an excessive response of their target organs. Hyperthyroidism indicates an excess of endogenous synthesis and secretion of thyroid hormones originated in the gland itself. However, most of the thyrotoxicosis are produced by hyperthyroidism. As far as hyperthyroidism is concerned, the most frequent cause is Graves Disease (GD), produced by an autoimmune disorder originated by thyroid stimulating antibodies against the TSH thyroid receptor.

Correspondencia: Jesús M^a Garagorri. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
E-mail: jesus_maria@garagorri.e.telefonica.net
Recibido: Julio 2009

REV ESP PEDIATR 2009;65(5):386-391

Key Words: Hyperthyroidism; thyrotoxicosis; Graves Disease (GD); goiter, antithyroids; neonatal.GD.

ENFERMEDAD DE GRAVES INFANTIL

Incidencia

La incidencia del hipertiroidismo infanto-juvenil es relativamente escasa, representando un 5-6% del total de casos de hipertiroidismo y, a su vez, constituye un 10-15% de toda la patología tiroidea en la infancia. La EG, que representa alrededor del 90% de los casos de hipertiroidismo, tiene una prevalencia de un 0,02% (1:5.000) en pediatría. Es poco frecuente antes de los 5 años, a excepción del Graves neonatal, aumentando progresivamente su incidencia hasta su pico en la pubertad-adolescencia. La relación varón/mujer es de 1:6.

Etiología y patogenia

La hiperfunción de las células foliculares en la EG es una patología tiroidea de origen autoinmune, mediada por estímulo del receptor de TSH (TSH-R) por anticuerpos estimulantes contra ese receptor. Anteriormente, estos anticuerpos se denominaron LATS (*long acting thyroid stimulator*) y posteriormente TSI (*thyroid stimulating immunoglobulin*). Su nombre actual es TRAb (*thyroid receptor antibodies*). Son inmunoglobulinas de subclase G1 dirigidos contra el TSH-R, siendo los responsables de la secreción autónoma y excesiva de T4 y T3, las cuales originan el hipertiroidismo y la tirotoxicosis. El lugar de mayor producción de estos anticuerpos contra TSH-R parecen ser los linfocitos intratiroideos. Los anticuerpos estimulantes (TSI) se encuentran en un 95% de los pacientes con EG no tratados. Se ha observado que sus niveles se reducen con el tratamiento y su negatividad se ha interpretado como índice de remisión. La producción de dichos anticuerpos no se influye por los niveles circulantes de T4 y T3, siendo por ello incontrolable, originando a su vez un aumento de activación del sistema nervioso simpático autónomo, responsable de la mayoría de los signos y síntomas. No obstante lo anterior,

todavía se desconoce el proceso primario que origina el fallo de la inmunorregulación de los linfocitos tiroideos. Hay que indicar que, en niños con EG, los niveles de TSI son, frecuentemente, negativos⁽¹⁾.

No todos los anticuerpos contra el TSH-R son sólo estimulantes, algunos tienen propiedades estimulantes y bloqueantes y, cuando predominan los inhibidores, originan períodos de hipotiroidismo. La oftalmopatía originada por el exoftalmos parece tener también un origen autoinmune, mediada por inmunoglobulinas que interactúan, no sólo con el receptor de TSH, sino también con ciertos receptores de los tejidos retrobulbar y peribulbar, muy especialmente con los músculos extraoculares.

Parece existir una predisposición genética para la enfermedad de Graves. Así, en un 60% de los pacientes hay antecedentes familiares de tiropatías autoinmunes. En la década de los 90, diversos estudios en pacientes caucásicos relacionaron ciertos haplotipos del sistema HLA (DR-3 y B8) con el aumento de la incidencia de enfermedad de Graves. No obstante, el riesgo de enfermedad de Graves para portadores HLA-DR3 es sólo de un 3,7%. En la actualidad se ha evidenciado, en familias afectas de enfermedad de Graves, la existencia de un gen de susceptibilidad para padecerla, el cual está situado muy próximo al gen del receptor de TSH-R. Este último ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (14q31). En este sentido, se han descrito mutaciones en el gen del TSH-R y en el gen de la subunidad α de la proteína G que regula la unión de la TSH a su receptor, y que explican ciertas disfunciones del receptor tiroideo.

Desde un punto de vista histo-patológico, en la EG es característica la existencia de hiperplasia e hipertrofia folicular, con infiltración linfocitaria variable, todo ello muy similar al observado en la tiroiditis de Hashimoto.

Finalmente, en la patogenia de la EG se han implicado diversos factores desencadenantes, como agentes infecciosos (virales, *Yersinia enterocolitica*), estrés y el efecto precipitante del aumento de estrógenos, que pueden originar un desajuste de la vigilancia inmune. Por otra parte, se ha demostrado la aparición de hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis a los años del trasplante de células hemotopoyéticas. Además, en pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca, considerados como más susceptibles para padecer enfermedades autoinmunes, también se han descrito disfunciones tiroideas⁽²⁾. Asimismo, desde el inicio del incremento en yodo para la sal de mesa, en algunos países se ha evidenciado un aumento de casos de hipertiroidismo en ambos sexos, con predominio en la población joven⁽³⁾.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas clínicos más frecuentes de la enfermedad de Graves se indican en la tabla 1. El signo aparente más frecuentes es el bocio, que se manifiesta prácticamente en todos los casos, seguido del muy frecuente exoftalmos⁽⁴⁾.

El diagnóstico del bocio es anatómico y, por tanto, se hace mediante observación y palpación. La tabla 2 muestra la clasificación del bocio según la OMS.

En general, y aunque el debut de la enfermedad parece brusco, en realidad el comienzo es insidioso, desarrollándose los síntomas a lo largo de meses. Los más habituales son los trastornos de conducta y el descenso del rendimiento escolar. Además, en la entrevista retrospectiva, es frecuente que se informe sobre: nerviosismo, sudoración profusa con intolerancia al calor, pérdida de peso a pesar del incremento del apetito, insomnio con sueño inquieto, labilidad emocional (pasando fácilmente de la risa al llanto), deterioro del lenguaje, la escritura y atención, así como pérdida de fuerza muscular con calambres y fatiga. También es habitual la referencia a un aumento del número de deposiciones. Los pacientes más pequeños presentan menos síntomas.

El signo más frecuente es el aumento del volumen tiroideo (Tabla 3). Se trata de un bocio difuso, simétrico, no doloroso, de consistencia homogénea, con bordes netos y de un tamaño dos o tres veces el normal.

La palpación dudosamente nodular o la presencia de ganglios, habitualmente en posición central, dolor tiroideo, con tiroides asimétrico o muy voluminoso, es sospechoso de tiroiditis o bocio multinodular. La asociación de tiroiditis y enfermedad de Graves, denominada hashitoxicosis, es posible y deberá evidenciarse por la existencia de datos clínicos y bioquímicos de hipertiroidismo y tiroiditis (anticuerpos antitiroideos).

Las alteraciones oftalmológicas también son frecuentes. Éstas incluyen exoftalmos, generalmente bilateral, quemosis conjuntival, edema periorbitario, retracción del párpado con dificultad para sus movimientos, mirada fija y brillante e, incluso, diplopía y dolor ocular. Estos signos oculares son más habituales en niños mayores y adolescentes, pudiendo presentar ulteriores complicaciones: ulceración corneal, parálisis de la musculatura ocular y atrofia óptica con pérdida de visión. La oftalmopatía tiroidea, según la clínica, se clasifica en tres grupos (Tabla 4).

Otros signos, como taquicardia con aumento de la sensación y presión del pulso, temblor fino, aumento de los reflejos profundos, son también habituales. Puede existir una aceleración estatural y de la edad ósea.

Diagnóstico

El diagnóstico de hipertiroidismo requiere, obviamente, la asociación de datos clínicos y analíticos. En pacientes con bocio, tirotoxicosis y exoftalmos, se deben realizar una serie de determinaciones hormonales y, ocasionalmente, estudios de imagen de la glándula tiroidea.

Los niveles de T4 y T3, totales y libres, están elevados, con cifras suprimidas o nulas de TSH. En ocasiones las cifras de T3 están particularmente elevadas, siendo superiores a las de T4 (que incluso puede ser normal). Esta situación de hiperfunción por T3 es específica de las fases precoces del hipertiroi-

TABLA 1. Signos y síntomas de tirotoxicosis en lactantes, niños y adolescentes

Signos	Síntomas
Bocio	Labilidad emocional
Taquicardia	Hiperactividad y pérdida de atención
Aumento de la presión del pulso	Inquietud y nerviosismo
Exoftalmos	Hiperfagia sin ganancia de peso
Temblor fino (manos)	Alteración de los hábitos del sueño
	Deterioro de la actuación escolar
	Sudoración e intolerancia al calor
	Humor cambiante
	Debilidad, fatiga muscular

TABLA 2. Clasificación semiológica del bocio (OMS)

Grado	Características
0 a*	Tiroides no palpable o palpable con dificultad
0 b*	Tiroides se palpa con facilidad, pero no se ve al hiperextender el cuello
1	Tiroides fácilmente palpable y visible con el cuello en hiperextensión En este grado se incluye un nódulo único con tiroides normal
2	Tiroides palpable y visible con el cuello en posición normal
3	Tiroides visible a distancia
4	Tiroides gigante

* Implica ausencia de bocio

TABLA 3. Sintomatología más frecuente de la enfermedad de Graves infanto-juvenil

Signos y síntomas	Frecuencia (%)
Bocio	98
Taquicardia	82
Nerviosismo	82
Exoftalmo	65
Hiperfagia	60
Temblor	52
Pérdida de peso	50
Intolerancia al calor	30

dismo. Los niveles de T3 libre y T4 libre están más elevados que las totales y, a largo de la evolución, reflejan mejor el control metabólico y hormonal.

La determinación de TSH basal con los sensibles métodos actuales elimina la necesidad de realizar un estímulo con

TABLA 4. Clasificación semiológica de la oftalmopatía Tiroidea (OT)

1.- OT incipiente: pocos síntomas y signos oculares, con ausencia de inflamación, pequeña retracción palpebral y exoftalmía, sin patología muscular y visión normal
2.- OT media o moderada: retracción palpebral de 2-3 mm, exoftalmos moderado (20-23 mm), diplopía, queratopatía por exposición, pudiendo existir ligero déficit visual (0,5) por discreta compresión del nervio, con signos de neuropatía óptica
3.- OT severa: exoftalmos marcado (24 mm o superior), gran retracción palpebral (4 mm o más), alteraciones musculares con diplopía, hipertrofia grasa, daño corneal y déficit visual por debajo de 0,5 por neuropatía óptica

TRH. Una basal de TSH totalmente suprimida o indetectable es específica del exceso de hormonas tiroideas. Por otra parte, dicha valoración de TSH es obligatoria, para descartar un hipertiroidismo inducido por TSH.

En la mayor parte de los casos de enfermedad de Graves, se detectan anticuerpos antitiroideos, si bien sus títulos son inferiores a los encontrados en la tiroiditis autoinmune. En la fase inicial o activa de la enfermedad se encuentran anticuerpos contra TSH-R, ya sean estimulantes o bloqueantes, si bien no se considera un análisis rutinario para pacientes con cuadro clínico y hormonal evidente.

En relación con las pruebas de imagen, la gammagrafía con isótopos radiactivos no es en principio fundamental, habida cuenta de que el cuadro de tirotoxicosis infantil se debe siempre a una enfermedad de Graves. No obstante, en caso de duda por la presencia de un bocio nodular o en pacientes con datos hormonales discordantes, la gammagrafía tiroidea sí es indicación diagnóstica⁽⁵⁾.

Manejo terapéutico

El tratamiento del hipertiroidismo ha sido causa de frecuente discusión, motivada por las distintas preferencias terapéuticas entre países y sus diferencias para niños y adultos. Las distintas terapias empleadas sólo interrumpen el proceso intratiroideo de la enfermedad, sin actuar sobre la anomalía inmunológica desencadenante. Dichos tratamientos son: fármacos antitiroideos, tiroidectomía subtotal y empleo de yodo radiactivo.

En la práctica habitual, el tratamiento más ampliamente utilizados por los pediatras endocrinólogos es el empleo de antitiroideos como opción inicial para la remisión del cuadro de tirotoxicosis. Habitualmente, los niños requieren tratamientos muy largos para obtener la remisión. Por otra parte, no existen protocolos estrictos para los antitiroideos, en relación con su duración *versus* eficacia. Si dicha remisión no se obtiene o se presentan recidivas del cuadro clínico-hormonal, la segunda opción es el radioyodo o la cirugía. En este sentido,

en algunos centros de EE.UU. inician la terapia antitiroidea con radioyodo, si bien otros grupos norteamericanos prefieren la cirugía de entrada^(6,7).

Fármacos antitiroideos

Los fármacos más eficaces son las tionamidas, derivadas de las tioureas⁽⁸⁾. Inhiben la oxidación y organificación del yoduro intratiroideo, deplecionando los depósitos de tiroglobulina yodada con una disminución progresiva de las hormonas tiroideas. Los más empleados son el metimazol (MTZ), carbimazol (CBZ) y propiltiuracilo (PTU). El CBZ actúa transformándose a MTZ, por lo que la elección de uno u otro parece indiferente. No obstante, el MTZ tiene, además, un efecto inmunosupresor, reduciendo los niveles de TRAb. El PTU, empleado casi exclusivamente en Norteamérica, inhibe la conversión periférica de T4 a T3, siendo por ello empleado en los casos de hipertiroidismo severo y neonatal.

La vida media del CBZ y MTZ es de 6 horas, siendo de 2 la del PTU. Además, la vida intratiroidea del MTZ es muy prolongada, de 16 a 24 horas, por lo cual, el CBZ y el MTZ pueden administrarse en una única dosis diaria. La dosis inicial de CBZ o MTZ es de 0,25 a 1 mg/kg/día, pudiendo administrarse cada 8 ó 12 horas, o incluso en una dosis única diaria en casos de tirotoxicosis leve. La dosis de PTU varía entre 5 a 10 mg/kg/día.

Existe un período de tiempo entre el comienzo del tratamiento y la consecución del estado eutiroideo, relacionado con el tamaño inicial del tiroides. La mejoría puede observarse entre 3 semanas y 3 meses, con una media de 6 semanas. Durante esta fase, y ante la persistencia de signos de tirotoxicosis (labilidad emocional, taquicardia, temblor, nerviosismo) puede añadirse un beta-bloqueante, como propranolol, a la dosis de 0,5 a 2 mg/kg/día.

Una vez logrado el estado eutiroideo, clínico y analítico, el tratamiento de mantenimiento con antitiroideos puede realizarse bajo dos modalidades: 1) reduciendo su dosis a la mitad o un tercio, manteniendo las hormonas tiroideas dentro del rango normal, o 2) reduciendo las dosis en menor proporción, con la idea de que el efecto inmunosupresor del antitiroideo se mantenga más tiempo. En esta fase de mantenimiento, una dosis diaria de MTZ es suficiente.

El uso de antitiroideos implica el riesgo de sus efectos secundarios, que se presentan en un 30% de los casos (agranulocitosis con una incidencia de 1/1.000, exantema macular, neutropenia transitoria, náuseas, cefaleas, parestesias, artralgias y pérdida de pelo). El hipotiroidismo es una complicación habitual durante el tratamiento con antitiroideos, y se tratará con L-T4 a razón de 50 a 100 µg/día. Las revisiones de estos pacientes en tratamiento deben ser frecuentes, y serán inicialmente cada 4 semanas, hasta alcanzar el eutiroidismo para, posteriormente, ser cada 3 meses. En ellas se valorará la evolución clínica y hormonal. El tamaño del bocio se reduce en un 40-50% de los casos, pero su interpretación será pa-

ralela a la evolución de las hormonas tiroideas. En este sentido, la normalización de la T3 es siempre posterior a la de T4, si bien la que más tiempo requiere para su normalización es la TSH.

La discusión sobre el tratamiento con antitiroideos se centra en la duración del mismo. Como guía práctica para el seguimiento hay que considerar una serie de puntos: 1) el tratamiento habitualmente se mantiene durante 2 años con antitiroideos, si bien en ocasiones se requieren hasta 3-6 años; 2) el criterio de remisión se interpreta como el mantenimiento del estado eutiroideo (hormonal) durante un período superior a 6 meses o 1 año sin tratamiento; 3) el porcentaje de remisiones en el Graves infantil tratado con antitiroideos es bajo, con resultados muy dispares, que varían del 19 al 64%; 4) la tasa de recidivas es mayor cuanto más breve ha sido el tratamiento, y 5) el tamaño inicial del bocio es un indicador de la posible evolución, cuanto más pequeño, menos frecuente será la recidiva. El mejor indicador de recidiva es la elevación de T3 incluso con niveles normales de T4. En nuestra experiencia, el porcentaje de remisiones es del 22% cuando ésta se considera como el mantenimiento de un estado eutiroideo tras 2 años sin tratamiento. Dicho porcentaje se reduce al 18% cuando el período de eutiroidismo se amplía a 3-4 años.

Las opciones terapéuticas en caso de recaída tras terapia con antitiroideos están representadas por el yodo 131 o por la tiroidectomía subtotal.

Yodo 131

Es el tratamiento preferido para el Graves en adultos. En edad pediátrica ha sido motivo de discusión, especialmente en Europa, por causar frecuentemente hipotiroidismo, así como por la duda de su potencial carcinogénico y de transmisión de alteraciones genéticas. No obstante, su eficacia, sencillez, bajo coste, alta tasa de curación, escasas recidivas, justifican que su empleo como tratamiento definitivo sea creciente en pediatría, bien como tratamiento inicial o como segunda alternativa tras el empleo de antitiroideos.

En relación a la dosis, la mayoría de los radioterapeutas proponen una dosis conservadora estándar de 8 a 10 mCi, con la idea de reducir el tejido tiroideo y curar el hipertiroidismo. Otros prefieren una dosis ablativa de yodo 131, para así evitar recidivas y posibles neoplasias. Esta dosis de yodo 131 (mCi) se calcula según el tamaño de la glándula y la captación de yodo, con la fórmula:

$$\frac{100-200 \mu\text{Ci de yodo 131} \times \text{peso estimado del tiroides en gramos}}{\text{valor de captación de yodo 131 en 24 horas}}$$

Tras recibir el yodo se requiere una breve cuarentena de unos tres días para evitar la emisión del radioyodo, recomendándose empíricamente el no acudir al colegio durante dos semanas. Los efectos secundarios, raros, pueden originar vómi-

tos, dolor local por tiroiditis y, ocasionalmente, una fase transitoria de hipertiroidismo.

Si tras el tratamiento con yodo persiste un cuadro muy evidente de hipertiroidismo (clínico y hormonal), se puede repetir su empleo, pero no antes de 6 meses. Si el cuadro es leve, puede tratarse con una solución de lugol (8 mg de yodo/gota) a razón de 3 gotas/día, por vía oral durante 6-12 meses.

Cirugía

Es la modalidad terapéutica más rápida para conseguir el eutiroidismo. La técnica más empleada es la tiroidectomía subtotal, que obtiene una tasa alta de curaciones. Esta técnica quirúrgica implica el riesgo de afectación del nervio recurrente, con parálisis parcial o completa de las cuerdas vocales, así como la posibilidad de un hipoparatiroidismo permanente. En este sentido, la experiencia del cirujano es fundamental⁽⁹⁾.

Los candidatos para esta terapia podrían ser: los portadores de un gran bocio difuso, aquellos que no realicen adecuadamente el tratamiento con antitiroideos y pacientes demasiado jóvenes para tratamiento con yodo radiactivo.

ENFERMEDAD DE GRAVES NEONATAL

Etiología

La enfermedad de Graves neonatal es una situación infrecuente, que representa algo menos del 1% de los hipertiroidismos infantiles. No obstante, puede interpretarse como un cuadro grave, con una mortalidad del 16%. Casi siempre es una enfermedad transitoria, adquirida por el transporte transplacentario de anticuerpos TRAb de la madre, la cual puede haber padecido o estar padeciendo una tirotoxicosis. Estos TRAb de origen materno pueden estimular la función y el crecimiento tanto del tiroides fetal, como del neonatal y postnatal, incluso en madres previamente afectas que han requerido un tratamiento ablativo con cirugía o radioyodo. Es decir, el estado tiroideo de la madre no puede predecir la situación clínica de su hijo. No obstante, los valores maternos de TSI tienen que ser muy elevados para afectar al tiroides del feto/neonato, dado que sólo un 2% de las madres gestantes con enfermedad de Graves tienen hijos afectados, sin haber diferencias entre niñas y niños. En ese sentido, un título de anticuerpos TSI maternos muy elevados (por encima del 250% de los valores normales) sería sospechoso de inducir un Graves neonatal.

Ocasionalmente se ha descrito la rara incidencia familiar de Graves neonatal permanente, de difícil interpretación por la rápida desaparición de anticuerpos.

Además, existen otras formas de hipertiroidismo neonatal cuyo origen se explica por diversas anomalías del TSH-R ligadas a mutaciones del gen responsable (Tabla 5).

Clínica

Habitualmente, la primera manifestación del Graves neonatal es una taquicardia, incluso detectada en el último trimes-

TABLA 5. Defectos genéticos con patología tiroidea (hipertiroidismo) neonatal

Patología	Gen mutado (OMIM#)	Locus cromosómico	Herencia
Hipertiroidismo no autoinmune esporádico	TSH-R(603372)	14q31	Esporádica
Hipertiroidismo no autoinmune familiar	TSH-R	14q31	AD
Hipertiroidismo congénito con bocio	TSH-R	14q31	Esporádica
Hipertiroidismo gestacional familiar	TSH-R	14q31	AD
Adenoma tóxico Esporádica	Solitario	TSH-R	14q31

tre de la gestación, con frecuencias cardíacas superiores a 160 latidos/minuto. El uso de ultrasonografía de color Doppler puede identificar una enfermedad de Graves fetal, al detectar señales de incremento de la vascularización tiroidea, ayudando a seleccionar los pacientes candidatos para cordocentesis como diagnóstico definitivo. Es frecuente que los niños afectados nazcan prematuramente.

Si la madre ha recibido antitiroideos, los signos neonatales de tirotoxicosis pueden tardar un 10 días en manifestarse. Incluso, en ocasiones, si la madre ha transferido anticuerpos estimulantes y bloqueantes, la enfermedad en el lactante tarda 4 a 6 semanas en manifestarse.

Los signos neonatales de hipertiroidismo, además de la taquicardia, incluyen: bocio, temblor, rubor, hipertensión, poca ganancia ponderal, irritabilidad con apetito excesivo, vómitos y diarrea. Puede haber dificultad respiratoria grave por el tamaño del bocio. El exofalmo es frecuente y siempre llamativo en un recién nacido. Asimismo, pueden encontrarse otras manifestaciones clínicas: hepatoesplenomegalia con ictericia e hipoprotobinemia. Algunos casos graves pueden finalizar en *exitus*, desencadenado por una insuficiencia cardíaca^(10,11).

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica inicial puede originarse por los antecedentes maternos, así como por las mencionadas manifestaciones clínicas fetales o neonatales, y por los niveles de sus anticuerpos TSI. Dicha sospecha se confirma en el recién nacido con los valores de T3 y T4 libres, que estarán elevados y con cifras bajas o nulas de TSH.

Tratamiento

El tratamiento antitiroideo debe iniciarse en cuanto se evidencia la tirotoxicosis neonatal. Se realiza asociando tionami-

TABLA 6. Otras causas de tirotoxicosis/hipertiroidismo en niños y adolescentes

Hipertiroidismo por mutaciones del receptor de TSH
Hipertiroidismo inducido por TSH
Adenoma hipofisario de TSH
Resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas
Nódulos funcionantes autónomos
Adenoma tóxico
Carcinoma tiroideo hiperfuncionante (papilar o folicular)
Síndrome de McCune-Albright
Tiroiditis
Subaguda
Crónica (Hashimoto)
Ingestión de hormonas tiroideas
Hipertiroidismo inducido por yodo

das y yodo oral, que tienen efecto aditivo, y, en caso necesario, se añaden sedantes y digitalización.

Se comienza con MTZ (o bien, CBZ) a la dosis de 0,5-1 mg/kg/día o bien con PTU (5-10 mg/kg/día), repartiendo la dosis total cada 8 horas, y a las horas se administra solución de lugol (1 gota cada 8 horas). Habitualmente, a las 24-36 horas se evidencia una mejoría clínica. El propranolol, como sedante, puede ser útil a los días de suprimir el yodo, momento en que puede incrementarse la tirotoxicosis.

La digoxina se reserva para casos de insuficiencia cardíaca. En las formas graves, se emplea prednisona a razón de 2 mg/kg/día.

En relación al hipertiroidismo fetal, el PTU, que actúa inhibiendo la conversión periférica de T4 en T3, es el anti-tiroideo que atraviesa en menor proporción la placenta, siendo por ello el más indicado para el tratamiento de la enfermedad de Graves gestacional.

OTRAS CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

En la tabla 6 se muestran otras causas de hipertiroidismo y/o tirotoxicosis, poco frecuentes en la infancia-adolescencia. Sus etiologías son muy diferentes. Así, los tiroides nodulares funcionantes y autónomos pueden deberse a hiperplasias benignas o malignas. En el síndrome de McCune-Albright existe una mutación específica en el exón 8 del gen *Gs α*, causante de un aumento de producción del AMPc en todos los tejidos endocrino afectados. Las tiroidopatías secundarias a mutaciones del gen que codifica el TSH-R (14q31) pueden originar cuadros clínicos, tanto por defecto como exceso, de la función tiroidea, y en el segundo ejemplo son causa de hipertiroidismo familiar (Tabla 5).

La ingestión de hormonas tiroideas de manera prolongada, deliberada o accidentalmente, puede originar un cuadro de tirotoxicosis sin bocio, con baja captación tiroidea de yodo y niveles bajos de tiroglobulina.

El hipertiroidismo inducido por ingestión de yodo (expectorantes o amiodarona) o por absorción cutánea (antisépticos con yodo), ha sido descrito en recién nacidos y en otras edades. Origina un cuadro de hipertiroidismo leve, sin signos oculares, mínimo bocio, valores elevados de T4 y cifras normales o ligeramente elevadas de T3, baja captación de radioyodo por el tiroides y valores normales de tiroglobulina.

Finalmente, los hipertiroidismos inducidos por exceso de TSH (adenoma hipofisario o por resistencia hipofisaria a las hormonas periféricas) son procesos muy poco frecuentes en la infancia. En estos casos, además de la anormal elevación de T4 y T3, existen unos valores elevados de TSH, que justifican la valoración de otras hormonas hipofisarias, así como el estudio neuro-radiológico de la región hipofisaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Rahal SM, Eugster EA. Thyroid Stimulating Immunoglobulin is often negative in children with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 1085-8.
- Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3915-21.
- Bülow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB. Increase in incidence of hyperthyroidism predominantly occurs in young people after iodine fortification of salt in Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3830-4.
- Garagorri JM. Hipertiroidismo. En: Tratado de Pediatría (Cruz M: ed) 9ª ed. Ergon. Madrid. 2006: 1000-3.
- Garagorri JM. Actitud ante los nódulos tiroideos. *A. Esp Pediatr.* 2002; 56 (supl. 4): 62-67.
- Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 801-803.
- Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 797-800.
- Nebesio TD, Eugster EA. Anthyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352(21): 2246-7.
- Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF 2nd, van Heerden J, Farley DR, Kumar S, Zimmerman D, Churchward M, Grant CS. *Surgery* 2006; 140(6): 1056-61.
- Dallas JS, Foley TP, Jr: Hyperthyroidism. En: *Pediatric Endocrinology* (Lifshitz F: ed.). Fifth Edition. Informa health-care. New York. 2007; 415-42.
- Sandrini R, Nesi S, De Lacerda L: Hipertiroidismo. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica* (Pombo M: ed.). 3ª ed. McGraw-Hill Interamericana. Madrid. 2002; 557-64.

Gasto energético y obesidad

M.J. Martínez Sopena^{ab}, M.P. Redondo del Río^a, M. Alonso Franch^a

^aDepartamento de Pediatría, Inmunología, Nutrición, Obstetricia y Ginecología, Psiquiatría e Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. Diplomatura de Nutrición. Universidad de Valladolid. ^bHospital Clínico Universitario. Valladolid

RESUMEN

Se efectúa un trabajo de revisión sobre el gasto energético, sus componentes y métodos de valoración del mismo, centrado en la aplicación de todos estos conceptos sobre la obesidad infantil y la juvenil. La parte teórica inicial del trabajo está orientada a la comprensión adecuada del estudio efectuado en una población de 70 niños y adolescentes obesos que se describe en una segunda parte. El gasto calórico en reposo (GER) fue determinado por calorimetría indirecta y por las ecuaciones clásicas de estimación del gasto, generando el dato del gasto energético total (GET), tras determinar el factor de actividad física (FA). Se analizan de forma combinada los datos relativos a la ingesta calórica, mediante encuesta de tres días no consecutivos incluyendo un festivo y los datos del cociente respiratorio (CI) y la oxidación de sustratos.

Palabras clave: Gasto energético; Gasto energético en reposo (GER); Gasto Energético Total (GET); Obesidad en niños y adolescentes.

ABSTRACT

We present an energy expenditure review, its components and mechanisms of evaluation focused on infantile and juvenile obesity. The initial theoretical part is oriented to the correct comprehension of the study made in a population of obese children and adolescents (range 8-18 years) that we describe in the second part. Initial nutritional assessment included anthropometrics and bioimpedance. The resting energy expenditure (REE) was measured by indirect calorimetry and by the clas-

sics equations for the estimation of energy expenditure, giving rise to the total energy expenditure value (TEE) taking into account the physical activity (PA). We perform a multivariate analysis of the caloric intake estimated by, a three non consecutive day including a holiday, intake surveys the respiratory quotient (RQ) and the substrate oxidation.

Key words: Energy expenditure; Resting energy expenditure (REE); Total energy expenditure (TEE); Children and adolescent obesity.

CONSIDERACIONES GENERALES

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja en su insaturación y evolución y sobre la que repercute numerosos factores. Es frecuente su comienzo en la infancia y la adolescencia y desde su inicio participan acciones combinadas entre la genética recibida y el ambiente en el que se desarrolla el individuo.

La obesidad es considerada en la actualidad como el trastorno nutricional más frecuente en la infancia y adolescencia. Supone un problema emergente en todas las sociedades desarrolladas y su prevalencia ha ido aumentando progresivamente en el curso de las últimas tres décadas, habiendo sido reconocida por la OMS como la epidemia del siglo XXI^(1,2). América del Norte y la Unión Europea lideran las cifras de prevalencia de sobrepeso y obesidad. En efecto, la obesidad en los adultos estadounidenses ha pasado de cifras de un 15% al final de la década de los 80 hasta el 31% en el 2000, que se extienden todavía más cuando se considera el sobrepeso (6/10)⁽³⁾. En la Unión Europea, se recoge exceso de peso superior entre los países del ámbito mediterráneo y del Este de Europa, en comparación con los países del Norte y Centro-Oeste europeo. En España, el estudio SEEDO'00⁽⁴⁾ informaba de la existencia de obesidad en el 14,5% de los adultos españoles, duplicándose las cifras respecto a 1987 (7,7%), con valores porcentuales medios superiores para las mujeres (15,8%) y variaciones interre-

Correspondencia: María José Martínez Sopena. Departamento de Pediatría, Inmunología, Nutrición, Obstetricia y Ginecología, Psiquiatría e Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. C/ Ramón y Cajal s/n. 47005. Valladolid
E-mail: mjmarsop@hotmail.com
Recibido: Julio 2009

gionales muy significativas. En el posterior estudio DORICA⁽⁵⁾ se estima un incremento medio de 1 punto (15,5%), a expensas de la obesidad femenina, que pasa a ser del 17,5%, manteniéndose cifras similares para el varón; la proporción de obesos es superior en las regiones del Noroeste, Murcia, Sur y Canarias. La prevalencia de obesidad en el adulto está por lo tanto alejada de los valores americanos, pero la sobrecarga ponderal en general, sumando obesos e individuos afectados de sobrepeso, es muy elevada (58,9% en varones; 46,8% en mujeres)⁽⁶⁾. Según datos del Ministerio de Sanidad, se registran 5 y 9 puntos de ganancia porcentual en mujeres y varones, respectivamente, en 10 años (1987 a 1997), si hablamos de sobrecarga ponderal y un 6% de las tasas de obesidad (7,7% en 1987 frente a 13,6% en 2001)⁽⁷⁾. La prevalencia española de obesidad en edad adulta quedaría situada en un punto intermedio entre los países del norte de Europa, Francia y Australia, con las proporciones de obesos más bajas, y EE.UU. y los países del Este europeo, que presentan en la actualidad las mayores prevalencias⁽⁸⁾.

La mayoría de los estudios transversales llevados a cabo en niños y adolescentes tienen metodologías y criterios de catalogación diferentes entre sí, lo que hace difícil establecer una prevalencia global comparativa. En todo caso, la obesidad es el trastorno nutricional y metabólico más frecuente en niños y adolescentes de los países industrializados, afectando de forma aproximada a 1 de cada 6 niños europeos^(9,10) y siendo, en general, también más prevalente en el Este y Sur de Europa. En EE.UU., la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes ha sufrido un cambio espectacular en las últimas décadas, todavía superior al de los adultos, pasando de 4% en 1971 a 15,3% entre los 6-11 años, y de 6,1% a 15,5% entre 12 y 19 años, con distribución parecida por sexos⁽¹⁾.

En España, existen estudios transversales en diferentes Comunidades Autónomas con datos bastante alarmantes. A nivel general, el estudio *enKid*, llevado a cabo entre 1998-2000⁽¹¹⁾ sobre una muestra representativa de la población infanto-juvenil española con edades comprendidas entre 2 y 24 años, pone en evidencia que la obesidad (criterio IMC > a P.97 por edad y sexo) afecta a un 13,9% y el sobrepeso (criterio IMC > a P.85 por edad y sexo) a un 26,3%. Ello supone un aumento llamativo desde 1984 en que fueron publicados los datos del estudio PAIDOS'84⁽¹²⁾, que sentaba una prevalencia de obesidad en niños entre los 6 y 14 del 4,9%.

Estos mismos hechos se destacan en el estudio GALINUT realizado en Galicia entre 1979 y 2001⁽¹³⁾ en el que la media del índice de masa corporal (IMC) a los 10 años aumentó desde 17,7 y 18,1 hasta 19,9 y 19,7 kg/m² en niños y niñas respectivamente.

La catalogación de obesidad se efectúa en todos estos estudios mencionados de población infantil o adulta a través del cálculo del índice de masa corporal (IMC), aceptándose que puntuaciones superiores a 30 del cociente peso (kg)/talla² (m) marcan el límite de obesidad en el adulto, mientras que los su-

jetos comprendidos entre 25 y 30 de IMC constituyen la franja denominada sobrepeso. Para definir la obesidad en el niño y el adolescente no existe un consenso tan amplio y es que el IMC, que permanece estable para toda la vida de un adulto, sufre notables cambios durante la infancia: asciende rápidamente desde el nacimiento hasta el primer año de vida, para caer posteriormente hasta la época del rebrote adiposo de los 5-6 años, a partir de la que se va ampliando hasta la pubertad. Por encima del percentil 85 de IMC de una determinada edad de un niño/a, decimos que se encuentra afecto de sobrepeso, mientras que si su situación es superior al percentil 95 ó 97 (según los autores) de IMC para su edad y sexo, aceptamos que es obeso. Cole y cols. publicaron en el 2000 un trabajo novedoso que, con una muestra internacional, intenta salvar los inconvenientes derivados de la variación del IMC durante la infancia⁽¹⁴⁾, trazando una curva evolutiva del IMC correspondiente a 25 y del IMC correspondiente a 30 entre los 2 y 18 años de edad. El intento es válido para hacer confluír los estudios a nivel mundial, aunque en todo caso sigamos hablando de valoración antropométrica de la obesidad. Mantener las cotas de Cole para el sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil, permitiría dejar de asistir a una evolución al alza del dintel de ambas situaciones, como ha sucedido en los últimos 20 años. Pueden comprobarse en la tabla 1 las cifras evolutivas del percentil 95 del IMC por sexos, en diversas edades y en diferentes estudios^(11,13-17). Y, en otro orden de estimaciones, en la tabla 2, los valores del percentil 97 del pliegue tricípital entre los 6 y 14 años en los varones de sendos estudios efectuados con diez años de diferencia en Castilla y León, en muestras superponibles por su distribución, con alto número de participantes (1989: 3.100 niños/as; 1999: 5.126 niños/as)⁽¹⁸⁾; los valores del pliegue de las niñas experimentan variaciones similares.

Sentar, por lo tanto, los límites de la obesidad por un sistema de percentiles de la población de niños existente en un momento determinado, sea con el IMC o con otro tipo de parámetros, como el pliegue tricípital, "boteriza" –permiso para utilizar la licencia, de Botero, el pintor– de forma evolutiva a los niños y adolescentes. Algunos de ellos, obesos, ahora podrían dejar de serlo si hubieran nacido 10 años después.

De todas formas, la definición de obesidad de forma estricta implica la existencia de **exceso acumulado de grasa corporal** que se origina como resultado de un balance positivo sostenido de energía, causado en principio, a su vez, por un desequilibrio permanente entre la ingesta alimenticia y el gasto energético. Aunque se admite que el IMC presenta una buena correlación con la cantidad de grasa total del organismo adulto^(19,20), la relación no es tan buena en el caso de los niños y adolescentes, ni tampoco en poblaciones de razas no blancas. Desde luego, la relación entre el IMC y la masa grasa no es lineal, por lo que no puede usarse el IMC como marcador de masa grasa, especialmente en niños y adolescentes. Si consideramos que la obesidad implica existencia de aumento de masa grasa de forma patológica con relación a la masa magra,

TABLA 1. Percentil 95 del IMC en diversos estudios

Años	Orbegozo 1988		Galínut 1991-1997		Ricardín 1992		enKid 1998-2000		Castilla y León 1999		Cole 2000	
	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños
2	19,2	19,2	18,9	18,7	-	-	18,8	20	19,2	18,3	20,1	20,1
6	19,7	18,7	19,5	19,4	21	20,7	21,1	21,4	21	20,5	19,7	19,8
10	21,7	21	22,4	22,3	23,9	23,2	23,3	24,6	22,3	23,4	24,1	24
14	25,7	24,3	25,7	25,1	27,8	26,1	25,7	27,6	25,7	25,8	28,6	27,6
18	24,3	27	26,4	27	27,6	29,5	27	29,3	27,6	29,4	30	30

TABLA 2. Percentil 97 del pliegue tricípital (mm) en varones de los Estudios Nutricionales de Castilla y León de 1989 y 1999, distribuidos por años de edad

Años	6 a	7 a	8 a	9 a	10 a	11 a	12 a	13 a	14 a
1989	15,42	16,18	18,29	19,5	19,06	22,6	24,69	23,86	24,28
1999	20,29	24,47	23,97	27,6	26	33,5	32,11	30,64	27,28

debemos dilucidar quién tiene masa grasa incrementada en relación a la población normal de su misma edad y sexo. Sin embargo, las dificultades para la ejecución e interpretación de los datos estimatorios de la masa grasa en los niños y adolescentes son importantes, por la propia evolución del parámetro y por la aplicación en estas edades de las metodologías al uso. En efecto, el cuerpo humano tiene al nacer aproximadamente un 12% de masa grasa, que es una cantidad superior a la de cualquier otro mamífero, a excepción de la ballena. Desde el periodo neonatal, el tejido adiposo aumenta de forma rápida hasta alcanzar un máximo en torno al 25% hacia los seis meses de vida, momento en el que comienza a declinar hasta el periodo prepuberal. La adolescencia marca una etapa de cambio importante en la composición corporal, con la aceleración del crecimiento en longitud y un aumento del organismo en su conjunto, que presenta diferencias marcadas según el sexo en cuanto a cronología e intensidad. En la figura 1, para representar estos datos, se recogen los datos evolutivos estimados tras bioimpedancia de la masa grasa (MG) y masa magra (MM) de los individuos de la muestra del Estudio Nutricional de Castilla y León de 1999⁽¹⁸⁾.

Es indudable que sólo el análisis de la composición corporal permite conocer las proporciones de los distintos constituyentes del cuerpo humano, al paso que constituye el eje central de la valoración del estado nutricional. Sin embargo, la gran mayoría de los métodos aplicables a la medida de la masa libre de grasa –activación neutrónica, métodos dilucionales o isotópicos, potasio corporal total, conductividad eléctrica corporal total (TOBEC)...– o a la medida de la masa grasa –activación neutrónica por carbono corporal, densitometría por inmersión (pesada hidrostática), absorciometría de rayos X de dos energías (DEXA)...– son empleados fundamentalmente en

investigación y para sentar criterios y valores patrón, dada su dificultad y coste. En la clínica diaria puede utilizarse para estimar la MM y deducir la MG, la bioimpedancia eléctrica (BIA), que es un método preciso (a la par que barato, inocuo, sencillo en su manejo y baja variabilidad interobservador) para determinar el volumen de los fluidos corporales en pacientes estables y en sujetos sanos, siempre y cuando las ecuaciones de predicción utilizadas se adecúen a la población estudiada⁽¹⁸⁾.

La determinación de la grasa corporal a partir de la medida de los pliegues cutáneos es un método de análisis de la composición corporal no invasivo, ampliamente aceptado en clínica y epidemiología, con patrones de normalidad para la infancia y adolescencia, aunque requiere un entrenamiento adecuado prolongado. A través de los pliegues cutáneos y gracias a las ecuaciones predictoras (ecuaciones de Brook, Durnin y Womersley, Deurenberg y Wetstrate) desarrolladas a partir de metodología de pesada hidrostática, puede conocerse la densidad corporal⁽²¹⁻²⁴⁾. A su vez y una vez conocida la densidad corporal, pueden emplearse para la estimación de la MG, las ecuaciones de de Siri y Brozek⁽²⁵⁻²⁷⁾, que predicen el porcentaje corporal de masa grasa de un determinado individuo.

En nuestro último estudio nutricional⁽¹⁸⁾ aplicamos las ecuaciones predictoras de masa magra y grasa a los datos de bioimpedancia y comparamos los valores porcentuales obtenidos con el IMC, el pliegue del tríceps de forma aislada y la masa grasa deducida con la ecuación de Siri, que requiere la medida de los 4 pliegues clásicos. El IMC y el pliegue tricípital, usados aisladamente, no catalogaban de forma muy precisa a los obesos de la muestra (Fig. 2). Sin embargo, existía una correlación muy adecuada entre la masa grasa obtenida a partir de los 4 pliegues (ecuación de Siri) y la bioimpedancia (Fig. 3). Hay que

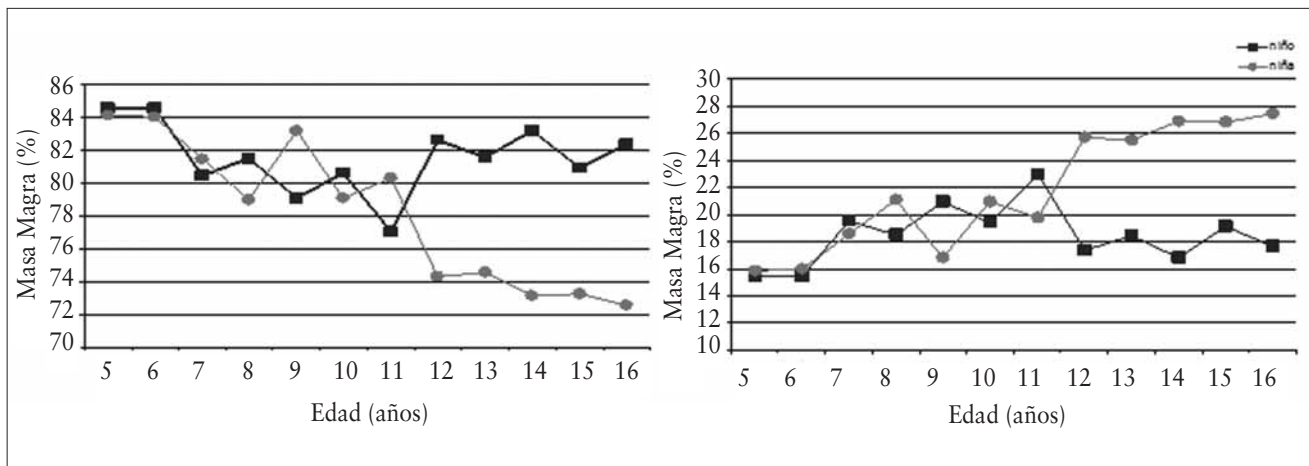


FIGURA 1. Diferencias evolutivas (% de peso corporal) por edad y sexo de la masa magra y la masa grasa determinadas tras bioimpedancia en los niños del Estudio Nutricional de Castilla y León.

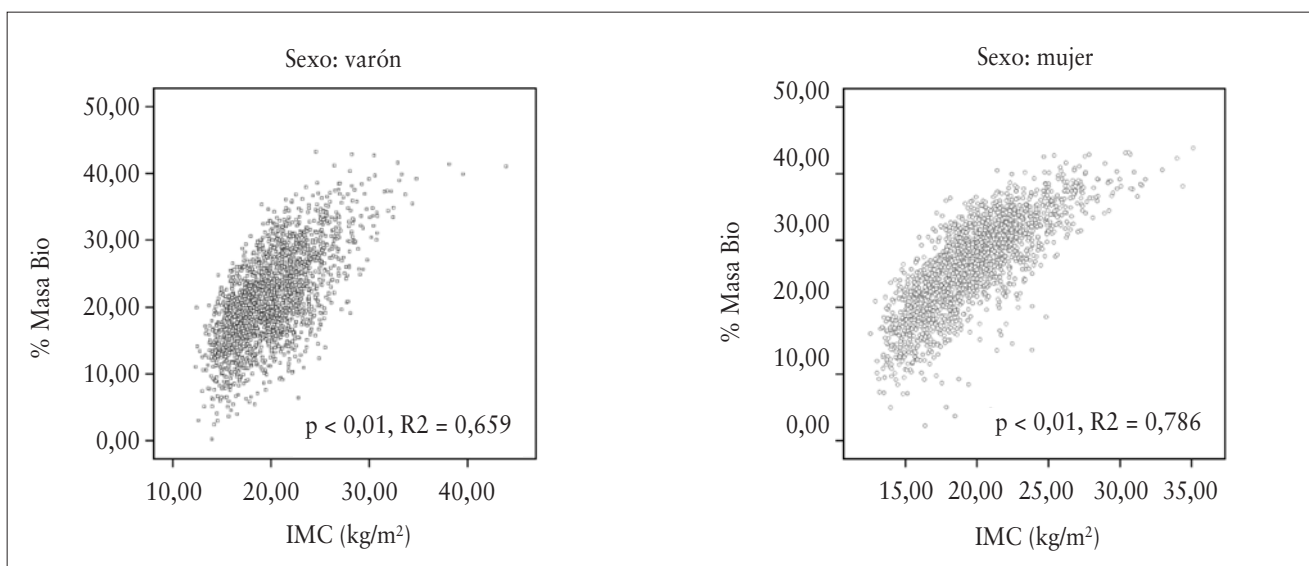


FIGURA 2. Correlación entre IMC y % de masa grasa estimado por bioimpedancia en una muestra de 5.126 niños con edades comprendidas entre 0 y 18 años.

reconocer, pues, que existen grandes dificultades en la etapa pediátrica, hasta los 18 años del individuo, para catalogar la obesidad de forma concreta e inequívoca. En los estudios poblacionales extensos, que no tienen otra opción que emplear el IMC, es posible que cataloguemos como obesos a individuos que no lo son y que dejemos de hacerlo con otros cuyo acúmulo de grasa –definición de obesidad– es patológico e inadecuado.

La obesidad infantil y la juvenil se acompañan de una comorbilidad significativa. Desde alteraciones psicológicas, como la baja autoestima o sentimientos de discriminación y depresión, hasta complicaciones médicas de distinta gravedad, como diabetes tipo 2, síndrome metabólico vascular con HTA

y dislipemia, trastornos digestivos y hepáticos, alteraciones del desarrollo puberal, disminución de la capacidad pulmonar o patología osteoarticular. Sin embargo, la problemática más trascendente es su relación con la obesidad en la época adulta, tendiendo a perpetuarse en relación a tres pilares básicos: existencia de antecedentes familiares, larga evolución durante los años infantiles y/o juveniles e incidencia en los periodos críticos de desarrollo de tejido adiposo: primer año de vida, fase de rebrote adiposo –5/6 años– o etapa puberal. Numerosos estudios⁽²⁸⁻³⁰⁾ abordan el problema con perspectivas diferentes. Está demostrado que los niños obesos menores de 2 años presentan bajo riesgo de obesidad en la etapa adulta si sus padres no son obesos (8%), modificando tal cir-

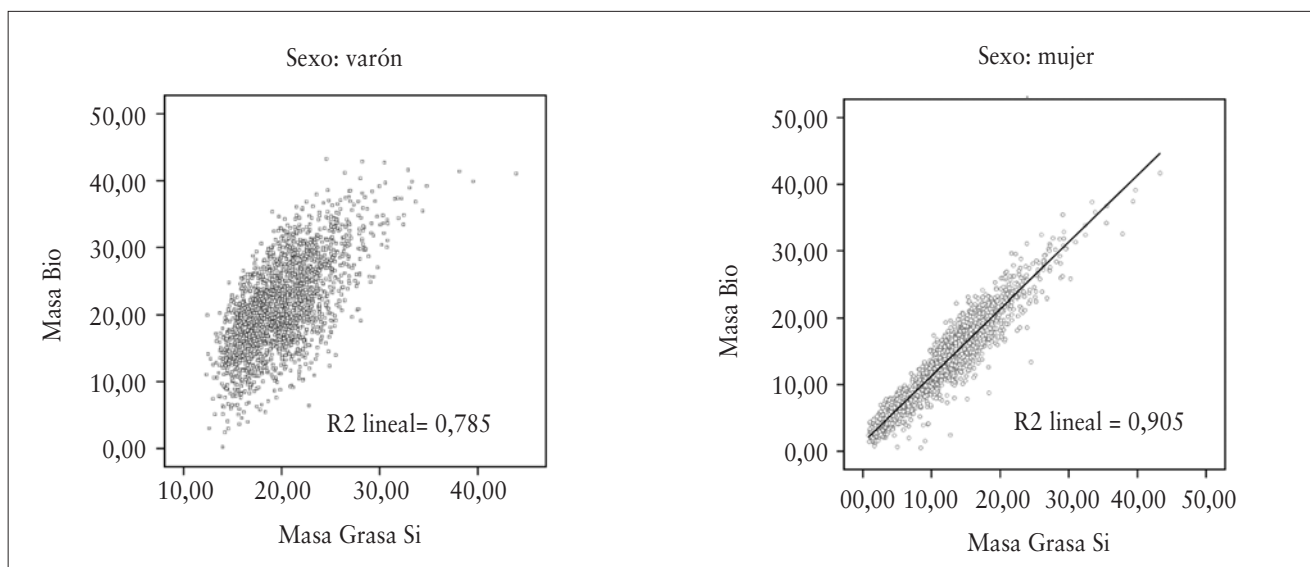


FIGURA 3. Correlación entre la masa grasa estimada por bioimpedancia y la masa grasa estimada por la ecuación de Siri (densidad corporal individual: ecuación de Deurenberg tras medida de 4 pliegues) en una muestra de 5.126 niños con edades comprendidas entre 0 y 18 años.

cunstancia si al menos uno de los padres es obeso a cifras muy superiores (40%); por otra parte, a medida que aumenta la edad de presentación de la obesidad, se incrementa la predicción de obesidad en edades posteriores, independientemente de que haya o no obesidad parental, aunque en este último caso es superior tal posibilidad (73% frente a 54% entre los 15 y 17 años). No obstante, el sujeto que mantiene un peso normal a los 15-17 años sólo tiene un 14% de posibilidades de ser adulto obeso si tiene antecedentes; la comparación con el que no tiene antecedentes sigue siendo significativa, porque éste sólo va a ser obeso en un 5% de los casos, pero la influencia de los genes y hábitos familiares ha podido modularse, una vez sorteada la adolescencia. En este contexto, la prevención de la obesidad desde edades tempranas se convierte en uno de los objetivos nutricionales principales en los países del primer mundo, en los que el desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía han determinado una sociedad “obesogénica”. Procedemos en gran parte de una selección genética entre individuos resistentes a las grandes hambrunas que asolaron a los humanos desde la noche de los tiempos: sujetos con genotipo “ahorrador” que muestran mayor facilidad para la aposición grasa al trasladarse a una sociedad de la abundancia. Hasta el momento se han descrito más de 300 genes, marcadores y regiones cromosómicas, relacionadas con la obesidad en humanos⁽³¹⁾, que no son suficientes, sin embargo, para explicar la emergencia de la epidemia de obesidad. Por ello es importante dirigir las investigaciones hacia factores ambientales que justifiquen la pandemia y puedan ser modificables.

En este sentido, tanto la OMS como las organizaciones sanitarias mundiales, europeas y españolas, así como las asociaciones científicas, están poniendo todo su énfasis en el análisis

de los dos factores de riesgo más importantes: la dieta y la actividad física⁽³²⁻³⁶⁾. Precisamente por la importancia que los factores modificables pueden tener en la prevención del sobrepeso y la obesidad, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha publicado las directrices generales para la elaboración de un Plan Integral de Obesidad, Nutrición y Actividad Física⁽³⁷⁾.

COMPONENTES DEL GASTO ENERGÉTICO

El balance energético corporal es la situación resultante entre el ingreso y gasto de energía. Un exceso de ingreso respecto al gasto dará lugar a un balance energético positivo con el consiguiente aumento de la masa corporal, que es lo que ocurre durante el crecimiento o la obesidad, mientras que el predominio del gasto sobre el ingreso producirá una disminución de la masa corporal, hecho que sucede durante los estados de malnutrición. El mantenimiento de un equilibrio en el *balance energético* (Fig. 4), consiguiendo asimilar en términos de energía la ingesta y el gasto, determina un estado nutricional óptimo. El desequilibrio en el balance energético puede deberse a una alteración, patológica o no, del gasto o a un aporte calórico excesivo que, a su vez, puede ser secundario a factores socioculturales (hábitos alimentarios y sedentarismo propios de las sociedades occidentales) o a eventuales alteraciones en los mecanismos de control de la ingesta.

La energía que se obtiene de los alimentos se utiliza para satisfacer las demandas metabólicas, es decir, para mantener el gasto energético. El gasto total diario (GET) de sujetos sanos en situación de normalidad nutricional se puede dividir en tres componentes: metabolismo basal, termogénesis y gasto para la actividad física. En el caso de los niños hay que considerar el crecimiento como un componente adicional del gasto energético total (Fig. 5).



FIGURA 4. Balance energético: equilibrio entre ingesta y gasto para mantenimiento de un estado nutricional óptimo.

El **gasto energético basal (GEB)** se define como la energía necesaria para que el organismo mantenga las funciones fisiológicas vitales. Es la parte más importante del gasto energético total (GET), llegando a suponer el 60-70% del mismo. El GEB es relativamente constante en cada individuo y los órganos que más contribuyen al mismo por orden descendente son el corazón, riñones, hígado y sistema nervioso, existiendo diferencias en relación con la edad infantil. El GEB es discretamente distinto al llamado **Gasto energético de reposo (GER)**, en el cual la determinación se realiza en las anteriores condiciones salvo el ayuno, por lo que incluye la energía necesaria para la digestión, absorción y utilización de los nutrientes. Es el más empleado en niños y, en la práctica, puede ser hasta un 10% mayor que el GEB. Diversos factores influyen sobre el GEB, como el tamaño del organismo (mayor tamaño, mayor GEB), el sexo (varón, mayor GEB por unidad de peso corporal), composición corporal (mayor proporción de masa grasa, menor GEB), gestación y lactancia (incremento del GEB), así como la existencia de fiebre, enfermedades, alteraciones de la función endocrina y administración de fármacos. En los niños se alcanzan los valores máximos de GEB debido a la alta actividad metabólica celular necesaria para el crecimiento y desarrollo y para mantener la temperatura por su mayor superficie corporal y menor espesor cutáneo; a medida que aumenta la edad disminuye el GEB, de manera que, a partir de los 20 años de edad, puede descender un 3-5% por cada diez años.

La **termogénesis** engloba la termogénesis facultativa y la inducida por la dieta. La **termogénesis facultativa** incluye a su vez el gasto energético utilizado para el mantenimiento de la temperatura corporal y el exceso de energía no gastada debida a una ingesta excesiva de alimentos. El control de este sistema se realiza a través del sistema nervioso simpático y mediante regulación hormonal (insulina, hormonas tiroideas, noradrenalina y glucagón). Los climas muy calurosos o fríos

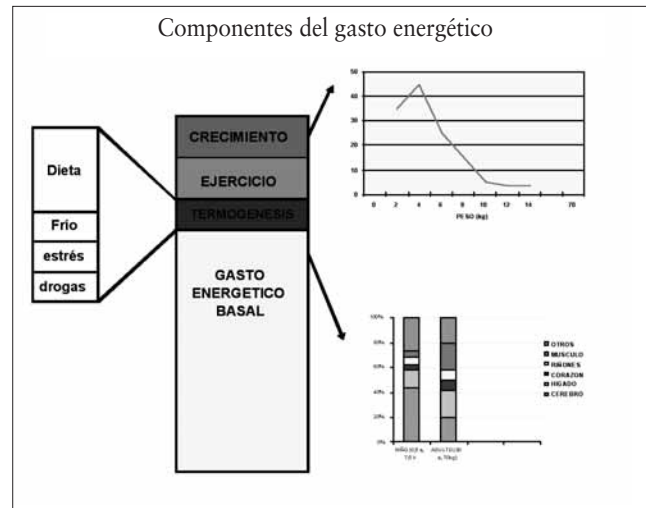


FIGURA 5. Componentes del gasto energético total (GET).

pueden alterar el GET hasta en un 2%. La **termogénesis inducida por la dieta** o efecto térmico de los alimentos (ETA) incluye la energía necesaria para digerir, absorber, transportar, metabolizar, almacenar y eliminar los nutrientes. Su valor es aproximadamente el 5-10% del gasto energético total.

El **gasto energético por actividad física** abarca la energía gastada por medio del ejercicio físico voluntario y la energía dedicada a otras actividades involuntarias (mantenimiento de la postura, estrés emocional...). Es la parte más variable del GET y puede oscilar entre el 20-30% en personas sedentarias hasta más del 50% en aquellas que realizan 1-2 horas diarias de ejercicio intenso, constituyendo el único componente del gasto energético sujeto al control voluntario. Los factores que influyen sobre el gasto por actividad física son la intensidad y duración de la misma, el peso corporal (mayor peso, mayor gasto), la edad (envejecimiento, menor gasto), el clima (climas extremos, menor gasto), o las horas invertidas en televisión, ordenador o videojuegos. El estilo de vida sedentario propio de la sociedad de la abundancia incide directamente sobre la tasa de actividad física. En nuestro medio, las actividades de ocio sedentario se traducen en una disminución significativa del gasto energético por actividad física. Resumiendo, el gasto asociado a la actividad física depende del rendimiento energético del trabajo muscular y de la cantidad de trabajo asociada a las actividades cotidianas. Parece claro que el ejercicio aeróbico moderado y constante aumenta la capacidad de oxidación de los lípidos en los músculos y se acompaña de un incremento en el consumo de oxígeno, incluso una vez finalizado el ejercicio. Además, la actividad física regular suele estar acompañada de una tendencia a seleccionar una alimentación más equilibrada.

El **gasto energético debido al crecimiento** es cuantitativamente importante durante el primer año de vida y durante el pico de crecimiento puberal (Fig. 5). En el resto de los períodos de la infancia este gasto supone menos del 3% del GET.

Para integrar los diversos componentes del Gasto Energético Total en un estado nutricional óptimo es preciso que la ingesta se realice de forma equilibrada, dando por supuesto que va a estar sometida a determinados patrones culturales y económicos, así como efectuarse en un entorno emocional propio y con un comportamiento alimentario individual. El control de la ingesta en el organismo tiene lugar a través de una compleja interacción entre las señales físicas y químicas generadas por mecanismos periféricos (sistema gastrointestinal y tejido adiposo) y moléculas sintetizadas por el hipotálamo, con el fin último de mantener el balance energético. En respuesta a la ingesta, el sistema gastrointestinal genera determinadas señales físicas (distensión gástrica, vaciamiento gástrico, motilidad intestinal, etc.) y libera diversos péptidos y hormonas (colecistoquinina, grhelin, *glucagon-like peptide-1*, glucagón, enterostatina, bombesina, péptido liberador de gastrina, neurotensina, calcitonina, *calcitonin gene-related peptide* o motilina) que, junto con las señales químicas enviadas desde los depósitos de grasa (leptina, insulina o amilina), informan al sistema nervioso central del estado energético del organismo. El hipotálamo integra y organiza toda esta información y activa las respuestas necesarias dirigidas al mantenimiento del equilibrio energético y al control de la adiposidad y el peso corporal, mediante la activación o inhibición de multitud de neuropéptidos, hormonas y neurotransmisores (neuropéptido Y, hormona estimulante de los melanocitos, péptido relacionado con la proteína agouti, transcrito regulado por cocaína y anfetamina, hormona liberadora de corticotropina, urocortina, hormona concentradora de melanina, orexinas, péptidos opioides, galanina, hormona liberadora de tirotrina, oxitocina, hormona liberadora de la hormona de crecimiento, noradrenalina, serotonina o dopamina) que, en última instancia, van a producir en el organismo sensaciones de hambre o de saciedad⁽³⁸⁻⁴⁵⁾.

La obesidad es una patología multifactorial que determina –con una base de predisposición en muchos casos–, una disfunción del sistema que regula la homeostasis energética, con alteraciones en los mecanismos de control de la ingesta y del gasto energético y, por tanto, del peso corporal. El enorme avance de los últimos años en el conocimiento de los sistemas de control del balance energético ha propiciado una mayor comprensión de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad. Se han realizado infinidad de trabajos dirigidos al estudio de los péptidos y hormonas que participan en la regulación de la ingesta, tanto a nivel bioquímico (concentración molecular en plasma o líquido cefalorraquídeo, interacciones, receptores, isoformas, efectos del estado nutricional, etc.), como genético (genes, mutaciones, polimorfismos, factores que afectan la expresión génica, desarrollo de modelos animales de obesidad, etc.). Estos estudios han constatado que los sujetos obesos presentan alteraciones de muchas de las moléculas que participan en los mecanismos reguladores de la ingesta, como menores niveles

basales de grelina^(43,46), *glucagon-like peptide-1*⁽⁴⁷⁾, colecistoquinina⁽⁴⁸⁾, neurotensina⁽⁴⁸⁾ y mayores de leptina^(49,50). También se han observado importantes asociaciones de obesidad y obesidad mórbida con mutaciones puntuales y polimorfismos en muchos de los genes que codifican péptidos implicados en el control del balance energético, como el sistema de las melanocortinas⁽⁵¹⁾. Además, estos pacientes manifiestan en ocasiones alteraciones físicas y químicas que conducen a una menor sensación subjetiva de saciedad, como un incremento en la velocidad de vaciamiento gástrico y una disminución en la liberación posprandial de colecistoquinina, *glucagon-like peptide-1* y neurotensina (péptidos inductores de saciedad)^(47,48), que podrían llevar a estos pacientes a realizar mayores ingestas calóricas de las recomendadas y que, por tanto, propiciaría y/o mantendría el proceso de obesidad.

MÉTODOS DE VALORACION DEL GASTO ENERGÉTICO

La metodología utilizada en la determinación del gasto energético depende de múltiples factores entre los que destaca la disponibilidad y accesibilidad de la técnica. La calorimetría (directa o indirecta) o los métodos basados en dilución isotópica (agua doblemente marcada, dilución de bicarbonato, etc.) constituyen técnicas de referencia en la determinación del GEB, pero son métodos laboriosos y caros que habitualmente no están disponibles. Por ello, lo más frecuente es el uso de **modelos predictivos** basados en la aplicación de ecuaciones, desarrolladas y validadas con los métodos complejos, que permiten estimaciones suficientemente precisas. Para calcular el gasto energético total (GET) en sujetos sanos se determina en primer lugar el gasto energético basal o gasto energético en reposo (GEB o GER) y se consideran posteriormente el resto de los componentes (termogénesis, actividad física, crecimiento...). Con independencia del asociado a la termogénesis, es muy importante calcular con la mayor exactitud posible el gasto derivado de la actividad física (AF). El gasto energético debido al crecimiento es realmente importante durante el primer año de vida y tiene poca significación a posteriori.

Modelos predictivos: ecuaciones de estimación *Calculo del GER*

Existen múltiples ecuaciones para calcular el GER (Tabla 3), pero las más utilizadas en el adulto siguen siendo las propuestas por Harris-Benedict⁽⁵²⁾ en 1919 basadas en el estudio calorimétrico de 249 sujetos adultos sanos (20-50 años). En 1985, la OMS propuso ecuaciones de estimación del gasto basadas en estudios de calorimetría indirecta de circuito abierto, que fueron formuladas atendiendo a los parámetros de sexo, edad y peso⁽⁵³⁾. Otras ecuaciones basadas asimismo en calorimetría indirecta son las propuestas por Schöfield y cols.⁽⁵⁴⁾, utilizadas ampliamente en niños y adolescentes que atienden en este caso a los parámetros de sexo, edad, peso y talla. Las ecuaciones elaboradas por Kuczmarski⁽⁵⁵⁾ se han basado por su par-

TABLA 3. Ecuaciones para el cálculo teórico del GER

Autor	Edad (años)	Sexo	Ecuación
Harris-Benedict (1919)	20-50	Varones Mujeres	66,47+(5 x T(cm))+13,75 x P(kg)-(6,76 x edad) 665,1+(1,85 x T(cm))+9,56 x P(kg)-(4,68 x edad)
OMS/FAO/ONU(1985)	0-3	Varones	(60,9 x P kg) - 54
	3-10		(22,7 x P kg) + 495
	10-18		(17,5 x P kg) + 651
	0-3	Mujeres	(60,1 x P kg) - 51
	3-10		(22,5 x P kg) + 499
	10-18		(12,2 x P kg) + 746
Schofield (1985)	0-3	Niños	(0,1673 x P kg) + (1517,4 x T) - 617,6
	3-10		(19,59 x P kg) + (130,3 x T) + 414,9
	10-18		(16,25 x P kg) + (137,2 x T) + 515,5
	0-3	Niñas	(16,252 x P kg) + (1023,2 x T) - 413,5
	3-10		(16,969 x P kg) + (161,8 x T) + 371,2
	10-18		(8,363 x P kg) + (465 x T) + 200,0
Método abreviado			20-35 kcal/kg/día (21 kcal/kg/día-obesos)
		Varones Mujeres	1 kcal/h/kg de peso 0,9 kcal/hora/kg de peso
Kuczmarski	3-18	Varones	68-43,3 x Edad (años) + 712 x Altura (m) + 19,2 x Peso (kg)
		Mujeres	189-17,6 x Edad (años) + 625 x Altura (m) + 7,9 x Peso (kg)

(P=Peso; T=Talla)

te en estudios del gasto mediante técnicas de dilución isotópica con agua doblemente marcada.

Estimación de la actividad física

La estimación de la actividad física puede realizarse a partir de tablas en las que se aplica un factor de actividad (FA) en relación a la actividad diaria total aproximada (Tabla 4) o calculando la media de distintos coeficientes aplicables a las actividades realizadas en las 24 horas (Tabla 5). Recientemente se ha definido el nivel de actividad (PAL), (Tabla 6) como la relación entre GET y GER y expresa la energía gastada –como un múltiplo del GER– en equivalentes metabólicos (MET), de tal forma que a mayor grado de actividad, mayor PAL y MET. En nuestro medio, el PAL es cada vez menor (1,40-1,60). Este hecho es especialmente importante en los niños y adolescentes en los que la actividad física diaria ha derivado progresivamente a “actividades de ocio sedentario”, lo que claramente se relaciona con el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad. El PAL diana, como efecto corrector de estos hechos, debería superar 1,75.

Cálculo del GET

El gasto energético total (GET) se obtiene multiplicando el gasto energético basal o en reposo, estimado por las distintas ecuaciones (GER) por el factor de actividad individual(FA) y sumando el efecto de la termogénesis indu-

TABLA 4. Coeficientes correspondientes al factor de actividad global (AF)

Actividad	Sexo	Factor de actividad	Gasto energético (kcal/kg/día)
Muy ligera	Hombre	1,3	35
	Mujer	1,3	31
Ligera	Hombre	1,6	42
	Mujer	1,5	36
Moderada	Hombre	1,7	46
	Mujer	1,6	40
Intensa	Hombre	2,1	54
	Mujer	1,9	47
Muy intensa	Hombre	2,4	62
	Mujer	2,2	55

cida por la dieta (TID), tal y como se expresa en la siguiente ecuación:

$$(GET) = (GER \times FA) + TID^*$$

*TID (termogénesis inducida por la dieta –también denominada “termogénesis postprandial” = 10% (GER X FA).

A su vez, las nuevas ecuaciones publicadas por la FAO/WHO/UNU en 2004⁽⁵⁶⁾, que determinan los requerimien-

TABLA 5. Coeficientes parciales para estimar el factor de actividad global (24 horas), considerando las actividades realizadas a lo largo de un día completo

Actividad	FA	
Descanso	Dormir, acostado	1,0
Muy ligera	Actividades de pie o sentado (cocinar, planchar, escribir, estudiar etc.)	1,5
Ligera	Pasear, golf, ping-pong, vela Caminar a velocidad 4-5 km/h	2,5
Moderada	Cavar, ciclismo, esquí, tenis, baile Caminar a velocidad 5-6 km/h	5,0
Intensa	Futbol, baloncesto Pasear con carga y subiendo	7,0

TABLA 6. Nivel de actividad física (PAL)

Estilo de vida	PAL actual	PAL diana
Sedentario	1,40	
Actividad limitada	1,55-1,60	>1,75
Físicamente activo	>1,75	
Físicamente muy activo	>1,90	

tos energéticos adecuados para niños y adolescentes según sexo y edad, en diversas situaciones, pueden emplearse también como estimaciones adecuadas para el cálculo del GET (Tabla 7).

Calorimetría indirecta

La calorimetría indirecta se basa en la teoría de que la energía química que se obtiene de la oxidación de un sustrato es proporcional al consumo de oxígeno y a la liberación de dióxido de carbono. La técnica permite estimar el GEB o el GER, asumiendo que todo el oxígeno se usa para oxidar los sustratos degradables y que todo el CO₂ producido es recuperado. De esta forma se puede obtener el GER a partir de parámetros de intercambio gaseoso (VO₂ y VCO₂) y de los metabolitos derivados de la oxidación de las proteínas (nitrógeno ureico, [U_N]).

Hay varias fórmulas para el cálculo del gasto energético a partir de los datos del intercambio gaseoso, entre ellas la más utilizada es la de Weir (gasto energético = (5,50 x VO₂) + (1,76 x VCO₂) - (1,99 x N_o)), donde los valores de VO₂ y VCO₂ se dan en ml/min y el resultado se mide en kcal/día.

La técnica permite, además, realizar una aproximación a la oxidación de sustratos: sabemos que el coeficiente respiratorio (CR) es igual a 1 cuando se oxidan sólo hidratos de carbono, mientras que si sólo se oxidan lípidos es de 0,707; el CR de las proteínas se sitúa entre ambos valores. Por eso,

de forma intuitiva se puede suponer que, cuanto más próximo a 1 sea el CR, mayor será la cantidad de hidratos de carbono oxidados, mientras que la cantidad de grasas oxidadas será mayor si el CR se acerca a 0,7. Conociendo el consumo de O₂, la producción de CO₂ y la excreción urinaria de nitrógeno, se puede estimar la cantidad de glucosa, proteínas y lípidos oxidados por el organismo, partiendo de la estequiometría de las reacciones de oxidación para cada uno de los macronutrientes.

Para garantizar la exactitud de las estimaciones, se requiere mantener un estricto protocolo que garantice que el sujeto permanezca en reposo (físico y psíquico), en posición supina, sin movimientos musculares desde 30-60 minutos antes de la exploración, sin estar dormido ni sometido a emociones o estrés psíquico y en situación de ayuno desde 12-16 horas antes de la determinación. Además, no se deben consumir estimulantes (té, café, tabaco...) o fármacos que alteren el metabolismo basal. La prueba ha de realizarse a primera hora de la mañana y es importante mantener la habitación a temperatura constante.

Una vez obtenido el GER por calorimetría indirecta, debe aplicarse la misma ecuación anterior del gasto energético total: GET= (GER x FA) + TID (10% de GER por FA).

Calorimetría directa

En el organismo la producción de calor es proporcional a los porcentajes disponibles de ATP (trifosfato de adenosina, el combustible base que es utilizado por las células) y a la oxidación del sustrato correspondiente. La calorimetría directa permite medir la producción de calor y proporciona una base para el cálculo de la oxidación del sustrato y de los porcentajes de formación de ATP, lo que refleja el GER. Esta técnica no es adecuada para la clínica diaria por la dificultad para aislar térmicamente al sujeto del resto de fuentes de calor (personal clínico, ventiladores, monitores, etc...). Durante la prueba, el individuo debe permanecer confinado en una cámara aislada y se mide el calor disipado por radiación, convección y conducción desde la superficie corporal, por evaporación desde piel y pulmones y por excreción de orina y heces. A pesar de ser el método de medición de la producción de calor más preciso, es costoso de construir y mantener por lo que se utiliza básicamente en investigación y para validar otros métodos.

GASTO ENERGÉTICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

Los distintos componentes del gasto energético, así como la ingesta calórica de los niños y adolescentes obesos, son objeto preferente de las investigaciones clínico-epidemiológicas de la última década en los países industrializados, sometidos al constante incremento en la prevalencia de obesidad. Trabajos básicos, que perfilen en un futuro aspectos genéticos trascendentes del "genotipo ahorrador" y otros dirigidos

TABLA 7. Revisión de las recomendaciones de los requerimientos energéticos OMS/FAO: algunas ecuaciones para el cálculo teórico del GET

Sexo	Edad	Ecuación
Niños/as 0-2 años	0-3 m	$(89 \times \text{peso (kg)} - 100) + 175 \text{ kcal}$
	4-6 m	$(89 \times \text{peso (kg)} - 100) + 56 \text{ kcal}$
	7-12 m	$(89 \times \text{peso (kg)} - 100) + 22 \text{ kcal}$
	13-35 m	$(89 \times \text{peso (kg)} - 100) + 20 \text{ kcal}$
Niños	3-8 años	$85,5 - 61,9 \times \text{edad [años]} + \text{AF} \times (26,7 \times \text{peso [kg]} + 903 \times \text{talla [m]}) + 20 \text{ (kcal de depósito de energía)}$ AF = Coeficiente de actividad física: AF = 1,00 si el NAF es estimado entre $\geq 1,0 < 1,4$ (sedentario) AF = 1,13 si el NAF es estimado entre $\geq 1,4 < 1,6$ (poco activo) AF = 1,26 si el NAF es estimado entre $\geq 1,6 < 1,9$ (activo) AF = 1,42 si el NAF es estimado entre $\geq 1,9 < 2,5$ (muy activo)
Niñas	3-8 años	$135,3 - 30,8 \times \text{edad [años]} + \text{AF} \times (10,0 \times \text{peso [kg]} + 934 \times \text{talla [m]}) + 20 \text{ (kcal de depósito de energía)}$ AF = Coeficiente de actividad física: AF = 1,00 si el NAF es estimado entre $\geq 1,0 < 1,4$ (sedentario) AF = 1,16 si el NAF es estimado entre $\geq 1,4 < 1,6$ (poco activo) AF = 1,31 si el NAF es estimado entre $\geq 1,6 < 1,9$ (activo) AF = 1,56 si el NAF es estimado entre $\geq 1,9 < 2,5$ (muy activo)
Niños	9-18 años	$88,5 - 61,9 \times \text{edad [años]} + \text{AF} \times (26,7 \times \text{peso [kg]} + 903 \times \text{talla [m]}) + 25 \text{ (kcal de depósito de energía)}$ AF = Coeficiente de actividad física: AF = 1,00 si el NAF es estimado entre $\geq 1,0 < 1,4$ (sedentario) AF = 1,13 si el NAF es estimado entre $\geq 1,4 < 1,6$ (poco activo) AF = 1,26 si el NAF es estimado entre $\geq 1,6 < 1,9$ (activo) AF = 1,42 si el NAF es estimado entre $\geq 1,9 < 2,5$ (muy activo)
Niñas	9-18 años	$135,3 - 30,8 \times \text{edad [años]} + \text{AF} \times (10,0 \times \text{peso [kg]} + 934 \times \text{talla [m]}) + 25 \text{ (kcal de depósito de energía)}$ AF = Coeficiente de actividad física: AF = 1,00 si el NAF es estimado entre $\geq 1,0 < 1,4$ (sedentario) AF = 1,16 si el NAF es estimado entre $\geq 1,4 < 1,6$ (poco activo) AF = 1,31 si el NAF es estimado entre $\geq 1,6 < 1,9$ (activo) AF = 1,56 si el NAF es estimado entre $\geq 1,9 < 2,5$ (muy activo)
Niños sobrepeso obesidad	3-18 años	$-114 - 50,9 \times \text{edad [años]} + \text{AF} \times (19,5 \times \text{peso [kg]} + 1161,4 \times \text{altura [m]})$ AF = Coeficiente de actividad física: AF = 1,00 si el NAF es estimado entre 1,0 1,4 (sedentario) AF = 1,12 si el NAF es estimado entre 1,4 1,6 (poco activo) AF = 1,27 si el NAF es estimado entre 1,6 1,9 (activo) AF = 1,45 si el NAF es estimado entre 1,9 2,5 (muy activo)
Niñas sobrepeso obesidad	3-18 años	$389 - 41,2 \times \text{edad [años]} + \text{AF} \times (15 \times \text{peso [kg]} + 701,6 \times \text{altura [m]})$ AF = Coeficiente de actividad física: AF = 1,00 si el NAF es estimado entre 1,0 1,4 (sedentario) AF = 1,18 si el NAF es estimado entre 1,4 1,6 (poco activo) AF = 1,35 si el NAF es estimado entre 1,6 1,9 (activo) AF = 1,60 si el NAF es estimado entre 1,9 2,5 (muy activo)

a la estrecha conexión neuroendocrina del comportamiento alimentario, aclararán muchos de los interrogantes actuales. En nuestro caso, utilizando a los pacientes obesos de todos los días, elaboramos un protocolo de estudio, en curso todavía en el momento presente que nos permite, a día de hoy, establecer unos objetivos y presentar unos resultados discutiéndolos de forma provisional en esta segunda parte de la publicación.

Objetivos

1. Determinar el gasto energético basal (GEB) y el gasto energético total en una serie de niños obesos mediante estudio del primero por calorimetría indirecta y por las ecuaciones de estimación del gasto, comparando los resultados obtenidos.
2. Explorar el equilibrio nutricional (ingesta *versus* gasto) en los mismos pacientes, con análisis pormenorizado del factor de actividad (FA) individual.

3. Conocer las variaciones del cociente respiratorio en la serie de obesos, comparando la tasa de oxidación de principios inmediatos con el porcentaje de los mismos en la dieta ingerida.

Métodos

70 niños (20 varones, 50 mujeres), con edades comprendidas entre los 8 y 18 años que acudieron a la consulta de endocrinología por obesidad, fueron seleccionados atendiendo a dos criterios: IMC superior a + 2 DS según las gráficas de M. Hernández⁽¹⁵⁾ y porcentajes de masa grasa superiores al 30% del peso corporal. Se ha practicado:

- Antropometría completa (peso, talla, IMC, perímetro del brazo, pliegues tricúspital, bicipital, abdominal y subescapular) con material validado siguiendo las normas internacionalmente aceptadas y manteniendo el uso de las gráficas de M. Hernández. Estadios puberales de I a V de Tanner.
- Análisis de la composición corporal por bioimpedancia monofrecuencia (RJL-System 101-A).
- Estimación del GEB mediante las ecuaciones de la OMS/FAO y Schöfield.
- GEB por calorimetría indirecta (Deltatrac II), introduciendo los casos de la urea en orina de 24 horas, con registros de 30'-45' tras 12 horas de ayuno.
- Análisis del factor de actividad física global de 24 horas, mediante cuestionario de actividad de un día típico desglosando los tiempos y niveles de actividad, según las referencias de la FAO/OMS y los coeficientes de actividad física revisados para niños con sobrepeso y obesidad⁽⁵⁴⁾.
- GET aplicando la fórmula: $GET = GEB \times FA + TID [10\% \text{ de } (GEB \times FA)]$, utilizando el GER estimado con las ecuaciones de predicción de la OMS y Schöfield y el GER obtenido por calorimetría indirecta. Se obtienen por lo tanto tres datos de GET por paciente.
- Análisis de la ingesta a partir de registro prospectivo de 3 días no consecutivos, incluyendo un festivo y transformación de alimentos en nutrientes, aplicando las tablas de composición de alimentos de Mataix⁽⁵⁷⁾.
- Aplicaciones estadísticas: tabulación y análisis descriptivo de los datos, con estimación de parámetros descriptivos de centralización y dispersión. Comparación entre grupos de las medias mediante la prueba de la t de Student para variables paramétricas y test de Wilcoxon para no paramétricas; técnicas de análisis de la varianza para comparaciones múltiples. Regresión lineal como método de ajuste.

Resultados

Gasto energético en reposo

El GER determinado por calorimetría indirecta es superior en los varones de la serie, comparado con las en niñas (1.556,66 + 296 *versus* 1.381,47 + 229) (Tabla 8). Aumenta al incrementar la categoría del IMC (1.526 + 206 kcal para IMC compren-

dido entre +2 y +3 DS; 1.752 + 487 kcal con IMC superior +4DS) en el caso de los niños. En las niñas no se registran diferencias significativas (1.372 + 188 kcal para IMC entre +2 y +3 DS; 1.396 + 182 kcal en situación superior a +4 DS). Sin embargo, este efecto desaparece al ajustar el gasto basal para la masa magra (niños: 1.430 + 72 kcal para IMC entre +2 y +3 DS; 1.440 + 99 kcal por encima de +4DS), sin que existan diferencias significativas entre grupos, sexos o estadios puberales (Fig. 6).

Como puede comprobarse al efectuar la comparación, el GER determinado por calorimetría es significativamente inferior ($p < 0,05$) al gasto teórico estimado a partir de las ecuaciones de la OMS (140,33 kcal menos diarias en niños y 105,67 kcal en niñas) y de Schöfield (104,64 kcal menos diarias en niños y 57,63 kcal en niñas).

Factor de actividad

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los factores de actividad global de nuestros pacientes, calculados con los coeficientes de la FAO/OMS o con los coeficientes de actividad física revisados para niños con sobrepeso/obesidad (Tabla 9).

No hemos encontrado, sin embargo, diferencias en función del sexo ni cuando consideramos la categoría del IMC.

Gasto energético total

Como no podía ser de otra forma existen diferencias significativas en el GET (kcal/día) de los niños obesos, al aplicar su fórmula de cálculo sobre el GER establecido por calorimetría indirecta o sobre el GER estimado mediante las ecuaciones de predicción de la OMS/FAO y Schöfield. Al efectuar el cálculo y multiplicar por el factor de actividad física, se incrementa la distancia. Si encima consideramos la posibilidad de que el FA sea valorado a la alza de forma teórica en la población de niños obesos, la valoración final del GET puede ser considerablemente superior al cifra real. Este hecho puede apreciarse a modo de ejemplo en la figura 7, en donde se muestran los valores del GET diferenciados por sexos y categorías del IMC, tras aplicar la ecuación, al GER calculado por las fórmulas predictoras de la OMS o al GER determinado por calorimetría.

Explorando la situación en que queda el GET (GER por calorimetría indirecta exclusivamente) con los factores de actividad de la OMS o con los coeficientes revisados, las diferencias son altamente significativas ($p < 0,001$): la media de la diferencia es de 587,78 kcal (413,09-726,47) en niños y de 375,10 kcal en niñas (342-407,85). El GET es mayor en niños que en niñas (como valor promedio), pero sin significación estadística (Tabla 10).

Ingesta calórica

Analizando la encuesta de tres días no consecutivos, incluyendo un festivo de todos los pacientes, no se obtienen dife-

TABLA 8. Gasto energético en reposo: calorimetría versus ecuaciones predictoras

		Media + DS	Diferencias GEB cal - GEB OMS	GEB cal – GEB Schöfield
Niños	GEB calorimetría	1.556,66 + 296	-140,33*	-104,64*
	GEB OMS	1.696,99 + 251	(-218,47; -60,88)	(-162,66; -8,68)
	GEB Schöfield	1.661,31 + 266		
Niñas	GEB calorimetría	1.381,47 + 229	-105,67*	-57,63*
	OMS	1.487,14 + 193	(-157,55; -53,69)q	(-108,55; -6,4)
	Schofield	1.439,12 + 184		

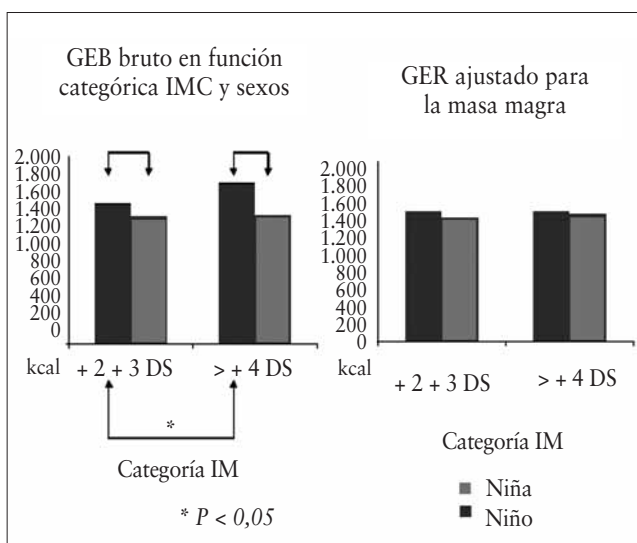


FIGURA 6. Gasto energético en reposo (GER) en niños obesos. A la izquierda, GER bruto, en función de categorías del IMC y de sexos. A la derecha, ajustado según la masa magra.

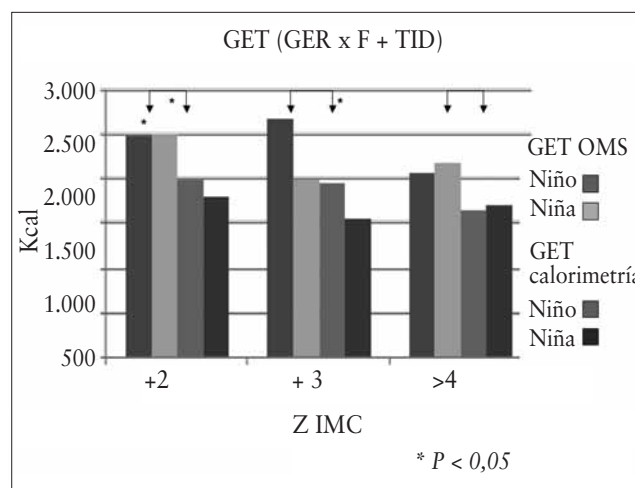


FIGURA 7. Gasto energético total (GET), diferenciado por sexos y categorías del IMC, calculado mediante la fórmula (GER x FA) + TID (10% de GER por FA). Diferencias establecidas, partiendo del GER según las fórmulas predictoras de la OMS (GET OMS) o de GER obtenido por calorimetría indirecta (GET Ob).

TABLA 9. Factor actividad según OMS *versus* factor actividad obesos

	Factor actividad FAO/OMS	Factor actividad obesos	Media diferencia (IC 95%)
Niños	1,508	1,13	0,3783 (0,2929 - 0,4637)*
Niñas	1,428	1,15	0,2679 (0,2502 - 0,2837)*

p < 0,001

rencias significativas al considerar la categoría del IMC. Queremos destacar en estos resultados, dejando al margen otras pormenorizaciones que podríamos hacer, que la ingesta calórica *versus* GET calculado con los factores de actividad de FAO/OMS es inferior en niños (-110,67 kcal en los valores medios) y sólo discretamente superior en niñas (+35,66 kcal). Sin embargo, la ingesta calórica *versus* GET calculado con los FA revisados, arroja un balance positivo (superior ingesta a gasto), en los niños y niñas obesos de la muestra (+ 477,12 kcal y + 410,76 kcal) (Tabla 10).

Para todas las categorías del IMC y para ambos sexos, la ingesta grasa fue superior al 30% y la de glúcidos, inferior al 49% de las calorías totales (Tabla 11).

Variaciones del Cociente Respiratorio/Tasa de oxidación de principios inmediatos

El cociente respiratorio (CR) no mostró variaciones significativas con el sexo, el IMC y la edad, salvo en el grupo de 11-14 años. Sin embargo, al considerar por separado las obesidades muy significativas (con IMC superior a + 4 DS), el CR se aproxima a 1 por un incremento en la oxidación de carbohidratos. Los porcentajes de oxidación de sustratos, frente al porcentaje de su ingesta de macronutrientes, se consideran en la tabla 11, distribuidos por categorías del IMC:

Existe por lo tanto una clara disminución de la tasa de oxidación grasa, con una ingesta incrementada por encima de las recomendaciones nutricionales, así como un incremento en la

TABLA 10. Gasto energético total según OMS y con FA revisados *versus* ingesta calórica

	GET FAO/OMS	GET FA revisado	INGESTA kcal/día
Niños	2.337,75 + 681,25*	1.749,96 + 440*	2.227,08 + 496
Niñas	2.003,34 + 366,25*	1.628,24 + 318*	2.039+487

* P < 0,001

TABLA 11. Cociente respiratorio y porcentajes de ingesta y oxidación de los principios inmediatos

IMC	SEXO	CR	Proteínas (%)		Carbohidratos (%)		Grasa (%)	
			Oxida	Ingiere	Oxida	Ingiere	Oxida	Ingiere
2DS	Niño	0,84	15	14,75	43,30	41,45	41,93	43,60
	Niña	0,86	22	22,10	40,70	39,65	37,53	38,05
+ 3DS	Niño	0,87	22,30	18,98	23,67	43,33	54,47	37,50
	Niña	0,87	22,20	20,10	36,43	42,35	41,60	38,95
> + 4DS	Niño	0,97	20,25	18,10	75,45	48,75	4,15	33,15
	Niña	0,95	21,76	19,92	55,53	36,28	17,85	43,68

oxidación de carbohidratos con ingesta inferior a las recomendaciones de éstos.

Discusión

El estudio realizado al grupo de obesos que utilizamos para finalizar esta publicación sobre gasto energético y obesidad permite sacar algunas conclusiones, que nos han sido útiles para avanzar en el diseño de otros trabajos en curso sobre obesidad infantil y juvenil. La dificultad para disponer un grupo control extendido entre los 8 y 18 años al que fuera posible practicar la totalidad de las exploraciones efectuadas nos orientó desde el principio a valorar preferentemente las diferencias entre sexos y categorías del IMC de la propia población de obesos en el análisis de los resultados. Disponíamos, por una parte, de los datos de bioimpedancia, encuestas dietéticas y ecuaciones de estimación del gasto energético basal de una muestra amplia (5.126 niños/niñas) del último Estudio Nutricional de Castilla y León que han sido objeto de otras publicaciones^(17,20,58). En segundo lugar, las propias ecuaciones de estimación del gasto recogen ya entre sus variables la edad, el sexo, el peso o la talla, aplicando de forma conjunta el intervalo comprendido entre los 8 y 18 años en la mayoría de los casos (Tablas 3 y 7).

Para justificar el incremento en la prevalencia de obesidad infanto-juvenil, se han sugerido múltiples factores y, entre ellos, la disminución del gasto energético en la infancia. Gasto energético total, en el que se encuentre implicado el factor de actividad, puesto que en lo que existe bastante unanimidad es en considerar que el gasto energético basal (GEB) o en reposo (GER) no presenta diferencias significativas entre obesos y no obesos. Antes bien, el GEB es cuantitativamente mayor en obesos, aunque cuando se ajusta por sus principales determinantes (sexo, estadio puberal, superficie corporal y, princi-

palmente, porcentaje de masa grasa y masa magra), los resultados son superponibles. En nuestra serie, cuando representamos los valores del GER por categorías del IMC (Fig. 6), existen diferencias que quedan diluidas al considerar el GER ajustado a la masa magra. Los estadios puberales para ambos sexos diseñan el diferente comportamiento en la distribución de la masa magra y masa grasa (Fig. 1) y, por lo tanto, cabía esperar que los varones tuvieran un GER superior antes de hacer los ajustes.

En la práctica diaria, es evidente que no pueden emplearse estudios de calorimetría indirecta para el estudio del GER en todos los pacientes, aun disponiendo de la técnica. Por tal motivo, precisar con las ecuaciones predictoras⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ el cálculo que más se adecúe, resulta trascendente para manejar los requerimientos que deben aplicarse en cada caso para el tratamiento. Otros autores⁽⁵⁹⁾ han obtenido los mejores resultados de adecuación, con abordajes similares de estudio (calorimetría indirecta como criterio de referencia y ecuaciones de estimación de OMS, Schöfield, Harris-Benedict y Mafeiss) con las ecuaciones de la OMS y Schöfield y, entre ambas, hay disparidad de criterio en otras publicaciones: para Cerzo o Tverskaya ha sido la ecuación de la OMS la que más se acerca a los valores obtenidos en la calorimetría, mientras que para otros⁽⁵⁸⁾ son las ecuaciones de Schöfield. En nuestro caso, ambas ecuaciones sobreestiman el GER, que fue significativamente inferior ($p < 0,05$) con la calorimetría. Efectuando un cálculo estimado, mediante las ecuaciones de la OMS, Schöfield y Kuzcmarski en la muestra amplia del Estudio Nutricional de Castilla y León, observamos que podía establecerse una relación lineal entre las tres fórmulas⁽⁵⁸⁾, aunque existían diferencias significativas entre ellas, siendo las de la OMS las que ofrecían el GER superior y las de Schöfield, el GER inferior en

las primeras etapas de la vida, para después situarse entre los valores de la OMS y Kuzcmarski.

En el intento de tratar de acercarse en lo posible al conocimiento del gasto energético total real para ajustar las recomendaciones nutricionales, el factor a mirar con lupa es la actividad física. En efecto, el GER es individual, condicionado por factores genéticos en su gran mayoría, y poco ha podido cambiar para justificar la epidemia de obesidad, mientras que los estilos de vida han sufrido un cambio marcado. La repercusión que los niveles de actividad física (PAL) tienen sobre el GET es manifiesta. Tener un PAL sedentario (1,40) o con actividad física limitada (1,55-1,60) es habitual en nuestra población infantil o juvenil y es bien reconocido que la prevalencia de obesidad aumenta proporcionalmente al tiempo que los niños pasan frente al televisor o con medios de ocio audiovisuales, porque se combina el sedentarismo con una modificación de los patrones alimenticios, al recibir mensajes publicitarios constantes que promueven la ingesta de *snacks* y de otros alimentos de alta densidad calórica^(11,17). El ejercicio aeróbico moderado y constante aumenta la capacidad de oxidación lipídica en el músculo y además, en los niños, la actividad física reglamentada suele ir en paralelo con la selección de una alimentación más equilibrada, que contenga mayor proporción de hidratos de carbono y menor cantidad de grasas. No obstante, la actividad física se desglosa en voluntaria e involuntaria (contracciones musculares espontáneas, mantenimiento de la postura y el tono muscular, etc.) y esta última, con indudable carga genética y difícil de evaluar es, sin embargo, probablemente el componente del gasto que se revela como determinante de la resistencia relativa al acúmulo de grasa⁽⁵⁸⁾. La evaluación del factor de actividad individual es complicada y desde luego, cuando se comparan los resultados que ofrecen los cuestionarios existentes con los obtenidos con mediciones objetivas (acelerómetros, podómetros, etc.), los primeros tienden a sobreestimar el ejercicio que se efectúa⁽⁵⁸⁾.

Según el estudio *enkid*⁽¹¹⁾, más del 60% de los participantes varones sólo practican ejercicio dos veces por semana y, en el caso de las mujeres, la tasa se eleva al 75%. En el estudio de Castilla y León se mostraba que la actividad física no programada era muy baja, inferior a 2 horas diarias, y disminuía conforme avanzaba la edad, de forma más manifiesta también en las adolescentes.

En la serie de obesos comprobamos las grandes diferencias que se establecen en el GET aplicando los FA de la FAO/OMS o los coeficientes revisados. Diferencias que contribuyen a sobreestimar el GET en casi 600 kcal de cifra media en los varones y en 375 kcal en las niñas. La importancia en estimar correctamente los FA es, por lo tanto, manifiesta y en muchas ocasiones la base del fracaso en el enfoque terapéutico de la obesidad infantil. Combinar el error de estimación del GER (si no son adecuadas totalmente las ecuaciones de predicción al uso) con el error de estimación de los factores de actividad física,

tiene por lo tanto un efecto de disturbio de la realidad que multiplica el error.

El desequilibrio en la ecuación del balance energético originando un balance positivo y sostenido de energía implica al ingreso de energía en el organismo, es decir, a la ingesta. Los cambios sociales de las últimas décadas, que afectan a la estructura familiar, número de hijos, trabajo de la mujer, menor control de la dieta familiar, libertad de elección y disponibilidad económica de alimentos, repercuten indudablemente en los aportes. La dieta de los países desarrollados ha incrementado la proporción de alimentos de origen animal y también las comidas o picoteos en forma de tentempiés y bebidas, con alto valor calórico y contenido en grasas y azúcares refinados y que se ofrecen en el propio medio escolar. Si las recomendaciones energéticas actuales (nacionales e internacionales) en general, a niños y adolescentes, pueden estar sobredimensionadas en un 10-25%⁽⁵⁸⁾ y además el gasto energético es más bajo, tenemos identificados dos pilares fundamentales en la problemática actual de la obesidad. En otro trabajo en curso de nuestro grupo⁽⁶⁰⁾ efectuado con otra población de obesos que dispone de grupo control emparejado en edad (47 obesos/20 controles; 12,11a/12,29a), encontramos también un GER superior en los obesos que, una vez ajustado por la masa magra, era similar a los controles; el factor de actividad física, bastante bajo en la población control (1,68) era netamente más alto que en los obesos (1,49) y redundaba evidentemente en un GET superior para la población control. Existía, asimismo, significación ($p < 0,05$) entre la ingesta calórica diaria (obesos, 2.123 kcal/día *versus* 1.955 kcal/día), aunque la proporción de la dieta en principios inmediatos era inadecuada de forma similar en unos y otros: elevada proporción de ingesta grasa, baja proporción de ingesta en hidratos de carbono e ingesta de proteínas aceptable. El mismo espectro de la dieta diaria de los obesos de esta serie y del Estudio Nutricional de Castilla y León.

Nos preguntábamos si era posible que existieran alteraciones en la oxidación de sustratos en los niños obesos en la línea de que una disminución de la lipólisis pudiera estar implicada en la génesis de su grado de obesidad. Dada la información que suministraba la caloría indirecta sobre las variaciones del cociente respiratorio y la tasa de oxidación de principios inmediatos en cada caso y conociendo el porcentaje de los mismos en la dieta ingerida, podíamos enfrentar los valores oxidados e ingeridos. El cociente respiratorio (CI) no muestra en los pacientes obesos variaciones significativas relacionadas con la edad, sexo e IMC entre +2 y +3 DS/+3 y +4 DS. Sin embargo, al considerar aquellos con grado de obesidad superior, por encima de +4 DS de IMC, el CI se aproxima a 1 por el incremento en la oxidación de los carbohidratos, con clara disminución de la tasa de oxidación grasa, que podría justificar una mayor tendencia a su acúmulo patológico. El incremento en la oxidación de carbohidratos, por su parte, podría facilitar la sensación de hambre.

Los obesos de esta muestra comen más que gastan. Dejando las disquisiciones sobre la forma adecuada de calcular su GET y asumiendo que las cantidades en exceso diarias son inferiores a 500 kcal en todos los casos y en algunos en torno a 200 kcal, está suficientemente demostrado que pequeños excesos de aporte energético mantenidos durante periodos prolongados de tiempo, acompañados de descensos moderados, pero igualmente mantenidos de la actividad física, conducen inexorablemente a un balance energético positivo y al depósito del mismo en forma de grasa. Sin embargo, es preciso mantener la idea de que la interacción genética-ambiente concentra en unos individuos más que en otros la susceptibilidad a la obesidad determinada por factores genéticos, aunque el ambiente obesogénico condicione la expresión fenotípica. Un dato revelador al respecto del trabajo anteriormente mencionado⁽⁶⁰⁾ es que los IMC de padres y madres de los sujetos obesos eran significativamente superiores ($p < 0,05$) en los dos casos al IMC de los padres y madres de la población control. Una vez más, ambiente, costumbres familiares y genes.

CONCLUSIONES

El cálculo del gasto energético basal es fundamental para estimar el consumo calórico real que debe efectuar el niño y adolescente. Las ecuaciones clásicas de estimación del GER sobreestiman el gasto energético en reposo, de la misma manera que los factores de actividad empíricos quedan lejos de la realidad de este mundo del siglo XXI. La repercusión que las estimaciones a la alza del GER y del factor de actividad física tienen sobre el gasto energético total es trascendente a la hora de evaluar las recomendaciones nutricionales necesarias en el tratamiento de la obesidad infantil. La ingesta calórica en términos de kcal/día es superior en niños y adolescentes obesos y no se atiene a las normas en las proporciones en principios inmediatos, si bien esto último sucede también en la población infantil y juvenil de nuestro entorno. Los individuos más predispuestos genéticamente a la sobrecarga grasa, merced al ambiente obesogénico, van siendo evolutivamente la punta del iceberg, que cada vez es más grande, de esta epidemia de obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Manson JE, Bassuk SS. Obesity in the United States. A fresh look at its high toll. *JAMA* 2003; 289(2): 229-30.
- International Obesity Task Force (IOTF) and European Association for the Study of Obesity in Europe (EASO). Obesity in Europe. The Case for action. London 2002.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-7.
- Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clí (Barc)* 2000; 115: 587-97.
- Aranceta J, Serra Majem LL, Foz Sala M y Grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clí (Barc)* 2005; 125: 460-6.
- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra LL et al (Grupo colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España): Prevalencia de la obesidad en España: Resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clí* 2003; 120: 608-12.
- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor F, Banegas JR et al. Prevalencia de obesidad en población adulta española: 14 años de crecimiento continuado. *Med Clí (Barc)* 2005; 124: 196-7.
- Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 7-48.
- Brundred P, Kilchener D, Buchan I et al. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based series of cross sectional studies. *BMJ*, 2001; 322: 326-8.
- Ebbeling CB, Pawlak D, Ludwig DS et al. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cures. *Lancet*, 2002; 360: 473-82.
- Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. Obesidad infantil y Juvenil. Estudio enkid. Barcelona: Ed. Masson, 2001.
- Paidós 84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Paidós 84. Madrid: Ed. Gráficas Jogamar, 1985.
- Tojo R, Leis, R. Valores estándar de Galicia. Crecimiento. Nutrición, factores de riesgo aterogénico. Niños. Adolescentes. Adultos. El estudio GALINUT, Ed. Universidad de Santiago de Compostela, 1999.
- Cole T, Bellizzi MC, Flegal KM et al: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 2000; 320: 1240-3.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL et al: Curvas y Tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Orbegozo. Ed. Garsi, Madrid, 1988.
- Grupo Colaborativo Español para el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia: Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio Ricardín II: valores de referencia. *An Esp Pediat*, 1999; 43: 11-7.
- Martínez Sopena MJ: Niños Gorditos, adultos obesos. Ed. La Esfera de los Libros, Madrid, 2006.
- Martínez Sopena MJ, Redondo del Río MP, Alonso Franch M. Valoración del estado nutricional en el obeso: estimación de la masa grasa. *Bol Pediatr* 2006; 46: 275-91.
- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ et al. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972; 25: 329-43.
- Black W. Obesity. a report of the Royal College of Physicians. *J Royal Coll Phys*, London 1983; 17:5-64.
- Durning JVGA, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *Br J Nutr* 1967; 21: 681-9.
- Durning JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-97.
- Deuremberg P, Schutz Y: Body composition: overview of methods and future directions of research. *Ann Nutr Metab* 1995; 64:3-9.

24. Remesar Betloch X, Fernández López JA, Alemany Lamana M: El cuerpo humano: estudio del tejido adiposo. En *Técnicas y Métodos de investigación en nutrición humana*. Alberto Miján, Barcelona: Glosa 2002; 9: 199-217.
25. Siri WE: Gross composition of the body. En *Advances in biological and medical physics*. Lawrence JH, Cornelius AT ed., New York: Academic Press; 195:239-80.
26. Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A: Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions. *Ann N Y Acad Sci* 1963; 110:113-40.
27. Wang J, Heymsfield SB, Aulet M et al. Body fat from body density underwater weighing versus dual photon absorptiometry. *Am J Physiol* 1989; 256: E829-E834.
28. Whitaker RC, Wright SA y Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parenteral obesity. *N Engl J Med* 1997; 337:869-73.
29. Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science*, 2003; 299:856-8.
30. Guo SS, Wu W, Chumlea WC et al. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 653-8.
31. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE et al. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003; 11: 313-67.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a font, WHO/FAO Expert Consultation, WHO Technical Report Services, Ginebra 2003.
33. WORLD HEALTH ORGANIZATION OBESITY. Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity, Ginebra 1998.
34. Thibault H, Rolland-Cachera MF. Stratégies de prevention de l'obésité chez l'enfant. *Arch Ped* 2003; 20: 1100-8.
35. Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:307-16.
36. Lobstein T, Baur L, Uauy R for the IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5 (Suppl.1): 4-85.
37. Agencia española de Seguridad Alimentaria. Estrategia NAOS. Invertir la tendencia de la obesidad Madrid 2005, Ministerio de Sanidad y Consumo.
38. Broberger C and Hökfelt T. Hypothalamic and vagal neuropeptide circuitries regulating food intake. *Physiol Behav* 2001; 74: 669-82.
39. Hillebrand JJG, de Wied D, and Adan RAH. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 2002; 23: 2283-306.
40. Larsen PJ, Vrang N, Tang-Christensen M, et al. Ups and downs for neuropeptides in body weight homeostasis: pharmacological potential of cocaine amphetamine regulated transcript and pre-proglucagon-derived peptides. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 159-72.
41. Schwartz GJ. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition* 2000; 16: 866-73.
42. Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, and Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 584-96.
43. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, and Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 36-42.
44. Williams G, Bing C, Cai XJ, et al. The hypothalamus and the control of energy homeostasis. Different circuits, different purposes. *Physiol Behav* 2001; 74: 683-701.
45. Woods SC and Seeley RJ. Adiposity signals and the control of energy homeostasis. *Nutrition* 2000; 16: 894-902.
46. Tsöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-9.
47. Näslund E, Gutniak M, Skogar S, et al. Glucagon-like peptide 1 increases the period postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 525-30.
48. Wisen O and Hellstrom PM. Gastrointestinal motility in obesity. *J Intern Med* 1995; 237: 411-8.
49. Friedman JM and Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
50. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6096-6.
51. Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106: 253-62.
52. Harris J, Benedict F. A biometric study of basal metabolism in man. Washington DC. Carnegie Institution, 1919 (Publicación 279).
53. FAO/WHO/UNU. Energies and protein requirements. WHO Tech Rep Ser 724. Ginebra, Who Health Organization, 1985.
54. Schöfield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin* 1985; 39C (supl1): 5-41.
55. Kuczmarski RJ, Odgen CL, Grummer-Strawn LM et al. 2000 CDC growth charts Unites States. Advance data from vital and health statistics. National Center for Health Statistics.
56. FAO/WHO/UNU. Expert Consultation (2004). Report on human energy requirements. Interim Report. Comité de expertos de energía de FAO/OMS/UNU.
57. Mataix Verdú J, Llopis J, Martínez E. Tabla de composición de alimentos españoles, INTA-Universidad de Granada, 1995.
58. Alonso Franch M, Redondo del Río P, Torrecilla Cañas J et al. Dificultades de la estimación del gasto energético en la población infantil. *Bol Pediatr* 2006; 46: 74-108.
59. Rodríguez G, Moreno LA, Sarria A et al. Resting energy expenditure in children and adolescents: Agreement between calorimetry and prediction equations. *Clin Nutr* 2000; 21(3); 255-60.
60. Martínez Sopena MJ, Redondo del Río MP, Marugan M et al. Obesidad, Gasto Energético en Reposo (GER) y Gasto Energético postingesta. *An Pediatr* 2008; 68 (Supl 1): 96.

Fundamentos clínico-diagnósticos y estrategias terapéuticas en la obesidad infantil

G.Á. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Endocrinología; Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB 06/03), Instituto de Salud Carlos III. Madrid

RESUMEN

La obesidad es actualmente la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y la adolescencia en nuestro medio y en todo el mundo occidental. Esto la ha convertido en uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica pediátrica general y, particularmente, en endocrinología pediátrica. Actualmente se acepta que este gran incremento de prevalencia es debido al desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético propio del estilo de vida occidental. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de casos derivados de la existencia de alteraciones genéticas, endocrinológicas o sindrómicas subyacentes. Asimismo, existe un gran número de comorbilidades secundarias a la obesidad que, cada vez con mayor frecuencia, se pueden observar ya en la infancia y en la adolescencia. El pediatra debe conocer y dirigir su anamnesis y exploración hacia los signos y síntomas propios de estas entidades y, al mismo tiempo, conocer los métodos disponibles en la actualidad para el diagnóstico de los mismos y los recursos terapéuticos disponibles. Este artículo de actualización pretende revisar los principales aspectos clínicos y diagnósticos de esta patología en la edad pediátrica, a la vez que reflejar los recursos terapéuticos disponibles en el momento actual.

Palabras clave: Obesidad infantil; Comorbilidades; Tratamiento conductual; Actividad física; Intervención nutricional; Sibutramina; Orlistat; Cirugía bariátrica.

ABSTRACT

Obesity is currently the most prevalent chronic disease in childhood in our country as in every western country. This has turned obesity into one of the most common consultations in

Correspondencia: Gabriel Ángel Martos Moreno. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid
E-mail: gabrielangelmartos@yahoo.es
Recibido: Julio 2009

REV ESP PEDIATR 2009;65(5):408-422

general pediatrics and, particularly, in pediatric endocrinology. It is widely accepted that this increase in the prevalence of obesity is derived from an imbalance between energy intake and expenditure, associated to the lifestyle in western countries. However, there is a little subgroup of cases of childhood obesity with genetic, endocrinological or syndromic bases. In addition, there are several obesity associated comorbidities that are observed in children and adolescents in an increasing frequency. Every pediatrician must be aware of this issue and focus the clinical history and physical examination towards the symptoms and signs of these diseases; also knowing the diagnostic resources to use for a right diagnosis, and the most suitable treatment options available. This update article aims to review the main clinical features and diagnostic hallmarks of childhood obesity and the state of the art of the available therapeutic resources.

Key words: Childhood obesity; Comorbidities; Behavioural treatment; Physical activity; Nutritional management; Sibutramine; Orlistat; Bariatric surgery.

INTRODUCCIÓN

El incremento de la prevalencia de la obesidad en las edades iniciales de la vida observado en nuestro medio en los dos últimos decenios ha hecho que la atención hacia este fenómeno epidemiológico no se limite al ámbito sanitario, trascendiendo al ámbito político y a la sociedad en general. Así, la última Encuesta Nacional de Salud de España publicada (correspondiente al año 2006)⁽¹⁾ comunica una prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad en población de 2 a 17 años del 27,6% (frente al 4,9% de obesidad reportado por el estudio PAIDOS en el año 1984). Estos datos, junto con el sustancial gasto sanitario atribuido a la obesidad y a sus patologías derivadas (estimado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2004 en unos 2.500 millones de euros anuales, equivalente a un 7% del gasto sanitario nacional anual)⁽²⁾, han determinado la puesta en marcha de diversas iniciativas orienta-

das a la prevención y a la intervención terapéutica precoz en el niño afecto de obesidad.

Como consecuencia de esta situación epidemiológica, la obesidad es un motivo de consulta cada vez más frecuente en la atención especializada en pediatría. Por ello, el pediatra debe estar familiarizado con los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la obesidad infanto-juvenil y de sus comorbilidades asociadas, con las particularidades de esta patología inherentes a este rango etario.

Fundamentos clínico-diagnósticos en la obesidad infantil

Entendida la obesidad como la acumulación excesiva de tejido adiposo pernicioso *per se* y que ocasiona la coexistencia de patologías asociadas, o un incremento del riesgo de padecer las mismas y del riesgo de mortalidad precoz⁽³⁾, su manifestación clínica esencial está constituida precisamente por la existencia de ese exceso de tejido adiposo, cuantificable tanto por métodos directos (más precisos) como indirectos (más accesibles en la práctica clínica).

El índice habitualmente empleado para el diagnóstico de la obesidad infantil es la estimación indirecta del contenido graso corporal (CGC) ofrecida por el índice de masa corporal (IMC, peso [kg] / talla [m]²), estableciéndose unos límites máximos para establecer las categorías diagnósticas de *sobrepeso* y *obesidad*. Debido al crecimiento, propio de la infancia y adolescencia, el IMC se debe contrastar con los valores poblacionales (percentiles o desviaciones estándar [DE], respecto a su edad y sexo), sin existir consenso internacional estricto respecto a la definición de estos “puntos de corte” (en el adulto, 25 y 30 kg/m², respectivamente) o a los estudios poblacionales de referencia idóneos, especialmente en los niños menores de 2 años de edad.

Escapa a las pretensiones de este artículo analizar en detalle la idoneidad de los umbrales y de las referencias poblacionales propuestos para establecer dichas definiciones por parte de los diferentes organismos dedicados al estudio de la obesidad⁽⁴⁻⁷⁾, más aún cuando no existen diferencias trascendentales entre ellos. Aun así, Freedman y colaboradores demostraron que un niño presenta un exceso de grasa corporal cuando su IMC supera el percentil 95 para su edad y sexo⁽⁸⁾ y existe evidencia a favor de que su definición óptima se obtiene aplicando este punto de corte o, de forma más restrictiva, el de dos DE por encima del valor medio de este parámetro estimado en individuos de la misma población, edad y sexo⁽⁹⁾, coincidiendo así con la propuesta realizada por la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁰⁾.

Complementariamente, en la valoración indirecta del contenido graso corporal en el niño en la práctica clínica, es recomendable medir los pliegues cutáneos (los más utilizados son tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco), referencia indirecta de la cantidad de tejido adiposo subcutáneo del individuo y especialmente útiles en el seguimiento prospectivo de un mismo niño⁽¹¹⁾.

Como hemos mencionado con anterioridad, las técnicas de medición directa del CGC tienen una accesibilidad limitada en la práctica clínica cotidiana, empleándose fundamentalmente en la investigación aplicada. No obstante, la impedanciometría y, en menor medida, la densitometría por absorción dual de rayos X (DEXA) y la pletismografía por desplazamiento de aire, son empleadas con este fin en servicios especializados⁽¹²⁾.

Además de la cuantificación absoluta del contenido graso corporal, es fisiopatológicamente importante evaluar su distribución, ya que se conoce el papel diferencial desempeñado por los compartimentos adiposo y visceral en la eventual génesis de complicaciones metabólicas⁽¹³⁾. Para este fin, de nuevo, la estimación indirecta del contenido graso visceral realizada mediante la medición de los perímetros de cintura y cadera es el método más accesible en la práctica clínica, existiendo referencias internacionales clasificadas por grupos étnicos⁽¹⁴⁾. Con mayor precisión para este fin, pero al tiempo con menor accesibilidad en la práctica pediátrica cotidiana, los métodos directos de cuantificación de la grasa visceral están representados por la tomografía axial computerizada (TAC) y, más recientemente, por la resonancia magnética (RM)⁽¹⁵⁾.

Como consecuencia del exceso de tejido adiposo y/o de la acumulación visceral del mismo, es posible objetivar toda una serie de alteraciones en los diferentes órganos y sistemas, hacia cuyos signos y síntomas es preciso orientar la anamnesis, la exploración física y las eventuales exploraciones complementarias necesarias. Entre ellas se cuentan:

Patología respiratoria y cardíaca

La presencia de obesidad se acompaña de una menor distensibilidad del tórax, un incremento del trabajo respiratorio y unas mayores demandas de consumo de oxígeno, debido al aumento de su masa corporal. Esto se acompaña de un desequilibrio entre la ventilación (mayor en los lóbulos superiores) y la perfusión (mayor en los lóbulos inferiores), que determina un incremento del riesgo de infecciones respiratorias y de la prevalencia de asma, así como de una tendencia a la hipoventilación, a la hipoxemia y a la hipercapnia que disminuye la capacidad de respuesta fisiológica ante ambos estímulos. No obstante, la complicación respiratoria potencialmente más grave son las pausas de apnea, de etiología fundamentalmente obstructiva y asociadas a la deposición de grasa en la región perimandibular y faríngea. Estas pausas de apnea se acompañan de un incremento en la tensión arterial y de una disminución secundaria de la frecuencia y el gasto cardíaco, por lo que pueden determinar la aparición de arritmias en estos pacientes^(3,16,17).

Desde el punto de vista cardiovascular, la comorbilidad potencialmente más letal es el incremento del riesgo de patología coronaria secundaria a la hipertensión arterial (HTA) y al desarrollo de placas de ateroma⁽¹⁸⁾, ya presentes desde edades tempranas en estos pacientes⁽¹⁹⁾.

Patología digestiva

En ella es preciso destacar, por su contribución a la resistencia a la acción de la insulina en los hepatocitos, la aparición de esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica. Ésta es debida a una mayor circulación y concentración de colesterol en el sistema bilio-pancreático, tanto en condiciones basales como durante períodos de adelgazamiento, debido a la movilización del colesterol tisular, circunstancia que favorece la formación de litiasis biliares, colecistitis y pancreatitis⁽²⁰⁾. Paradójicamente, pese al aumento de la ingesta de calorías totales diarias presente en gran parte de los niños obesos, la distribución alimentaria selectiva y deficiente en muchos casos y el estado inflamatorio de bajo grado existente en la obesidad, hace que este grupo presente riesgo de carencias de determinados oligoelementos, como es el caso del hierro⁽²¹⁾.

Patología endocrinológica

- *Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal*: incremento en la producción de cortisol, compensado con el aumento del aclaramiento urinario y que secundariamente ocasiona una mayor estimulación por medio de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que causa el incremento de producción de testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA) y la presencia habitual de adrenarquia prematura y maduración esquelética avanzada⁽³⁾.
- *Eje somatotropo*: en la obesidad se observa, de forma casi constante, una reducción de los niveles circulantes de GH espontáneos y, tras estímulo, reversibles tras la reducción ponderal; junto con niveles elevados de su proteína transportadora (GHBP), normales del factor de crecimiento similar a la insulina número 1 (IGF-I) y de su proteína transportadora número 3 (IGFBP-3) y reducidos de IGFBP-1 y 2⁽²²⁾. Esta situación se acompaña de un crecimiento adecuado e incluso incrementado para su edad cronológica (adecuado, en cualquier caso, para su grado de maduración esquelética).
- *Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal*: se aprecia en ambos sexos una disminución de las concentraciones séricas de la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG) que determina una mayor biodisponibilidad de la fracción libre de estas hormonas. Precisamente, la mayor biodisponibilidad de testosterona, junto con la existencia de resistencia a la insulina, parecen estar implicadas en el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico (SOP) en adolescentes con obesidad⁽²³⁾.

Asimismo, la aromatización de andrógenos a estrógenos, realizada por el tejido adiposo, contribuye al incremento de estos últimos, lo que podría constituir, junto con los niveles elevados de leptina, una señal para el desarrollo precoz de la pubertad en las niñas⁽²⁴⁾. En cambio, en el caso de los varones con obesidad mórbida, este incremento de las concentraciones de estrógenos circulantes se suele acompañar de un descenso en las concentraciones circulantes de

testosterona, tanto total como libre, así como de los niveles circulantes de gonadotropinas y de la respuesta testicular a la estimulación con gonadotropina coriónica humana; todo lo cual podría contribuir a la aparición de ginecomastia⁽³⁾, mientras que no se ha constatado tendencia a la precocidad del desarrollo sexual en los niños con obesidad⁽²⁴⁾.

Patología metabólica

La complicación metabólica más importante es la resistencia a la captación de glucosa inducida por insulina o resistencia insulínica (RI). La RI se define como la incapacidad de la insulina plasmática para, en concentraciones habituales, promover la captación periférica de glucosa, suprimir la gluconeogénesis hepática e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina que puede derivar en una intolerancia a los hidratos de carbono e, incluso, en una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuando esta capacidad compensadora fracasa⁽²⁵⁾. Estas alteraciones se ven con frecuencia acompañadas de otros cambios en el perfil lipídico (hipertrigliceridemia, reducción de los niveles de lipoproteínas de alta densidad [HDL]) y/o de hiperuricemia.

Patología renal

La presencia de proteinuria en adolescentes obesos es un hallazgo cada vez más frecuentemente detectado. Ésta parece ser secundaria a la existencia de una glomerulopatía dependiente de la obesidad, con características propias, como la presencia de glomerulomegalia. Esta patología responde a la reducción ponderal o al tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)^(26,27).

Patología ortopédica

La obesidad determina cambios conformacionales en el aparato locomotor, como las alteraciones de alineación o curvatura de la columna vertebral, la incurvación del fémur o el *genu valgo*, presente en la mayor parte de sujetos obesos, así como mecanismos de adaptación para la marcha y el movimiento que ocasionan alteraciones en la dinámica funcional normal de las articulaciones, especialmente las de los miembros inferiores que, junto con la columna vertebral, sufren la carga de un peso excesivo, pudiendo degenerar ésta en la aparición de artropatías crónicas⁽²⁸⁾.

Todo ello, unido a un menor control de la dinámica corporal derivado del desequilibrio entre el peso corporal total, su masa muscular y el resto de estructuras del aparato locomotor, provoca que el niño obeso presente además, con más frecuencia, patología articular aguda y fracturas⁽²⁸⁾. Asimismo, se ha comprobado cómo estas condiciones particulares determinan la persistencia de los síntomas durante períodos más prolongados que en los niños con peso adecuado⁽²⁹⁾. Ambos hechos provocan que el niño obeso presente una menor

predisposición a la realización de ejercicio físico, lo cual puede contribuir a agravar su condición.

Por otra parte, entidades como la epifisiólisis de la cabeza femoral, la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes o la enfermedad de Blount (tibia vara), se presentan con mayor frecuencia en niños obesos, desconociéndose aún el motivo^(3,28).

Comorbilidades psicológicas

El impacto psicosocial de la obesidad sobre el niño y el adolescente es innegable y causa, más que ninguna otra patología crónica, una discapacidad social derivada, fundamentalmente, de la naturaleza pública de esta condición así como de su estigmatización por ser considerada expresión de la incapacidad del individuo por controlar sus impulsos. Esto puede determinar un gran estrés psicológico del niño derivado de la discriminación por sus coetáneos, ya desde edades tempranas, por su exclusión de los juegos activos debido a su menor rendimiento, y de la consideración, tanto propia como ajena, de un menor atractivo físico y social. Así, en sus grados extremos, la obesidad puede conducir hacia un aislamiento social similar al observado en determinadas minorías étnicas⁽³⁰⁾.

En cuanto a la presencia de patología psiquiátrica en la obesidad, los resultados de los diferentes estudios son contradictorios y poco concluyentes. Únicamente se apunta la existencia de una prevalencia elevada de ingesta compulsiva (*binge eating*) y su potencial asociación con la depresión con la que podría compartir parte de su raíz etiológica⁽³⁾. En cambio, sí es bien conocida la aparición de la obesidad como complicación de diversas enfermedades psiquiátricas graves y/o de sus tratamientos (neurolépticos o antidepresivos).

Otras afectaciones

La piel es un órgano muy afectado en la obesidad ya que su limitada capacidad de distensión ante incrementos ponderales agudos determina la aparición de estrías, en las que la estructura histológica cutánea normal es sustituida por tejido conectivo cicatricial, mientras que la reducción ponderal aguda y pronunciada determina una redundancia del tejido cutáneo que, a menudo, precisa intervenciones estéticas. Más aún, la acumulación del tejido adiposo en los pliegues, junto con la sudoración, determina la maceración de la epidermis en estas zonas, pudiendo conducir a la aparición de engrosamiento e intertrigo, con más frecuencia en las regiones axilar y crural, condicionando esta última alteraciones añadidas en la dinámica de la marcha. Además, existen múltiples alteraciones, como la queratosis pilosa o plantar, la *acantosis nigricans* (en relación con la existencia de RI) o la celulitis típicamente asociadas a esta condición⁽³¹⁾.

Finalmente, la obesidad constituye una situación predisponente para el desarrollo de *pseudotumor cerebri*, un incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo que ocasiona síntomas de hipertensión craneal y cuya base fisiopatológica aún no es bien conocida⁽³²⁾.

Si bien la causa de la mayor parte de los casos de obesidad infantil y juvenil son secundarios a la existencia de un desequilibrio entre el ingreso y el consumo energético, aquella puede presentarse también, aunque con mucha menor frecuencia, asociada a determinados síndromes polimalformativos (Tabla 1), o bien como consecuencia secundaria de mutaciones monogénicas (principalmente del receptor de melanocortina número 4 [MC4R]), enfermedades endocrinológicas o tratamientos específicos (Tabla 2) por lo que las características clínicas de estos síndromes o patologías subyacentes pueden estar presentes y deben ser escrutadas en el niño o adolescente con obesidad.

Así, la anamnesis incidirá en aquellos antecedentes tanto familiares como personales que nos puedan orientar respecto a la etiología de la obesidad que presenta el paciente, haciendo especial hincapié en los hábitos nutricionales y de actividad física del niño y de la unidad familiar (Tabla 3).

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

- **Aspecto y actitud general** (distribución de tejido adiposo, acumulación en tronco [obesidad abdominal y giba de búfalo en hipercortisolismo], tono muscular, signos de retraso psicomotor).
- **Coloración de piel y mucosas** (ictericia, piel seca en hipotiroidismo), hiperpigmentación (exceso de hormona estimulante melanocítica [MSH] en la enfermedad de Cushing), hipopigmentación (deficiencia de proopiomelanocortina [POMC]), *acantosis nigricans* (hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo en cuello, axilas y/o ingles, asociada a resistencia a insulina [RI]). Presencia de estrías y coloración de las mismas (rojo-vinosas en hipercortisolismo). Acné y/o hirsutismo (SOP).
- **Rasgos dismórficos faciales** (implantación de cabello, pabellones auriculares y dientes, paladar ojival o hendido [síndromes polimalformativos]). Hipoplasia medio-facial, frente prominente, aplanamiento de la raíz nasal, cara “de muñeca” (deficiencia de GH). Plétora facial o cara de “luna llena” (hipercortisolismo).
- Anomalías en la **visión** (retinopatía asociada a síndromes polimalformativos) o en el campo visual (procesos expansivos hipofisarios).
- **Signos displásicos** (acortamiento de cuarto y quinto metacarpiano [pseudohipoparatiroidismo]).
- Inspección y palpación de la **glándula tiroidea** (bocio posible en hipotiroidismo).
- **Auscultación cardiaca y pulmonar** (cardiopatías asociadas a síndromes polimalformativos).
- Presencia de **hepatomegalia** (esteatohepatitis no alcohólica).
- **Estadio puberal** (adelanto o retraso puberal). Presencia y caracterización de **ginecomastia** en varones. Posible pre-

TABLA 1. Descripción clínica de los síndromes polimalformativos más comunes que presentan obesidad entre sus rasgos más característicos. Abreviaturas: BB: síndrome de Bardet-Biedl; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GH: hormona de crecimiento; MIM: *Mendelian Inheritance in Man Database* (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>)

Alstrom-Wolfram (MIM: 203800)	Característico: miocardiopatía, no retraso mental. Frecuente: defectos neurooftalmológicos, hipoacusia neurosensorial, DM2 (inicio 20-30 años). Posible: hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hipogonadismo, hipotiroidismo, deficiencia de GH
Bardet-Biedl (MIM: 209900)	Característico: inicio de obesidad a los 2-3 años. Retraso mental (más verbal), alteraciones digitales y distrofia retiniana. Frecuente: colobomas iridianos (BB 2), anomalías renales, microgenitalismo en varones
Beckwith-Wiedemann (MIM: 130650)	Característico: macrosomía, visceromegalia, macroglosia, hiperinsulinismo NEONATAL
Börjesson-Forssman-Lehmann (MIM: 301900)	Característico: retraso mental severo, epilepsia, hipogonadismo. Obesidad troncal, inicio en edad escolar. Frecuentes: ginecomastia, arcos ciliares prominentes y fisura palpebral estrecha (aspecto de ojos hundidos), pabellones auriculares grandes
Carpenter (MIM: 201000) (acrocefalopolisindactilia tipo II)	Característico: acrocefalia, polidactilia y sindactilia en manos y pies. Frecuentes: retraso mental e hipogonadismo
Cohen (MIM: 216550)	Característico: obesidad troncal, hipotonía e incisivos superiores prominentes. Frecuentes: cara "típica" con mueca de sonrisa. Retinopatía pigmentaria, neutropenia. Posible: miopía de inicio precoz y progresiva, microcefalia, hiperlaxitud articular
Síndrome de Down (MIM: 190685)	Característico: obesidad de inicio en la adolescencia, retraso mental y apariencia característica. Frecuente: cardiopatía, hipoacusia, hipotiroidismo
Prader-Willi (MIM: 176270)	Característico: hipotonía, hipogonadismo y retraso motor, verbal y cognitivo. Inicio de obesidad a los 12-18 meses, intensa polifagia. Frecuentes: resistencia a insulina, acromicria, hipoplasia de genitales externos, Cara "típica" (diámetro biparietal disminuido, ojos "con forma de almendra"). Labilidad emocional.

sencia de *adipomastia* sin telarquia en niñas. Presencia de *adrenarquia* prematura.

- Presencia de *alteraciones ortopédicas* compensatorias (*genu valgo*, rectificación de las curvaturas y del alineamiento de la columna vertebral), alteraciones de la marcha o dolor a la movilización de la cadera (epifisiólisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes), aplanamiento del arco plantar.
- Registro de *tensión arterial* (HTA secundaria a obesidad, especialmente en hipercortisolismo). Las determinaciones de TA deben ser percentiladas en referencia al sexo, edad y talla del individuo. El hallazgo de HTA franca en el niño, aun en el contexto de la obesidad, conlleva la necesidad de un estudio detallado, incluyendo un registro continuado de TA, un estudio cardiológico para evaluar su posible repercusión retrógrada y un estudio nefrológico para descartar causas renales de la misma.

Exámenes complementarios

La Academia Americana de Pediatría, por medio de su comité de expertos, recomienda estudiar en todos los niños con obesidad los niveles de transaminasas (AST y ALT), **glucemia basal** y **perfil lipídico**⁽³³⁾, recomendación esta última tam-

bién avalada por la Asociación Americana del Corazón⁽³⁴⁾. Sin embargo, se ha podido comprobar cómo la aparición de resistencia a insulina y ulteriores alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos es un proceso progresivo⁽³⁵⁾, por lo que puede existir una hiperinsulinemia franca, en ausencia de alteración de la glucemia en ayunas⁽³⁶⁾. Por este motivo sería aconsejable incluir la determinación de **insulinemia** basal en la evaluación de los niños y adolescentes obesos, lo que a su vez permitirá el cálculo del índice HOMA (glucosa [mmol/l] x insulina [μU/ml] / 22,5), indicador de resistencia a insulina.

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

- La realización de una *radiografía de mano y muñeca izquierda* (tobillo en niños menores de 2 años) permite establecer la "edad ósea" (EO) para evaluar el ritmo madurativo del paciente en relación con su talla, edad cronológica (EC) y estadio de desarrollo puberal. En la obesidad es frecuente una EO acelerada respecto a la EC (pero adecuada a la talla del niño). La EO muestra retrasos significativos respecto a la EC en el hipotiroidismo o la deficiencia de GH y aceleraciones evidentes en la pubertad precoz.

TABLA 2. Descripción clínica de las principales enfermedades endocrinológicas, mutaciones monogénicas y causas yatrogénicas de obesidad. Abreviaturas: GH: hormona de crecimiento; GnRH: péptido liberador de gonadotrofinas; HC: hidratos de carbono; HTA: hipertensión arterial; MC4R: receptor número 4 de melanocortina; PCSK1: convertasa de proproteínas tipo subtilisina/kexina 1; POMC: proopiomelanocortina; PTH: hormona paratiroidea; TRH: péptido liberador de tireotropina

Hipotiroidismo	Defecto de producción o acción de hormonas tiroideas. Obesidad, desaceleración del crecimiento, retraso puberal y de la edad ósea, piel seca, intolerancia al frío, estreñimiento
Hipercortisolismo	Exceso de producción de cortisol. Desaceleración del crecimiento, osteoporosis, obesidad troncal (“giba de búfalo”), estrías cutáneas, cara pletórica “de luna llena”. HTA. Alteración del metabolismo de los HC
Pseudohiperparatiroidismo (osteodistrofia hereditaria de Albright)	Resistencia a la acción de la PTH. Obesidad acentuada por el hipocrecimiento acompañante. Osteoporosis generalizada, retraso en la erupción dentaria y alteraciones en el esmalte. Retraso mental en grado variable, eventualmente, hipotiroidismo o hipogonadismo
Hiperinsulinismo neonatal	Hipoglucemia asociada
Deficiencia de GH	Hipocrecimiento postnatal severo de inicio precoz. Episodios de hipoglucemia neonatal. Acúmulo de grasa subcutánea de predominio troncal. Cara redondeada, frente prominente, raíz nasal aplanada, voz aguda
Mutaciones del gen MC4R	Obesidad severa de inicio precoz, con intenso acúmulo de grasa e incremento ponderal, acompañada de hiperfagia e hiperinsulinismo
Deficiencia de leptina	Obesidad extrema de inicio precoz y niveles plasmáticos bajos de leptina. Frecuente asociación de hipogonadismo hipogonadotropo. Alteraciones reversibles tras la administración de leptina sintética
Mutaciones del receptor de leptina	Obesidad extrema de inicio muy precoz. Hiperfagia, hipogonadismo y disminución de TRH y GnRH
Deficiencia de POMC	Obesidad severa y de inicio precoz. Hipocortisolismo y alteraciones de pigmentación de piel y cabello
Deficiencia de PCSK1	Obesidad extrema de inicio muy precoz. Concentraciones plasmáticas elevadas de POMC y proinsulina, hipoinsulinemia e hipocortisolismo, con alteraciones en el metabolismo de los HC. Hipogonadismo posible
Obesidad iatrogénica	Cirugía o radiación en área hipotálamo-hipofisaria. Tratamiento con: antiinflamatorios esteroideos, antidepresivos tricíclicos, fármacos neurolépticos, ácido valproico, ciproheptadina, fármacos antihistamínicos, insulina, análogos de GnRH, hidrazidas

- Los *exámenes bioquímicos* nos permitirán la evaluación del ionograma (la natremia y la calciemia pueden verse alteradas en el hipercortisolismo), del calcio y fósforo plasmático (pseudohipoparatiroidismo); urea y creatinina séricas y presencia de microalbuminuria (nefropatía). Asimismo, por la posible asociación de su deficiencia, es aconsejable estudiar el hemograma y las concentraciones de hierro y ferritina⁽²¹⁾. Actualmente no existe consenso respecto a la necesidad de determinar sistemáticamente la uricemia en la obesidad infanto-juvenil, si bien es una práctica habitual.
- Aunque no existen normas estrictas al respecto en la obesidad infantil, se debe considerar la realización de un *test de tolerancia oral a la glucosa* (TTOG) en aquellos casos en los que el paciente pertenezca a un grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano) y/o existan alteraciones de la glucemia (> 100 mg/dl) o insulinemia basales (> 15 µU/ml), dislipidemia, HTA, antecedentes familiares de DM2, o condiciones asociadas a la RI tales como *acantosis nigricans* o síntomas del SOP. Por medio de estos estudios se

pueden definir las siguientes entidades diagnósticas: alteración de la glucemia en ayunas (AGA, > 100 mg/dl); intolerancia a los hidratos de carbono (IHC, glucemia tras 2 horas den el TTOG = 140-199 mg/dl), DM2 (glucemia en ayunas > 126 mg/dl o tras 2 horas en el TTOG > 200 mg/dl, repetidas en 2 ocasiones). En este último caso es preciso registrar las cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c), si bien ésta adolece de utilidad diagnóstica como prueba de despistaje inicial de alteraciones en el metabolismo de los HC en la obesidad infantil⁽³⁷⁾.

Pese a la escasa prevalencia de estas entidades, los estudios hormonales deben ir dirigidos a descartar la existencia de hipotiroidismo (tiroxina [T4] libre y hormona estimuladora del tiroides [TSH]) o de hipercortisolismo (excreción urinaria de cortisol de 24 horas). Ante la sospecha de deficiencia o insensibilidad a GH, se debe incluir la determinación de los niveles de IGF-I e IGFBP-3. Actualmente, se ha propuesto la posible utilidad de la determinación de los niveles de adiponectina circulante, en particular de sus multímeros de alto peso molecular, como posible indicador del riesgo de desarrollo de al-

TABLA 3. Aspectos importantes a reseñar en la anamnesis del niño o adolescente afecto de obesidad

Antecedentes familiares	<ul style="list-style-type: none"> - Etnia y país de origen. Existencia de consanguinidad - Posibles enfermedades familiares (endocrinológicas, autoinmunes), haciendo hincapié en la presencia de obesidad de inicio precoz, DM2, dislipidemia, HTA o patología coronaria precoz en otros miembros de la familia - Fórmula gestacional materna (gestaciones, abortos [causas], hijos vivos). - IMC e hitos del desarrollo puberal de padres y hermanos (edad de telarquia y menarquia en mujeres y de inicio del incremento del volumen testicular en varones) - Alteraciones menstruales, hirsutismo o SOP en mujeres - Ambiente socio-económico y dinámica familiar, costumbres dietéticas (comida conjunta cotidiana, frecuencia de comidas fuera de casa, preferencias nutricionales, condicionamiento económico de la dieta) y hábitos o ausencia de ocio activo
Antecedentes personales	<ul style="list-style-type: none"> - Etnia y país de origen. Existencia de consanguinidad - Incidencias durante la gestación (diabetes gestacional asociada a macrosomía neonatal); fecha de primera percepción de movimientos fetales (PMF tardíos y débiles y polihidramnios asociados a S. de Prader-Willi) - Tono neonatal o necesidad de reanimación (hipotonía neonatal evidente en S. de Prader-Willi o Down) - Edad gestacional, longitud, peso y perímetro cefálico al nacimiento (constatación de macrosomía neonatal o de niños nacidos PEG, con riesgo de obesidad y alteraciones metabólicas futuras) - Hipoglucemia o ictericia neonatal (hipotiroidismo, deficiencia de GH) - Tipo de lactancia y duración (defecto de succión en síndrome de Prader-Willi), pauta de introducción de la alimentación complementaria (composición de la misma y edad en el momento de introducción de cada alimento) - Hitos del desarrollo psicomotor y rendimiento escolar (evaluar la presencia de retraso mental) - Enfermedades y tratamientos médicos previos o actuales (Tabla 2) - Edad de inicio y pauta de progresión de la dentición y la pubertad (si procede) - Presencia de oligomenorrea o alteraciones del ciclo menstrual en adolescentes
Características de la ganancia ponderal	<ul style="list-style-type: none"> - Edad o momento de inicio de la ganancia ponderal (muy precoz en obesidad de base monogénica) - Patrón evolutivo de la ganancia ponderal (instauración brusca en tumores o lesión hipotalámica) - Existencia de posibles tratamientos médicos o condiciones desencadenantes (enfermedades, adenoidectomía u otras intervenciones quirúrgicas, acontecimientos adversos o estresantes) - Evolución de la ganancia ponderal, aparición de síntomas o patologías asociadas e influencia de la obesidad en el comportamiento del niño
Hábitos nutricionales y de actividad física	<ul style="list-style-type: none"> - Hábitos diarios del niño referentes a duración y calidad del sueño (presencia de ronquido o pausas de apnea en el SAOS) - Actividad física (o juego activo en el caso de niños pequeños), actividades sedentarias (televisión, videojuegos, internet) - Encuesta nutricional (registro pormenorizado de la ingesta efectuada en las 24 ó 72 horas previas a la consulta) detallando, además de la composición cuantitativa y cualitativa de la ingesta: <ul style="list-style-type: none"> - La estructuración de las comidas (entorno, tiempo disponible para las comidas, televisión o posibles distracciones acompañantes) - La distribución de las mismas a lo largo del día (omisión del desayuno) - La presencia o no de ingesta compulsiva (gran rapidez, necesidad de segundas porciones) - El número de comidas o bebidas fuera de las comidas principales y su composición (bebidas o <i>snacks</i> con alto contenido en HC purificados y ácidos grasos saturados y trans)

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

teraciones en el metabolismo de los HC por su relación inversa con la RI⁽³⁸⁾.

La ecografía es la prueba de elección ante la sospecha de la existencia de esteatohepatitis no alcohólica o SOP⁽³⁹⁾. Por otra parte, en aquellos casos en los que se sospeche un estado hipometabólico o en los que no se observa un adecuado resultado de la restricción dietética, puede estar indicada la realización de una calorimetría indirecta para determinar el gasto energético basal del paciente y así poder ajustar con más precisión sus requerimientos nutricionales.

El estudio de las concentraciones circulantes de adipocinas (hormonas segregadas por el tejido adiposo, como leptina, receptor soluble de leptina o interleuquina 6, entre otras) o de posibles mutaciones monogénicas no está indicado de forma sistemática en el estudio de la obesidad infantil, debiéndose, por el contrario, solicitar ante la sospecha clínica de estas entidades (Tabla 2) y confirmando los hallazgos por medio del estudio molecular correspondiente siempre que esté disponible.

La presencia de signos o síntomas sugerentes de comorbilidades específicas determinarán la necesidad de realizar una

evaluación psicológica o de ampliar la evaluación médica especializada (digestiva, cardiológica, ortopédica, nefrológica) o los exámenes complementarios (estudio polisomnográfico en SAOS).

Mención especial merece la agrupación de un conjunto de comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad bajo el concepto de síndrome metabólico. Existe una discusión activa referente a la idoneidad de emplear este término en los niños. A este respecto, los criterios formulados en el año 2007 por la Federación Internacional para el estudio de la Diabetes (IDF) para el diagnóstico del SM en niños y adolescentes, con la presencia de obesidad abdominal como requisito obligatorio, son los siguientes⁽⁴⁰⁾:

- Edad: 6 a 10 años: el SM no puede ser diagnosticado, pero hay que prestar atención individualizada a las comorbilidades presentes y a la historia familiar, recomendándose la reducción ponderal cuando el perímetro de cintura (cin) alcanza o supera el percentil 90 de las referencias por grupo étnico.
- Edad: 10 a 16 años: Cin > p90 por grupo étnico (o límite de adulto, si es menor) junto a 2 ó más de: triglicéridos > 150 mg/dl; HDL < 40 mg/dl; TA sistólica (TAS) >130 mmHg o diastólica (TAD) > 85 mmHg; glucemia en ayunas > 100 mg/dl o DM2 diagnosticada.
- Edad igual o superior a 16 años: Cin > 94 cm para varones caucásicos y > 80 cm para mujeres caucásicas. Junto a 2 ó más de: triglicéridos > 150 mg/dl o en tratamiento específico, HDL < 40 mg/dl (varones) ó < 50 mg/dl (mujeres) o en tratamiento específico; TAS > 130 mmHg o TAD > 85 mmHg o en tratamiento específico; glucemia en ayunas >100 mg/dl o DM2 diagnosticada.

Estrategias terapéuticas en la obesidad infantil

Actualmente el Departamento de Salud de los EE.UU., por medio del comité multidisciplinar de expertos para la evaluación y el tratamiento de la obesidad, recomienda la instauración de acciones dirigidas al mantenimiento ponderal en los niños de entre 2 y 6 años cuyo IMC supere el percentil 95 respecto a su edad y sexo. Mientras tanto, estas medidas deben tener como objetivo la reducción ponderal en los niños mayores de 6 años con IMC > p95, así como para niños de cualquier edad que padezcan complicaciones asociadas al exceso de peso⁽³³⁾.

Por lo tanto, el abordaje terapéutico del niño afecto de obesidad debe acometerse en el momento del diagnóstico, sin demorarse hasta edades futuras hipotéticamente más adecuadas para el mismo. Más aún, la sistematización de los escasos estudios de estrategias de intervención dirigidas hacia un impacto ya en edades muy tempranas (0-5 años) disponibles, apoya la idea de que los padres son receptivos y capaces de adoptar hábitos que favorezcan el desarrollo de un peso normal en sus hijos⁽⁴¹⁾.

Actualmente, de acuerdo con las recomendaciones basadas en la evidencia de las distintas guías de práctica clínica

disponibles⁽⁴²⁻⁴⁷⁾, el tratamiento de la obesidad infantil se basa en tres pilares, que son: la reorganización de los hábitos alimentarios, la actividad física y el tratamiento comportamental. En cambio, el tratamiento farmacológico o quirúrgico tienen aún una indicación excepcional en el período juvenil. No obstante, las revisiones sistemáticas y metaanálisis de la literatura disponibles respecto a las diferentes opciones terapéuticas coinciden en señalar la imposibilidad, en el momento actual, de establecer recomendaciones específicas a este respecto, o de precisar los resultados de estas intervenciones a largo plazo^(48,49).

Estos resultados van a verse influenciados en gran medida por el acercamiento inicial del pediatra al paciente, a su problema y al núcleo familiar. Asimismo, la naturaleza de las intervenciones que se instauren y el modelo de seguimiento que se planteen van a ser determinantes en el resultado final obtenido.

En una revisión previa publicada en esta Revista⁽⁵⁰⁾ hemos incidido en las particularidades de la relación entre el pediatra y el niño y adolescente obeso, condicionadas por las especiales características de estos pacientes. Entre ellas destaca la necesidad de eliminar la carga estigmatizante de la palabra obesidad, de establecer una alianza terapéutica sólida con el niño, haciéndole partícipe de los potenciales beneficios que le puede reportar la reducción ponderal. Asimismo, es necesario extender esta alianza terapéutica al entorno familiar y social más cercano del paciente, siendo esto más importante cuanto más pequeño es el niño⁽⁵⁰⁾.

El seguimiento del niño afecto de obesidad necesariamente se extenderá durante un período de tiempo prolongado, por lo que no debe limitarse al ámbito hospitalario, si bien existen evidencias consistentes en que este tratamiento debe ser instaurado por un profesional experimentado y que su implicación debe extenderse al seguimiento del paciente al menos durante su período inicial⁽⁴⁶⁾. Así, una vez establecido el vínculo inicial de confianza con el niño, el seguimiento contará con más posibilidades de éxito si es realizado, siempre que sea posible, por el mismo facultativo. De este modo, se fomentará tanto la confianza progresiva del paciente como su sentimiento de “compromiso” e implicación, por parte del médico, con él y con su problema. Es por esto que la clave más importante en la intervención y el seguimiento del niño obeso es el tiempo necesario para ello, puesto que se trata de un acto médico complejo, que nos exigirá un conocimiento profundo de las características del paciente y de las dinámicas de interacción del paciente en sus diferentes entornos, así como del resto del núcleo familiar. Sobre esta base, existe la posibilidad de incluir a los pacientes en programas de atención individualizada, o bien en grupos terapéuticos⁽⁵¹⁾, de acuerdo con esta disponibilidad de tiempo del facultativo e instalaciones de la institución responsable del tratamiento. En el momento actual no existe evidencia para recomendar una de estas modalidades de atención sobre la otra, ni una periodicidad ni duración específica de las visitas, siendo necesario, una vez más, individuali-

zar el tratamiento en función de las características del niño y de la familia.

A este respecto, en el marco de un proyecto de investigación (PI06/90658), nuestro grupo ha evaluado comparativamente la pérdida de peso experimentada por niños afectados de obesidad según fuesen sometidos a un modelo de seguimiento intensivo (mensual) o, por el contrario, semestral, con un tratamiento basado en los tres pilares anteriormente mencionados (reorganización dietética, actividad física y tratamiento conductual) durante un año. Tras este período de seguimiento se observó que la tasa de abandono del seguimiento fue tres veces superior en el grupo de revisiones semestrales ya a los 6 meses (18,8% *vs.* 5,8%), llegando a cuadruplicar la del grupo de tratamiento intensivo tras un año de seguimiento (49,2% *vs.* 13%) y afectando casi a la mitad de los pacientes incluidos en la modalidad de seguimiento semestral. Además, la atención intensiva se demostró eficaz, observándose en este grupo un descenso significativo del IMC (tanto absoluto como normalizado), ya patente a los 6 meses de asistencia y mantenido tras un año del inicio de la misma, mientras que la atención semestral no conseguía una reducción significativa del IMC de los pacientes (Fig. 1).

Tratamiento conductual

Este término hace referencia al conjunto de técnicas e intervenciones específicas empleadas para ayudar al niño a adquirir nuevas habilidades que le permitan alcanzar unos objetivos previamente consensuados. En este abordaje cabe distinguir dos componentes fundamentales: las técnicas de modificación de conducta y la terapia dirigida al estrés.

Aunque existen estudios aislados que intentan evaluar la eficacia de la intervención conductual o psicológica sobre la reducción ponderal⁽⁵¹⁻⁵³⁾, la mayor parte de estudios incluyen el tratamiento conductual en el contexto de un abordaje generalizado de cambios en el estilo de vida, que también contempla modificaciones en la alimentación y en la actividad física. Estos ensayos sugieren que la terapia cognitivo-conductual puede contribuir a disminuciones moderadas en el IMC en adolescentes con obesidad a corto plazo. Por este motivo, las distintas guías de práctica clínica coinciden en recomendar la inclusión de estas técnicas cognitivo-conductuales y de la terapia dirigida al estrés como parte de un programa integral de cambios en el estilo de vida, ya sea de forma individual o grupal y dirigiéndola a todo el núcleo familiar⁽⁴²⁻⁴⁷⁾. A continuación, mencionaremos brevemente los fundamentos de ambos tipos de terapias.

Técnicas de modificación de conducta

Su base la constituye el principio del condicionamiento clásico o respondiente, siendo la ingesta alimentaria la *conducta evocada* y los *estímulos evocadores* aquellos a los que el paciente asocia un aumento de ingesta (ver televisión, reuniones con amigos, celebraciones, etc.), con una fuerza de asocia-

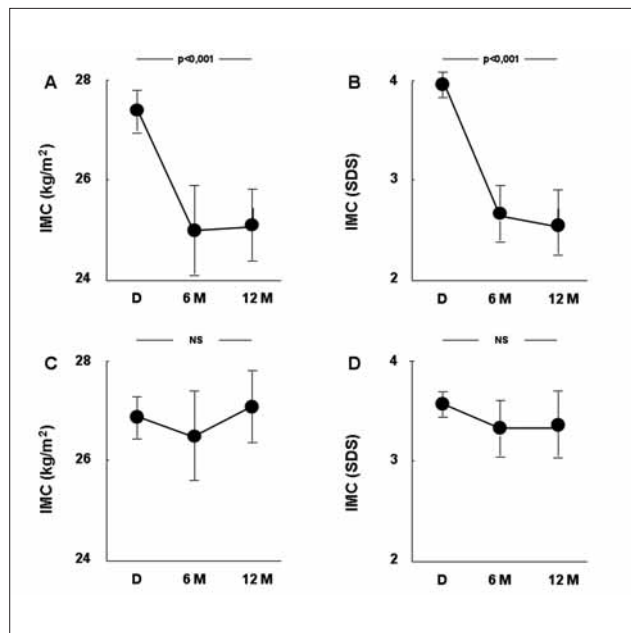


FIGURA 1. Evolución del IMC tanto absoluto (kg/m^2) como normalizado (SDS) a lo largo de los 12 meses de estudio en el grupo de pacientes sometido a seguimiento intensivo (A, B) y en el grupo de pacientes con seguimiento semestral (C, D). Puede observarse cómo el grupo sometido a seguimiento intensivo logró una reducción significativa de su IMC en los 6 primeros meses, manteniendo esta pérdida posteriormente. Por el contrario, la reducción de IMC en el grupo de seguimiento semestral no fue significativa en ningún punto del seguimiento, llegando incluso a incrementarse el IMC medio absoluto tras un año de estudio. Abreviaturas: D: momento del diagnóstico; 6M: 6 meses de seguimiento; 12M: 12 meses de seguimiento; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; SDS: desviaciones estándar de la media.

ción entre estímulos y conducta tanto mayor cuanto más veces se concatenan⁽⁵⁴⁾. En el tratamiento de la obesidad, el objetivo será identificar y combatir aquellos estímulos (situaciones, emociones) que conducen a la pérdida de control sobre la ingesta alimentaria y/o el sedentarismo, favoreciendo la aparición de comportamientos no deseados.

Asimismo, es necesario el *análisis de la recompensa o refuerzo* que para cada individuo se deriva de las actividades que fomentan o inhiben la ganancia de peso, bajo la premisa de que aquellas actividades que nos reportan placer se tiende a repetir, fomentando la concesión de refuerzos positivos tras el logro de determinadas metas comportamentales previamente establecidas⁽⁵⁵⁾.

Terapia dirigida al estrés

El estrés puede favorecer actividades no saludables, como la ingesta compulsiva de alimentos, e inhibir conductas beneficiosas, como el ejercicio físico. Estas terapias se dirigirán a la identificación y modificación de los pensamientos y sentimien-

tos automáticos, así como de los derivados del fracaso en la obtención de los objetivos marcados. Este abordaje cognitivo permite, asimismo, establecer objetivos y evaluar los logros en los cambios de la alimentación y la conducta de forma realista⁽⁵⁶⁾.

En el caso de los niños, los objetivos a alcanzar deben ser claros, comprensibles para ellos, alcanzables y fácilmente medibles, para reforzar la percepción subjetiva del éxito derivado de la consecución de los mismos. Además, hay que hacer hincapié en describir y ayudar a descubrir los mecanismos que se pueden emplear para lograr dichos cambios (cómo cambiar) por encima de los comportamientos susceptibles de ese cambio (qué cambiar). El elemento prioritario es la automonitoreización, acompañada del control de los estímulos, la reestructuración cognitiva, la solución de los problemas derivados de su aplicación a la práctica y la prevención de recaídas⁽⁵⁶⁾.

Como hemos mencionado anteriormente, la adecuada relación del pediatra con el paciente y un tiempo de atención suficiente permiten el desarrollo de la denominada “entrevista motivacional”, orientada a alcanzar los objetivos expuestos, con resultados satisfactorios demostrados⁽⁵⁷⁾, sobre todo cuando se implica al núcleo familiar⁽⁵⁸⁾.

Intervención nutricional

También las intervenciones nutricionales evaluadas para el tratamiento de la obesidad infantil se engloban, mayoritariamente, en estrategias combinadas de cambios en el estilo de vida, como antes mencionábamos en relación al tratamiento conductual. Más aún, la comparación de los tratamientos nutricionales tienen la dificultad añadida de que estos ensayos tienen, en general, baja calidad metodológica y presentan una gran variabilidad en el tipo de intervención, su duración, tiempo de seguimiento, ámbito de aplicación y grupo de comparación. Por otra parte, no se evalúa su efecto sobre la reducción ponderal a largo plazo. Así, es constante la referencia a la imposibilidad de establecer recomendaciones específicas respecto a la intervención nutricional en la obesidad infantil y la necesidad de ensayos controlados con seguimiento a largo plazo⁽⁴²⁻⁴⁸⁾.

Estas fuentes incluyen la evaluación de dietas con distinto grado de restricción calórica, alteración de la composición de macronutrientes (limitadas en grasas, hidratos de carbono o ricas en fibra o proteínas) o micronutrientes (calcio), debido a la creciente demanda, sobre todo en el caso de los adolescentes y como traslación de una tendencia creciente en los pacientes adultos, de información referente a determinadas intervenciones nutricionales para las que se postulan efectos drásticos de reducción ponderal en poco tiempo.

Entre ellas se distingue un primer grupo constituido por las dietas con alteraciones en las proporciones de macronutrientes, sobre cuya efectividad y limitaciones existe literatura científica tanto en pacientes adultos como en niños, mostrándose que las dietas bajas en carbohidratos y con índice glucémico bajo son

tan efectivas como las hipocalóricas para la pérdida de peso a corto plazo⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, existe un segundo grupo de dietas, determinadas heterodoxas, sin fundamento fisiopatológico demostrado y respecto a las cuales, o bien no existe literatura científica, o bien ésta no apoya su hipotético fundamento científico⁽⁶⁰⁾. Debido a la exponencial proliferación de estas últimas, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo español, ha elaborado un listado de las mismas, realizando una valoración nutricional de aquellas empleadas con más asiduidad (<http://www.aesan.msc.es/aesa/web/AESA.jsp>).

En cualquier caso, no existen estudios sistemáticos rigurosos de la eficacia ni de la seguridad de estas dietas en el niño, por lo que no se aconseja su empleo en la edad pediátrica. Asimismo, las dietas extremadamente restrictivas en el aporte calórico o aquellas en las que se realiza una sustitución por compuestos alimenticios líquidos o purificados proteicos no son recomendables debido a la alta posibilidad de deficiencias nutricionales y complicaciones asociadas, si bien se han empleado con éxito por centros especializados en casos de adolescentes con obesidad mórbida y patología concomitante grave.

Por el contrario, las intervenciones nutricionales en la obesidad infantil deben estar dirigidas a la organización de la ingesta y a la reducción del exceso calórico en la alimentación del niño, a expensas de la utilización de alimentos con alto valor nutricional, de forma equilibrada, con una limitación moderada de la ingesta energética, de modo que puedan ser mantenidas en el tiempo y siempre en combinación con otras intervenciones conductuales y de ejercicio físico⁽⁴²⁻⁴⁷⁾. En esta línea, la organización y distribución de las comidas es el primer paso para la adecuada estructuración de los ingresos energéticos y de principios inmediatos, puesto que los alimentos ingeridos habitualmente en los períodos comprendidos entre las comidas suelen ser ricos en grasas e hidratos de carbono purificados, evitando períodos de ayuno prolongado. En cuanto a la ingesta de líquidos, una vez satisfechos los requerimientos lácteos diarios, la bebida habitual debe ser el agua, minimizando las bebidas azucaradas. Estas directrices deben acompañarse de dos medidas conductuales referentes a la alimentación que han mostrado su efectividad en la limitación del exceso de ingesta calórica: la reducción del tamaño de las raciones y la ralentización del acto de la ingesta, favoreciendo así la sensación de saciedad⁽⁵⁶⁾.

Así, el comité de nutrición de la Asociación Española de Pediatría recomienda en el niño y el adolescente afecto de obesidad una alimentación mixta, variada, cuantitativamente limitada por medio de una restricción calórica moderada⁽⁶¹⁾. Para favorecer el aprendizaje y la aplicación de estas recomendaciones por parte del propio niño, se han desarrollado instrumentos como la “dieta del semáforo” (*traffic light* o *stoplight diet*), desarrollada por Leonard Epstein y cols. en los años 70 en la Universidad de Pittsburg, basada en la categorización de los ali-

mentos en tres grupos, de acuerdo con su aporte de grasa y asociados a un color (verde, amarillo o rojo). Así, los alimentos “verdes” contienen entre 0 y 1,9 gramos de grasa por ración; los “amarillos”, entre 2,0 y 4,9 gramos y los “rojos”, 5 gramos o más, lo que determina la frecuencia recomendable de su consumo y siendo el objetivo final promover el consumo de alimentos “verdes” y disminuir la de los “rojos”⁽⁶²⁾.

Actividad física

Existe evidencia concluyente de que los niños y adolescentes obesos desarrollan menos actividad física que sus coetáneos no obesos⁽⁶³⁾, así como del efecto beneficioso de la reducción de las actividades sedentarias y del incremento de la actividad física sobre el peso, la composición corporal y las comorbilidades asociadas al sobrepeso en niños y adolescentes. Por lo tanto, esta faceta del tratamiento debe intentar conseguir disminuir el tiempo dedicado a actividades sedentarias e incrementar la actividad física cotidiana y el tiempo dedicado al juego dinámico, alcanzando ambas recomendaciones un alto grado de evidencia en las guías de práctica clínica disponibles⁽⁴²⁻⁴⁷⁾.

Para alcanzar el primer objetivo se aconseja la retirada del televisor y/o el ordenador de las habitaciones de los niños y se insiste en la necesidad de limitar y programar de antemano, por parte de los padres, tanto los contenidos como el tiempo máximo dedicado a entretenimientos sedentarios. En relación con la actividad física, es necesario insistir en la necesidad de incrementar la actividad derivada de la vida cotidiana, alentando los traslados a pie y evitando los medios mecánicos, siempre que sea posible. En cuanto a la actividad física específica a desarrollar, ésta debe adecuarse a la edad del paciente y resultar atractiva y, sobre todo, divertida para él, modificándose conforme éste va creciendo. Debe transmitir al niño seguridad en su desempeño, evitando la posibilidad de situaciones que sienta comprometidas o peligrosas y no conllevar, al menos inicialmente, estrictos requerimientos de intensidad. En una segunda etapa, de acuerdo con la adquisición de habilidades y mejoría física por parte del niño, se puede incrementar gradualmente la duración y/o intensidad de la actividad, colectivizándola cuando el niño se sienta suficientemente seguro para ello⁽⁶⁴⁾. Por este motivo, no existe consenso sobre la pauta exacta de frecuencia, duración e intensidad de las sesiones de ejercicio físico a desarrollar, debiendo ser adecuadas en función de la valoración individualizada de cada paciente y modificadas conforme este entrenamiento progrese.

Tratamientos excepcionales en la obesidad infantil

La consideración de intervenciones terapéuticas adyuvantes (fármacos, técnicas quirúrgicas u otros) a los cambios en el estilo de vida en la obesidad de la infancia y adolescencia ha surgido como consecuencia del incremento de la prevalencia de comorbilidades graves, incluso potencialmente letales, en este rango etario. Sin embargo, la cantidad y calidad de evi-

dencia al respecto de las mismas es tan limitada como los estudios disponibles al respecto.

Por estas razones, estas opciones se contemplan exclusivamente en situaciones particulares y graves, limitándose habitualmente a la adolescencia y en presencia de comorbilidades asociadas. Así, las guías de práctica clínica coinciden en no contemplar estos tratamientos en niños prepuberales, fuera del contexto de ensayos clínicos controlados^(43,46,47).

Tratamiento farmacológico

Con independencia de aquellos fármacos antaño empleados, pero carentes de indicación actual en el tratamiento en adolescentes (fentermina, dietilpropión, fenfluramina) o del recientemente retirado rimonabant, en la actualidad, la atención se centra en dos principios activos ampliamente utilizados en los pacientes adultos, la sibutramina y el orlistat, ya que la metformina (un fármaco sensibilizante a la acción de la insulina) no cuenta con la obesidad entre sus indicaciones terapéuticas, pese al uso inadecuado que se ha hecho del mismo.

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina, dopamina y noradrenalina, con postulado efecto anorexigénico central y termogénico periférico. Con respecto a su empleo en adolescentes, existen ensayos controlados, con resultados inconsistentes en relación al efecto de este fármaco con los cambios en el IMC, gasto energético basal, perfil lipídico y parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono⁽⁶⁵⁻⁷⁰⁾. Se han comunicado en uno de ellos efectos secundarios cardiovasculares que ocasionaron la interrupción del tratamiento en más del 40% de los pacientes⁽⁷⁰⁾. Debido a la ausencia de control de sus efectos a largo plazo y de la inconsistencia de los resultados a corto plazo, algunas de las guías de práctica clínica publicadas refieren ausencia de evidencia suficiente que respalde el empleo de sibutramina en adolescentes obesos^(43,46). Sin embargo, la guía de práctica clínica elaborada en nuestro país acepta valorar su empleo en adolescentes (12 a 18 años) con obesidad y comorbilidades graves que no han respondido al tratamiento con dieta y cambios en el estilo de vida, dentro de un programa de modificación del estilo de vida supervisado por especialistas con formación en el tratamiento de la obesidad⁽⁴⁷⁾.

El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y gástrica, que interfiere en la absorción del colesterol y los ácidos grasos libres contenidos en la dieta, con una absorción limitada del propio fármaco. Análogamente a lo que ocurre en el caso de la sibutramina, existen escasos ensayos controlados del empleo de este fármaco en adolescentes, también con resultados dispares respecto a la reducción del IMC⁽⁷¹⁻⁷³⁾, e incluso un estudio piloto en niños prepuberales⁽⁷⁴⁾. Por este motivo, no existen recomendaciones consistentes referidas a su uso en este rango de edad, sugiriéndose únicamente que podría constituir una ayuda al tratamiento habitual en los adolescentes afectados de obesidad, al menos en los 12 primeros meses del mismo, en la reducción del IMC^(43,46). Sin embargo,

se destaca que los efectos adversos gastrointestinales pueden limitar su empleo, que no existe evidencia para recomendar una dosis óptima y que se desconocen los efectos a largo plazo, llamando la atención sobre la potencial interferencia del fármaco en la absorción de vitaminas liposolubles⁽⁴⁶⁾. De nuevo, la guía de práctica clínica desarrollada en España recomienda valorar su utilización en los mismos supuestos y bajo las mismas condiciones anteriormente expuestas para la sibutramina⁽⁴⁷⁾, en una postura apoyada por los resultados derivados de un metaanálisis de reciente publicación⁽⁷⁵⁾, e incidiendo en la necesidad del empleo de suplementos de vitaminas liposolubles. En el caso de los niños prepuberales, no se dispone de ensayos controlados en el momento actual, existiendo escasas comunicaciones de pequeñas series de casos con graves limitaciones metodológicas⁽⁷⁴⁾, por lo que no se recomienda su uso^(46,47).

Desde el punto de vista legal, a diferencia del marco existente en EE.UU., donde la *Food and Drugs Administration* (FDA) contempla la indicación de empleo de sibutramina en pacientes mayores de 16 años y del orlistat en pacientes mayores de 12 años desde el año 2003 (disponible en URL: www.fda.gov), la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no autoriza el empleo de sibutramina aduciendo que no se ha establecido su seguridad en pacientes menores de 18 años. En lo referente al orlistat, pese a que la EMA permitió la modificación de su ficha técnica, incluyendo los resultados del estudio de Chanoine y cols. en el año 2005⁽⁷²⁾, ésta refleja aún que no existe ninguna indicación precisa de este fármaco en niños (www.emea.europa.eu). Esto hace precisa la obtención de consentimiento informado antes de instaurar tratamiento con estos agentes en adolescentes⁽⁴⁷⁾.

Tratamiento quirúrgico

Los datos referentes a cirugía bariátrica en niños y adolescentes son extremadamente reducidos, limitándose a comunicaciones de series de casos y a consensos de expertos, sin ensayos controlados ni datos referentes a los resultados a largo plazo. Por consiguiente, no pueden formularse recomendaciones referentes a su empleo en niños y adolescentes, limitándose su uso a casos de obesidades o comorbilidades excepcionalmente graves, realizándose en centros altamente especializados^(42,43,46,47).

Para considerar a un adolescente candidato a la cirugía bariátrica, los comités de expertos solicitan, además, una serie de requisitos antropométricos (IMC > 40 kg/m²) y la presencia de comorbilidades graves asociadas, la constatación de madurez, tanto corporal (estimada mediante la madurez esquelética) como cognitiva, del paciente, así como valorar su capacidad de decisión y estructura familiar, con el fin de reducir la posibilidad de efectos adversos, tanto en la intervención como en el posterior seguimiento. Además, se establece como requisito el fracaso previo de los programas intensivos de pérdida de peso, durante un período mínimo de seis meses⁽⁷⁶⁾. Por lo tanto,

los niños o adolescentes tributarios de cirugía bariátrica constituyen una mínima proporción, al igual que son escasos los centros provistos del equipo multidisciplinar y la experiencia necesarios para la realización y el seguimiento de estas intervenciones.

La serie retrospectiva de casos más importante, comunicada por el Grupo Colaborativo para el Estudio de Cirugía Bariátrica Pediátrica, se basa en tratamiento mediante *by-pass* gástrico, técnica más utilizada en EE.UU., en la que predomina el componente restrictivo, con un trayecto intestinal prolongado de circulación conjunta de bolo alimentario y secreciones bilio-pancreáticas. Esta serie, que incluye 39 adolescentes tratados, comunica una reducción significativa de IMC, insulina, triglicéridos y colesterol tras el tratamiento⁽⁷⁷⁾. En Europa y Australia, en cambio, se ha empleado con más asiduidad la implantación de la banda gástrica ajustable, técnica restrictiva consistente en la aplicación laparoscópica de una banda de silicona que circunda la porción proximal del estómago, bajo la unión gastroesofágica, y cuyo calibre puede regularse mediante la inyección de suero salino en un reservorio subcutáneo, con resultados esperanzadores en adolescentes⁽⁷⁸⁾.

Otros tratamientos

Un procedimiento terapéutico ampliamente publicitado para el tratamiento de la obesidad es la *implantación endoscópica de dispositivos* (balones) *intragástricos*. Su fundamento radica en favorecer la sensación de saciedad. Se ha comprobado la seguridad en su implantación que, incluso, se puede realizar bajo sedación, sin necesidad de anestesia. Sin embargo, no deja de ser un procedimiento transitorio, ya que el dispositivo debe ser retirado tras 6 ó 7 meses de su implantación, comunicándose un efecto beneficioso en la reducción ponderal leve, reversible y dependiente del tiempo. Asimismo, los efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor) tras su implantación son prácticamente universales, no estando exento de complicaciones potencialmente graves, como la perforación o la migración intestinal⁽⁷⁹⁾. Las series de adolescentes comunicadas son prácticamente inexistentes, incluyen muy pocos pacientes y sus resultados son poco alentadores⁽⁸⁰⁾.

Actualmente se encuentran en fase de estudio y desarrollo nuevos tratamientos, que incluyen los denominados alimentos funcionales, aquellos que aportan un efecto beneficioso más allá de sus propiedades nutricionales, como el ácido linoleico conjugado (CLA), fármacos que mimetizan el efecto de las señales periféricas de saciedad o nuevos agentes con acción central, aunque sin evidencia suficiente en este momento para formular recomendaciones al respecto de su utilización⁽⁴⁷⁾.

CONSIDERACIONES FINALES

En este artículo hemos intentado revisar los aspectos clínicos y diagnósticos inherentes a la obesidad en el período de

la infancia y la adolescencia en el que, como en muchas otras patologías, presenta singularidades que la diferencian de la afección en la etapa adulta. A este respecto, hemos pretendido resaltar el hecho de que el incremento en la prevalencia de este trastorno en el momento actual lo convierte en un motivo de consulta harto frecuente en la práctica clínica pediátrica cotidiana. Es por ello que, si bien en la mayor parte de los casos no existe una patología subyacente, existen signos y síntomas sugerentes de las comorbilidades asociadas, a los que el pediatra debe prestar especial atención. Asimismo, hemos querido reseñar cómo existen métodos de exploración complementaria que, pese a su menor accesibilidad, nos pueden permitir un adecuado diagnóstico de estos pacientes.

Por otra parte, hemos reseñado cómo, aún hoy en el siglo XXI, la base del tratamiento de la obesidad infantil y juvenil está constituida por el cambio en el estilo de vida que debe ser abordado en una triple vertiente (conductual, nutricional y de actividad física) dirigida al paciente y a su entorno. Finalmente, hemos intentado reflejar el estado actual de los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos disponibles en aquellos casos en los que, durante la adolescencia, existen condiciones y comorbilidades de especial gravedad para el paciente.

Queda por delante el reto de conseguir alcanzar tratamientos efectivos y aplicables en este rango etario y, de forma más acuciante, el reto de conseguir estrategias efectivas y eficientes para la prevención de la obesidad, que permitan una aplicación poblacional universal y que conduzcan al control epidemiológico de la denominada pandemia del siglo XXI.

AGRADECIMIENTOS

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03). Fundación de Endocrinología y Nutrición.

BIBLIOGRAFÍA

- Encuesta Nacional de Salud de España 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>.
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Estrategia NAOS para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Disponible en: <http://www.aesa.msc.es/aesa/web/Aesa-PageServer?idpage=9&cidcontent=5672>
- Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Obesity in children. En: *Pediatric Endocrinology*. Lifshitz F (ed). New York, Informa Healthcare, 2007: Volume 1; pp 1-36.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3.
- Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 173S-175S.
- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2006. With Chartbook on Trends in the Health of Americans. Hyattsville, MD: 2006. Library of Congress Catalog Number 76-641496. P. 482.
- Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clín (Barc)* 2005; 125: 460-6.
- Freedman DS, Wang J, Maynard LM, Thornton JC, Mei Z, Pierson RN, et al. Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1-8.
- Reilly JJ. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 327-341.
- de Onis M, Blossner M. The World Health Organization global database on child growth and malnutrition: methodology and applications. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 518-26.
- Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, Lohman TG. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1090-5.
- Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* 2006; 91: 612-7.
- Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: S57-63.
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439-44.
- Shen W, Liu H, Punyanitya M, Chen J, Heymsfield SB. Pediatric obesity phenotyping by magnetic resonance methods. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 595-601.
- Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM. Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 176-83.
- Muzumdar H, Rao M. Pulmonary dysfunction and sleep apnea in morbid obesity. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006 Dec; S4: 579-583.
- Gardner M, Gardner DW, Sowers JR. The cardiometabolic syndrome in the adolescent. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; S4: 964-8.
- Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992; 70: 851-8.
- Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 613-8.
- McClung JP, Karl JP. Iron deficiency and obesity: the contribution of inflammation and diminished iron absorption. *Nutr Rev* 2009; 67: 100-4.
- Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Chouwen JA, et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short- and long-term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2076-83.
- Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009; 30: 1-50.

24. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 [Epub ahead of print] PMID: 19541497.
25. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-39.
26. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-509.
27. Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 246-51.
28. Chan G, Chen CT. Musculoskeletal effects of obesity. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 65-70.
29. Timm NL, Grupp-Phelan J, Ho ML. Chronic ankle morbidity in obese children following an acute ankle injury. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 33-6.
30. Strauss RS, Pollack HA. Social marginalization of overweight children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 746-52.
31. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 901-16.
32. Ooi LY, Walker BR, Bodkin PA, Whittle IR. Idiopathic intracranial hypertension: can studies of obesity provide the key to understanding pathogenesis? *Br J Neurosurg* 2008; 22: 187-94.
33. Barlow SE; committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120: S164-192.
34. Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH, Sanner BM. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit Report. *Circulation* 2009; 119: e489-517.
35. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: S31-36.
36. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Martínez G, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Hawkins F, et al. Differences in body composition and adipokine profile between obese children with or without insulin resistance. *Horm Res* 2008; 70 (S1): 127.
37. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32 S1: S6-12.
38. Nishimura R, Morimoto A, Matsudaira T, Miyashita Y, Sano H, Shirasawa T, Takahashi E, Tajima N. Ratio of high-, medium-, and low-molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value in children. *J Pediatr* 2007, 151: 545-7.
39. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007; 120: S193-228.
40. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Lancet* 2007; 369: 2059-61.
41. Campbell KJ, Hesketh KD. Strategies which aim to positively impact on weight, physical activity, diet and sedentary behaviours in children from zero to five years. A systematic review of the literature. *Obes Rev* 2007; 8: 327-38.
42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity in children and young people. A national clinical guideline. Edinburgh 2004. ISBN 1-899893-43-1. Disponible en URL: www.sign.ac.uk.
43. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Children and Adolescents. Canberra 2003. ISBN 1-864961-96-1. Disponible en URL: www.obesityguidelines.gov.au.
44. Agency for Healthcare Research and Quality. U.S. Department of Health and Human Services. Screening and Interventions for Childhood Overweight: Evidence Synthesis. Rockville 2005. Disponible en URL: www.ahrq.gov.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London 2006. Disponible en URL: www.nice.org.uk.
46. Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee and Expert Panel. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007; 176(8 S): Online 1-107. Disponible en: www.cmaj.ca.
47. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Centro Cochrane Iberoamericano; 2008. Guía de Práctica Clínica: Centro Cochrane Iberoamericano N° SIGLAS2006/01.
48. Collins CE, Warren JM, Neve M, McCoy P, Stokes B. Systematic review of interventions in the management of overweight and obese children which include a dietary component. *Int J EB Healthcare* 2007; 5: 2-53.
49. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001872.
50. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Argente J Estrategias terapéuticas actuales en la obesidad infantil. *Rev Esp Ped* 2008; 64: 46-55.
51. Kalavainen MP, Korppi MO, Nuutinen OM. Clinical efficacy of group-based treatment for childhood obesity compared with routinely given individual counseling. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1500-8.
52. Tsiros MD, Sinn N, Brennan L, Coates AM, Walkley JW, Petkov J, et al. Cognitive behavioral therapy improves diet and body composition in overweight and obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1134-40.
53. Jelalian E, Mehlenbeck R, Lloyd-Richardson EE, Birmaher V, Wing RR. 'Adventure therapy' combined with cognitive-behavioral treatment for overweight adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: 31-9.
54. Steinbeck K. Childhood obesity. Treatment options. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 455-69.
55. Wadden TA, Butryn ML. Behavioral treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 981-1003.
56. Foster GD, Makris AP, Bailer BA. Behavioral treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (S1): 230S-235S.
57. Riggs NR, Sakuma KL, Pentz MA. Preventing risk for obesity by promoting self-regulation and decision-making skills: pilot results from the PATHWAYS to health program (PATHWAYS). *Eval Rev* 2007; 31: 287-310.

58. Golley RK, Magarey AM, Baur LA, Steinbeck KS, Daniels LA. Twelve-month effectiveness of a parent-led, family-focused weight-management program for prepubertal children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119: 517-25.
59. Gibson L J, Peto J, Warren J M, dos Santos Silva I. Lack of evidence on diets for obesity for children: a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2006; 35: 1544-52.
60. Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 86-90.
61. Dalmau Serra J, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C, Sierra Salinas C. Childhood obesity. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 294-304.
62. Epstein LH, Wing RR, Valoski A. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am*. 1985; 32: 363-79.
63. Bar-Or O, Foreyt J, Bouchard C, Brownell KD, Dietz WH, Ravussin E, et al. Physical activity, genetic, and nutritional considerations in childhood weight management. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 2-10.
64. Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents. *Sports Med* 2005; 35: 375-92.
65. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity. *JAMA*. 2003; 289(14): 1805-12.
66. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(3): 1460-5.
67. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels ST, Hoppin AG, Owen S, Perry AC et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents. *Ann Intern Med*. 2006; 145(2): 81-90.
68. García-Morales L, Berber A, Macías-Lara C, Lucio-Ortiz C, Del Río-Navarro BE, Dorantes-Álvarez L. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther*. 2006; 28(5): 770-82.
69. Daniels SR, Long B, Crow S, Styne D, Sothorn M, Vargas-Rodríguez, et al. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2007; 120(1): e147-57.
70. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Delemarre-Van de Waal HA, Gerber WJ, Saris WH. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(4): 1409-14.
71. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 738-41.
72. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2873-83.
73. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006; 12: 18-28.
74. Norgren S, Danielsson P, Jurolid R, Lötborn M, Marcus C. Orlistat treatment in obese prepubertal children: a pilot study. *Acta Paediatr* 2003; 92: 666-70.
75. Czernichow S, Lee CM, Barzi F, Greenfield JR, Baur LA, Chalmers J, et al. Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2009 [Epub ahead of print]. PMID: 19573052.
76. Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics* 2004; 114: 217-23.
77. Lawson ML, Kirk S, Mitchell T, Chen MK, Loux TJ, Daniels SR, et al. Pediatric Bariatric Study Group. One-year outcomes of Roux-en-Y gastric bypass for morbidly obese adolescents: a multicenter study from the Pediatric Bariatric Study Group. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 137-43.
78. Fielding GA, Duncombe JE. Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents. *Surg Obes Relat Dis* 2005; 1: 399-405.
79. Fernandes M, Atallah AN, Soares BGO, Humberto S, Guimaraes S, Matos D, et al. Intra-gastric balloon for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 24;(1): CD004931.
80. Vandenplas Y, Bollen P, De Langhe K, Vandemaele K, De Schepper J. Intra-gastric balloons in adolescents with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 243-5.

Síndrome metabólico

M.T. Muñoz Calvo, J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Endocrinología; Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB 06/03), Instituto de Salud Carlos III. Madrid

RESUMEN

El síndrome metabólico es el conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que están relacionadas con la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal, ejes centrales del síndrome que se desarrollaría en individuos metabólicamente susceptibles. La etiología es multifactorial, destacando los factores metabólicos, tales como la obesidad, la diabetes tipo 2, la dislipemia y la hiperglucemia, y los no metabólicos, tales como la hipertensión arterial, los factores inflamatorios y protrombóticos. El tratamiento comprende en primer lugar la realización de una dieta adecuada que tiene como objetivo mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir o corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas. Asimismo, se debe acompañar de la realización de ejercicio físico regular y un adecuado soporte psicológico. Para el tratamiento farmacológico de la obesidad grave disponemos de algunos fármacos, siendo aún su indicación limitada en la adolescencia. En las alteraciones de la tolerancia a la glucemia la modificación de los estilos de vida mejoran tanto la glucemia como los factores de riesgo cardiovascular.

A menudo hay que recurrir al tratamiento farmacológico ya que los cambios en el estilo de vida son a veces complicados en los adolescentes. Por último, las estrategias para la prevención de la obesidad y el SM deben iniciarse en atención primaria, con programas dirigidos al ambiente familiar del niño con riesgo de obesidad y con programas desarrollados en el medio escolar.

Palabras clave: Obesidad; Glucemia; Triglicéridos; Diabetes; Insulina.

Correspondencia: María Teresa Muñoz Calvo. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid
E-mail: munozmaite@yahoo.es
Recibido: Julio 2009

REV ESP PEDIATR 2009;65(5):423-432

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a combination of metabolic and cardiovascular disorders that are related with insulin resistance and abdominal obesity, central axes of the syndrome that develop in metabolically susceptible individuals. The etiology is multifactorial, standing out metabolic factors such as obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia and hyperglycemia and the non-metabolic factors such as high blood pressure, inflammatory and prothrombotic factors. Treatment includes, in the first place, carrying out an adequate diet whose purpose is to improve insulin sensitivity and preventing or correcting the associated metabolic and cardiovascular disorders. Furthermore, this should be accompanied by regular physical exercise and adequate psychological support. Some drugs are available for the drug treatment of severe obesity, their indication still being limited in adolescents. In the glucose tolerance alterations, modification of styles of life improves both the glucose and cardiovascular risk factors.

It is often necessary to use drug treatment, since changes in style of life are sometimes complicated in adolescents. Finally, the strategies for the prevention of obesity and metabolic syndrome should be initiated in primary care, with programs aimed at the family setting of the child with risk of obesity and with programs developed in the school setting.

Key words: Obesity; Glycemia; Triglycerides; Diabetes; Insulin.

CONCEPTO

Se denomina síndrome metabólico (SM) al conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que están relacionadas con la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal, ejes centrales del síndrome que se desarrollaría en individuos metabólicamente susceptibles⁽¹⁾. Por ello y, debido a que en las últimas décadas ha aumentado de forma importante su prevalencia, puede considerarse este síndrome un problema de

salud pública de gran importancia tanto en los países desarrollados como en algunos en transición económica y nutricional.

Fue descrito por primera vez en 1988⁽²⁾ y los criterios diagnósticos en adultos están revisados recientemente en la actualidad no hay un consenso internacional respecto a los dichos criterios en los pacientes pediátricos. Existen diferentes definiciones de síndrome metabólico entre las que cabe destacar la realizada por la Organización Mundial de la Salud⁽⁴⁾ y la plasmada en el tercer informe de la *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*⁽⁵⁾. Estos criterios han sido modificados para la utilización en adolescentes por Cook et al⁽⁶⁾, y se han basado en los criterios del NCEP-ATPIII, los de la Asociación Americana de Diabetes y la *Task Force* para el diagnóstico de hipertensión arterial.

Recientemente están tomando fuerza los criterios establecidos por la *International Diabetes Federation*⁽⁷⁾, donde se especifican puntos de corte para el perímetro de la cintura propios de la población europea (y otras poblaciones), y, además resulta ser también una clasificación de uso clínico fácil y asequible. La nueva definición ha sido dividida en los siguientes grupos de edades: de 6 a 10, de 10 a 16 y ≥ 16 años. Se sugiere que por debajo de los 10 años no debería hablarse de síndrome metabólico. De 10 a 16 años existirían criterios diagnósticos específicos, y por encima de los 16 años se utilizarían los criterios de la IDF para adultos. En la tabla 1 están expuestos los criterios diagnósticos de SM, según diferentes autores.

PREVALENCIA

La prevalencia del síndrome metabólico en la adolescencia es mucho más baja, aunque continúa siendo preocupante. La prevalencia en la infancia se incrementa en los niños y adolescentes obesos; tanto más, cuanto más obesos son. Estudios recientes en nuestro país en niños con moderada obesidad entre 4 y 18 años, se observa un 18% con SM (utilizando los criterios de Cook et al.) y un 35% con resistencia a la insulina⁽⁸⁾. En Europa la prevalencia de SM en niños es variable, desde un 33% en el Reino Unido hasta un 27% y 9% en Turquía y Hungría, respectivamente^(9,10). Así, por ejemplo, basándose en los nuevos criterios establecidos para adolescentes para la IDF, la prevalencia del síndrome metabólico es de 9,4% en los niños y 9,7% en las niñas de 12 a 19 años de edad del estudio NAHNES⁽¹¹⁾. Por tanto, es necesario una definición internacional para comparar los resultados de los diferentes estudios.

FISIOPATOLOGÍA

Los criterios diagnósticos del SM son clínicos y su etiología, multifactorial, desempeñando la genética y el estilo de vida (actividad física, dieta, tabaco, entre otros) un papel fundamental. Dentro de los factores del SM destacamos los metabólicos (obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia, hiperglucemia) y los no

metabólicos (hipertensión arterial, inflamatorios, protrombóticos) (Fig. 1).

Obesidad

La obesidad es un problema sanitario de primer orden, y es el trastorno nutricional más frecuente en los países desarrollados durante la infancia y la adolescencia.

Aun sin un acuerdo internacional, se acepta que un niño presenta obesidad cuando su índice de masa corporal (IMC) sobrepasa en dos o más desviaciones estándar (DE) el valor medio de este parámetro estimado en individuos de la misma población, edad y sexo. Por el contrario, el concepto de “sobrepeso” hace referencia a aquellos individuos que presentan un exceso de tejido graso pese a lo cual su IMC no sobrepasa + 2 DE en idénticas condiciones a las anteriormente mencionadas⁽¹²⁾.

Para la edad pediátrica la *International Obesity Task Force* (IOTF) propone utilizar las gráficas de Cole et al.⁽¹³⁾ para definir el sobrepeso y la obesidad. Tomaron muestras representativas de poblaciones de EE.UU., Brasil, Reino Unido, Hong Kong, Singapur y Holanda y combinaron los datos. Se definieron los valores de IMC para cada sexo entre 2 y 18 años que se corresponden con los valores de 25 y 30 kg/m² del adulto, equivalente a puntos de corte de sobrepeso y obesidad. Los niños y adolescentes con sobrepeso se corresponde con un percentil 85 y la obesidad, con el percentil 95.

En los países occidentales, se ha señalado un rápido aumento de la prevalencia de obesidad en los últimos años, afectando por igual a ambos sexos, a todos los grupos de edad, a distintos grupos raciales, a familias con alto y bajo nivel económico tanto en el medio rural como en el urbano, a ello ha contribuido, por un lado, los cambios en los estilos de vida y, por otro, una mayor disponibilidad de nutrientes⁽¹²⁾.

La prevalencia de la obesidad infantil en nuestro medio es difícil de precisar. En parte, debido a los distintos criterios empleados en los diferentes estudios efectuados. El estudio enKidd (utilizando las gráficas de Hernández et al.), desarrollado de forma multicéntrica entre los años 1998 y 2000, arroja cifras de prevalencia de obesidad del 12% para las niñas y del 15,6% en el caso de los niños, así como del 13% respecto al sobrepeso, si bien la distribución de los pacientes incluidos no era uniforme, predominando la franja infantil⁽¹⁴⁾. El estudio AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes) desarrollado en varias ciudades españolas en el período 2000-2002, demuestra una prevalencia de sobrepeso más obesidad en adolescentes de 13 a 19 años del 25,69% y 19,13% en varones y mujeres, respectivamente⁽¹⁵⁾. Según el estudio transversal español de crecimiento⁽¹⁶⁾, realizado en 32.064 sujetos (16.607 varones y 15.457 mujeres), desde el nacimiento hasta la talla adulta, en una población caucásica española procedente de Andalucía, Barcelona, Bilbao y Zaragoza, realizado entre los años 2000 y 2004, afirman que en nuestro país y en cualquier edad en la infancia y la adoles-

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico en la adolescencia

Factor de riesgo	Cook et al. 2003	Cruz et al. 2004	DeFerranti et al. 2004	IDF 2007
Requerimiento	3 de 5 criterios	3 de 5 criterios	3 de 5 criterios	PC > P90+ 2 o más criterios
Edad (años)	12-19	8-13	12-19	10-16
TA	≥ P90	> P90	> P90	TAS ≥ 130 mmHg o TAD ≥ 85 mmHg
Triglicéridos	≥ 110 mg/dl	≥ P90	≥ 100 mg/dl	≥ 150 mg/dl
HDL-C	≤ 40 mg/dl	≤ P10	V: < 45 mg/dl M: < 50 mg/dl	<40 mg/dl
Obesidad central	PC ≥ P90	PC ≥ P90	PC ≥ P75	PC > P90
Glucemia/Insulina	Glucemia ayunas ≥ 110 mg/dl (ADA)	Glucemia ayunas ≥ 110 mg/dl (ADA)	Glucemia ayunas ≥ 110 mg/dl (ADA)	Glucemia ayunas ≥ 100 mg/dl (ADA)

IDF: *International Diabetes Federation*, V: *varones*, M: *mujeres*, TAS: *tensión arterial sistólica*, TAD: *tensión arterial diastólica*, PC: *perímetro de cintura*, ADA: *Asociación Americana de Diabetes*

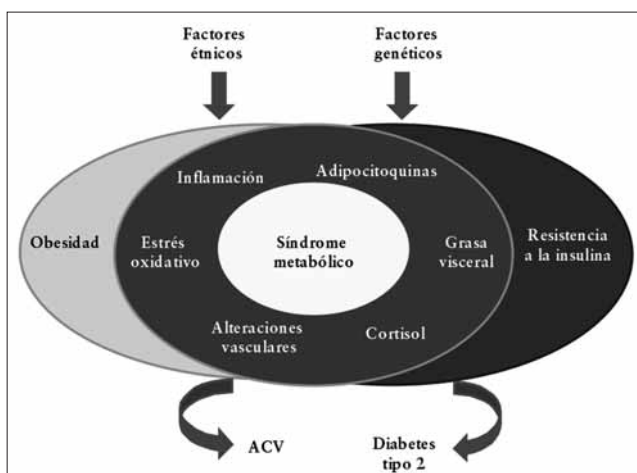


FIGURA 1. Componentes del síndrome metabólico.

cencia, valores superiores a los de los percentiles 80 y 85 podrían utilizarse respectivamente para definir el sobrepeso en varones y mujeres, y que valores superiores al percentil 97 definirían la obesidad en ambos sexos.

La obesidad se asocia con niveles de tensión arterial y triglicéridos elevados, niveles de C-HDL bajos, resistencia a la insulina y alteraciones vasculares e inflamatorias.

Hiperinsulinismo y resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es la incapacidad de la insulina plasmática para, en concentraciones habituales, promover la captación periférica de glucosa, suprimir la gluconeogénesis hepática e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad, lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina, que puede derivar en una intolerancia a los hidratos de carbono e incluso a una diabetes tipo 2 cuando esta capacidad compensadora fracasa⁽¹⁷⁾.

El trastorno inicial de la resistencia a la insulina parece cen-

trarse en el adipocito, y consiste en una incapacidad para continuar almacenando ácidos grasos. En condiciones normales, los triglicéridos circulantes se acumulan en el adipocito, una vez que han sido desdoblados a ácidos grasos por acción de la enzima lipoproteín-lipasa, que a su vez es estimulada por la insulina. En personas obesas, se produce un aumento de la liberación de ácidos grasos al torrente circulatorio, que pueden inducir resistencia a la insulina en otros tejidos diferentes del tejido adiposo (Fig. 2). Además, los niveles mantenidos de ácidos grasos a largo plazo pueden llegar a ser tóxicos para la célula beta pancreática, con lo que quedaría establecida la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2⁽¹⁸⁾.

En presencia de resistencia a la insulina, la célula beta pancreática incrementará la secreción de insulina, y para intentar compensar esta situación se producirá hiperinsulinismo. Si lo consigue, se alcanzará la normogluceemia, pero con los años este mecanismo compensador irá fallando y se producirá la intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes tipo 2. La hipergluceemia traerá como consecuencia la glucotoxicidad con incremento del potencial aterogénico. Progresivamente se irán sumando otros cuadros, como la hipertrigliceridemia, la hipertensión arterial, entre otros, hasta el desarrollo del cuadro completo de SM⁽¹⁸⁾.

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional, en particular si se ha seguido de un rápido incremento del peso en los primeros meses de vida, se asocia a un mayor riesgo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y aterosclerosis en la vida adulta⁽¹⁹⁾. La reducción del aporte de oxígeno y nutrientes determina una respuesta adaptativa en el feto, que tiende a preservar la diferenciación y maduración de los órganos a expensas de un menor crecimiento y una menor acumulación de energía (glucógeno y grasa). Es posible que estas alteraciones metabólicas adaptativas sean las responsables de una especie de "impronta metabólica" que condicionaría en la edad adulta la mayor frecuencia observa-

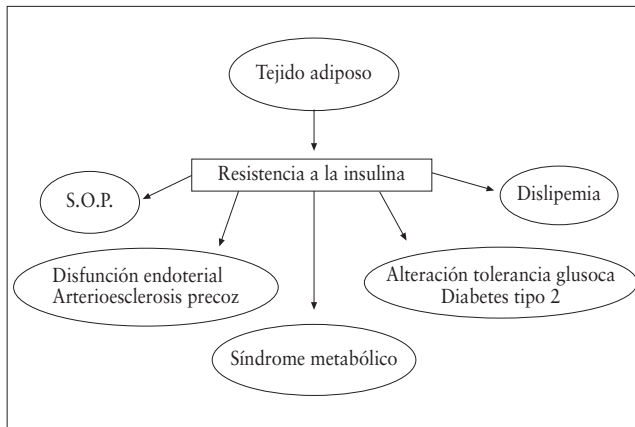


FIGURA 2. Obesidad-Resistencia a la insulina y complicaciones.

da de desarrollo del síndrome metabólico, con el consiguiente incremento de enfermedades cardiovasculares. Dos son la hipótesis que podrían fundamentar estas alteraciones. Por un lado, la hipótesis de la *programación fetal*, donde la malnutrición materna conlleva a la asociación de bajo peso al nacer y SM del adulto y, por otro, la hipótesis de la *insulina fetal*, donde la presencia de determinados genes determinarían igualmente una resistencia a la insulina que permitiría la supervivencia del feto en situaciones de restricción energética⁽²⁰⁾.

La determinación de la glucemia y la insulina en ayunas es necesario para identificar las alteraciones de la homeostasis de la glucemia y reflejan fundamentalmente la secreción de insulina y la sensibilidad hepática y periférica. Además, tienen una alta especificidad y sensibilidad en identificar sujetos con resistencia a la insulina.

Los valores de los índices de resistencia a la insulina cambian a lo largo de la infancia, sobre todo en los diferentes estadios de la pubertad, ya que ésta contribuye a la insulinoresistencia. Diferentes estudios⁽²¹⁾ han demostrado que el metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina es un 30% más bajo en los niños en estadios de Tanner II al IV, comparado con el estadio I y el adulto. El pico de menor sensibilidad a la insulina está en el estadio III, y se recupera en el estadio V.

La cuantificación de la resistencia a la insulina se puede realizar por métodos sensibles como el *clamp euglicémico hiperinsulinémico*, el *modelo mínimo del metabolismo de la glucosa* o la *prueba de supresión de la insulina*, pero son demasiado complicados para la práctica clínica. Los *métodos indirectos*, basados en la medida de los niveles de glucemia e insulina en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa son los más utilizados⁽²²⁾. Entre ellos destacamos:

- **Insulina en ayunas y durante la sobrecarga oral de glucosa (SOG):** en la edad pediátrica se considera hiperinsulinemia cuando los niveles de insulina basal son superiores a 10,5 $\mu\text{U/ml}$ en niños prepúberes y superiores a 15 $\mu\text{U/ml}$ en niños púberes⁽²³⁾. Durante la SOG un pico máximo de

insulina de más de 150 $\mu\text{U/ml}$ y/o un valor mayor de 75 mU/ml a los 120 minutos.

- **Índice HOMA-IR (*homeostasis model assessment of IR*):** insulina en ayunas ($\mu\text{U/ml}$) x glucosa en ayunas (mmol/l) /22,5. Mide la sensibilidad hepática a la insulina y ofrece poca información de la sensibilidad periférica. En población española en niños prepúberes el percentil 95 es 2,4 y en púberes entre 3 y 4⁽²³⁾.

Respecto a la prevalencia de insulinoresistencia en niños obesos, en nuestro país se observan valores que van del 35% al 45% de los estudiados⁽⁸⁾.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

El mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa depende de la interacción entre la secreción de insulina, la estimulación de la captación de glucosa y la supresión de la producción hepática de glucosa. La hiperinsulinemia es la anomalía más precoz observada en la diabetes mellitus tipo 2, posteriormente se produce un incremento de la producción hepática de glucosa que conduce a la hiperglucemia⁽²⁴⁾.

En niños obesos con historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente la existencia de un aumento de la resistencia periférica a la insulina y de hiperinsulinemia posprandial. Recientemente, Viner et al.⁽²⁵⁾ observan que sólo un 11% de los niños obesos tienen alteraciones de tolerancia a la glucosa y ninguno presentó diabetes tipo 2. En nuestro país, Tapia et al. observan que el 5,4% presentan intolerancia a la glucosa y un 1,1% DM2 en población obesa⁽²⁶⁾. López-Capapé et al. observan un 2,4% con intolerancia a la glucosa y ningún caso DM2 en población obesa⁽⁸⁾. En Japón, la incidencia de DM2 en los niños escolares se incrementó desde 0,2 al 7,3 por 100.000 entre los años 1976 y 1995. Este incremento fue atribuido a los cambios en los hábitos dietéticos y al incremento de obesidad. En la actualidad, en Japón la diabetes tipo 2 supera a la diabetes tipo 1⁽²⁷⁾.

La DM2 considerada hace años casi exclusiva de los adultos, en algunas zonas urbanas de Estados Unidos puede representar entre el 5% y el 45% de los casos nuevos de diabetes en menores de 18 años. El aumento de la incidencia de DM2 en niños y adolescentes se ha producido de forma paralela al aumento de la frecuencia de obesidad infantil, que puede considerarse el factor de riesgo principal para su desarrollo⁽²⁸⁾. En Europa la incidencia es menor, en nuestro país no disponemos de datos sobre su frecuencia en niños, siendo en población adulta la prevalencia del 6 al 10% de la población general.

La DM2 puede permanecer asintomática durante años, por este motivo la Asociación Americana de Diabetes ha publicado unas recomendaciones para la búsqueda selectiva de DM2 en pacientes pediátricos (Tabla 2)⁽²⁹⁾. El método de cribado recomendado es la determinación de la glucemia basal, aunque la mayoría de los centros prefieren utilizar la sobrecarga oral de glucosa para aumentar la sensibilidad, especialmente si la

TABLA 2. Cribado de diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes (ADA)

Criterios

- Sobrepeso (IMC por encima del P 85 para la edad y sexo) y
- Al menos dos de los siguientes factores de riesgo:
 - Antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer y segundo grado
 - Grupo étnico no caucásico
 - Presencia de signos de resistencia a la insulina: acantosis nigricans, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico

¿Cuándo comenzar el estudio?

- A los 10 años o al inicio de la pubertad

Periodicidad

- Cada dos años

Método recomendado

- Glucemia basal/ SOG para glucemia/insulina

glucemia basal es superior a 100 mg/dl.

Una vez diagnosticada, en la mayoría de los casos es fácil determinar el tipo de diabetes que presenta el niño o adolescente. En los últimos años, la prevalencia de sobrepeso ha aumentado en el inicio de la DM tipo 1 y, además, aproximadamente uno de cada tres pacientes pediátricos con DM2 tiene cetosis en el momento del diagnóstico, por lo que este dato no es útil en el diagnóstico diferencial⁽³⁰⁾. La proporción de adolescentes con DM2 que presentan anticuerpos asociados a DM tipo 1 (GAD65, IA-2, antinsulina) es mayor que en la población adulta. La presencia de anticuerpos en los adolescentes con DM2 se asocia a una evolución más agresiva de la enfermedad y predice la necesidad de añadir insulina al tratamiento más precozmente⁽³¹⁾.

Dislipemia

Se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos, disminución del C-HDL y aumento del C-LDL, que se asocian estrechamente con resistencia a la insulina. La hipertrigliceridemia es la alteración más precoz en el SM, se debe al aumento de la síntesis hepática de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) y a la alteración de su catabolismo por disminución de la actividad de la lipoproteínlipasa⁽³²⁾. Asimismo, los niveles de Apo CIII (marcador de las lipoproteínas ricas en triglicéridos) se encuentran elevados en niños con SM. Como consecuencia de estas alteraciones, se produce un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y, por ello, de los triglicéridos plasmáticos⁽³²⁾.

Adipocitoquinas y mediadores inflamatorios

Un hallazgo reciente relevante ha consistido en demostrar que el tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía; antes al contrario, se trata de un auténtico órgano de gran acti-

vidad endocrina y metabólica (Fig. 2). Actualmente se dispone de suficiente evidencia científica para afirmar que la participación de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis es crucial. El fenómeno inicial es la disfunción endotelial, que provoca una respuesta inflamatoria de linfocitos y monocitos que termina con la aterotrombosis⁽³³⁾. Así, diferentes estudios poblacionales indican que los marcadores biológicos de la inflamación son predictores de enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles séricos de la proteína C reactiva (PCR), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) los que presentan una mayor correlación con las alteraciones que constituyen el síndrome metabólico, así como la disminución de los niveles de adiponectina. En niños prepuberales se ha observado una asociación de la PCR con la adiposidad, la dislipemia, la insulina plasmática y los niveles de tensión arterial⁽³⁴⁾.

Además, se han descrito alteraciones en los factores de la hemostasia asociadas a la enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles del factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) la de mayor significación⁽³⁵⁾. Es reseñable que la IL-6, el TNF- α , la leptina, la adiponectina, y el PAI-1 se sintetizan en el tejido adiposo, principalmente en el visceral. La adiponectina se produce específicamente en el tejido adiposo, y participa en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, con una influencia directa en la insulinosensibilidad. Sus niveles circulantes se correlacionan de forma negativa con el índice de masa corporal y con el contenido de masa grasa, en asociación con la grasa visceral. La correlación negativa entre la adiponectina circulante y la presencia de obesidad está bien establecida y la pérdida de peso determina un aumento en la concentración de adiponectina⁽³⁶⁾.

Estrés oxidativo

En adolescentes se han observado una asociación entre los niveles de hipertensión arterial y el estrés oxidativo siendo independiente del IMC. En un estudio realizado en 295 adolescentes, se observó una relación entre el estrés oxidativo con la adiposidad y la resistencia a la insulina⁽³⁷⁾.

En niños con sobrepeso se ha detectado niveles elevados de 8-isoprostano, un marcador de estrés oxidativo, que se asocia con disfunción endotelial. Los niveles de estos marcadores están aumentados en niños con componentes del SM, así como en niños con sobrepeso sin componentes del SM⁽³⁸⁾.

Estructura y función vascular

Más recientemente, los métodos incruentos por la imagen han permitido el estudio del desarrollo de la aterosclerosis. Por un lado, la medición del *grosor del complejo íntima-media* en localizaciones estandarizadas de las arterias carótidas, como indicador de afectación vascular arteriosclerótica. Este grosor aumenta a medida que aumentan los factores de riesgo cardiovascular y algunos autores han observado que el incremento de los niveles de LDL-C puede predecir el grosor del comple-

jo íntima-media en jóvenes adultos. Por otro, la *dilatación mediada por flujo*, que permite establecer las propiedades funcionales de las arterias, incluyendo las propiedades mecánicas como la rigidez y la distensibilidad, y las propiedades adaptativas, como la vasodilatación en respuesta a un estímulo. Un estudio realizado en niños obesos en la arteria braquial demostró una disminución de la distensibilidad arterial, aumento de las estrías grasas en la pared arterial, disfunción endotelial y aumento de la resistencia a la insulina cuando se compararon con niños normopeso⁽⁴⁰⁾.

Otras alteraciones relacionadas con el SM

- *Síndrome de ovario poliquístico*: se asocia con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Además, se acompaña con frecuencia de dislipemia, alteraciones de los marcadores de la inflamación y aumento de la adiposidad central, siendo estos factores de riesgo para el desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular⁽⁴¹⁾.
- *Esteatosis hepática*: la prevalencia en niños obesos varía de un 13% a un 38%. Varios mecanismos fisiopatológicos parecen estar implicados en su patogénesis. Por un lado, la hiperinsulinemia asociada con la resistencia a la insulina, secundaria fundamentalmente a adiposidad central. Por otro, el estrés oxidativo, debido a la acumulación excesiva de grasa a nivel hepático, especialmente de triglicéridos, que produce la liberación de adipocitocinas proinflamatorias que, a nivel del hepatocito, causan apoptosis y necrosis por activación de la cascada inflamatoria, fundamentalmente del factor de necrosis tumoral alfa 9⁽⁴²⁾.

TRATAMIENTO

Dieta

Tiene como objetivo mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir o corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas. En cuanto a la composición de la dieta, se aconseja una dieta equilibrada en la que el porcentaje de calorías aportadas por cada uno de los principios inmediatos sea: 50% en forma de hidratos de carbono, 30% de grasas y 20% de proteínas. Las proteínas deben ser de alto valor biológico. La grasa aportará ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, y favorecerá la sensación de saciedad. Asimismo, los alimentos con bajo índice glucémico ayudarán a controlar la sensibilidad a la insulina y las alteraciones lipídicas, así como asegurar un aporte extra de fibra que produce mayor sensación de saciedad y que disminuye la ingesta energética⁽⁴³⁾.

Las dietas equilibradas y moderadamente reducidas en calorías (no más del 30%) son útiles en la mayoría de los pacientes y están indicadas siempre que la obesidad sea de grado medio, ello permitirá que los niños se adapten durante más tiempo. En obesidad moderada será necesaria una intervención nutricional con una dieta hipocalórica, calculada en función de la edad cronológica, no del peso. En obesidades graves se utilizarán dietas hipocalóricas llegando a restringir hasta un 25-

30% de las calorías recomendadas al niño de la misma edad y sexo⁽⁴⁴⁾. Se distribuirá el total de las calorías en tres comidas principales y dos secundarias (media mañana y merienda).

Incremento de la actividad física

El ejercicio aumenta el gasto del energético, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la lipogénesis. Existe una asociación entre el ejercicio físico y los niveles bajos de adipocitocinas y marcadores de estrés oxidativo⁽⁴⁵⁾. Es útil para mantener la pérdida de peso y debe ser individualizado. Hay que estimular la realización de paseos diarios en niños que no tengan hábitos deportivos (ir al colegio andando o subir escaleras). Animarlos a que participen en deportes escolares y actividades deportivas durante el fin de semana. Es necesario que el ejercicio sea aceptado y forme parte de la vida diaria. Hay que evitar el sedentarismo, así como el uso de videojuegos y ver televisión demasiadas horas, en las que los niños tienen un consumo energético reducido y, además, toman alimentos hipercalóricos.

Soporte psicológico

Los tratamientos cognitivo-conductuales se han desarrollado para modificar los hábitos alimentarios y los patrones de actividad física. Los contratos conductuales tiene un importante valor terapéutico, y se emplean para comprometer al niño con las prescripciones que se les proporcionan de forma precisa y clara. Es muy importante que la familia reciba información sobre la obesidad, sus complicaciones a largo plazo y, sobre todo, la forma de tratarla.

Tratamiento farmacológico

Trataremos las complicaciones de manera individualizada (Tabla 3). Para el tratamiento de la *obesidad grave* disponemos de algunos fármacos, siendo aún su indicación limitada en la adolescencia. El *orlistat* (inhibidor de la lipasa pancreática) disminuye la absorción de grasa, pero presenta importantes efectos secundarios, como flatulencia, diarrea y déficit de vitaminas liposolubles. Es más eficaz cuando se asocia a control dietético y aumento de la actividad física. Su uso está permitido por la FDA a partir de los 12 años⁽⁴⁶⁾. La *sibutramina* es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que produce disminución del apetito, y aparición precoz de sensación de saciedad. Como efectos secundarios, produce: sequedad de boca, insomnio, palpitaciones, aumento de tensión arterial, incremento de frecuencia cardíaca y ansiedad⁽⁴⁷⁾. Se observa una pérdida de peso de alrededor de un 15%, en el contexto de dieta estricta y actividad física. Aprobado por la FDA a partir de los 16 años.

En las *alteraciones de la tolerancia a la glucemia*, la modificación de los estilos de vida: dieta, ejercicio físico regular, control del peso, mejoran tanto la glucemia como los factores de riesgo cardiovascular (HTA y dislipemia). A menudo hay que recurrir al tratamiento farmacológico ya que los cambios en el

TABLA 3. Tratamiento farmacológico en adolescentes con obesidad y alteraciones de la glucemia

Edad apobación (FDA)	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Dosis
Metformina >10 años	Mejora la sensibilidad a insulina ↓ producción hepática de glucosa Inhibe la lipogénesis ↓ los niveles de insulina	Acidosis láctica Dolor abdominal Diarrea	250-1.000 mg
Orlistat > 12 años	Inhibidor de la lipasa intestinal ↓ la absorción de grasa Déficit de vitaminas liposolubles	Diarrea Flatulencia	120 mg
Sibutramina > 16 años	Inhibe recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina Aumenta la saciedad Estimula la termogénesis y el gasto energético	Aumento de tensión arterial Sequedad de boca Palpitaciones Ansiedad Insomnio	5-15 mg

estilo de vida son a veces complicados en los adolescentes. Los pacientes *sintomáticos* en el momento del diagnóstico, especialmente si tienen cetosis, deben recibir tratamiento con insulina. Una vez controlada la hiperglucemia puede sustituirse progresivamente por *metformina*, que es una biguanida cuya acción consiste en la disminución hepática de glucosa, incremento de la sensibilidad a la insulina y mayor captación periférica de glucosa mediada por la insulina⁽⁴⁸⁾. Asimismo, la esteatohepatitis no alcohólica asociada a obesidad presenta buena respuesta a metformina, al igual que niñas y adolescentes con hirsutismo, obesidad e hiperandrogenismo. Como principal efecto secundario está descrita la diarrea (30%), que es dosis dependiente, pero el efecto más grave es la acidosis láctica, así que en situaciones que predispongan a hipoxia celular deberá ser interrumpido (infecciones, cirugía, insuficiencia respiratoria). Aprobado a partir de los 10 años por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento. En los pacientes *asintomáticos*, cuando no son suficientes las recomendaciones del cambio en los estilos de vida para conseguir los objetivos glucémicos, debe iniciarse tratamiento con metformina. Su efecto a largo plazo sobre la HbA1C o el peso corporal es escaso en adolescentes con DM2 asintomática. Esto podría deberse, al mal cumplimiento terapéutico debido a las molestias gastrointestinales que provoca. Se recomienda comenzar con dosis bajas e ir incrementando progresivamente según tolerancia. En los casos, que la metformina no consiga un control metabólico adecuado, debe iniciarse tratamiento con *análogo de insulina de acción prolongada*, administrada en una única dosis nocturna de 0,3-0,4 UI/kg. Si persiste el mal control metabólico, se recomienda intensificar el tratamiento administrando *análogos de acción rápida* con las principales comidas. Respecto al uso de las sulfonilureas y tiazolidinedionas en adolescentes con DM2, hay varios ensayos clínicos para conocer su eficacia y seguridad pero, por el momento, el uso de estos fármacos en menores de 18 años no está autorizado⁽⁴⁹⁾.

En las *dislipemias*, los diferentes consensos y guías clínicas recomiendan el inicio del tratamiento farmacológico a partir de los 10 años de edad o en varones al inicio de la pubertad (Tanner II) y en mujeres tras la primera menstruación, después de un tratamiento dietético adecuado de seis meses a un año, siempre que los niveles de C-LDL sean superiores a 190 mg/dl o a 160 mg/dl y existan antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o el niño tenga dos o más factores de riesgo asociados⁽⁵⁰⁾. Entre los fármacos de que podemos disponer en la infancia y la adolescencia están:

- *Resinas de intercambio iónico*. Los estudios en población infantil han demostrado una reducción en los niveles de C-LDL de un 16% a un 19%. El grado de cumplimiento es variable, oscilando alrededor de un 75%, y no se han observado cambios en el patrón de crecimiento, aunque sí se detecta una disminución de los niveles séricos de folatos, carotinoides y vitamina E. Estas sustancias no tienen toxicidad sistémica, ya que no se absorben, por lo cual son potencialmente seguras en niños.
- *Ezetimibe* es un inhibidor específico de la absorción de colesterol, reduciendo su paso hacia el hígado. Posiblemente por su mecanismo de acción y la casi ausencia de efectos adversos, van a ser el sustituto ideal de las resinas, mucho peor toleradas y menos eficaces. Serían el paso inicial junto a la dieta en el tratamiento de las hipercolesterolemias.
- *Estatinas* disminuyen la síntesis endógena de colesterol mediante inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la biosíntesis del colesterol. Respecto a los efectos adversos, no se han publicado casos de miositis, miopatía o rabdomiólisis, y se han encontrado algunos casos de elevaciones asintomáticas de la CPK y enzimas hepáticas, que han revertido con un descenso de las dosis de la medicación sin necesidad de suspender el tratamiento. Tampoco se han detectado trastornos del crecimiento ni del desarrollo puberal ni del metabolismo de las vitaminas. La reducción de los niveles de LDL-C oscila en-

TABLA 4. Estrategias para la prevención de la obesidad

Embarazo

- Evitar la malnutrición por exceso o por defecto
- Ejercicio físico moderado
- No fumar
- Controles glucémicos adecuados en caso de diabetes gestacional

Lactancia

- Abogar por lactancia materna

Familias

- Comer en un sitio fijo, despacio y sin televisión
- No saltarse comidas
- No picar entre horas, ni tomar bebidas azucaradas
- Fomentar el juego e ir a la mayoría de sitios andando
- Disminuir las horas de televisión, ordenador, videojuegos
- No poner televisión en las habitaciones de los niños

Colegio

- Instalar fuentes de agua, retirando máquinas de bebidas azucaradas y de alimentos dulces
- Control de las dietas servidas en el comedor, fomentando la fruta en los postres
- Potenciar la educación física y actividades deportivas extraescolares
- Incluir en las clases educación nutricional y hábitos alimentarios saludables
- Recomendar ir al domicilio andando

Profesionales sanitarios

- Revisiones del niño sano periódicas para detectar problemas de sobrepeso
- En el caso de progenitores con problemas de sobrepeso, recomendar hábitos saludables y hacer seguimiento periódico, para evitar la aparición de obesidad en los descendientes

Gobierno

- Etiquetar los alimentos según el aporte calórico
- Control de la idoneidad de los menús servidos en los comedores escolares
- Fomentar el consumo de alimentos saludables y realización de ejercicio físico a través de campañas publicitarias
- Control estricto de la publicidad de empresas que sirven comida rápida
- Subvencionar programas de educación nutricional a nivel escolar
- Favorecer la creación de parques, polideportivos, carriles para bicicleta

tre el 17-45% dependiendo de la estatina y la dosis utilizada⁽⁵⁰⁾.

Prevención

Las estrategias para la prevención de la obesidad y el SM deben iniciarse en atención primaria, con programas dirigidos al ambiente familiar del niño con riesgo de obesidad y con programas desarrollados en el medio escolar (Tabla 4).

La modificación de los estilos de vida se considera un elemento clave a la hora de mejorar los diferentes factores que definen el SM. Asimismo, la ingesta de fibra vegetal sería beneficiosa para disminuir la respuesta de la glucemia y la insu-

lina postprandial así como para disminuir los niveles de C-LDL y tener efectos positivos sobre la tensión arterial y los diferentes marcadores de la inflamación⁽⁵¹⁾.

Se deben recomendar prácticas alimentarias saludables, entre las que destacan: crear costumbres culinarias sanas en el hogar: alimentos bajos en grasa y raciones de tamaño pequeño, evitando la ingesta de bebidas azucaradas (refrescos), reducir el número de comidas fuera del hogar (hipercalóricas y ricas en grasa) hasta un máximo de una vez a la semana, acostumbrar a los niños a que coman en lugares y horarios asignados para ello y esforzarse en ofrecer los alimentos recomendables de la forma más apetecible para cada niño en concreto.

Hay que evitar que una dieta restrictiva pueda dar paso a un trastorno del comportamiento alimentario, sobre todo en los adolescentes.

La diabetes mellitus tipo 2, hasta hace algunos años excepcional en adolescentes y niños, ha incrementado su prevalencia, sobre todo durante la pubertad. Como puede permanecer asintomática durante años, la Asociación Americana de Diabetes ha publicado unas recomendaciones para la búsqueda selectiva de DM2 en pacientes pediátricos⁽⁵¹⁾.

Es conveniente sensibilizar a la opinión pública y al personal sanitario de que la obesidad puede llegar a ser imposible de curar, y que la identificación precoz de los niños obesos y su correcto tratamiento puede, al menos en parte, reducir la intensidad de este trastorno, y prevenir las complicaciones a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009; 119: 628-47.
2. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
3. Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(5): 853-60.
4. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: Department of Non-communicable Disease Surveillance, World Health Organization, 1999.
5. ATP III. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Pa-

- nel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
6. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents Findings from the Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
 7. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Ped Diabetes* 2007; 8: 299-306.
 8. López-Capapé M, Alonso, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 313-319.
 9. Sen Y, Kandemir N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1183-9
 10. Atabek M, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diab Res Clin Pract* 2006; 72: 315-321.
 11. Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:371-7
 12. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11 Suppl 1):S31-6
 13. Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3.
 14. Serra Ll, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: *Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid*. Eds: Serra L, Aranceta J. Ed Masson. Barcelona 2001, págs: 55-62.
 15. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Cross M, Sarriá A et al. Overweight, obesity and body fat composition in spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-6.
 16. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández-Longás A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al; Grupo Colaborador Español. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 552-69.
 17. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on puberty insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2444-50.
 18. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008;159 Suppl 1:S67-74.
 19. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1401-6.
 20. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 579-84.
 21. Arslanian S, Kalhan SC. Correlations between fatty acid and glucose metabolism: potential explanation of insulin resistance of puberty. *Diabetes* 1995; 43: 908-14.
 22. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2004; 27: 314-319.
 23. García-Cuartero B, García C, Jiménez C, González A, Calvo C, Alcázar MJ, et al. El Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 481-90.
 24. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72: 277-82.
 25. Viner R, Segal T, Lichtarowicz-Krynska E. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 10-4.
 26. Tapia L, López-Siguero JP, Jurado A. Prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 352-61.
 27. Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, Harada K, Owada M, Kitagawa T. Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome-incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan. *Pediatr Res*. 2007 Feb; 61(2):141-5
 28. Sinha R, Fisco G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-10.
 29. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: S43-S48.
 30. De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4:285-96
 31. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R; DPV-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2006; 91: 473-31
 32. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008; 122: 198-208.
 33. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2362-2374.
 34. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000; 149: 139-50.
 35. Wärnberg J, Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:11-5.
 36. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlager M et al. Adiponectin in childhood and adolescents obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4415-23.
 37. Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292: H904-911.
 38. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile cha-

- racterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr*. 2006; 1: 248-52.
39. Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, Steinberger J, Bank AJ, Dengel DR. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr*. 2004; 145: 731-6.
 40. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001; 27:1400-4.
 41. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 1035-41.
 42. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118: 1388-93.
 43. Biloft CA, Muir A. The metabolic syndrome in children and adolescents: a clinician's guide. *Adolesc Med State Art Rev*. 2009;20:109-20
 44. Chen AK, Roberts CK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children. *Metabolism* 2006; 55: 871-878.
 45. Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, Braun S, Conrad B, Klier M, Kaufman FR. Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who are treated with lifestyle intervention. *Pediatrics* 2006, 117(6): e1111-8. Epub 2006.
 46. Dunican KC, Desilets AR, Montalbano JK. Pharmacotherapeutic options for overweight adolescents. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(9): 1445-55.
 47. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Delemarre-Van de Waal HA, Gerver WJ, Saris WH. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(4): 1409-14.
 48. The TODAY Study Group, Zeitler P, Epstein L, Grey M, Hirst K, Kaufman F, Tamborlane W, Wilfley D. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8(2): 74-87.
 49. Miller JL, Silverstein JH. The treatment of type 2 diabetes mellitus in youth: which therapies? *Treat Endocrinol*. 2006; 5(4): 201-10.
 50. Kwiterovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4200-9.
 51. Goldbacher EM, Matthews KA. Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann Behav Med*. 2007; 34: 240-52.

Síndromes poliglandulares autoinmunes

M.J. Martínez Sopena^{ab}, S. Gómez García^{ab}, A. Blanco Quirós^a

^aDepartamento de Pediatría, Inmunología, Nutrición, Obstetricia y Ginecología, Psiquiatría e Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. ^bHospital Clínico Universitario. Valladolid

RESUMEN

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA) agrupan enfermedades endocrinas y no endocrinas en un mismo paciente. Existen 4 tipos de SPA (SPA 1, SPA2, SPA 3 y SPA 4), netamente diferenciados en orden a su frecuencia, edad de aparición, herencia, asociación con los genes del sistema HLA y agrupación de las enfermedades que los constituyen. El síndrome IPEX asocia un fallo inmunitario con una poliendocrinopatía y una enteropatía de carácter autoinmune. Se comentan las características diferenciales, los hallazgos inmunogenéticos respectivos y se aboga por la necesidad de organizar estudios multicéntricos y protocolos de seguimiento en los pacientes y sus familiares.

Palabras clave: Síndromes poliglandulares autoinmunes; Síndrome IPEX; Poliendocrinopatía autoinmune; Candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED); Síndrome de Schmidt; Insuficiencia suprarrenal.

ABSTRACT

The term Autoimmune Polyglandular Syndromes includes endocrine and not endocrine diseases which occurs in the same patient. There are four types of APS (APS 1, APS 2, APS 3, and APS 4) clearly differentiated by its frequency, age of presentation, association to HLA genes and the diseases included in each type. The syndrome IPEX includes immune dysregulation, autoimmune enteropathy and polyendocrinopathy autoimmune. Differential characteristics and immunogenetic findings are discussed and, based on the recent advances, we support

the need of organizing multicentric studies and protocols for the follow-up of patients and relatives.

Key words: Autoimmune polyglandular syndromes; IPEX syndrome; Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED); Schmidt's syndrome; Adrenal insufficiency.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes poliglandulares autoinmunes se definen como la coexistencia en un mismo individuo de insuficiencias endocrinas múltiples con otras patologías de base autoinmune. Las primeras publicaciones de sospecha clínica se establecen en fechas tan lejanas como 1849/1855, cuando Addison describe inicialmente la asociación de insuficiencia suprarrenal y anemia perniciosa, ampliada después con vitíligo. En 1912, Hashimoto publica la descripción anatomopatológica de la tiroiditis autoinmune y comienza, a partir de este punto, el camino que continuamos recorriendo en la búsqueda del diagnóstico y tratamientos correctos de muchas entidades endocrinas. Schmidt, en un trabajo clásico que data de 1926, refirió el curso clínico y los datos autopsicos de dos pacientes afectados de insuficiencia suprarrenal, que presentaban de forma combinada infiltración linfocitaria destructiva, no sólo de la corteza suprarrenal, sino también de la glándula tiroides⁽¹⁾. En 1929 se informa por primera vez de la asociación entre hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea, entendida como posibilidad con insuficiencia suprarrenal idiopática a partir de 1946⁽²⁾. Históricamente, en 1964, Carpenter añade a la descripción inicial de Schmidt la posible asociación con una tercera endocrinopatía, diabetes tipo 1⁽³⁾. Sin embargo, hasta los trabajos de Neufeld y cols.^(4,5) de 1980 no se establece la clasificación inicial de los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA) en dos tipos bien diferenciados. Partiendo de pacientes propios y con una revisión extensa de la literatura al respecto, los autores distinguieron básicamente un SPA tipo 1 en el que se debían combi-

Correspondencia: María José Martínez Sopena. Departamento de Pediatría, Inmunología, Nutrición, Obstetricia y Ginecología, Psiquiatría e Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. C/ Ramón y Cajal s/n. 47005. Valladolid
E-mail: mjmarsop@hotmail.com
Recibido: Julio 2009

nar al menos dos trastornos entre los tres siguientes: insuficiencia suprarrenal, candidiasis y/o hipoparatiroidismo y un SPA tipo 2 en el que al Addison obligado debía asociarse diabetes insulino dependiente y/o enfermedad tiroidea autoinmune. Ambos tipos, con independencia de las enfermedades mayores que combinaban, presentaban diferencias ostensibles en la edad de presentación, bases hereditarias diferentes y frecuencias de asociación diversas con el resto de las patologías autoinmunes menores que asociaban. La existencia de pacientes sin insuficiencia suprarrenal –ni hipoparatiroidismo o candidiasis–, pero que sin embargo combinan enfermedad tiroidea autoinmune con una o más enfermedades autoinmunes propiciaba el reconocimiento de un SPA tipo 3 que, desde la clasificación de Neufeld, ha sido sometido a múltiples matizaciones⁽⁶⁾. Betterle, en 2001⁽⁷⁾, efectúa un nuevo intento clasificatorio con subtipos en el seno del SPA tipo 3, que se divide fundamentalmente por las afectaciones clínicas posibles en aparatos y sistemas diversos. La enfermedad tiroidea autoinmune, en efecto, se puede combinar con otras enfermedades endocrinas (tipo 3A), enfermedades autoinmunes del aparato gastrointestinal (tipo 3B), enfermedades asociadas a la piel, órganos hematopoyéticos y sistema nervioso (tipo 3C) y enfermedades del colágeno y vasculitis (tipo 3D). Finalmente, un tipo 4 de SPA –situación infrecuente–, acogería en su seno distintas combinaciones de enfermedades autoinmunes que no tengan lugar en cualquiera de los tipos citados previamente; para poder considerarlo, es obligada por tanto la determinación negativa de los anticuerpos que permitieran asignar un estado de enfermedad latente en las diversas endocrinopatías del tipo 2.

El SPA-1 tiene un comienzo temprano, dentro de la edad pediátrica, y muchas de sus manifestaciones van a ser diagnosticadas antes de los 18 años de edad, aun cuando los pacientes puedan seguir sumando diagnósticos de las distintas patologías combinadas hasta edades muy avanzadas. Los SPA-2, SPA-3, SPA-4, pueden iniciar el curso clínico a cualquier edad, aunque sea habitual el diagnóstico concreto en la etapa adulta; algunos pacientes comienzan sin embargo, manifestaciones clínicas puntuales de los mismos también en la etapa pediátrica, pero no suele ser hasta la segunda década de la vida cuando comienza a desplegarse el abanico de la sospecha diagnóstica.

Finalmente, una poliendocrinopatía muy concreta, el denominado síndrome IPEX, extremadamente raro tiene, por el contrario, su presentación desde la etapa neonatal. Se caracteriza por la asociación de diabetes tipo 1, múltiples endocrinopatías y enteropatía autoinmune, así como herencia ligada al X⁽⁸⁾. A la par que su descripción ha contribuido de forma manifiesta a la comprensión etiopatogénica de las enteropatías autoinmunes, quedan múltiples aspectos por perfilar, que aúnen los hallazgos clínicos y genéticos⁽⁹⁾. Podría ser por, otra parte, una puerta abierta a la comprensión de la predisposición que las pacientes afectas de síndrome de Turner tienen para las patologías autoinmunes⁽¹⁰⁾.

Las características generales de los SPA (sinonimias, prevalencia, edad de comienzo, hallazgos genéticos y manifestaciones clínicas básicas) se relacionan en la tabla 1. Por otra parte, las alteraciones endocrinas y sus frecuencias respectivas tomadas de las series más significativas de los dos SPA básicos (tipos 1 y 2) se encuentran en la tabla 2^(2,7,11,12). La tabla 3 resume las alteraciones no endocrinas y las frecuencias estimadas en los mismos tipos.

CONSIDERACIONES ETIOPATOGÉNICAS

En términos generales, en los SPA, la infiltración linfocitaria de las glándulas endocrinas determina una destrucción lenta y progresiva de las mismas, que acaba ocasionando la insuficiencia hormonal. Un individuo genéticamente predispuesto a padecer un SPA determinado podría, merced a factores desencadenantes endógenos y/o exógenos, iniciar el curso de la enfermedad en un instante concreto. Podría existir un periodo preclínico en el que se detectaran los anticuerpos circulantes frente a las células diana sin que haya destrucción glandular total, siendo posible en tales casos, el diagnóstico precoz de un SPA cuando sólo se tenga una endocrinopatía.

Las consideraciones etiopatogénicas son diferentes dependiendo del tipo de síndrome poliglandular. Para comprender la etiopatogenia del **síndrome poliglandular tipo 1**, debemos revisar los acontecimientos seriados del desarrollo evolutivo de los linfocitos T. Los linfocitos pre-T se originan en el tejido hematopoyético que en el embrión está primero en el saco vitelino y luego en el cordón aorta-metanefros para luego, en el feto, pasar al hígado. Desde allí se dirigen al timo atravesándolo desde la corteza a la médula y madurando progresivamente, para lo que deben contactar de forma íntima con las células epiteliales y dendríticas. Las células epiteliales del timo son fundamentales en el proceso madurativo, probablemente a través de un doble mecanismo de contacto directo y de secreción de determinados factores⁽¹³⁾.

Además del proceso de maduración, en el timo ocurre otro de selección, por el que son eliminados más del 95% de los timocitos. La selección tiene dos fases, en la primera mueren todos los timocitos que no son capaces de reconocer las moléculas HLA del propio organismo. Las células que sobreviven a este primer filtro deben enfrentarse a diferentes auto-antígenos montados en las moléculas HLA propias, y las que pueden reaccionar con estos antígenos propios sufren una segunda eliminación. En resumen, hay dos filtros, uno primero que es positivo, sobreviven las que reconocen las moléculas HLA propias, y otro segundo que es negativo, sobreviven las que no son capaces de reaccionar con antígenos propios. El resultado final es la multiplicación de linfocitos T con capacidad para reconocer las moléculas HLA homólogas pero sin reaccionar contra los antígenos propios⁽¹⁴⁾.

Los timocitos adecuados para sobrevivir van adquiriendo progresivamente diferentes marcadores (TDT, CD2, CD1, CD7, CD4, CD8, CD3). Otro proceso madurativo simultáneo es el

TABLA 1. Características generales de los síndromes poliglandulares autoinmunes

	SPA 1	SPA 2	SPA 3	SPA 4	IPEX
Otros nombres	APECED S. de Whitaker	S. de Schmidt S. Carpenter			Enteropatía autoinmune
Sexo	M > V(4:3)	M > V (3:1)	M > V	M > V	V > M
Prevalencia	Rara	Común	Común	Rara	Muy rara
Comienzo	Lactancia	Cualquier edad (20-30 a)	Cualquier edad	Cualquier edad	Neonatal (¿)
Gen/herencia	AIRE (Cr 21) A. recesiva	Ligada Cr 6	Ligada Cr 6	Ligada Cr 6	FOXP3 (Cr X)
Asociación HLA	DQ6 (diabetes)	DQ2 y DQ8 DRB1*0404	DR3	DR3	No asociación
Inmunodeficiencia	Candidiasis Asplenia	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Fallo Treg
Manifestaciones básicas	Dos entre: Addison Hipoparatiroidismo Candidiasis	Addison fijo + Diabetes tipo 1 y/o E. tiroidea Autoinmune	E. tiroidea Autoinmune + otras (3A,3B, 3C, 3D)	Varias Combinaciones no recogidas en SPA anteriores	Diabetes neonatal Enteropatía Tiroiditis

TABLA 2. Alteraciones endocrinas y frecuencias estimadas en los tipos 1 y 2 de síndrome poliglandular autoinmune

Tipo 1		Tipo 2	
Insuficiencia suprarrenal	77-100%	Insuficiencia suprarrenal	100%
Hipoparatiroidismo	76-89%	—	—
E. tiroidea Autoinmune	4-11%	E. tiroidea autoinmune	69-82%
Diabetes tipo 1	4-13%	Diabetes tipo 1	30-52%
Hipogonadismo primario	17-40%	Hipogonadismo primario	4-9%

reordenamiento genético del receptor de las células T (TCR) que también es específico para los antígenos, aunque su repertorio no posee una variabilidad tan amplia como la de las inmunoglobulinas. En el feto y recién nacido hay una cantidad importante de linfocitos T con TCR que llevan las moléculas denominadas γ/δ , pero en el organismo maduro casi todos tendrán las moléculas normales (α/β)⁽¹⁵⁾.

El gen AIRE (*autoimmune regulator*), cuya alteración es la base del SPA tipo 1, funciona principalmente durante la vida fetal, observándose su alta expresión en las células medulares del timo. Situado en cromosoma 21, está compuesto por 14 exones que codifican la síntesis de una proteína de 545 aminoácidos⁽⁷⁾. Aunque su existencia ya había sido previamente reconocida⁽¹⁶⁾, la descripción definitiva se publicó simultáneamente en dos artículos aparecidos en 1997 en la revista

TABLA 3. Alteraciones no endocrinas y frecuencias estimadas en los tipos 1 y 2 del síndrome poliglandular autoinmune

Tipo 1		Tipo 2	
Candidiasis	73-100%	—	—
Alopecia	31-36%	Alopecia	1-4%
Síndrome malabsortivo	11-22%	Celíaca	¿?
Gastritis atrófica	13-27	Gastritis atrófica	11%
Anemia perniciosa	13-15%	Anemia perniciosa	1-4,5
Vitíligo	8-21%	Vitíligo	4,5-11
Hepatitis autoinmune	13-19%	Hepatitis autoinmune	¿?
Cáncer	1-7%	Cáncer	1-2%
Distrofia esmalte dentario	77%	Encanecimiento prematuro	¿?
Distrofia ungueal	52%	Miastenia gravis	¿?
Queratoconjuntivitis	35%	Serositis	¿?
Calcificaciones M. tímpano	33%	Miopatía progresiva	¿?
Nefritis tubulointerstial	¿?		

Nature Genetics⁽¹⁷⁾. Este gen regulador autoinmune codifica un factor de transcripción que se expresa, además del timo,

en ganglios linfáticos, hígado, páncreas, corteza adrenal y testículos.

Las mutaciones del gen AIRE muestran un patrón de herencia recesivo y, aunque ya se han descrito varias docenas de mutaciones⁽¹⁸⁾, se afirma que son unas pocas las que provocan el típico síndrome clínico. La mutación R257X está en el exón 6, se describió primero en población finlandesa⁽¹⁶⁾ y es la común, al menos en población europea. La delección del 13, situada en el exón 8, se ha descrito en americanos caucásicos, pero también en europeos del Este y en italianos⁽¹⁹⁾. La mutación R139X está en el exón 3 y se describió en enfermos de Cerdeña con alta consanguinidad. La mutación Y85C, del exón 2, se ha descrito en judíos persas⁽⁷⁾. Hay otras mutaciones consideradas hasta el momento como menores, pero la importancia real de su asociación merece ser estudiada más profundamente (Fig. 1). La heterogeneidad clínica del trastorno podría relacionarse con la interacción entre mutaciones del gen y diferentes genotipos HLA (por ejemplo, existe menor riesgo de presentación de diabetes tipo 1 si el sujeto es HLA DQ6).

Mediante su destrucción se ha podido comprobar que el gen AIRE es necesario para que ciertos autoantígenos específicos de órgano sean trasladados por el citoplasma de células tímicas y expresados en su superficie engarzados a moléculas HLA⁽¹⁷⁾. Este proceso hemos visto que es imprescindible para que se produzca la selección negativa de los timocitos y sean excluidos los clones de timocitos capaces de reaccionar con ellos. En ausencia del gen AIRE falla el mecanismo central, tímico, de vigilancia de la autoinmunidad. El descubrimiento del gen AIRE y sus defectos ha servido, no sólo para aclarar la etiología de una enfermedad concreta; además de eso, para que los inmunólogos conocieran mejor la complejidad de la regulación de la autoinmunidad.

El **síndrome poliglandular autoinmune tipo 2** es, por su parte, un trastorno poligénico. Se asocia con los genotipos HLA B8, DR3-DQ2 (DQB1*0201) y DR4 (DQB1*0302) como la diabetes tipo 1 y con DQA1*0301, pero también ha podido ponerse en relación con otros genes no-HLA. Así, determinados polimorfismos del gen CTLA-4 (Cr 2) o del gen MICA (Cr 6) determinan un mayor riesgo de padecimiento de insuficiencia suprarrenal en los pacientes con SPA tipo 2 con HLA de riesgo. El **SPA tipo 3** se relaciona asimismo con HLA DR3.

El **síndrome IPEX**, cuya herencia está ligada al cromosoma X asocia, como indicábamos más arriba, un fallo inmunitario, una poliendocrinopatía y una enteropatía de carácter autoinmune que curiosamente coincide con una alteración experimental que había sido accidentalmente producida en ratones (*scurfy mice*)⁽²⁰⁾. Los datos inmunitarios recogidos son incompletos porque los pacientes fallecen frecuentemente en edades tempranas y asocian graves infecciones, malnutrición y tratamientos que modifican la situación inmunitaria. Con frecuencia existen eosinofilia y niveles elevados de IgE y de IgA en suero. Algunos enfermos presentan auto-anticuerpos fren-

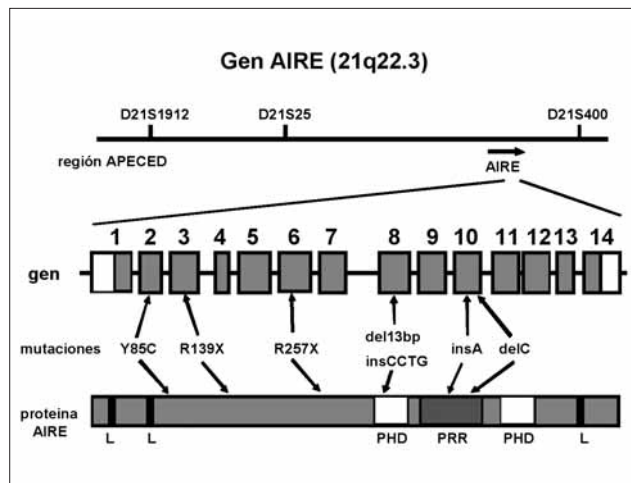


FIGURA 1. El gen AIRE está situado en el cromosoma 21 entre los marcadores D21S25 y D21S400 y tiene 14 exones. La mutación más común está en el exón 6 y consiste en la sustitución del aminoácido arginina situado en la posición 257 por un codón de *stop* (R257X). Una mutación similar está descrita en el exón 3 (R139X). También es frecuente una delección de 13 nucleótidos situada en el exón 8 (del13bp). Las flechas indican el exón y el lugar de la proteína donde se localizan los errores. La proteína AIRE tiene 545 aminoácidos y contiene 3 motivos LXXLL (L), dos motivos tipo Zn-finger (PHD) y una región rica en prolina (PRR) (modificado de Peterson y cols., 1998).

te a islotes pancreáticos, células tiroideas o enterocitos. Generalmente el número de linfocitos T es normal, así como la respuesta a mitógenos y otros estímulos, sin embargo está descendida la población T virgen y aumentada la población T memoria. Algunos pacientes que mostraban cifras descendidas de linfocitos B y de células NK tenían una hipogammaglobulinemia con infecciones graves⁽²¹⁾. Determinados autores han encontrado un aumento de la secreción de diferentes citoquinas y de la expresión de moléculas MHC de clase II, hecho que indica una activación global del sistema inmune; situación que podría no ser primaria, sino secundaria a las propias infecciones y reacciones inflamatorias. Histológicamente, se muestra la típica infiltración linfocitaria que, según los casos, afecta al intestino, tiroides, páncreas, o incluso órganos no endocrinos, como hígado, piel, cerebro, etc., que también pueden estar implicados. El síndrome IPEX comparte algunas anomalías inmunitarias con otras alteraciones también ligadas al sexo, como el S. de Wiskott-Aldrich, trombocitopenia ligada al cromosoma X, o la neutropenia congénita, pero los estudios genéticos han probado definitivamente que son entidades distintas⁽²²⁾.

La alteración responsable del síndrome IPEX reside en el gen *FOXP3*, que se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma X (Xq11.23-Xq13.3) y se expresa predominantemente en determinados linfocitos T (CD4+ CD25+), aunque también lo hace en otras células. Presenta 11 exones que codifican una proteína de 431 aminoácidos que actúa como un factor de

transcripción, perteneciente a la subfamilia FOX (*forhead box*), que participa preferentemente en la producción de ciertos patrones de desarrollo embrionario y en el metabolismo⁽²³⁾. El factor de transferencia FOXP3 reprime el promotor de varios genes codificadores de citoquinas como IL-2 o GM-CSF. Además, bloquea otros factores de transferencia que participan en la activación linfocitaria, como el NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) y quizás otros participantes en la leucemogénesis^(24,25). La molécula FOXP3 presenta 3 dominios clave para su función: a) el dominio *forkhead* en la región C-terminal por el que se une al ADN; b) un dominio central con un *finger* de zinc y con leucina que promueve la oligomerización de la molécula FOXP3 y; c) un dominio represor localizado en la región N-terminal que se une al factor nuclear denominado NAFT⁽²⁶⁾ (Fig. 2).

Los ratones transgénicos con expresión aumentada de FOXP3 presentan una disminución de linfocitos T CD4+, una celularidad disminuida en los órganos linfoides y una pobre respuesta a la estimulación antigénica⁽²³⁾. La regulación de la molécula FOXP3 todavía es mal conocida, aunque se han identificado algunas citoquinas (TGFb, IL-2) que estimulan su producción.

Los linfocitos T reguladores (*Treg*) son una subpoblación de los T CD4+ que solo suponen un 5-10% y que se desarrollan en el timo. Se caracterizan por expresar en su superficie la cadena alfa del receptor para la IL-2 ó CD25, junto con alguna otra molécula menos específica como el receptor GITR (*glucocorticoid-induced TNF receptor*) o el CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*)⁽²⁷⁾ (Fig. 3).

Las células Treg son fundamentales para el equilibrio de la auto-tolerancia y de la homeostasia, frenan la respuesta autoinmune, pero también la anti-tumoral y la anti-microbiana. Es llamativo que precisen una estimulación antigénica para ponerse a funcionar, pero luego pueden seguir interviniendo en ausencia de estímulo y sobre células cercanas, hasta ese momento sin participación. Son capaces de frenar una respuesta Th2 exagerada, como ocurre en la alergia, lo que podría ser de alto valor terapéutico⁽²⁸⁾. En los ratones se ha comprobado su participación en la inducción de tolerancia oral y se supone que esta función también exista en el hombre⁽²⁹⁾. En la actualidad se supone que el defecto funcional de los linfocitos Treg facilitaría enfermedades autoinmunes, inmunodeficientes y alérgicas⁽³⁰⁾ mientras que, en sentido inverso, su actividad exagerada probablemente se asocie a neoplasias^(31,32).

Tanto en ratones como humanos, se admite que en ausencia de molécula FOXP3 no se generan células Treg. Los ratones transgénicos sin FOXP3 (*mice scurfy*) no tienen células Treg. En el hombre se han identificado ya más de una veintena de mutaciones del gen FOXP3: la mayoría son mutaciones sin sentido que afectan al dominio *forkhead* y por ello interfieren la unión con el ADN, pero también hay deleciones y sustituciones de otros dominios, con otras consecuencias. Se han descrito pacientes con alteraciones clínicas e inmunitarias

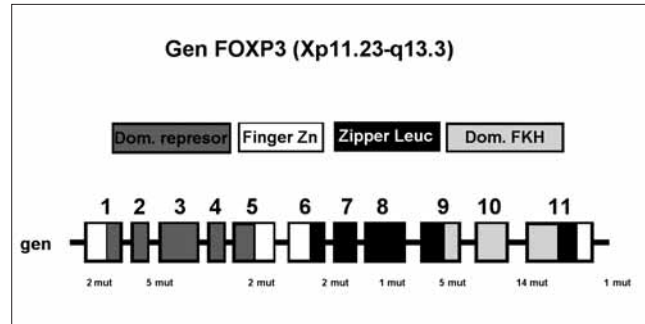


FIGURA 2. Esquema del gen FOXP3 humano. El dominio represor es el lugar de unión al factor de transcripción NFAT, el dominio Zn-finger junto con el zipper de leucina promueven la oligomerización de la molécula FOXP3 y con ello permiten la realización de sus funciones. El dominio forkhead constituye el punto de unión de la molécula FOXP3 con la de ADN. Se señala la localización de las principales mutaciones descritas en enfermos con síndrome de IPEX^(9,27).

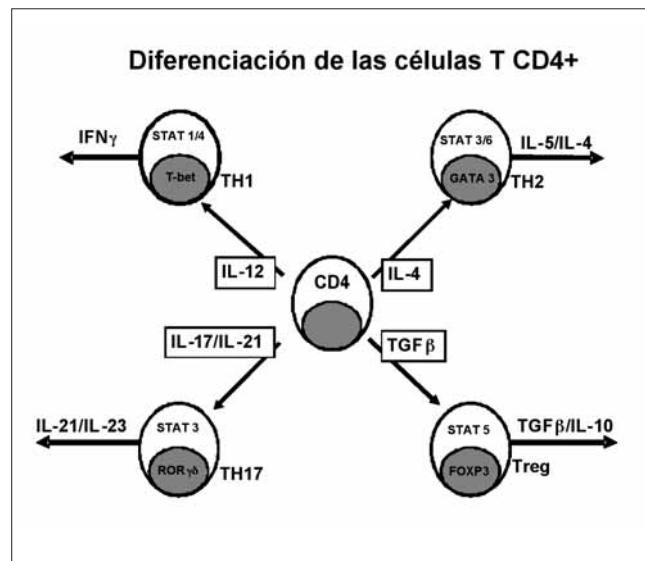


FIGURA 3. Generación de subpoblaciones de linfocitos a partir de células vírgenes T CD4+. La presencia precoz de IL-12 promueve la generación de linfocitos Th1, la de IL-14 linfocitos Th2 y la IL-17 e IL-21 las células Th17. El TGFb (*transforming growth factor beta*) promueve el desarrollo de células T reguladoras (Treg) mediante la molécula STAT 5 (*signal transducer and activator of transcription 5*) y el factor nuclear llamado FOXP3. Estas células modulan múltiples células principalmente a través de la liberación de TGFb e IL-10. El defecto de este factor y fallo de los linfocitos Treg está implicado en el síndrome autoinmune IPEX.

similares a las de los enfermos, que no tienen mutación FOXP3 y pacientes femeninos, lo que apoya la existencia de defectos en otros genes reguladores, aún no descubiertos⁽³³⁾. Algunos autores han creído comprobar una cierta correlación genotipo-fenotipo y otros una relación con la susceptibilidad autoinmune del Turner⁽¹⁰⁾. En todo caso, a pesar del avance en los conocimientos del gen FOXP3, parece que las situaciones y sus

consecuencias son mucho más heterogéneas de lo que se adivinaba al principio.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1

La enfermedad afecta a ambos sexos, con herencia recesiva, y pueden afectarse familiares pertenecientes a una misma fratria –sobre todo en la serie finlandesa–. Una vez establecido el diagnóstico es posible recuperar para la historia algunas manifestaciones menores previas que rebajan la edad de comienzo del trastorno. En general, la primera manifestación que origina el diagnóstico suele aparecer entre los 3-5 años de edad y los tres principales componentes del síndrome, antes de los 20, pero el resto de patologías asociadas van manifestándose de forma evolutiva, en ocasiones incluso en la quinta década de la vida. La prevalencia es diversa; en poblaciones con un alto grado de consanguinidad puede ser elevada (1:600 a 1:9000 en judíos iraníes; 1: 14.400 en Finlandia y 1:80.000 en la cercana Noruega; 1:25.000 en Cerdeña) en torno a 1:200.000 en poblaciones europeas⁽⁷⁾. La proporción hombre/mujer es variable, pero se aproxima a 1 en las series amplias⁽³⁵⁾. Considerando de forma conjunta las tres series publicadas más numerosas y con diagnósticos más depurados (Neulfeld, 1981, EE.UU: 71 casos; Perheentupa 2004, Finlandia: 90 casos; Betterle 2003, Italia Norte: 47 casos)^(5,7,34) se consigue de alguna forma aunar en una horquilla válida las frecuencias respectivas de las alteraciones endocrinas y no endocrinas del SPA tipo 1, desvirtuadas en parte por el bajo número de casos en otras publicaciones. Tal estimación es la que se refleja en las tablas 2 y 3.

La *candidiasis mucocutánea*, uno de los componentes no endocrinos del SPA tipo 1, forma parte de la tríada fundamental. Fue descrita por primera vez asociada a fallo glandular por Thorpe y Handley en 1929 y, dependiendo de las series, presenta una frecuencia muy variable^(7,34,35) en parte ligada al origen étnico y geográfico y en parte relacionada con el número de individuos que se reseñan como ya indicábamos y la pericia a la hora de buscarla. Por ejemplo, y en relación con la candidiasis, los judíos iraníes se afectan un 17%⁽³⁶⁾ frente al 100% de los finlandeses, aunque en éstos desaparezca espontáneamente por largos períodos o haga su aparición a los 40 años⁽³⁵⁾.

Es frecuente que una candidiasis rebelde a los tratamientos habituales pueda ser la primera manifestación. Existe una escasa tendencia a que estos pacientes presenten candidiasis sistémica porque la patología es una expresión clínica de un déficit inmunológico selectivo de células T ante *Candida albicans*, combinado con una respuesta normal de las células B frente a los antígenos generados contra ésta. Afecta a la dermis y a la mucosa oral, vaginal y esofágica aunque, en la mayoría de los casos, la afectación no supera el 5% de la superficie corporal; en ocasiones produce dolor retroesternal y estenosis esofágica^(7,11) y algunos casos han desarrollado carcinoma epitelial de la mucosa oral⁽²⁾. Perheentupa ha publicado

en 2006 un resumen extenso de su experiencia única en pacientes afectos de SPA tipo 1 (91 pacientes entonces), controlados en muchos casos por espacio de más de 40 años⁽³⁵⁾, contabilizando los diagnósticos de los diferentes componentes en las edades que van cumpliendo los casos. Tal perspectiva le permite –al menos para la población finlandesa– informar que la candidiasis está presente al año de edad en un 17% de los casos y a los 2 años, en el 30%; a los 15 años, el 93% de los pacientes que han llegado a tal edad la presentan y se totaliza el 100% a partir de los que han cumplido 40, por la incorporación de los últimos diagnósticos.

El *hipoparatiroidismo* es la asociación endocrina más frecuente (76-89%), observándose infiltración linfocítica de las glándulas paratiroides y pudiendo presentarse en la clínica con crisis tetánicas⁽³⁷⁾. La edad de presentación tiene un amplio margen, oscilando desde los 3 m. a la 4ª o 5ª década⁽³⁵⁾, aunque lo habitual es que sea anterior a los 15 años. Afecta a un 73-89% de los pacientes y en los controles autópsicos, las paratiroides se muestran atróficas. Se ha detectado la presencia de autoanticuerpos contra el dominio extracelular de los receptores del calcio hasta en el 56% de los pacientes con hipoparatiroidismo adquirido, y la gran mayoría de éstos tenían SPA tipo 1⁽²⁾.

La *insuficiencia suprarrenal*, tercer componente de la tríada clásica, tiene una edad media de presentación más tardía: 14,6 años⁽⁷⁾ aunque, en la serie finlandesa, un 8% de los pacientes ya la tenían a los 5 años de edad y un 40% a los 10 años⁽³⁵⁾. Puede iniciarse con insuficiencia suprarrenal glucocorticoide, ampliándose la afectación a la vía mineralcorticoide tras un intervalo libre. En los hallazgos autópsicos, aparte de la atrofia cortical, se ha reseñado la posibilidad de atrofia medular combinada⁽²⁾.

Los tres componentes básicos del SPA tipo 1 están presentes de forma conjunta en un 3% de los pacientes de la serie finlandesa a los 5 años y en un 25%, 50% y 76% de los casos con 10, 15 y 50 años de edad cumplidos.

El *hipogonadismo primario* es más habitual en el SPA tipo 1 y sigue en el tiempo a la presentación del Addison. La frecuencia del mismo es variable en relación a los sexos y autores. Algunos autores aceptan frecuencias del 45% para ambos sexos en conjunto⁽³⁸⁾. Pero las mujeres afectas, con clínica iniciada antes de la pubertad o, lo que es más frecuente, menopausia precoz, podrían llegar al 60%, mientras que los varones con hipogonadismo tras la pubertad presentarían cifras inferiores⁽¹¹⁾. De hecho, el 69% de las mujeres que han llegado a la cuarentena de la serie finlandesa presentan fallo ovárico, por un 28% de fallo testicular para los varones⁽³⁵⁾.

Dos de las endocrinopatías básicas del SPA tipo 2 –*enfermedad tiroidea autoinmune o diabetes tipo 1*–, son anecdóticas en algunas de las series publicadas, aunque con porcentaje de afectos por encima de la población general. Sin embargo, habría que matizar que el seguimiento a largo plazo de los niños y adolescentes diagnosticados pueda ofrecer sorpresas al respecto. El 33% y el 31%, respectivamente, de los pacientes

con edades superiores a los 50 años pueden presentar diabetes e hipotiroidismo, con una diferencia de 10 puntos porcentuales sobre los que están en la cuarentena⁽³⁵⁾. Respecto a la patología tiroidea, el hipotiroidismo es la norma y el Graves es excepcional (2 pacientes)⁽⁷⁾.

Otra asociación endocrina poco frecuente, una “*hipofisitis*” total o parcial, ha podido concretarse en algunos pacientes (6% en la recopilación de Betterle, 7), con autoanticuerpos dirigidos a las distintas líneas germinales hipofisarias, productoras de otras tantas hormonas y sin anticuerpos demostrables. La lesión podría producirse, no sólo en la hipófisis anterior, sino también en el hipotálamo, con clínica de diabetes insípida y anticuerpos frente a las células productoras de ADH^(38,39).

El resto de los componentes no endocrinos del SPA tipo 1 –dejando al margen la candidiasis– se asocian de manera diversa. No obstante, las cifras de incidencia se ajustan bastante si se consideran las principales series, como puede comprobarse en la tabla 3. Es posible que el *síndrome malabsortivo* no se busque de forma adecuada o que se infravalore cuando las muestras se detienen a una edad relativamente temprana^(11,38). Se incluyen diagnósticos de celíaca, insuficiencia pancreática, infecciones por *Candida* o *Giardia*, linfangiectasia intestinal o deficiencia en colestiloquinina⁽⁷⁾. El *vitiligo* y la *alopecia* aparecen en ocasiones a edades avanzadas. Por el contrario, las *alteraciones corneales* suelen ser manifestaciones precoces, anteriores incluso al diagnóstico de hipoparatiroidismo. Por otra parte, entre las manifestaciones menores, la *distrofia ungueal* se encuentra en más del 50% de los pacientes en los que se busca. No sólo se relaciona con el padecimiento previo de candidiasis, sino que pacientes sin tal diagnóstico presentan también distrofia ungueal, especulándose con que las manifestaciones candidiásicas hayan existido con escasa intensidad. Con búsqueda sistemática, se encuentran *calcificaciones de la membrana timpánica* en un 33% de los casos⁽¹¹⁾, con la distribución habitual de las seculares a otitis medias de repetición, aunque no se hayan registrado nunca en la anamnesis.

La *afectación hepática* es muy variable en intensidad, determinando desde alteraciones subclínicas hasta formas fulminantes de curso fatal^(11,40). Tres de los 26 óbitos producidos sobre 91 pacientes en total de la serie de Perheentupa⁽³⁵⁾ se han producido en el curso de una hepatitis fulminante a los 10, 13 y 15 años de edad.

La *gastritis atrófica crónica* se encuentra presente en el 13-27% de los casos, asociada a anticuerpos parietales, mientras que puede detectarse *anemia perniciosa* en el 13-15%, a partir de una media de edad de 19 años, con anticuerpos frente a factor intrínseco que pueden estar presentes sin desarrollar la patología desde 7 años antes⁽⁷⁾. La frecuencia de *asplenia*⁽⁴¹⁾ –adquirida, por destrucción autoinmune–, no está establecida con rotundidad.

Se han descrito asociaciones puntuales de SPA tipo 1 con prolactinoma, calcificaciones de los ganglios basales⁽⁴²⁾, ano-

rexia nerviosa^(37,43), hiperquinesia reversible⁽⁴⁴⁾, eritropenia con invasión linfocitaria T de sangre periférica⁽⁴⁵⁾, ataxia cerebelosa^(46,47), hiperparatiroidismo coincidente con Graves⁽⁴⁸⁾, polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante⁽⁴⁹⁾, broncopatía severa con bronquiectasias⁽⁵⁰⁾ o pelagra⁽³⁷⁾.

La cronología en la aparición de los distintos componentes de la enfermedad es muy variable, dependiendo de los casos y las poblaciones estudiadas. Se acepta en líneas generales que el SPA tipo 1 se inicia en la primera década de la vida, aunque pudiera ser que algunos pacientes lo hicieran con manifestaciones menores de la enfermedad. También podría considerarse que cuanto antes comienza el cuadro, más diagnósticos sucesivos de asociaciones se efectúan. En la serie finlandesa⁽³⁴⁾, cuando llegaban a 90 casos (2004), 29/90 tenían 4 componentes, 20/90, 5 componentes, 5/90, 6 y 7 componentes e incluso en paciente se encontraba afecto de 8 componentes del síndrome. Por otra parte, existe una relación entre manifestación inicial temprana con candidiasis o síndrome de malabsorción y puede asimismo asumirse que un SPA tipo 1 con adrenalitis inicial comienza el cuadro a una edad superior. Se ha venido aceptando, por algunos autores⁽⁵¹⁾, para la tríada clásica al menos, una secuencia de diagnóstico tal que: candidiasis, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo...; cuando algunos de los componentes fuera sorteado, ya no aparecería en un determinado paciente. Era una opinión arriesgada que no puede suscribirse a día de hoy, cuando se documentan diagnósticos de hipoparatiroidismo o de déficit suprarrenal por encima de los 20 años^(35,52).

Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2

El tipo 2 es la más común de las formas de poliendocrinopatía autoinmune, con una prevalencia estimada de 1,4-4,5:100.000 habitantes⁽⁷⁾. Aparece a todas las edades, incluida de forma menos habitual la etapa pediátrica⁽⁵²⁾, aunque suele diagnosticarse después de la segunda década de la vida. Se afectan varias generaciones sucesivas, con predominio femenino (3:1) y los miembros de las familias implicadas presentan en ocasiones autoanticuerpos glandulares, con o sin afectación clínica de la enfermedad, hecho que obliga a plantear un protocolo de seguimiento. Combina insuficiencia suprarrenal obligada con diabetes tipo 1 y/o enfermedad tiroidea autoinmune.

Efectuando una suma de los casos de las series de Neufeld (1980; 224 pacientes)⁽⁴⁾, Papadopoulos (1990; 134 pacientes)⁽⁵⁴⁾ y Betterle (2002; 37 pacientes)⁽⁷⁾, pueden efectuarse las estimaciones de prevalencia de los diferentes trastornos asociados, entre los que, por definición, la *insuficiencia suprarrenal* está presente en todos los pacientes, con edad media de 36 años, pero con algunos casos iniciados en la etapa pediátrica. Los anticuerpos anticápsula suprarrenal (ACA) están presentes en el 89% de los casos, mientras que los anticuerpos anticitocromo P450 21-hidrosilasa se determinan como positivos en el 91%; es de imaginar que, realizados al diagnóstico, fueran positivos en el 100%.

Respecto a la *afectación tiroidea autoinmune*, cuando es un Graves, suele presentarse anterior en el tiempo a la insuficiencia suprarrenal, mientras que la edad media de presentación de hipotiroidismo es similar a la del Addison (combinación clínica más frecuente que la anterior).

La asociación con *diabetes tipo 1* en este tipo de síndrome poliglandular es inferior a la asociación con enfermedad tiroidea autoinmune. Puede detectarse como la forma latente del adulto o debutar de forma aguda, siendo la edad media de presentación inferior a los 28 años. La presencia de IAA, GADA, ICA e IA-2A es muy elevada.

Los componentes no básicos del SPA tipo 2 que coinciden con los del tipo 1 tienen en líneas generales una frecuencia inferior que en éste. Así el *hipogonadismo hipergonadotropo* es cuatro veces inferior en el tipo 2. Pero también el *vitiligo*, la *alopecia*, la *hepatitis crónica autoinmune*, la *gastritis atrófica* o la *anemia perniciosa* se combinan en menor grado. Es posible, no obstante, que la incidencia de anemia perniciosa/gastritis atrófica puedan estar infravaloradas en el SPA tipo II⁽⁵⁵⁾. Resulta fácil imaginar que algunos de los síntomas de los pacientes al respecto puedan atribuirse a las enfermedades ya diagnosticadas. En todo caso, el número de componentes del síndrome en los pacientes afectados de SPA 2 es muy inferior a los que totalizan los enfermos del SPA 1, mostrando que la susceptibilidad genética es completamente diferente⁽⁷⁾.

Se han publicado SPA tipo 2 asociando atrofia óptica y lipodistrofia⁽³⁹⁾, silla turca vacía y alteración hipofisaria correlativa, con leucosis linfoblástica⁽⁵⁶⁾, gastritis tipo A con microcarcinosis y glomerulonefritis crónica⁽⁵⁷⁾, neoplasia endocrina múltiple⁽³⁹⁾, parálisis nerviosa idiopática⁽⁵⁸⁾, pericarditis con taponamiento cardíaco⁽⁵⁹⁾ u ovario poliquístico⁽⁶⁰⁾, entre otras posibilidades.

Síndrome poliglandular autoinmune tipo 3

En la clasificación clásica de Neufeld, el SPA tipo 3 se definía como la asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune en general, con otra patología autoinmune, diferenciándose subtipos dependiendo de ésta. Insuficiencia suprarrenal e hipoparatiroidismo quedaban excluidos entre las posibilidades. Betterle propuso en 2001 una nueva clasificación que delimita de forma más adecuada la naturaleza de las distintas asociaciones con la patología tiroidea (Fig. 4)⁽⁷⁾. Muchos pacientes afectados de *enfermedad tiroidea autoinmune*, si se efectúa un *screening* amplio presentan, sin clínica asociada, anticuerpos positivos frente a distintas líneas celulares implicadas en los otros componentes del SPA tipo 3. Considerando que la enfermedad tiroidea autoinmune es el trastorno autoinmune más frecuente de la población general, podría efectuarse la hipótesis de que un número extenso de individuos sin clínica aparente tuviera un SPA tipo 3 incompleto. Es probable que en el futuro inmediato se delimiten distintas circunstancias clínicas y etiopatogénicas de este SPA pero, en todo caso, sería el más habitual.

Síndrome poliglandular autoinmune tipo 4

El SPA tipo 4 es una rara combinación de patologías endocrinas y no endocrinas, cuya única condición por el momento es no poder ser incluido dentro de los descritos previamente. Por ejemplo, *insuficiencia suprarrenal* con hipogonadismo, gastritis crónica, anemia perniciosa, celíaca, etc., o *diabetes tipo 1* con hipogonadismo, gastritis crónica, anemia perniciosa, vitiligo, alopecia, etc. Es evidente que las variadas secuencias temporales en la presentación de los componentes de los síndromes poliglandulares autoinmunes permiten considerar que algunos SPA tipo 4 terminan por pasar a ser definitivamente SPA tipo 3 (si se añade en el diagnóstico enfermedad tiroidea autoinmune) o SPA tipo 2 (si se diagnosticara insuficiencia suprarrenal).

Síndrome IPEX

La rara poliendocrinopatía de comienzo desde la etapa neonatal, asociada esencialmente con enteropatía, ambas autoinmunes, presenta un curso clínico diferente de un paciente a otro respecto a la severidad y combinación de los síntomas y componentes, incluso en la misma familia. Los niños afectados con un síndrome IPEX clásico –herencia ligada al X, alteración del gen FOXP3– presentan una *enteropatía severa* combinada con *diabetes tipo 1*, *eccema*, *alteraciones hematológicas* y, eventualmente, *otras endocrinopatías y patología renal*. En la mayoría de los pacientes el comienzo de la diabetes es anterior a la sintomatología gastrointestinal, sin embargo algunos autores describen casos que desarrollan la diabetes con posterioridad a los síntomas hematológicos o digestivos⁽⁹⁾. Conseguir un equilibrio adecuado de la enfermedad diabética es muy arduo, verosímelmente por la destrucción completa de los islotes pancreáticos y la inexistencia de producción residual de insulina⁽⁶¹⁾. Entre las restantes endocrinopatías posibles se destaca la afectación tiroidea autoinmune –hipotiroidismo e hipertiroidismo–, seguida del hipoparatiroidismo y siendo más excepcional la presencia de insuficiencia suprarrenal. El inicio de la diarrea, de naturaleza secretoria, desarrolla una enteropatía pierde proteínas con hipoalbuminemia. Se produce en torno a los 3 meses de edad, aunque se han descrito casos más tardíos. Se han descrito numerosas asociaciones hematológicas de carácter autoinmune: anemia hemolítica, neutropenia o trombocitopenia en un 50% de los casos. De la misma manera, en patología renal –30% de afectados– pueden existir formas diversas de glomerulonefritis, tubulopatías o síndrome nefrótico. La manifestación dérmica más común es el eccema, aunque está descrita la asociación de pénfigo nodular, dermatitis psoriasisiforme o alopecia. La publicación de sujetos afectados de enteropatía y manifestaciones dérmicas sin endocrinopatías asociadas y de otros pacientes con un curso de la enfermedad completa menos severo y de comienzo más tardío, determinará en un futuro próximo algunas modificaciones en la concepción de este SPA.

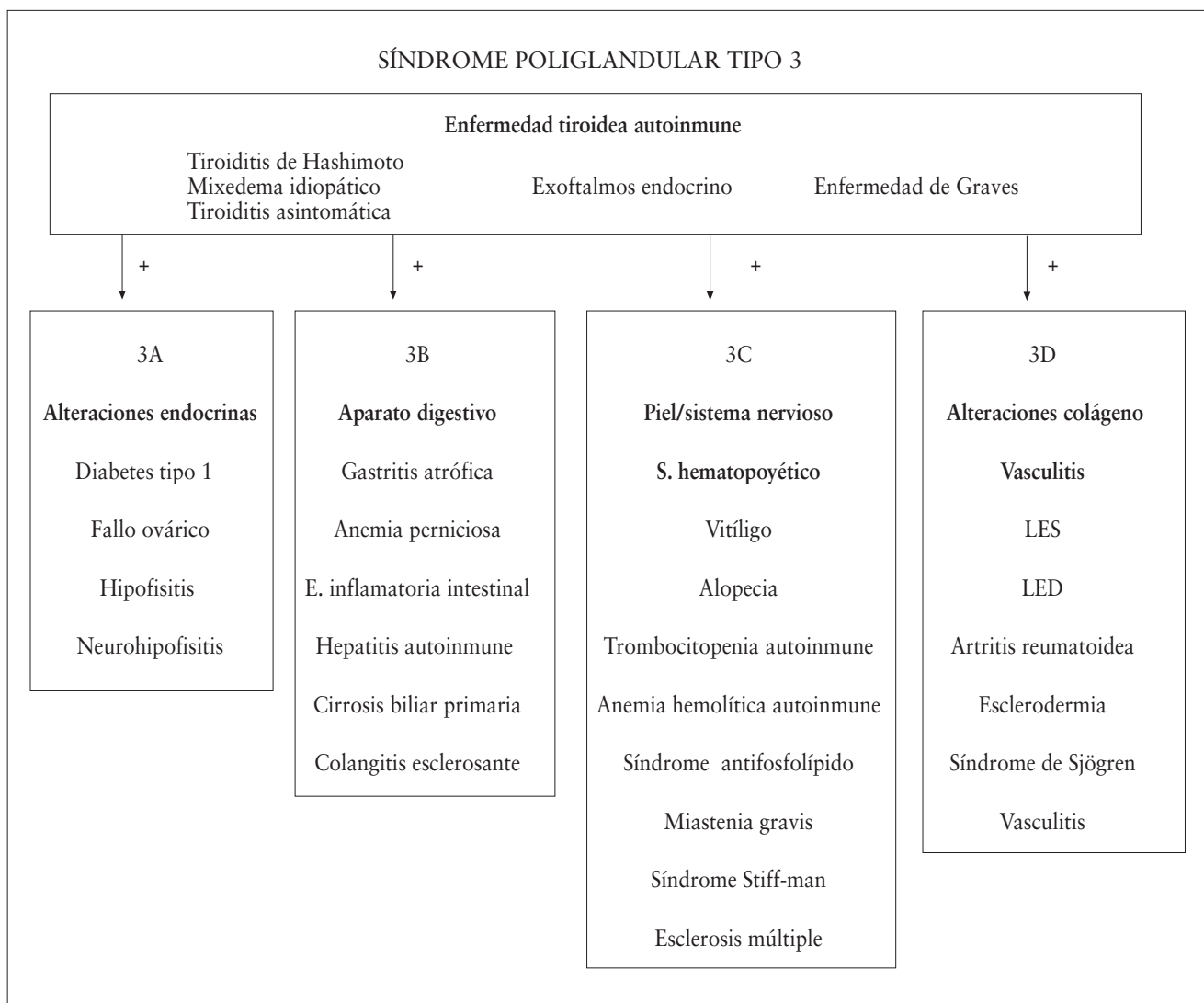


FIGURA 4. Síndrome poliglandular tipo 3: clasificación en subtipos en relación con el sistema afecto (según Betterle 2001, modificado de Neulfeld 1980).

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

El paciente afecto de un síndrome poliglandular autoinmune es un compendio de patología endocrina y otras manifestaciones asociadas que va a ir añadiendo diagnósticos a su historia, en muchos casos, a lo largo de toda una vida; el síndrome IPEX, con curso fatal en ocasiones en la primera infancia, se escaparía de esta disquisición general.

Si nos paramos a analizar la vertiente endocrinológica, debemos concluir que no existe ningún otro sistema en el organismo que, fracasando de forma tan dramática y completa, permita no obstante que la vida del individuo afecto prosiga. Los tratamientos hormonales substitutivos toman el relevo cada vez que es preciso, complicándose paulatinamente la calidad de vida. Por parte de las afecciones no endocrinas más frecuentes, suelen no tener gravedad; sólo en algunas circunstancias se convierten en la causa última de óbito, como es el caso del

fracaso hepático agudo, la hepatitis crónica activa o algunos carcinomas gástricos.

Tras las descripciones iniciales, en los últimos treinta años se han redefinido los tipos clínicos, hemos asistido a evoluciones suficientemente prolongadas para que los pacientes muestren las asociaciones varias, se han concretado anticuerpos específicos frente a las líneas celulares afectas y han podido aislarse genes específicos cuya alteración era la causa única de alguna de estas patologías, permitiendo avanzar de forma notable en el conocimiento de los mecanismos productores de las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, los intentos terapéuticos que frenen la cascada autoinmune de enfermedades sucesivas deben seguir avanzando, al paso que se perfile la posibilidad de diagnosticar los diversos componentes de los SPA antes de la fase de enfermedad. Dependiendo de los medios diagnósticos –y ajustándose a los criterios económicos

TABLA 4. Síndromes poliglandulares autoinmunes: autoanticuerpos^(7,53,62)

Patología	Anticuerpos frente a:
Endocrina	
Insuficiencia Suprarrenal	Citoplasma cápsula suprarrenal: ACA Citocromo P450 21-hidroxilasa: P450c21A Citocromo P450 17-hidroxilasa: P450c17A Citocromo P450 <i>side-chain cleavage</i> : P450sccA Citoplasma célula esteroide: SCA
Diabetes	Insulina: IAA Acido glutámico decarboxilasa: GADA Citoplasma células islote: ICA Tirosina fosfatasa insular: IA-2A
Enfermedad tiroidea autoinmune	Tiroglobulina: TGA Tiroperoxidasa: TPO Receptor tirotrópina: TRA (TSI)
Hipoparatiroidismo	Citoplasma célula paratiroidea: PTHA
Hipogonadismo	Citoplasma célula esteroidea: SCA 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa: 3-HSDA Citocromo P450 <i>side-chain cleavage</i> : P450sccA
No endocrina	
Celíaca	Reticulina, endomisio, transglutaminasa
Gastritis atrófica	Citoplasma célula parietal gástrica: GPCA
Anemia perniciosa	GPCA y anti-factor intrínseco
Malabsorción	Triptófano-hidroxilasa
Vitiligo	Tirosinasa Factores de transcripción (SOX9 y SOX10)
Hepatitis autoinmune	Liver/Kidney Microsoma: LKM1 P450-IA2 P450-2A6
Alopecia	Tirosín-hidroxilasa

adecuados en la relación gasto médico/beneficio— y del tipo de SPA pueden realizarse estudios de los diferentes autoanticuerpos que se encuentran reseñados en la tabla 4.

En el SPA tipo 1 es probable que no se detecten las manifestaciones menores: es preciso buscar el síndrome malabsorptivo, efectuar exploraciones otoscópicas, descartar candidiasis de localizaciones no habituales o controlar de cerca la función hepática⁽⁴⁰⁾. El tratamiento de elección para la candidiasis, el ketoconazol, logra remisiones parciales, pero podría facilitar un desarrollo más rápido de la insuficiencia suprarrenal⁽⁶³⁾. Hay que tener presente además que la eventual malabsorción puede originar problemas con la medicación sustitutiva, complicando el cálculo de las dosis.

El inicio del tratamiento del hipotiroidismo puede desencadenar una crisis addisoniana en un sujeto que combine am-

bas deficiencias, con esta última desconocida; por ello, hay que estudiar la función suprarrenal previamente. Y, en la otra cara de la moneda, al comenzar una terapia glucocorticoide, es posible que se tenga que rebajar la dosis empleada de un hipotiroidismo tratado con anterioridad. La disminución en las necesidades de insulina o hipoglucemias repetidas en una diabetes tipo 1 debe hacer sospechar entre otras causas la posible existencia de una insuficiencia suprarrenal no diagnosticada^(39,51). Existen casos de remisión —probablemente transitoria— de déficit ovárico o tiroideo tras iniciar el tratamiento sustitutivo de insuficiencia suprarrenal⁽³⁸⁾.

Para finalizar hay que tener en cuenta que el paciente afecto de un SPA, con independencia del curso de su enfermedad, tiene dificultades varias en distintas esferas de su vida: adolescencia problemática, laborales, de minusvalía física, de pareja, infertilidad... La serie finlandesa sobre SPA tipo 1⁽³⁵⁾, desgranada en publicaciones sucesivas al paso que iba incorporando a pacientes, ilustra muy bien estos hechos, que se pueden hacer extensivos a los otros tipos de SPA. Se han producido ya 26 fallecimientos sobre los 91 pacientes totales. Óbitos por causa desconocida, pero con sospecha de crisis suprarrenal aguda no tratada (4 casos); por causa desconocida con autopsia sin hallazgos (solos en casa: 7 casos); carcinoma escamoso oro/esofágico (4 casos, con edad superior a los 34 años) o hepatitis fulminante (3 casos), además de entre otras causas, accidentes, sepsis, embolismo, esclerosis lateral amiotrófica o intoxicación aguda por alcohol. Estos síndromes poliglandulares que se inician en líneas generales en la infancia o adolescencia, como resultado de un proceso autoinmune, pueden beneficiarse de nuestra atención médica y detección precoz.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt MB. Eine biglandulare eerkrankung (Nebeunieren und Schilddrüse) bei morbus addisonii. Verh Dtsch Ges Pat- hol 1926; 21: 212-20.
- Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M et al. Síndrome Poliglandular autoinmune. Revisión. An Med Inter 2007; 24: 445-52.
- Carpenter CCJ, Solomon N, Silverberg S et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): A review of the literature and report of 15 cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. Medicine 1964; 43: 153-80.
- Neufeld M, Maclaren NK, Bilzard RM. Autoimmune polyglandular syndromes. Pediatr Ann 1980; 9: 43-53.
- Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine 1981; 60: 355-62.
- Muir A, She JX. Advances in the genetic and immunology of autoimmune polyglandular syndrome II/III and their clinical applications. Ann Med Interne 1999; 150: 301-12.
- Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta Bio Medica 2003; 74: 9-33.

8. Powell BR, Buist NRM, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982; 100: 731-7.
9. Ruemmele FM, Moes N, Patey-Mariaud de Serre et al: Clinical and molecular aspects of autoimmune enteropathy and immune dysregulation, polyendocrinopathy autoimmune enteropathy X-linked syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 24: 742-8
10. Su MA, Stenerson M, Liu W et al. The role of X-linked FOXP3 in the autoimmune susceptibility of Turner Syndrome patients. *Clin Immunol* 2009; 131(1): 139-44.
11. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829-36.
12. Papadopoulus KI, Hallengren B. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 1990; 122: 472-8.
13. Blanco Quirós A. Fisiología y desarrollo de la inmunidad. En: Cruz M, Tratado de Pediatría, 10ª ed. Ergón (en prensa).
14. Lydyard P, Grossi C. Development of the immune system. En: Roitt, Brostoff, Male. *Immunology*. 5ª ed. Mosby 1998; págs. 156-70.
15. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Desarrollo de los linfocitos y reorganización y expresión de los genes de los receptores del antígeno. En, *Inmunología celular y molecular*, 6ª ed. Elsevier 2008; pag.153-87.
16. Aaltonen J, Bjorses P, Sandkujil L et al. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994; 8: 83-7.
17. Anderson MS. Update in endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3663-70.
18. Martínez López MM, González Casado I et al. Mutación del gen AIRE en el síndrome poliglandular tipo I. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 583-7.
19. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068-79.
20. Godfrey V, Wilkinson J, Russell L. X-linked lymphoreticular disease in the scurfy (sf) mutant mouse. *Am J Pathol* 1991; 138: 1379-87.
21. Costa-Carvalho BT, de Moraes-Pinto MI, de Almeida LC et al. A remarkable depletion of both naïve CD4+ and CD8+ with high proportion of memory T cells in an IPEX infant with a FOXP3 mutation in the forkhead domain. *Scand J Immunol* 2008; 68: 85-91.
22. Blanco A, Arranz E, Bernardo D, Garrote JA. From autoimmune enteropathy to the IPEX (Immune dysfunction, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) Syndrome. *Allergol et Immunopathol* 2009 (aceptado).
23. Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: Forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 744-50.
24. Wu Y, Borde M, Heissmeyer V et al. FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell* 2006; 126: 375-87.
25. Ono M, Yaguchi H, Ohkura N et al. Foxp3 controls regulatory T-cell function by interacting with AML1/Runx1. *Nature* 2007; 446: 685-9.
26. Lopes JE, Torgerson TR, Schubert LA et al. Analysis of FOXP3 reveals multiple domains required for its function as a transcriptional repressor. *J Immunol* 2006; 177: 3133-42.
27. Vliet HJJ van der, Nieuwenhuis EE. IPEX as a result of mutations in FOXP3. *Clin Dev Immunol* 2007; doi: 10.1155/2007/89017.
28. Stock P, DeKruyff RH, Umetsu DT. Inhibition of the allergic response by regulatory T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 12-6.
29. Hauet-Broere F, Unger WW, Garssen J et al. Functional CD25- and CD25 mucosal regulatory T cells are induced in gut-draining lymphoid tissue within 48 h after oral antigen application. *Eur J Immunol* 2003; 33: 2801-10.
30. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo M-G. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 227-35.
31. Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 2004; 126: 81-84
32. Ormandy LA, Hillemann T, Wedemeyer H et al. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 2457-64.
33. Owen CJ, C. E. Jennings CE, H. Imrie H et al. Mutational análisis of the FOXP 3 gene and evidence for genetic heterogeneity in the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy syndrome," *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 6034-9.
34. Söderbergh A, Myhre AG, Ekwall O et al. Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 557-62.
35. Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2843-50.
36. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J Med Gent* 1992; 29: 824-6.
37. Martínez Sopena MJ, Valbuena Crespo C, Gómez García S. Síndrome Poliglandular Autoimmune tipo I. En Ricardo Gracia eds. *Endocrinología Pediátrica y del adolescente*. 2ª ed. Madrid:Gráficas Letra S.A., 2005; 275: 2429-35.
38. Riley WJ: Autoimmune Polyglandular Syndromes. *Horm Res* 1992; 38 (suppl 2): 9-15.
39. Eisenbarth GS, Jackson Ra. The inmunoendocrinopathy syndromes. En Williams, *Textbook of Endocrinology*. Ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1992; 31: 1555-66.
40. Michele TM, Fleckenstein J, Sgrignoli AR et al. Chronic active hepatitis in the type I polyglandular autoimmune syndrome. *Postgrad Med J* 1994; 70: 128-31.
41. Pollak U, Bar-Server Z, Hoffer V et al. Asplenia and functional hyposplenism in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Eur J Pediatr* 2009; 168(2): 223-5.
42. Hayashida CY, Toledo SP, Barros MT et al. Síndrome poliglandular autoimmune do tipo I com hipoparatiroidismo, candidiase mucocutanea crónica e malabsorcao intestinal. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1990; 45: 24-8.

43. Kam T, Birmingham CL, Goldner EM. Polyglandular autoimmune syndrome and anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1994; 16: 101-3.
44. Baumert T, Kleber G, Schwarz J et al. Reversible hyperkinesias in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I. *Clin Investig* 1993; 71: 924-7.
45. Maung ZT, Norden J, Middleton PG et al. Pure red cell aplasia: further evidence of T cell clonal disorder. *Br J Haematol* 1994; 87: 189-92.
46. Fetissov SO, Bensing S, Mulder J et al. Autoantibodies in autoimmune polyglandular syndrome type I patients react with major brain neurotransmitter systems. *J Comp Neurol* 2009; 513 (1): 1-20.
47. Berger JR, Weaver A, Greenlee J et al. Neurologic consequences of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Neurolog* 2008; 70: 2248-51.
48. Pelletier-Morel L, Fabien N, Mouhoub Y et al. Hyperparathyroidism in a patient with autoimmune polyglandular syndrome. *Intern Med* 2008; 47 (21): 1911-5.
49. Valenzise M, Meloni A, Betterle C et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as a possible novel component of autoimmune poly-endocrino-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Eur J Pediatr* 2009; 168 (2): 237-40.
50. De Luca F, Valenzise M, Alaggio R et al. Sicilian family with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) and lethal lung disease in one of the affected brothers. *Eur J Pediatr* 2008; 167(11): 1283-8.
51. Winter WE, Maclaren N. Autoimmune Endocrinopathies. *En Pediatric Endocrinology*. Ed. Fima Lifshitz, New York; 1990; 839-61.
52. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R et al. Clinical manifestations and management of patients autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J of Inter Med* 2009; 265: 514-29.
53. Pons N, Tacons J. Síndrome poliglandular autoimmune tipo 2. En: Ricardo Gracia, eds. *Endocrinología Pediátrica y del adolescente*. 2ª ed. Madrid: Gráficas Letra S.A., 2005; 276: 2439-48.
54. Papadopoulos KI, Hallengren B. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 1990; 122: 472-8.
55. Weyermann D, Spinass G, Roth S et al. Das Kombinierte endocrine autoimmunsyndrom. Häufigkeit, manifestationsformen und klinische bedeutung. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1971-75.
56. De Rosa G, Della Casa S, Corsello SM et al. Autoimmune polyglandular síndrome, primary empty sella and acute lymphocytic leukaemia. *Clin Endocrinol Oxf* 1987; 27: 535-43.
57. Blumberg A, Stamm B, Wegmann W et al. Immune mediated type A gastritis and glomerulonephritis. *Am J, Kidney Dis* 1993; 21: 210-2.
58. Kayamori R, Orii K. Schmidt syndrome due to idiopathic accessory nerve paralysis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991; 31: 199-201.
59. Alkaabi JM, Chik CL, Lewanczuk RZ. Pericarditis with cardiac tamponade and addisonian crisis as the presenting features of autoimmune polyglandular syndrome type II: a case series. *Endocr Pract* 2008; 14 (4): 474-8.
60. Lee SH, Kim MR, Kim JH et al. A patient with combined polycystic ovary syndrome and autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (5): 252-6.
61. Levy-Lahad E, Wildin RS. Neonatal diabetes mellitus, enteropathy, thrombocytopenia and endocrinopathy: further evidence for an X-linked lethal syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 577-80.
62. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). *Jor of Inter Med* 265; 530-40.
63. Feuillan P, Poth M, Reilly W et al. Ketoconazol treatment of type I autoimmune polyglandular syndrome: effects on pituitary-adrenal axis. *J Pediatr* 1986; 109: 363-6.

Fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos de la pubertad precoz central y periférica

L. Soriano Guillén, J. Argente

1 Médico Adjunto Endocrinología Infantil. Profesor Asociado de Pediatría. Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. 2 Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

RESUMEN

La pubertad precoz se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños y puede ser de origen central o periférico. No existen datos claros de la incidencia y prevalencia de este trastorno pero claramente es más frecuente en el sexo femenino. No obstante, en los últimos años, se han planteado varias situaciones que han podido incrementar la frecuencia de este trastorno: epidemia de obesidad y fenómeno de inmigración/adopción.

La presencia de pubertad precoz central (PPC) obliga a descartar patología endocraneal concomitante, especialmente en el grupo de los niños. Por ello, es primordial la realización de una RM craneal a todo paciente afecto de PPC.

Aunque con las nuevas técnicas disponibles se ha conseguido mejorar la sensibilidad de la determinación de LH basal como marcador de PPC, a día de hoy, la prueba de oro sigue siendo el pico de LH tras test de estimulación con LHRH. Por otro lado, resulta de suma utilidad la realización de una ecografía pélvica para ayudar en el diagnóstico diferencial entre PPC y telarquia prematura aislada.

La utilización de los análogos de GnRH se ha mostrado tremendamente eficaz en el tratamiento de PPC, variando la forma de presentación y la vía de administración en las dos últimas décadas; sin embargo, a día de hoy, no existe ningún fármaco de eficacia similar a los análogos para el tratamiento de la pubertad precoz periférica.

Palabras clave: Pubertad precoz central; Pubertad precoz periférica.

Correspondencia: Leandro Soriano Guillén. Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Madrid
E-mail: leansor4@hotmail.com
Recibido: Julio 2009

REV ESP PEDIATR 2009;65(5):445-460

ABSTRACT

Precocious puberty is defined as the appearance of secondary sexual characteristics before 8 yr in girls and 9 yr in boys and may be from central or peripheral origin. There are no clear data related to the incidence and prevalence of this disorder but is clearly more common in females. However, in recent years, several situations have arisen that could increase the frequency of this disorder: epidemic of obesity and the phenomenon of immigration / adoption.

The presence of central precocious puberty (CPP) requires exclude concomitant endocraneal pathology, especially in the group of boys. Therefore, it is important the realization of a MRI to all patients with CPP.

Although with the new techniques the sensitivity of the determination of basal LH as a marker of CPP has been improved, to date, the test that remains the gold standard for the diagnosis of CPP is the LH peak after LHRH stimulation test. On the other hand, is extremely useful to conduct a pelvic ultrasound to help in the differential diagnosis between CPP and premature telarche.

The use of GnRH analogues has been effective in the treatment of CPP, varying the mode of presentation and route of administration in the last two decades. However, to date, there is no drug of similar efficacy for the treatment of peripheral precocious puberty.

Key words: Central precocious puberty; Peripheral precocious puberty.

DEFINICIÓN

La pubertad es un fenómeno biológico muy complicado, en el que van a influir factores genéticos, nutricionales, ambientales y socioeconómicos y, a través del cual, se obtiene la maduración sexual completa, se desarrollan los caracteres sexuales secundarios y se alcanza la talla adulta^(1,2). Así, este proceso se inicia por unos complejos cambios fisiológicos contro-

lados por una red de neuronas y células gliales hipotalámicas que producen aumento de los estímulos sinápticos y, paralelamente, disminución del tono inhibitorio que, como resultado final, producirá un aumento de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y, secundariamente, de hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). Finalmente, este incremento de gonadotropinas producirá una elevación de esteroides sexuales secundarios que condicionará la aparición progresiva de los caracteres sexuales secundarios^(3,4).

Se define *pubertad precoz* como el desarrollo puberal temprano, es decir, la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad por debajo del límite de normalidad. Ahora bien, ¿cuáles son los límites de esta normalidad?: tradicionalmente se consideraba como normal la aparición de caracteres sexuales secundarios entre los 8 y 13 años en niñas y, entre 9 y 14 años en niños^(5,6). Ésta es una definición puramente estadística que indica la edad a la cual aproximadamente el 95% de la población alcanza el estadio puberal Tanner II (aproximadamente $\pm 2,5$ desviaciones estándar respecto a la edad media). Sin embargo, esta definición se cuestionó en la última década⁽⁷⁾ tras la aparición de un estudio transversal americano que alarmó a la comunidad científica internacional⁽⁸⁾. No obstante, este estudio presentaba importantes errores metodológicos: a) la estimación del estadio puberal a través de la evaluación del grado de telarquia se realizó por inspección y no por palpación. De esta forma, este método fue incapaz de discernir entre los casos de verdadera pubertad precoz de los de adipomastia, fenómeno cada vez más prevalente dada la epidemia de sobrepeso-obesidad infanto-juvenil; b) asimismo, se interrogó por la aparición de la edad de la menarquia, mostrando una ligera tendencia secular con respecto a décadas anteriores, sin llegar al grado de diferencia mostrado por el grado de telarquia. Estos hechos justificaron una reunión de expertos para fijar como límites de pubertad precoz en Estados Unidos los 8 años en niñas y los 9 años en niños⁽⁹⁾. Por otro lado, en Europa no hemos sido ajenos a este debate y aunque se ha demostrado una ligera tendencia secular de la pubertad en las niñas, no ha sido lo suficientemente llamativa como para cambiar los criterios establecidos^(10,11).

Clásicamente se han definido dos subtipos de pubertad precoz en función de la activación de la liberación de gonadotropinas: a) *pubertad precoz central* (PPC) o gonadotropin-dependiente, en el que existe una activación precoz de la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas y, por ende, de FSH y LH; b) *pubertad precoz periférica* (PPP) o gonadotropin-independiente: producida por aumento de esteroides sexuales sin objetivar elevación de gonadotropinas. Por otra parte, de manera excepcional, se han descrito pacientes con *pubertad precoz mixta* (PPM): generalmente son niños/as con una PPP de largo tiempo de evolución que, al recibir terapia, frenan bruscamente la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales y, de esta forma, se activa el eje gonadotropo. En menor me-

da, puede observarse un fenómeno de *up-regulation* consistente en que la retroalimentación continua del eje gonadal producida por grandes cantidades de esteroides produce una activación hipotálamo-hipofisaria que conlleva un aumento en la secreción de las gonadotropinas y, por ende, una activación central de la pubertad^(12,13).

EPIDEMIOLOGÍA

A día de hoy, que conozcamos, existe un único trabajo que ha estudiado la incidencia-prevalencia de pubertad precoz⁽¹⁴⁾. Se trata de un estudio epidemiológico realizado en la población de Dinamarca. En este país, se dispone de un registro nacional en el que están identificados con un determinado número de referencia todos los individuos desde el nacimiento hasta su fallecimiento, de tal manera que cualquier evento sanitario queda recogido siguiendo los criterios diagnósticos ICD-10 (*international classification of diseases, tenth revision*). De esta forma, se incluyeron los diagnósticos (ambulatorios u hospitalarios) registrados como pubertad precoz desde 1993 a 2001 en niñas de 0 a 9 años y en niños de 0 a 10 años (se añadió un año sobre la definición clásica de pubertad precoz por el decalaje entre aparición de síntomas y diagnóstico definitivo). Así, este estudio muestra un total de 670 casos diagnosticados en el período de tiempo incluido, lo que equivale aproximadamente a 50-70 nuevos casos al año. Cabe reseñar que la prevalencia era 10 veces superior en niñas y se estima en torno al 0,2% para niñas y menos del 0,05% para niños. Por otra parte, la incidencia en niñas de 0 a 9 años oscilaba entre 0,5-8 casos por 10.000/año, mientras que en los niños de 0 a 10 años, entre < 1 a 2 por 10.000/año.

De entrada, sorprende el número tan elevado de casos diagnosticados (n = 670) durante 8 años en una población global de 5 millones de habitantes. Al analizar la metodología utilizada por *Tielman y colaboradores*⁽¹⁴⁾, se puede comprobar que el diagnóstico de pubertad precoz engloba varios trastornos: verdadera pubertad precoz central, adrenarquia prematura, telarquia prematura y pubertad adelantada. Con el objetivo de mejorar la calidad del trabajo, ellos mismos revisan aleatoriamente 100 casos seleccionados como pubertad precoz, de los cuales, 96 son diagnosticados adecuadamente: 45 son verdaderas PPC (relación niño/niña de 15 a 1), 37 casos fueron catalogados de adrenarquia y telarquia prematura, 14 de pubertades adelantadas. Por tanto, de este trabajo no se pueden extrapolar los resultados a otras poblaciones dado que la verdadera incidencia de pubertad precoz no se ha evaluado correctamente (faltan criterios bioquímicos) y, además, se han incluido “variantes de la normalidad” como adrenarquia prematura y telarquia prematura que, a su vez, presentan notables diferencias geográficas.

Desde 2005 hasta ahora no han aparecido nuevos estudios epidemiológicos que analicen la prevalencia global de pubertad precoz; sin embargo, la comunidad científica de países occidentales tiene la intuición, que no evidencia, de que existe un

aumento en el número de casos de pubertad precoz en la última década. Esta situación, pendiente de confirmar por estudios epidemiológicos como el que se ha iniciado en nuestro país (www.seep.es/pubere), puede estar motivada por varios hechos:

- *Epidemia de obesidad*: es evidente que en las últimas 2 décadas ha existido un aumento de la prevalencia de obesidad y, paralelamente, se ha objetivado una relación inversa entre el índice de masa corporal y la edad a la que se comienza la pubertad. Este fenómeno, que relaciona el estado nutricional con el tiempo de pubertad, puede estar mediado por leptina, péptido secretado en el tejido adiposo y que tienen un papel permisivo en el inicio de la pubertad, probablemente estimulando la secreción de gonadotropinas a través del aumento de la síntesis de kisleptina^(15,16).
- *Fenómeno de inmigración/adopción*: en la última década, diversos estudios clínicos han mostrado que, entre los niños inmigrantes y adoptados, existe mayor riesgo de desarrollar pubertad precoz (entre 10 a 80 veces más) que en la población autóctona occidental; sin embargo, el mecanismo íntimo que pueda explicar esta asociación está por aclarar, aunque se especula con la participación de factores raciales y ambientales. Entre estos últimos, cobra cada vez más importancia como hipótesis causal el fenómeno de *sobrenutrición* que sufren la mayoría de estos niños en sus primeros años de estancia en países occidentales^(17,18). Además, se ha visto que el riesgo de desarrollar pubertad precoz aumenta en niños adoptados de mayor edad, lo que confirma que el fenómeno de crecimiento recuperador es mejor tolerado en menores de 2 años, al ser más fisiológico, mientras que en niños mayores puede producir distintos cambios hormonales que contribuyan al desarrollo de pubertad precoz⁽¹⁸⁾.

- *Influencia de factores ambientales*: los disruptores endocrinológicos ambientales, primordialmente, los que presentan acción estrogénica, han cobrado especial importancia en los últimos años como posibles factores reguladores de la aparición de la pubertad. No obstante, a día de hoy, no existe una relación directa causa-efecto entre estas sustancias y el diagnóstico de pubertad precoz⁽¹⁹⁾.

ETIOPATOGENIA

Pubertad precoz central

La causa más frecuente de pubertad precoz es la activación temprana de la pulsatilidad de hormona liberadora de gonadotropinas, es decir, la PPC. En la mayoría de ocasiones la etiología de la PPC es desconocida (idiopática), aunque es obligado descartar patología endocraneal (Tabla 1).

Genética

Sabemos que la prevalencia de PPC es más elevada en algunas razas y que se han descrito algunos casos familiares. En este sentido, *de Vries y colaboradores*⁽²⁰⁾ estudiaron los casos familiares de PPC entre todos los diagnosticados de causa idiopática entre 1997 y 2000. Sobre un total de 156, 43 eran casos familiares (27,5%), mostrando un cociente de segregación que oscilaba entre 0,38 y 0,58 en función del grado de penetrancia asumido, sugiriendo un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, especialmente en varones.

De esta forma, era necesario investigar distintos genes involucrados en la regulación de la secreción de GnRH y de gonadotropinas y cuyas mutaciones inactivantes en homocigosis eran responsables de hipogonadismo hipogonadotropo: receptor de GnRH y GPR54 (receptor de kisleptina). Pese a ello, a día de hoy, sólo se ha descrito una mutación activante en he-

TABLA 1. Clasificación etiológica de la pubertad precoz

PPC	PPP	PP mixta
<ul style="list-style-type: none"> • Genética: mutación GPR54 • Idiopática • Secundaria: <ul style="list-style-type: none"> - Hamartoma hipotalámico - Tumores: gliomas, ependimomas, astrocitomas, tumor pineal - Malformaciones SNC (quistes, hidrocefalia) - Post-infección - Post-traumática - Post-radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Niño <ul style="list-style-type: none"> Congénita <ul style="list-style-type: none"> - Mutación gen LHR (testotoxicosis) - Hiperplasia suprarrenal congénita - Mutación gen DAX Adquirida <ul style="list-style-type: none"> - Tumor testicular/adrenal - Tumores productores de b-HCG - Esteroides sexuales exógenos • Niña <ul style="list-style-type: none"> Congénita <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de McCune-Albright (muy raro en niños) Adquirida <ul style="list-style-type: none"> - Quiste ovárico - Tumor ovárico/suprarrenal - Esteroides sexuales exógenos • Niño/niña <ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidismo primario (excepcional) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores productores de esteroides sexuales, diagnosticados tardíamente • Hiperplasia suprarrenal congénita de larga evolución, no tratada o inadecuadamente tratada • Testotoxicosis no tratada o tratada con inhibidores de la aromataasa • Síndrome de Mc-Cune-Albright (con o sin tratamiento; la mayoría acaban presentando una activación central de la pubertad)

terocigosis del gen GPR54 como responsable de PPC en un solo paciente⁽²¹⁾ y, además, este único caso descrito plantea una serie de reflexiones importantes: a) se trata de una paciente adoptada, por lo tanto se desconocen los antecedentes familiares; b) el pico de LH tras realización del test de LHRH no es diagnóstico de PPC; c) la paciente presenta telarquía prematura estable desde el nacimiento, hallazgo relativamente frecuente entre niñas prepuberales.

Patología endocraneal

La presencia de PPC obliga a descartar patología endocraneal, aunque existen diferencias notables entre niños y niñas. Así, en el sexo masculino, la prevalencia de patología endocraneal oscila entre un 46% hasta un 90%, mientras que en el sexo femenino la frecuencia varía entre un 8 a un 30%, dependiendo de las series⁽²²⁻²⁶⁾. Estas diferencias existentes entre las distintas series pueden ser debidas a diferencias entre los criterios clínicos y bioquímicos de selección de pacientes, así como, a la influencia de factores geográficos y raciales. No obstante, queda plasmada la elevada prevalencia de patología orgánica entre los varones afectados de PPC.

Dada la menor prevalencia de patología craneal asociada a PPC entre las niñas, se ha tratado de validar un algoritmo de decisión en función de la edad (niñas < 6 años) y los niveles de estradiol (por encima del percentil 45) para seleccionar niñas a las que se les debe realizar RM craneal y disminuir 1/3 de RM innecesarias, logrando con este árbol de decisión diagnóstica una sensibilidad del 100% y una especificidad del 39%⁽²⁴⁾. No obstante, esta idea no se ha generalizado, ya que en otras series se ha comprobado un número no desdeñable de casos de niñas con patología endocraneal por encima de los 6 años y porque la sensibilidad de la determinación de estradiol es muy baja, con enormes diferencias intra e interesayo^(25,27). Por tanto, a día de hoy, es obligado realizar una prueba de imagen a todo paciente afecto de PPC, independientemente del sexo.

El mecanismo íntimo por el cual un insulto endocraneal produce una activación precoz de la pubertad se desconoce, aunque se especula que, por un lado, pueda existir un factor mecánico que altere la inhibición de las neuronas liberadoras de GnRH y, por otro, en función del tipo de lesión puede predominar uno u otro tipo celular capaz de secretar sustancias que activen la secreción de gonadotropinas^(28,29). En este sentido, el hamartoma hipotalámico, malformación congénita no neoplásica compuesta por tejido hipotalámico heterotópico ha sido un modelo de estudio para intentar aclarar la posible asociación entre lesión endocraneal y PPC (80% de hamartomas presentan PPC), surgiendo varias teorías: a) dentro del hamartoma existen neuronas capaces de secretar GnRH; b) en el interior de esta malformación puede encontrarse neuronas productoras de TGF α que, a su vez, pudieran contribuir al inicio de la pubertad; c) esta lesión altera la vía de inhibición de las neuronas liberadoras de GnRH. Por otra parte, sabemos que la posición y forma del hamartoma puede condicionar su ex-

presividad clínica; así, el parahipotalámico y de forma pedunculada se asocia con mayor frecuencia a pubertad precoz, mientras que los hamartomas de localización intrahipotalámica y mayores de 10 mm tienen mayor riesgo de desarrollar patología epiléptica y, más típicamente, las crisis gelásticas (risa incontrolable)⁽²⁹⁾.

Pubertad precoz periférica

Mucho más infrecuente que la PPC, puede ser congénita o adquirida (Tabla 1).

Genética

La forma congénita más frecuente de PPP es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSR) en el varón, ya que produce un exceso de andrógenos y, secundariamente, aparición de caracteres sexuales masculinos de manera precoz. En este trabajo centraremos en otras formas congénitas de pubertad precoz, dado que la HSR presenta 5 formas clínicas, no es el objetivo primordial de esta revisión y ha sido ampliamente revisada⁽³⁰⁾.

Síndrome de McCune-Albright: caracterizado por la tríada clásica de PPP, manchas café con leche y displasia fibrosa ósea. Afecta fundamentalmente a niñas y es excepcional en niños. Este cuadro clínico es debido a una mutación somática activante de la subunidad α de la proteína G (20q13.2), fundamental en la señalización intracelular de células endocrinas y de otros tejidos. En la mayoría de ocasiones se trata de una *mutación sin sentido* ocasionada por una sustitución de una arginina en posición 201 por una histidina o cisteína⁽³¹⁾. Esta mutación en forma de mosaico aparece en distintos tejidos y hace que la expresividad clínica sea muy heterogénea y, por tanto, en ocasiones, no es fácil encontrar la tríada clásica ni descubrir la mutación en sangre periférica, lo que puede complicar el diagnóstico⁽³²⁾. De manera infrecuente pueden desarrollar otros trastornos endocrinos como Cushing, hipertiroidismo, acromegalia, hiperplasia adrenal autónoma y osteomalacia hipofosfatémica. La evolución natural de esta entidad es muy variable, alternando períodos asintomáticos con otros de frecuentes sangrados vaginales. Así, en los episodios de sangrado vaginal abundante será necesario descartar la presencia de quistes ováricos de gran tamaño que puedan producir torsión ovárica. Por otra parte, estas niñas presentan un mal pronóstico de talla ya que desarrollan una aceleración progresiva del crecimiento con una fusión precoz de las epífisis. Finalmente, la displasia fibrosa puede condicionar la calidad de vida de estos pacientes, sobre todo si es dolorosa y asocia fracturas patológicas^(13,32).

Testotoxicosis o pubertad precoz familiar limitada a varones: trastorno producido por una elevación de los niveles de testosterona de forma autónoma que condicionan la aparición de caracteres sexuales secundarios en los varones afectados entre 1 a 4 años de vida con incremento de la velocidad de crecimiento y aceleración de la maduración ósea⁽³³⁾. Esta pertur-

bación precoz de la síntesis de testosterona es producida por una mutación activante del receptor de LH que se hereda de forma dominante, aunque pueden existir mutaciones *de novo*, afectando únicamente a varones⁽³⁴⁾. De esta forma, la testotoxicosis puede producir trastornos psicológicos en el niño afecto derivados de la activación muy precoz de la pubertad, así como un cierre prematuro epifisario. Por otro lado, estos pacientes pertenecen al grupo de PPP pero, a diferencia del resto de entidades causantes de PPP en el varón, en este caso existe aumento de tamaño testicular bilateral, lo que puede hacer sospechar una PPC. No obstante, la ausencia de elevación de LH tras test de estimulación junto a los antecedentes familiares, nos harán sospechar este cuadro clínico^(33,35).

Hipoplasia suprarrenal congénita por mutación del gen DAX-1 (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenita, critical region on X chromosome): los niños afectados de esta mutación presentan insuficiencia suprarrenal por una alteración del desarrollo de esta glándula y, típicamente, en la etapa adulta desarrollan hipogonadismo hipogonadotropo. Sin embargo, hay casos descritos de PPP en la primera infancia mediados, muy probablemente, por el efecto que ejercen los niveles tan elevados de ACTH existentes sobre la célula de Leydig, estimulando la síntesis de testosterona. Por tanto, las mutaciones del gen DAX-1 tienen un efecto dual sobre el desarrollo puberal: PPP en la infancia e hipogonadismo en la etapa adulta⁽³⁶⁾.

Adquirida

La PPP adquirida es secundaria al aumento de esteroides sexuales exógenos o endógenos. Aunque es infrecuente, se han descrito sujetos que han presentado caracteres sexuales secundarios de forma precoz tras la ingesta de anticonceptivos orales o esteroides anabolizantes, así como tras el contacto a través de la piel con preparados que contienen estrógenos o testosterona⁽¹³⁾.

De causa endógena, en los sujetos varones, hay que descartar tumores secretores de andrógenos originados en el testículo (tumores de células de Leydig) y en la glándula adrenal. Por otro lado, en las niñas con signos de PPP habrá que descartar tumores secretores de estrógenos localizados en ovario o en glándula adrenal, sin olvidar la posible presencia de quistes ováricos funcionales benignos como causa de hiperestrogenismo^(13,37-39).

Los tumores germinales productores de gonadotropina coriónica humana (HCG) son capaces de producir PPP en los varones ya que la HCG tiene un efecto similar a la hormona luteinizante sobre el testículo, estimulando la síntesis de testosterona. Estos tumores se localizan fundamentalmente en hígado, cerebro, mediastino y gónadas. Por el contrario, en las niñas, estos tumores no son causantes de pubertad precoz porque la presencia aislada de LH, sin un aumento concomitante de FSH, es insuficiente para desarrollar clínica de este tipo^(13,37-39).

Como causa excepcional de pubertad precoz se ha descrito el hipotiroidismo primario de larga evolución, que en las niñas

se manifiesta por aumento del botón mamario acompañado de galactorrea y, en los niños, se caracteriza por el aumento del tamaño testicular. En cualquier caso, predominarán los síntomas de hipotiroidismo de tórpida evolución. La causa concreta por la que un reducido número de pacientes con hipotiroidismo desarrolla pubertad precoz se desconoce, aunque se especula que la elevación de la subunidad α de TSH actúe como FSH y favorezca el aumento de tamaño testicular y, por otro lado, que el hipotiroidismo crónico estimule la secreción de TRH que, a su vez, favorece la síntesis de prolactina de manera exacerbada, causando telarquia precoz y galactorrea. Afortunadamente, todos estos síntomas pueden resolverse al iniciar terapia con levotiroxina⁽⁴⁰⁾.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Anamnesis

Inicialmente, debemos interrogar acerca de la cronicidad en la aparición de los diferentes caracteres sexuales. Asimismo, orienta al diagnóstico observar la existencia o no de aceleración de crecimiento en las gráficas de talla para edad y sexo. Por otro lado, habrá que preguntar sobre la existencia de síntomas de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos, disminución de la agudeza visual), así como la posibilidad de haber ingerido fármacos que contengan esteroides sexuales.

Continuando con la anamnesis, es muy importante demandar información a los padres acerca de su talla (cálculo de talla diana) y de su desarrollo puberal, incluyendo también abuelos, tíos y hermanos del caso índice. Finalmente, interrogaremos acerca de antecedentes personales sobre patología del sistema nervioso central (malformaciones, infecciones, traumatismos, tumores, antecedente de radiación)⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Examen físico

Ante cualquier paciente que acude a la consulta por sospecha de pubertad precoz será importante recoger las siguientes variables^(12,13,37-39,41):

- Peso, talla, velocidad de crecimiento, índice de masa corporal.
- Tensión arterial, frecuencia cardíaca.
- Acné, vello corporal, estrías.
- Presencia de bocio.
- Palpación abdominal (tumor suprarrenal, hepático).
- Estadio puberal de Tanner (Fig. 1).
- Palpar testículos para descartar asimetría testicular.
- Fondo de ojo.
- Manchas café con leche (Fig. 2).
- Examen neurológico completo con el fin de descartar algún tipo de focalidad neurológica.

Pruebas complementarias

Ante un paciente con sospecha de pubertad precoz, tras haber llevado a término una adecuada anamnesis y, en función de la exploración física realizada, dispondremos de una serie de pruebas complementarias que pueden ser de utilidad para



FIGURA 1. Niño de 5 años que presenta estadio puberal Tanner III debido a una PPC de origen orgánico.



FIGURA 2. Típicas manchas café con leche en una niña de 8 años afecta de síndrome de McCune-Albright.

el diagnóstico diferencial de pubertad precoz. Así, la determinación de gonadotropinas basales y tras estímulo con LHRH (100 µg x kg iv), son las herramientas primordiales para el diagnóstico diferencial entre PPC y PPP^(12,37-39,41). No obstante, re-

cientemente, al tradicional método de radioinmunoanálisis para cuantificar gonadotropinas se han unido otros nuevos, como la inmunofluorometría y la quimioluminiscencia, que obligan a disponer de valores de normalidad para cada uno de ellos⁽⁴¹⁾.

El test de LHRH (*luforan*), a día de hoy, sigue siendo la “prueba de oro” para el diagnóstico de PPC, aunque plantea el problema del punto de corte del pico de LH a partir del cual considerar que existe una activación central de la pubertad precoz. Así, distintos trabajos han mostrado unos umbrales de pico de LH para considerar PPC que oscilan entre 3,3 y 15 UI/l⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Esta variabilidad entre los distintos estudios puede estar mediada por factores raciales, diferencias en el tamaño muestral, así como por el método utilizado. En este sentido, al bajar el punto de corte, aumentamos la sensibilidad y disminuimos la especificidad. Por ello, el consenso internacional admite como punto de corte unos valores que se sitúen entre 5 y 8 UI/l, según el método utilizado y para niños por encima de 2 años; sin embargo, en niños menores de 2 años, debemos aumentar dicho punto de corte a 10 UI/l por la activación transitoria del eje gonadal en esa época de la vida^(12,39).

De no poder obtener LHRH, puede sustituirse por un test con acetato de leuprolidea (análogo de GnRH). Así, se administrará acetato de leuprolidea de forma subcutánea a la dosis de 20 µg/kg (máximo: 500 µg), realizando una extracción sanguínea para LH a las 2 horas de su administración. De esta forma, un pico de LH superior a 9,7 UI/l es sugerente de activación central de la pubertad⁽⁴⁶⁾.

En los últimos años, en parte gracias al avance en las técnicas que cuantifican las gonadotropinas basales (ensayos de tercera generación), ha surgido el debate de la utilidad de LH basal como método de cribado de PPC. Estos métodos novedosos disponen de mayor sensibilidad para la detección de valores muy bajos, siendo capaces de diferenciar cambios tan sutiles como 0,1 UI/l. Sin embargo, se ha comprobado que sigue siendo muy difícil diferenciar a niños prepuberales de los que presentan activación de la pubertad, especialmente estadios iniciales (Tanner II), por la existencia de gran solapamiento entre los datos hormonales obtenidos. Por tanto, se trata de una prueba con poca sensibilidad (72% frente a 92% del test de LHRH) y elevada especificidad, ya que valores muy altos (por ejemplo, > 1 UI/l) sugieren activación central de la pubertad, pero valores inferiores se solapan con los obtenidos en niños/as sin PPC. Además, esos datos deben interpretarse todavía con más cautela en menores de dos años, donde puede existir una elevación fisiológica de gonadotropinas^(12,44,45).

Un estudio reciente⁽⁴⁷⁾ que ha utilizado dos ensayos de tercera generación para la cuantificación de gonadotropinas ha mostrado que en más del 90% de situaciones la determinación de LH basal es capaz de diferenciar a una paciente prepuberal de una que tenga pubertad precoz. Así, los autores de este trabajo proponen un punto de corte de LH de 1 UI/l para el diagnóstico de PPC, mientras que valores inferiores pre-

cisan la realización de un test de estimulación para la confirmación del diagnóstico. No obstante, hay que ser cuidadosos con la interpretación de estos resultados dado el escaso tamaño muestral (n = 51, 21 con PPC y 34 sin PPC) y por la utilización de un protocolo de test de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas escasamente utilizado en países europeos.

Por otra parte, en la actualidad, la mayoría de autores no consideran de utilidad en el diagnóstico diferencial de PPC la determinación basal ni tras estímulo de FSH ni el cociente LH/FSH^(44,45,47).

Aparte del estudio de gonadotropinas basales y tras estímulo, existen otras determinaciones sanguíneas que servirán de complemento en el diagnóstico diferencial de pubertad precoz:

Testosterona: los niveles de testosterona son de utilidad para el diagnóstico de pubertad precoz en el niño. Así, valores por encima de 0,5 ng/ml se consideran en rango puberal^(12, 13,41).

17- β -estradiol: hormona de escasa sensibilidad, ya que valores normales no descartan una pubertad precoz; sin embargo, se encuentra muy elevada en tumores ováricos y suprarrenales productores de estrógenos, así como en quistes ováricos asociados aislados o asociados a síndrome de McCune-Albright^(12,13,32).

DHEA-S, androstendiona ($\Delta 4$) y 17-OH-progesterona: útiles en el niño con sospecha de pubertad precoz. Valores anormalmente elevados sugieren patología suprarrenal. Si encontramos cifras de DHEA-S por encima de 700 μ g/dl en un niño en edad prepuberal, es altamente sugerente de tumor suprarrenal. Por otro lado, estas hormonas también se determinarán en aquellas niñas en las que la aparición de vello púbico y/o axilar haya sido muy anterior a la de botón mamario, junto con aceleración del crecimiento y de la edad ósea (ha podido ser una hiperplasia suprarrenal no tratada, que secundariamente ha producido una activación central de la pubertad)^(13,30,41).

β -HCG (fracción β de gonadotropina coriónica humana): de utilidad como marcador tumoral en casos de pubertad precoz periférica con tamaño testicular menor de 4 ml en el que no se encuentra alteración testicular ni adrenal (cuando se trata de tumores germinales extragonadales: hígado, mediastino, cerebro). Los tumores germinales testiculares productores de β -HCG producen asimetría testicular (a veces tamaño testicular > 4 ml)^(37,39,41).

T4 libre y TSH: para descartar hipotiroidismo primario, causa excepcional de pubertad precoz⁽⁴⁰⁾.

Finalmente, disponemos de una serie de pruebas de imagen de enorme utilidad para el diagnóstico diferencial de las distintas formas de pubertad precoz:

Cálculo de la edad ósea mediante radiografía de mano-muñeca izquierda: en los casos de pubertad precoz hay paralelamente aceleración de la edad ósea, en comparación con las variantes de la normalidad^(12,41).

Ecografía testicular: se realizará siempre que haya sospecha de pubertad precoz en el varón que presenta asimetría testicular. Asimismo, en situaciones de sospecha de pubertad precoz con elevación de testosterona y volumen testicular inferior a 4 ml^(13,37-39,41).

Ecografía abdominal: de utilidad para valorar el área suprarrenal, tanto en sospecha de tumores virilizantes en el varón (tamaño testicular menor de 4 ml), como en niñas con sospecha de pubertad precoz periférica por un tumor productor de estrógenos. Asimismo, se realizará cuando haya indicios de tumor hepático productor de β -HCG^(13,37-39).

Ecografía pélvica: se realizará en todos los casos de pubertad precoz. Por un lado, descartaremos patología causante de PPP (tumores ováricos, quistes ováricos)^(13,41) y, por otro, valoraremos signos de impregnación estrogénica. Así, en los últimos años, se ha constatado la existencia de cambios en las dimensiones de útero y ovario desde la infancia a la adolescencia. De esta forma, se ha investigado la utilidad de la ecografía pélvica como método para diferenciar entre niñas con pubertad precoz y niñas con telarquia prematura aislada. Para ello, se han utilizado diferentes variables con distintos puntos de corte para el diagnóstico de pubertad precoz, obteniendo gran variabilidad de resultados en lo que se refiere a sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica debido a varios motivos: diferentes criterios de selección y diagnóstico, tamaños muestrales dispares y distinta metodología utilizada⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. No obstante, a día de hoy, parece existir cierto consenso en cuanto a las variables de mayor utilidad en el diagnóstico de pubertad precoz: tamaño y volumen uterino, relación fundus/cérvis, tamaño y volumen ovárico. Ahora bien, todavía no hay unanimidad en cuanto a la variable y el punto de corte de la misma (*cut-off*) que ofrezca mayores ventajas diagnósticas sobre el resto (Tabla 2)⁽⁵¹⁻⁵²⁾. Quizás si hubiera que elegir uno de ellos, nos parece muy interesante el trabajo realizado por *Badouraki* y colaboradores⁽⁵²⁾ en el que muestra que un tamaño uterino superior a 3,1 cm en niñas menores de 6 años y mayor de 3,8 cm en niñas de 6 a 8 años es el parámetro más útil en el diagnóstico diferencial entre niñas con pubertad precoz y niñas con telarquia prematura aislada. Además, este estudio refleja mayor frecuencia de quistes ováricos entre las niñas con pubertad precoz.

Ecografía mamaria: de utilidad en el diagnóstico diferencial entre adipomastia y verdadera telarquia. Esta situación se nos puede plantear en niñas obesas, en las que suele existir cierto adelanto en la edad ósea y por palpación es muy difícil distinguir entre verdadero botón mamario y adipomastia⁽⁵³⁾.

RM craneal: de obligada realización en todos los casos de PPC, tanto en niños como en niñas para descartar organicidad. También la realizaremos en casos de PPP en el niño por sospecha de tumor productor de β -HCG extragonadal no hepático (Fig. 3)^(25,27).

Serie ósea: para excluir la presencia de displasia fibrosa asociada al síndrome de McCune-Albright^(13,32).

TABLA 2. Sensibilidad y especificidad de varios parámetros ecográficos utilizados en el diagnóstico diferencial entre telarquia prematura aislada y pubertad precoz

Referencia	Parámetro	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Badouraki et al * n = 73 (50 PPC y 23 telarquias prematuras)	De 0 a 6 años			
	Tamaño uterino	3,185 cm	85,7	91,7
	Volumen uterino	2,985 cm ³	85,7	75
	Volumen ovárico	1,6025 cm ³	85,7	75
	Fundus/cuerpo	1,05	71,4	66,7
	De 6 a 8 años			
	Tamaño uterino	3,83 cm	82,4	90,9
	Volumen uterino	3,35 cm ³	88,2	72,7
de Vries et al** n = 103 (81 PP y 22 telarquias prematuras)	De 0 a 8 años			
	Diámetro transversal uterino	1,5 cm	67,9	100
	Presencia línea endometrial		57,3	100
	Fundus	0,8 cm	82,5	76,4
	Tamaño uterino	3,4 cm	80,2	57,8
	Volumen uterino	2 ml	88,8	89,4
	Circunferencia ovárica	4,5 cm	66,6	85,7

(*) Adaptado de referencia bibliográfica 52. (**) Adaptado de referencia bibliográfica 51.

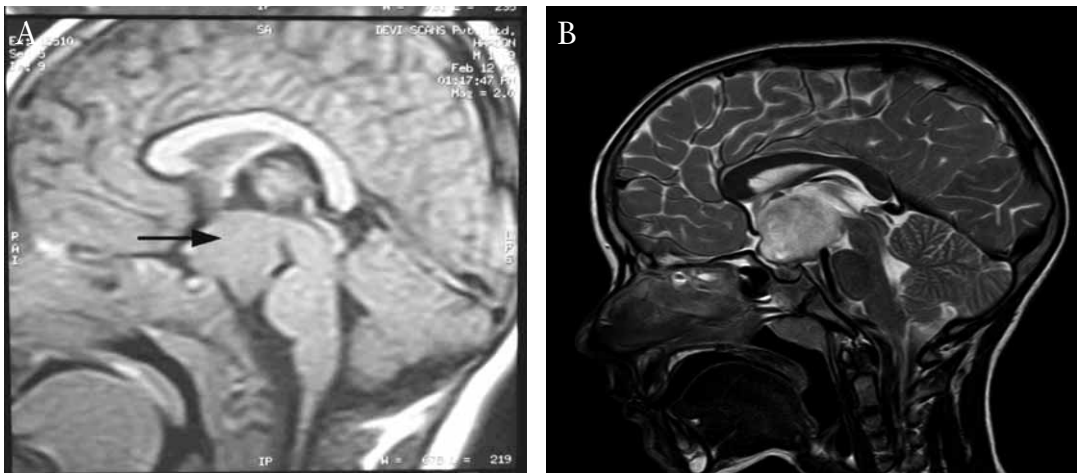


FIGURA 3. a) Hamartoma hipotalámico causante de PPC en niño de 2 años; b) Astrocitoma pilocítico responsable de PPC en un niño de 5 años.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen algunas variantes de la normalidad que plantean dudas diagnósticas con la verdadera pubertad precoz:

Adrenarquia prematura: es la aparición de vello púbico y/o axilar, junto con aumento del olor corporal antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños. Es un fenómeno independiente de la pubertad, en el que se produce una maduración temprana de la zona reticularis de la glándula suprarrenal que conlleva un aumento de la secreción de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S). En la actualidad se desconoce el mecanismo íntimo que produce esta maduración temprana de la glándula adrenal, pero estudios epidemiológicos han mostrado mayor prevalencia en razas mediterráneas, así como en

niños con antecedentes de prematuridad y/o retraso del crecimiento intrauterino. Por otro lado, claramente es más frecuente en niñas. La adrenarquia prematura es un diagnóstico de exclusión, existiendo dos entidades con semiología clínica parecida que debemos descartar: hiperplasia suprarrenal congénita (HSR), de presentación tardía, y tumor virilizante suprarrenal u ovárico. Aunque algunos autores consideran que si no existe aceleración de la velocidad de crecimiento y la edad ósea coincide con la edad cronológica, no es necesario solicitar estudios adicionales, pueden quedarse sin diagnosticar tumores suprarrenales incipientes o formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita paucisintomáticas (no hay aceleración del crecimiento ni de la edad ósea). Por tanto, se debe plantear un

estudio que incluya andrógenos basales (DHEA-S, androstendiona, testosterona, 17-hidroxiprogesterona), test ACTH (250 µg) para cortisol y 17-hidroxiprogesterona, cálculo de la edad ósea y una ecografía abdominal (en el caso de las niñas, abdómino-pélvica). Finalmente, no es preciso tratar a estos pacientes, aunque es recomendable realizar seguimientos periódicos ya que, en la adolescencia, hay mayor incidencia de sobrepeso, irregularidades menstruales e hirsutismo, que pueden precisar un tratamiento específico^(54,55).

Telarquia prematura aislada: desarrollo mamario uni o bilateral antes de los 8 años sin evidencia de otros signos de pubertad precoz (aceleración del crecimiento, edad ósea incrementada, aparición de vello púbico y/o axilar, aumento del olor corporal, cambios del humor). Es una entidad relativamente frecuente, con una incidencia de hasta 21,2 casos por 100.000/año. En la mayoría de ocasiones (hasta un 60%) aparece antes de los 2 años y, tiende a la regresión espontánea (entre 6 meses a 6 años). El otro pico de presentación es entre los 5 y 7 años y, es en estas situaciones donde se han descrito telarquias exageradas y hasta un 14% de pacientes que progresan a un cuadro de pubertad precoz central. A día de hoy la etiología de este trastorno es desconocida, aunque se barajan varias hipótesis: a) activación transitoria parcial del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal con aumento de FSH; b) fallo de la involución folicular con o sin formación ovárica quística; c) sensibilidad excesiva del tejido mamario a la misma cantidad de estrógenos; d) contaminantes ambientales o productos alimentarios con actividad estrogénica. Habitualmente, la telarquia prematura es un proceso autolimitado que tiende a la regresión espontánea y que en general no precisa de estudios complementarios; sin embargo, algunos autores consideran oportuno realizar una edad ósea a niñas menores de dos años (radiografía de tobillo izquierdo y/o radiografía de mano-muñeca izquierda) para ver el grado de impregnación estrogénica. Si la edad ósea es acorde a la cronológica, se recomienda seguimiento periódico cada 3-6 meses. Si en estas revisiones aparecen signos de alarma, es cuando se valorará la realización de *un test de hormona liberadora de hormona luteinizante* y una *ecografía pélvica* con el fin de descartar una pubertad precoz. Por otro lado, en niñas en las que haya aparecido el botón mamario por encima de los 2 años y éste no haya desaparecido, aunque no exista aceleración de la edad ósea ni de la velocidad de crecimiento, es aconsejable solicitar un *test de LHRH* y una *ecografía pélvica* para descartar una pubertad precoz incipiente, ya que en este grupo de edad existe más probabilidad de evolucionar a este tipo de patología. Gracias a la experiencia clínica de muchos años, hoy sabemos que no es preciso tratar a estas pacientes, aunque es recomendable realizar seguimientos periódicos hasta la desaparición del botón mamario^(56,57).

Menarquia prematura aislada: proceso de sangrado vaginal periódico en niñas de edades comprendidas entre 1 y 9 años, sin acompañarse de otros signos de desarrollo sexual secundario. De etiología desconocida, aunque se especula con las mis-

mas teorías que en el caso de la telarquia prematura^(56,57). Salvo el sangrado vaginal cíclico, no existe ningún otro signo clínico relevante. Al igual que los procesos anteriormente citados, la menarquia prematura aislada es un diagnóstico de exclusión. Por tanto, deberemos plantearnos el diagnóstico diferencial con otras entidades nosológicas que cursan con sangrado periódico: síndrome de McCune-Albright, procesos tumorales vaginales o uterinos, enfermedad inflamatoria pélvica, cuerpo extraño en vagina, exposición a estrógenos exógenos. En esta situación será de utilidad la realización de una *ecografía pélvica* para descartar los procesos anteriormente citados. Incluso, ante la sospecha de cuerpo extraño no visible por ecografía será necesaria la realización de una exploración ginecológica completa bajo anestesia general. Efectuado el diagnóstico de menarquia prematura aislada, no debe plantearse ningún tratamiento específico⁽⁴¹⁾.

TRATAMIENTO

Pubertad precoz central

Para los casos de PPC secundarios a una lesión central (tumor, malformación, etc.), el tratamiento causal no tendrá efecto alguno sobre el curso del desarrollo puberal. Además, la lesión orgánica más frecuentemente asociada a PPC, el hamartoma hipotalámico, es de muy difícil acceso y, por tanto, en la mayoría de las ocasiones no se realiza tratamiento quirúrgico y, únicamente, trataremos de frenar la pubertad con tratamiento médico⁽⁵⁸⁾.

La terapia médica utilizada para frenar la activación central de la pubertad son los análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (análogos de GnRH). Estos fármacos producen una estimulación continua de las células gonadotropas hipofisarias, que conlleva a una desensibilización de las mismas (*down-regulation*) y, por ende, a una disminución en la secreción de hormona luteinizante y, en menor medida, de hormona foliculoestimulante⁽⁵⁹⁾. De esta manera, desde el inicio de su utilización a principios de los años 80^(60,61) hasta el momento actual, se han mostrado eficaces en frenar la pubertad, variando a lo largo del tiempo la forma de presentación, así como la vía y el intervalo de administración (Tabla 3)⁽⁵⁸⁾.

A día de hoy, los objetivos primordiales del tratamiento con análogos de GnRH en pacientes con PPC son dos: evitar la aparición de alteraciones psicológicas asociadas a un desarrollo precoz temprano y mejorar el pronóstico de talla final en este tipo de pacientes⁽⁵⁸⁾. No obstante, carecemos de datos referentes al impacto psicológico de niñas con PPC que no han recibido tratamiento con análogos de GnRH frente a las que sí lo han recibido. En este sentido, no está nada claro que los posibles trastornos del comportamiento asociados a un adelanto puberal en la población general⁽⁶²⁾ puedan extrapolarse a las pacientes con PPC. Pese a ello, sí parece clara la necesidad de frenar la pubertad en pacientes con retraso cognitivo importante, dado el riesgo existente de empeorar notablemente el comportamiento de estos niños⁽⁵⁸⁾.

TABLA 3. Características de los diferentes análogos de hormona liberadora de gonadotropinas

	Actuación rápida	Forma <i>depot</i> mensual	Forma <i>depot</i> trimestral	Implante para 12 meses
Frecuencia administración	2-4 veces/día (intranasal) 1 vez/día (subcutánea)	Cada 28 días	Cada 90 días	Una vez al año
Pico de concentraciones séricas	10-45 minutos	4 horas	4-8 horas	1 mes
Inicio de acción	2-4 semanas	1 mes	1 mes	1 mes
Ventajas	Rapidez de acción	Dosis y eficacia muy estudiadas	Menos inyecciones y mayor cumplimiento	No necesita inyecciones
Desventajas	Múltiples inyecciones diarias que complican el cumplimiento	Inyección dolorosa Problemas de cumplimiento	Inyección muy dolorosa	Requiere un procedimiento quirúrgico para la instalación y retirada del dispositivo
Tipos y dosis	Nafarelina nasal (800 µg/12 horas) Buserelina nasal (40 µg /kg/día) Buserelina sc (1200-1800 µg/día) Leuprolidea sc (50 µg/kg/día) Deslorelina sc (4-8 µg/kg/día) Histrelina sc (8-10 µg/kg/día) Triptorelina sc (20-40 µg/kg/día)	Goserelina im 3,6 mg Leuprolidea im 3,75 mg Triptorelina im 3-3,75 mg	Leuprolidea im 11,25 mg Triptorelina im 11,25 mg	Histrelina en implante anual de 50 mg

Adaptado de referencia bibliográfica 58

Lo que sí se ha demostrado con el tiempo es el efecto beneficioso de esta terapia sobre el pronóstico de talla de niños con PPC. A pesar de no existir ensayos clínicos aleatorizados, la existencia de diferentes series históricas de pacientes sin tratamiento, donde la talla final de varones oscilaba entre 151 y 156 cm y en niñas entre 150 y 154 cm⁽⁶³⁾, nos ha permitido comparar esos resultados con los obtenidos en distintos estudios: la talla final en pacientes afectados de PPC. Así, la talla media alcanzada en aproximadamente 400 niñas (datos recogidos de varios estudios descriptivos) tratadas hasta una edad media de 11 años con análogos de GnRH fue de 160 cm⁽⁶³⁾. Por otra parte, en 26 niños tratados hasta una edad cronológica media de 12 años, la talla final media alcanzada fue de 172,9 cm⁽⁶⁴⁾. Por tanto, parece claro el efecto beneficioso de los análogos de GnRH sobre la talla final; sin embargo, se ha demostrado que este beneficio es mayor en niñas menores de 6 años (ganancia media de 9 a 10 cm sobre predicción de talla antes del tratamiento) frente al grupo de 6 a 8 años (ganancia media de 4 a 5 cm). Este hecho no es extrapolable a los varones, ya que existen pocos datos de talla adulta para poder sacar conclusiones⁽⁵⁸⁾.

Existe controversia en lo referente al tiempo que se debe mantener el tratamiento médico. Para ello, tendremos en cuenta que, cuando se suspenda el tratamiento, el niño/a tenga una edad adecuada para desarrollar la pubertad y en la que el pronóstico de talla no sea peor que al principio del tratamiento⁽⁵⁸⁾. En este sentido, Carel y colaboradores⁽⁶⁵⁾ mostraron que el 66%

de la variabilidad de la talla adulta en niñas tratadas con análogos estaba influida por tres factores: edad ósea antes del tratamiento, talla al final del tratamiento y ganancia de talla después de interrumpir la terapia. Estos datos indican la importancia del crecimiento residual tras suspender el tratamiento y, por ello, no habrá que mantenerlo en exceso. Por tanto, aunque no existe unanimidad al respecto, parece razonable no continuar con el tratamiento más allá de los 11 años de edad cronológica en las niñas y 12 en los niños.

Con el objetivo de mejorar la talla final en pacientes con PPC, se ha especulado con que la adición de otros fármacos (oxandrolona y hormona de crecimiento) mejoraría el resultado final. No obstante, teniendo en cuenta el riesgo-beneficio y los costes económicos derivados de la asociación de estos fármacos, a día de hoy, no existe indicación formal de tratamiento concomitante con estos fármacos en este tipo de patología⁽⁵⁸⁾.

Los efectos secundarios asociados al tratamiento con análogos son escasos e incluyen: reacciones locales (eritema, infección, abscesos), reacciones urticariales (hay casos descritos de anafilaxia), sangrado vaginal en el primer mes de tratamiento, síntomas menopáusicos (calor, rubor, cambios del humor)⁽⁵⁸⁾. Asimismo, una preocupación extendida entre la comunidad científica es la posible ganancia ponderal asociada al uso de triptorelina. Sobre este particular, existen datos discrepantes en la literatura médica. La mayoría de los trabajos reflejan un mayor índice de masa corporal (IMC) en las pacientes con

PPC al diagnóstico con respecto a la población normal; sin embargo, en el curso del tratamiento con análogos de GnRH, algunos autores no observan cambios del IMC^(66,67), mientras que otras investigaciones han objetivado aumento del IMC en el curso de dicha terapia^(25,68,69). Por el contrario, en nuestro conocimiento, existe un trabajo en la literatura que muestra un descenso del IMC durante el tratamiento con triptorelina⁽⁷⁰⁾. Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha publicado un estudio retrospectivo en el que se muestra un aumento considerable del IMC en niñas afectas de PPC durante el tratamiento con triptorelina y dicho efecto se mantiene un año después. Además, antes de iniciada la terapia con análogos, un 10% de las niñas presentaban un IMC superior a 2 SDS para la edad y sexo. Dicho porcentaje se incrementa a un 18% tras tres años de tratamiento y se mantiene en un 20% un año después de haber interrumpido el uso de triptorelina⁽²⁵⁾. Estas discrepancias existentes entre los diferentes estudios pueden deberse a varios factores: la mayoría son estudios retrospectivos, grupos heterogéneos (se incluyen pubertades centrales orgánicas e idiopáticas), distintos modelos estadísticos para interpretar dichos resultados, disparidad en la duración del estudio. De lo anterior se deduce que es necesario desarrollar un estudio prospectivo en el que se evalúen con rigor los posibles cambios de IMC y de la composición corporal durante la terapia con análogos de GnRH.

Por otra parte, se temía que la terapia con análogos de GnRH pudiera acarrear la presencia de osteoporosis al disminuir la síntesis de esteroides sexuales, factores primordiales para la adquisición del pico de masa ósea. A día de hoy, se ha podido comprobar que durante el tratamiento aparece una osteoporosis transitoria, que es reversible, de tal forma que la adquisición final del pico de masa ósea no se ve afectada^(66,71). Asimismo, los datos de los que disponemos en la actualidad muestran que la función reproductiva está conservada tanto en hombres como en mujeres⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. En el caso de las mujeres, el tiempo medio en aparecer la regla tras la retirada de los análogos oscila entre 2 a 61 meses, sin objetivar diferencias con respecto a la población normal en cuanto al porcentaje de ciclos ováricos regulares⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾. Finalmente, existen datos dispares en cuanto a la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico tras la retirada del tratamiento con análogos de la hormona de crecimiento. En una revisión muy reciente se recogían los datos de varios estudios previos mostrando una frecuencia que oscilaba entre 0 y un 12%, similar a la población general⁽⁵⁸⁾. Sin embargo, un grupo italiano⁽⁷⁸⁾ ha encontrado una prevalencia de hasta un 30%, aunque hay que reseñar que el tamaño muestral de este trabajo es muy reducido (46 niñas con antecedente de PPC idiopática tratadas con análogos) para poder extraer conclusiones.

Pubertad precoz periférica

En estas situaciones trataremos de resolver el problema etiológico causante de la PP (quistes, tumores, esteroides exó-

genos). Mención especial, tendrá el tratamiento del síndrome de McCune-Albright y de la testotoxicosis.

Síndrome de McCune-Albright: al igual que en la PPC los objetivos del tratamiento en este tipo de pacientes serán evitar trastornos psicológicos derivados de un adelanto puberal y conseguir un buen pronóstico de talla final; sin embargo, a diferencia del tratamiento exitoso con análogos de GnRH en la PPC, a día de hoy, no existe ningún tratamiento *gold standard* que haya alcanzado dichos objetivos en este tipo de pacientes. A esta circunstancia tenemos que añadir la inexistencia de ensayos clínicos aleatorizados en este grupo de pacientes ya que sólo disponemos de estudios piloto, sin grupo control, con un número reducido de pacientes. Por tanto, *a priori*, los resultados derivados de estos trabajos hay que analizarlos con mucha cautela⁽⁷⁹⁾.

Para el tratamiento de esta entidad se han utilizado dos grupos terapéuticos: inhibidores de la aromataza e inhibidores del receptor de estrógenos (Tabla 4). Así, a mediados de los años 80 aparecieron datos prometedores en 5 niñas tratadas con un inhibidor de aromataza de primera generación, la testolactona⁽⁸⁰⁾; sin embargo, el seguimiento a largo plazo de este mismo grupo de pacientes mostró que los sangrados vaginales no se detenían y persistía la recurrencia de quistes ováricos, con el riesgo de torsión que esto supone. Además, el cumplimiento terapéutico no era el adecuado debido a la ingente cantidad de pastillas diarias que debían tomar⁽⁸¹⁾. Con posterioridad, se diseñó un nuevo estudio piloto en 16 pacientes con fadrozol (inhibidor de segunda generación) obteniendo, de igual forma que con testolactona, unos resultados desalentadores. Si a esto sumamos un efecto inhibitor dosis-dependiente de la síntesis de cortisol y aldosterona, entenderemos por qué se abandonó el uso de este fármaco en estas pacientes⁽⁸²⁾. Finalmente, aparecieron los inhibidores de tercera generación: letrozol y anastrozol. Así, un estudio de 9 pacientes con síndrome de McCune-Albright tratadas con letrozol durante 12 a 36 meses ha mostrado una desaceleración de la velocidad de crecimiento, disminución de la edad ósea, así como una reducción en el número de sangrados vaginales. Por el contrario, durante el estudio se objetivó aumento del tamaño ovárico e incremento de la formación de quistes ováricos, con un caso descrito de ruptura de un quiste tras dos años de tratamiento⁽⁸³⁾. Teniendo en cuenta estas últimas observaciones, habrá que esperar nuevos datos en mayor número de pacientes con un período de estudio más prolongado. Desafortunadamente, se ha publicado recientemente la ineficacia de anastrozol para el tratamiento de la PPP⁽⁸⁴⁾.

El otro fármaco utilizado en el tratamiento médico de estas pacientes ha sido el tamoxifeno, un inhibidor del receptor de estrógenos. Los datos preliminares, tras un año de tratamiento, de un estudio piloto con tamoxifeno publicado en 2003⁽⁸⁵⁾ parecían alentadores, a pesar de haber objetivado aumento de tamaño uterino y ovárico durante el período de estudio. No obstante, llama la atención que desde entonces no hayan surgido nuevos datos.

TABLA 4. Fármacos utilizados en el tratamiento de la pubertad precoz periférica

Fármaco	Trastorno	Año publicación (referencia bibliográfica)	Diseño/tamaño muestral	Duración	Eficacia estudio	Efectos secundarios
Testolactona (40 mg/kg/día)	McCune-Albright	1993 (81)	Estudio piloto 12 niñas	3 años	Dudosa Frecuente activación central de la pubertad Incumplimiento terapéutico frecuente	Dolor abdominal, cefalea, diarrea, hipertransaminasemia
Fadrozol (240-480 µg/kg/día)	McCune-Albright	2003 (82)	Estudio piloto 16 niñas	2-3 años	Ineficaz Frecuente activación central de la pubertad	Dolor abdominal e inhibición de la síntesis de cortisol y aldosterona
Tamoxifeno (20 mg/día)	McCune-Albright	2003 (85)	Estudio piloto 28 niñas	1 año	Disminución significativa de sangrado vaginal y desaceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea	Aumento de tamaño uterino y ovárico durante el tratamiento
Letrozol (1,5-2 mg/m ² /día)	McCune-Albright	2007 (83)	Estudio piloto 9 niñas	1-3 años	Disminución significativa de sangrado vaginal y desaceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea	Aumento de tamaño ovárico Incremento de quistes ováricos Una niña presentó rotura de quiste ovárico tras 2 años de tratamiento

Como hemos podido comprobar, la eficacia terapéutica es limitada y, en muchas ocasiones, es necesario asociar análogos de GnRH al presentar secundariamente una activación central de la pubertad (PP mixta)^(12,13).

Por otra parte, no existe un consenso firme en cuanto a la actitud terapéutica ante la presencia de quistes ováricos en estas pacientes. En este sentido, parece que la tendencia actual ante la presencia de un quiste en una niña o adolescente es considerar la realización de punción-aspiración del mismo, mediante laparoscopia, cuando supere un volumen de 20 ml (3,2 cm de diámetro) y, muy especialmente, cuando supere 75 ml (5,2 cm de diámetro), dado el enorme riesgo de torsión ovárica existente⁽⁸⁶⁾. Estas consideraciones podrían ser perfectamente aplicables a niñas afectas de síndrome de McCune-Albright, donde el riesgo de torsión es todavía mayor.

Testotoxicosis: al igual que en el caso anterior, carecemos de ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado la eficacia real de las distintas opciones terapéuticas utilizadas. Además, los datos de los que disponemos pertenecen a pequeños grupos y no todos ellos disponen de datos sobre talla adulta (Tabla 4). En esta situación, debemos actuar sobre el exceso de andrógenos existente, inhibiendo su síntesis o bloqueando su acción. De esta forma, tradicionalmente se han planteado dos formas de tratamiento: a) inhibición de la síntesis de testosterona mediante la utilización de ketoconazol; b) bloquear el

receptor de andrógenos (espirinolactona o acetato de ciproterona) e inhibir la síntesis de estrógenos (el exceso de testosterona es aromatizado a estrógenos), que son los esteroides sexuales que actúan directamente sobre las epífisis y producen un cierre prematuro de las mismas (testolactona o anastrozol)^(35,87-90). A día de hoy, disponemos de datos de talla adulta en cinco pacientes tratados con ketoconazol. En este grupo de niños afectados de testotoxicosis la talla final media fue de 173 cm (talla diana: 175 cm), el tratamiento fue bien tolerado y ninguno de los niños incluidos presentó una activación central precoz de la pubertad⁽³⁵⁾. Por el contrario, no disponemos de datos de talla adulta del tratamiento que combina testolactona y espirinolactona. Únicamente aparecieron datos preliminares a los 6 años de seguimiento, objetivando desaceleración de la velocidad de crecimiento y del adelanto puberal; sin embargo, todos los pacientes desarrollaron PPC y precisaron añadir al tratamiento análogos de GnRH⁽⁸⁷⁾. Por otra parte, este régimen de tratamiento presenta el inconveniente de que la monitorización del tratamiento se realiza mediante parámetros clínicos (velocidad de crecimiento, maduración ósea y estadio puberal) ya que no hay cambios en los niveles de testosterona.

También se ha utilizado un bloqueante del receptor de andrógenos (ciproterona) como única terapia de testotoxicosis, siendo bien tolerado, aunque con modestos resultados en cuanto a talla final y con activación central de la pubertad de forma

TABLA 4 (continuación). Fármacos utilizados en el tratamiento de la pubertad precoz periférica

Fármaco	Trastorno	Año publicación (referencia bibliográfica)	Diseño/tamaño muestral	Duración	Eficacia estudio	Efectos secundarios
Anastrozol (1 mg/día)	McCune-Albright	2008 (84)	Estudio piloto 1 año 28 niñas		Ineficaz	Bien tolerado
Espironolactona (5,7 mg/kg/día) + Testolactona (40 mg/kg/día)	Testotoxicosis	1999 (87)	Estudio descriptivo 10 niños	6 años	No hay datos sobre talla adulta Desaceleración de la velocidad de crecimiento Estabilización de la edad ósea 100% presentan activación central de la pubertad	Testolactona: dolor abdominal, cefalea, diarrea, hipertransaminasemia Espironolactona: cefalea, hiperkaliemia, molestias intestinales, cefalea
Ketoconazol (15-20 mg/kg/día)	Testotoxicosis	2005 (35)	Estudio descriptivo 5 niños	5-9 años	Talla adulta acorde con talla genética	Hipertransaminasemia transitoria en un paciente
Anastrozol (1 mg/día) + Ciproterona (70 mg/m ² /día)	Testotoxicosis	2008 (89)	Estudio descriptivo 2 niños	4 años	No hay datos de talla adulta Reducción significativa de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea	No descritos
Ketoconazol (10 mg/kg/día)	Testotoxicosis	2008 (90)	Estudio descriptivo 5 niños	5 a 8 años	Dudosa eficacia: menos de un 50% alcanzan talla adulta acorde con talla genética 40% presentan activación central de la pubertad	No descritos
Ciproterona (70 mg/m ² /día)	Testotoxicosis	2008 (90)	Estudio descriptivo	5 a 8 años	Dudosa eficacia: menos de un 50% alcanzan talla adulta acorde con talla genética 40% presentan activación central de la pubertad	No descritos

precoz en un 40% de los pacientes. En este mismo trabajo, aparecen datos de talla adulta en niños tratados con ketoconazol, siendo la eficacia similar a la ciproterona y con el mismo porcentaje de casos de PPC secundaria⁽⁹⁰⁾. Esta modesta eficacia de testolactona puede ser debida a que la dosis utilizada ha sido notablemente inferior a la empleada en estudios previos⁽³⁵⁾.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Continuar las líneas de investigación emprendidas con el objeto de identificar nuevos genes implicados en la PPC familiar.

Fomentar estudios epidemiológicos prospectivos que determinen la incidencia y prevalencia real tanto de PPC como de PPP.

Implantar bases de datos nacionales e internacionales con el fin de conocer la frecuencia real de patología tumoral en

niños/as afectos/as de PPC y, de esta manera, plantear algoritmos diagnósticos.

Crear protocolos de seguimiento clínico estrecho a niños/as adoptados/as e inmigrantes desde su llegada a nuestro país hasta que el desarrollo puberal se haya completado.

Unificar criterios clínicos y biológicos entre los distintos países para el diagnóstico de PPC y PPP.

Emprender estudios multicéntricos, con gran número de pacientes y controles, que permitan conocer la utilidad real de gonadotropinas basales en el diagnóstico de PPC.

Valorar la eficacia y tolerabilidad del implante anual de histrelina en pacientes con PPC.

Seguir con la búsqueda de fármacos eficaces en el tratamiento de la PPP y, especialmente, en el síndrome de McCune-Albright.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cartault A, Edouard T, Pienkowski C, Tauber M. Normal puberty. *Rev Prat* 2008; 58: 1311-6.
2. 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; 668-93.
3. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 2: 2-14.
4. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach?. *Endocrinology* 2006; 147: 1166-74.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1869; 44: 291-303.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-24.
7. 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: 505-12.
8. Kaplowitz PB, Oberfield SE. 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: 936-41.
9. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernausk SD, et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000; 106: 622-3.
10. Mul D, Fredriks AM, Van Buuren S, Oostkijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in the Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res* 2001; 50: 479-86.
11. Soriano Guillén L, Blanco Rodríguez M, Cortés Martín M, Martínez Martín C. Secular trend of menarcheal age in spanish adolescents. *Med Clín* 2008; 131: 355-6.
12. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.
13. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res* 2009; 71 (Supl 1): 64-7.
14. Teilmann G, Carsten BP, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiological study based on national registries. *Pediatrics* 2005; 116: 1323-8.
15. Kaplowitz PB. Link between fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121: S208-17.
16. Castellano JM, Roa J, Luque RM, Diéguez C, Aguilar E, Pinilla L, et al. KiSS-1/kisspeptins and the metabolic control of reproduction: physiologic roles and putative pathophysiological implications. *Peptides* 2009; 30: 139-45.
17. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Rep* 2001; 16: 1020-6.
18. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006; 118: 391-9.
19. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121: S167-71.
20. De Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Philip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1794-800.
21. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trabach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-Activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 709-15.
22. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Rep Update* 2001; 7: 292-302.
23. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res* 2002; 58: 1-7.
24. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, Cassio A, Mul D, Cisternino M, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of european evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr* 2003; 143: 445-50.
25. Martín Díaz MJ, Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Argente J. El tratamiento con triptorelina en las niñas con pubertad precoz central provoca incremento del índice de masa corporal. *An Pediatr* 2006; 65: 428-33.
26. Martín Díaz MJ, Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Argente J. La pubertad precoz central en niños está asociada a una elevada prevalencia de patología orgánica. *An Pediatr* 2006; 65: 434-8.
27. Stanhope R. Gonadotropin-dependent precocious puberty and occult intracranial tumors: which girls should have neuro-imaging?. *J Pediatr* 2003; 143: 426-7.
28. Rivarola MA, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. *Acta Paediatr* 2001; 90: 751-6.
29. Jung H, Neumaier-Probst E, Hauffa BP, Partsch CJ, Dammann O. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4590-5.
30. Soriano-Guillén L, Velázquez de Cuellar Paracchi M. Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Pediatr Integral* 2007; 11: 601-10.
31. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-95.
32. Zacharin M. The spectrum of McCune Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4: 412-8.
33. Rosenthal SM, Grumbach MM, Kaplan SL. Gonadotropin-independent familial sexual precocity with premature Leydig and germinal cell maturation (familial testotoxicosis): effects of a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist and medroxyprogesterone acetate therapy in four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 571-9.
34. Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merendino Jr JJ, Minegishi T, Cutler Jr GB. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993; 365: 652-4.

35. Soriano-Guillén L, Lahlou N, Ghauvet G, Roger M, Chaussain JL, Carel JC. Adult height after ketoconazole treatment in patients with familial male-limited precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 147-51.
36. Domenice S, Latronico AC, Brito VN, Arnhold IJ, Kok F, Mendonca BB. Adrenocorticotropin-dependent precocious puberty of testicular origin in a boy with X-linked adrenal hypoplasia congenita due to a novel mutation in the DAX1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4068-71.
37. Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. En: Brook CH, Clayton P, Brown R (editors). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th edition, Oxford: Blackwell publishing, 2005. P. 183-211.
38. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. En: Lifshitz F (editor). *Pediatric Endocrinology (Volume 2)*. 5th edition, New York: Informa Healthcare, 2007, p. 273-305.
39. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. En: Sperling MA (editor). *Pediatric Endocrinology*. 3rd edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008, p. 530-610.
40. Anasti J, Flack MR, Froelich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 276-9.
41. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52: 18-31.
42. Neeley EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995; 127: 40-6.
43. Carvallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotropin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 641-6.
44. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MBF, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3539-44.
45. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1424-9.
46. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4388-42.
47. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone levels to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics* 2009; 123: 1059-63.
48. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 182-6.
49. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1138-45.
50. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Moretto M, Di Domenico K, Becker E Jr, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1237-46.
51. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Philip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 891-8.
52. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 819-27.
53. Calcaterra V, Sampaolo P, Klersy C, Larizza D, Alfei A, Brizzi V, et al. Utility of breast ultrasonography in the diagnosis work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 85-91.
54. Ibañez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease?. *Endocr Rev* 2000; 21: 671-96.
55. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche-physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 288-96.
56. Diamantopoulos S, Bao Y. Gynecomastia and premature thelarche: a guide for practitioners. *Pediatr Rev* 2007; 28: 57-68.
57. Codner E, Roman R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Ped Endocrinol Rev* 2008; 5: 760-5.
58. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: 752-62.
59. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in paediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 723-37.
60. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting lhrh agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 370-2.
61. Laron Z, Kauli R, Zeev ZB, Comaru-Schally AM, Schally AV. D-TRP5-analogue of luteinizing hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. *Lancet* 1981; 2: 955-6.
62. Kaltiana-Heino R, Marttunen M, Rantanen P, Rimpelä M. Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. *Soc Sci Med* 2003; 57: 1055-64.
63. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update* 2004; 10: 135-47.
64. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostkijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res* 2002; 58: 1-7.
65. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelina slow-release for central precocious puberty: importance for statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1973-8.
66. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, Muinck Keizer-Scharama S. Longitudinal follow-up of bone density

- and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 506-12.
67. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4480-8.
 68. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996; 75: 292-7.
 69. Traggiai C, Polo Perucchin P, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 463-4.
 70. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 533-7.
 71. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1096-11.
 72. Feuillan PP, Jones JV, Barnes KM, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. Boys with precocious puberty due to hypothalamic hamartomas: reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4036-8.
 73. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Sagesse G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 369-74.
 74. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255: 217-20.
 75. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 44-9.
 76. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Genari M, De Cristofaro E, Cicognani A. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006; 149: 532-6.
 77. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Iughetti L, Pasquino AM, et al. Menstrual cycle pattern during the first gynaecological years in girls with precocious puberty following gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 73-4.
 78. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, Gallo MC, Rossi L, Antoniazzi F, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril*. 2009 Jan 8. [Epub ahead of print].
 79. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* 2008; 121: 975-83.
 80. Feuillan PP, Foster CM, Pescovitz OH, Hench KD, Shawker T, Dwyer A, et al. Treatment of precocious puberty in the McCune-Albright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. *N Engl J Med* 1986; 315: 1115-9.
 81. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB Jr. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 647-51.
 82. Nunez SB, Calis K, Cutler GB Jr, Jones J, Feuillan PP. Lack of efficacy of fadrozole in treating precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5730-3.
 83. Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, Robey PG, Collins MT. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2100-6.
 84. Mieszczyk J, Lowe ES, Plourde P, Eugster EA. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2751-4.
 85. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143: 60-6.
 86. Linam LE, Darolia R, Naffaa LN, Breech LL, O'hara SM, Hillard PJ, et al. US findings of anexal torsion in children and adolescents: size really does matter. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 1013-9.
 87. Leschek EW, Jones J, Barnes KM, Hill SC, Cutler GB Jr. Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 175-8.
 88. Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, Tiulpakov A, Hochberg Z. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole. *J Pediatr* 2006; 149: 416-20.
 89. Eyssette-Guerreau S, Pinto G, Sultan A, Le Merrer M, Sultan C, Polak M. Effectiveness of anastrozole and cyproterone acetate in two brothers with familial male precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 2: 995-1002.
 90. Almeida MQ, Brito VN, Lins TS, Guerra-Junior G, de Castro M, Antonini SR, et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:93-8.

Hiperplasia suprarrenal congénita: de la ontogenia al gen

J.M^a. Garagorri

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita debe interpretarse como una enfermedad o síndrome excepcional, dada la evolución ontogénica de la glándula adrenal, proveniente de un esbozo embrionario ya muy activo hormonalmente en la vida intrauterina. La diversidad de sus manifestaciones fisiopatológicas y clínicas están asimismo dictaminadas por diversas alteraciones enzimáticas, originadas a su vez por diversas lesiones genéticas que se transmiten con un patrón autosómico recesivo.

Por todo ello, la evolución de los conocimientos sobre la embriología, metabolismo enzimático-hormonal, influencia sobre el desarrollo humano, así como sobre sus actuales datos de repercusión genotipo-fenotipo y consejo genético, constituyen uno de los capítulos más apasionantes y progresivamente crecientes de asociación de estudios biológicos, médicos y moleculares.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita; Embriogénesis y ontogénesis suprarrenal; Genotipo-fenotipo.

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia should be interpreted as a rare disease or syndrome, given the ontogenic course of the adrenal gland coming from the already hormonally very active embryonic bud in the intrauterine life. The diversity of its pathophysiological and clinical manifestations is also governed by different enzyme disorders, in turn originated by different genetic lesions that are transmitted with an autosomal recessive pattern.

Thus, the evolution of knowledge on the embryology, enzymatic-hormonal metabolism, influence on human development

and on its current data of the genotype-phenotype repercussion and genetic counseling make up some of the most fascinating and progressively growing chapters of association of biological, medical and molecular studies.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia; Embryogenesis and adrenal ontogenesis; Genotype-phenotype.

La adrenal es con mucho la más interesante de todas las glándulas endocrinas humanas. Produce una amplia variedad de productos hormonales, con estructuras químicas altamente complejas, cuyas diferencias estereo-químicas son mínimas y, sin embargo, presentan actividades biológicas muy diversas. En su funcionalismo, ciertas anomalías que pueden considerarse relativamente pequeñas producen desórdenes clínicos mayores.

Además, la glándula suprarrenal (y, en especial, la corteza adrenal) ocupa un lugar muy destacado tanto por su ontogenia, funcionalismo, así como por la fisiopatología de sus diversos trastornos. En este sentido, tanto en sus fases iniciales de desarrollo intrauterino como al comienzo de la vida postnatal (primera infancia), sufre una serie de modificaciones anatómicas y funcionales que justifican los ulteriores incrementos de su secreción hormonal, responsables de algunos cambios fenotípicos peripuberales. Por otra parte, su patología puede originar manifestaciones clínicas muy distintas si es que la causa produce exceso o, por el contrario, defecto de dicha secreción hormonal.

En la práctica pediátrica, el trastorno suprarrenal más conocido es la **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)**, también denominada **síndrome adrenogenital (SAG)**. Esta entidad clínica representa el mejor ejemplo de la importancia que tiene la adrenal para el desarrollo y evolución del nuevo ser. Sus manifestaciones clínicas pueden originar anomalías del desarrollo genital, que ocasionan problemas de asignación de sexo civil, así como causar cuadros metabólicos graves, incluso mortales, de deshidratación por pérdida salina. En su etiolo-

Correspondencia: J.M^a. Garagorri. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
E-mail: jesus_maria@garagorri.e.telefonica.net
Recibido: Julio 2009

gía y patogenia intervienen, además de la anomalía génica responsable, una serie de alteraciones de los pasos metabólicos, originados por diversas deficiencias enzimáticas, responsables de las distintas alteraciones de la secreción hormonal adrenal. Por todo ello, y desde hace unos años, el diagnóstico de la HSC/SAG se ha incorporado al programa de cribado (*screening*) neonatal en algunos países industrializados. Incluso, en ocasiones, se recomienda realizar su diagnóstico y tratamiento en el período prenatal.

Además, la HSC conlleva el trasfondo de una enfermedad hereditaria, que se transmite con un carácter autosómico recesivo, lo cual requiere obviamente un adecuado consejo genético familiar. En este sentido, y dado que distintas alteraciones génicas originan diversas modificaciones enzimáticas con diferentes afectaciones clínicas, la HSC ha justificado ese concepto “del genotipo al fenotipo”.

EVOLUCIÓN DEL DESARROLLO Y FUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

En 1563, Bartolomeus Eustachius Sanctoseverinatus fue el primer autor que habló de las glándulas suprarrenales. Posteriormente y durante décadas pasaron al olvido. En 1716, la Academia de Ciencias de Burdeos instituyó un premio para quien dilucidase la cuestión: “¿Cuál es la función de las glándulas suprarrenales?”, si bien ninguno de los candidatos obtuvo el galardón, y Montesquieu (ulteriormente famoso por la redacción de “El espíritu de las leyes”) declaró desierto el concurso, mencionando las siguientes palabras: “Quizás el azar logre un día lo que no ha sido deparado a todos estos trabajos”.

En 1854, Kollinger describió la estructura microscópica de las suprarrenales, separando ya anatómicamente y funcionalmente la médula de la corteza. Un año más tarde, Addison describió la enfermedad que lleva su nombre, relacionada con una insuficiencia de dichas glándulas. A continuación, en 1856, Brown-Sequard demostró la necesidad vital de las mismas, dado que su extirpación producía la muerte en diversos animales. Posteriormente, y durante las primeras décadas de 1900, se fueron aislando sus componentes activos (corticosterona, deshidrocorticosterona, desoxicorticosterona y cortisona). En la actualidad, se conocen unos 50 esteroides aislados de la corteza suprarrenal.

DESARROLLO ADRENOCORTICAL FETAL Y NEONATAL

En la especie humana, el primer indicio celular de la corteza suprarrenal aparece durante la 4ª semana de desarrollo embrionario. Este vestigio contiene un acúmulo de células mesodérmicas situadas dentro del mesonefros, al cual poco después se le aproximan un grupo de células originarias del neuroectodermo, que posteriormente constituirán la médula. Antes de alcanzar su conformación definitiva, ese esbozo tisular pasa por una serie de cambios que van a constituir la suprarrenal fetal.

Al término de la gestación, la glándula adrenal del neonato humano es tan grande como la de un adulto y, sin embargo, en proporción a su peso corporal, es unas 20 veces más grande que la glándula del adulto. Secreta unos 200 mg diarios de esteroides, cantidad muy superior que la de un adulto en reposo. La mayor parte de este material secretado consiste en conjugados Δ^5 - 3β -hidroxiesteroides biológicamente inertes, como la deshidroepiandrosterona (DHEA), los cuales, no obstante, pueden transformarse metabólicamente a nivel hepático y placentario para producir estrógenos y otros productos finales. Tras el nacimiento, el córtex adrenal neonatal involuciona rápidamente y esos metabolitos Δ^5 - 3β -hidroxiesteroides prácticamente desaparecen de la circulación, no reapareciendo hasta la infancia tardía, siendo el dato bioquímico que acompaña a otras manifestaciones de la denominada “adrenarquía”.

Hace 40 años, la observación de que la placenta humana carecía de actividades 17-hidroxi-17,20-desmolasa, indispensables para la biosíntesis de estrógenos, llevó a la hipótesis de la existencia de una unidad esteroidogénica fetoplacentaria. Los conceptos actuales de la función adrenal fetal, menos exóticos, se basan en los siguientes principios generales:

- El córtex adrenal fetal tiene una propiedades metabólicas similares a aquellas de la vida postnatal, y probablemente está regulado por los mismos factores tróficos.
- Si bien los esteroides fetales son realmente utilizados para la biosíntesis placentaria de estrógenos, la verdadera función de la glándula adrenal es mantener los niveles de secreción de cortisol y aldosterona, tan necesarios para el normal desarrollo prenatal y supervivencia postnatal, y
- Las características peculiaridades de la apariencia y función del eje hipofiso-adrenal fetal representan las adaptaciones necesarias e inevitables a las especiales circunstancias del ambiente intrauterino.

EMBRIOGÉNESIS Y MORFOLOGÍA

El primordio del córtex adrenal aparece alrededor de los 25 días de gestación en un área del epitelio celómico dorsal en el borde craneal del mesonefros en desarrollo. Este blastema adrenocortical consiste en unas células indiferenciadas que se dividen rápidamente. Hacia las 6-8 semanas de gestación, las **células profundas** de esta glándula de rápido crecimiento se diferencian para formar la denominada “zona fetal”, mientras que el borde subcapsular de **células superficiales** más inmaduras permanece como “zona definitiva”.

Durante la vida fetal la glándula adrenal crece exponencialmente. Tal y como ocurre en la vida postnatal, la actividad mitótica está limitada a la capa subcapsular superficial. Estas células de la zona definitiva se dividen rápidamente y contribuyen de forma centrípeta a la formación de una zona transitoria indiferenciada, con un agrandamiento de la zona fetal que eventualmente ocupa un 80% de la glándula.

El crecimiento de la adrenal fetal en primates (humanos, monos rhesus y babuinos) es rápido. En humanos, la adrenal duplica su peso entre los meses 5 y 7 de gestación y de nuevo entre los meses 7 y 9. Al nacimiento, el peso de ambas adrenales (aproximadamente, 8 g) es similar al peso total de las de adulto, pero en relación al peso corporal son unas 15-20 veces más grandes que las glándulas adultas (Fig. 1).

Este crecimiento adrenal de los primates es un complejo proceso que incluye hiperplasia, hipertrofia, apoptosis y migración (Fig. 2). En las adrenales fetales humanas, la actividad mitótica es intensa en las células de la zona definitiva, mientras que en la zona fetal se observan pocas imágenes de mitosis. Las células de la zona transitoria, sólo identificadas a mitad de gestación mediante pruebas ultraestructurales bioquímicas, presentan características morfológicas y bioquímicas intermedias^(3,4). A partir de la 10ª semana de gestación, el crecimiento de la adrenal de primates es ante todo el resultado del agrandamiento por hipertrofia de la zona fetal.

En relación con la migración, en animales de experimentación se ha evidenciado que es centrípeta, desde la zona externa hacia la compartimento cortical interno, con apoptosis en el centro del córtex.

Al nacer, cada adrenal pesa unos 4 g pero, tras el nacimiento, se presenta una rápida involución. Durante los primeros 4 días, cada glándula pierde un cuarto de su masa, y al mes se reduce a la mitad de su tamaño fetal. La adrenal de un niño de 1 año pesa menos de 1 g y el espesor de su cortical de aproximadamente 0,6 mm⁽⁵⁾.

Desde el nacimiento al año de vida su masa se reduce, experimentando un proceso de diferenciación. A partir de entonces, mantiene un crecimiento lento hasta la edad de 7 años. Posteriormente, su crecimiento se acelera y las adrenales alcanzan su peso adulto al final de la pubertad.

Las hormonas esteroides secretadas por el córtex adrenal fetal intervienen en la regulación de la homeostasis intrauterina, así como en la maduración de varios sistemas orgánicos necesarios para la vida extrauterina y, en algunas especies, intervienen también sobre el momento del nacimiento⁽⁶⁾.

En humanos y primates superiores, el córtex adrenal fetal está inicialmente compuesto por dos zonas, la **fetal interna** y la **definitiva externa** o neocórtex. Pasada la mitad de la gestación, puede distinguirse una tercera zona, denominada **transitoria**, situada entre la definitiva y la fetal. Ocupan un 80-90% del volumen de la corteza adrenal y producen alrededor de 100-200 mg/día de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), que es el esteroide adrenal cuantitativamente más importante secretado por la corteza adrenal durante la gestación^(7,8).

Diversos estudios en humanos y monos rhesus han demostrado que el remodelamiento adrenal postnatal implica un complejo proceso de diferenciación, en el que las zonas **definitiva** y **transitoria** se transforman en **glomerular** y **fascicular**, respectivamente, en tanto que la mayor parte de la **fetal** desaparece por apoptosis⁽⁹⁾. Desde el año de edad y hasta los 7-8 años, las

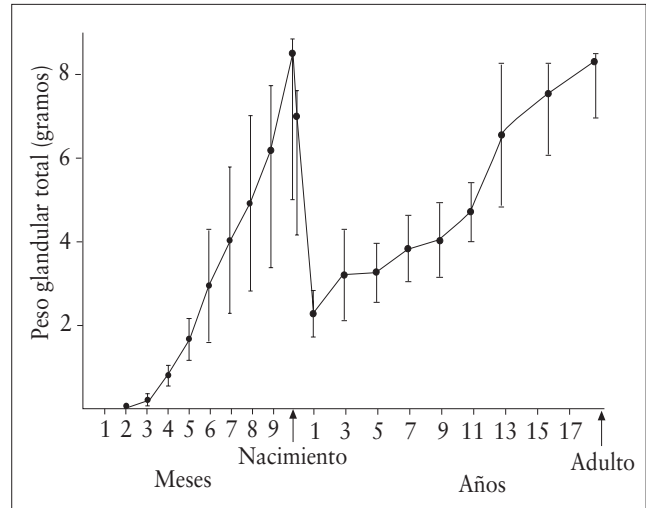


FIGURA 1. Pesos de la glándula adrenal durante el desarrollo humano⁽¹⁾.

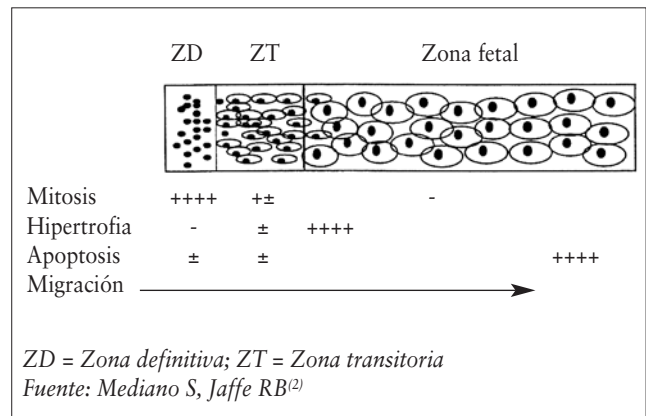


FIGURA 2. Esquema del crecimiento de la adrenal fetal en la 2ª mitad de la gestación.

adrenales humanas crecen lentamente. Posteriormente, el crecimiento se acelera y las adrenales alcanzan su peso adulto al final de la pubertad. Este aumento en volumen se debe principalmente a un aumento de la zona **reticulada**, formada a partir de la zona fetal, lo cual se asocia con un aumento de la secreción de DHEA-S (Fig. 3). Los factores y mecanismos que regulan el crecimiento y función de la reticular siguen siendo motivo de discusión⁽¹⁰⁻¹²⁾.

ONTOGENIA DEL CÓRTEX ADRENAL

En los mamíferos, tanto el córtex adrenal como las gónadas tienen capacidad para sintetizar y secretar esteroides. Cada glándula posee un subgrupo de enzimas P450 esteroidogénicas y producen hormonas específicas que tienen distintos efectos fisiológicos (Fig. 4). Esta similitud de capacidad de ambos tejidos para producir hormonas puede explicarse por su origen embriológico común. Diversos estudios en roedores han permitido confirmar que, tanto las adrenales como las gónadas

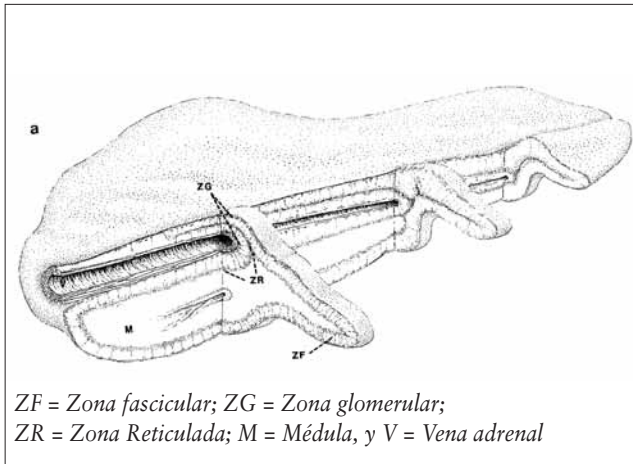


FIGURA 3. Corte de la adrenal humana.

das, derivan de una muesca del epitelio celómico dorsal, que se origina entre las crecientes cresta urogenital y mesenterio dorsal^(7,8). El estudio témporo-espacial del factor esteroideogénico I (SF-1) durante el desarrollo fetal en ratas de 9 días post-coito (p.c.) evidenció que esta proteína se expresa en una población de células sencillas que están extendidas desde el epitelio celómico dorsal de la cresta urogenital hasta la aorta dorsal, denominado primordio adrenogenital^(13,14) (Fig. 5). Entre los días 10 y 12 p.c. estas células se dividen activamente, y, a partir del día 12 p.c., comienzan a separarse en dos poblaciones celulares, una sobre el lado de la aorta dorsal, y que se transformará en el primordio adrenocortical, y el otro sobre la parte del epitelio celómico, y que se irá transformando en el primordio genital. Hacia los 13 días y medio p.c. estas dos poblaciones celulares están completamente separadas. El córtex adrenal será posteriormente invadido por células neuroectodérmicas procedentes de la cresta neural, las cuales formarán la médula adrenal. El primordio genital, indiferenciado en el momento de separación, evolucionará hacia testículo u ovario. Otro estudio mostró que, en el ratón, la disrupción del gen Ft2-F1 que codifica el factor F1 produce defectos severos en la diferenciación adrenal y gonadal, lo cual se detectó en fases tempranas del desarrollo. En ratones de ambos sexos, estos defectos originan la falta de ambos tejidos y el desarrollo de genitales internos y externos femeninos^(15,16). De momento no se ha investigado si este esquema del desarrollo embriológico es similar en primates.

Los factores de transcripción SF-1 y DAX-1 (DSS-AHC región crítica del cromosoma X, gen 1) parecen jugar un papel crucial en el desarrollo y función adrenal. El SF-1 regula la expresión de los genes que codifican las enzimas esteroideogénicas, requeridas para el desarrollo embriológico de adrenales y gónadas. En humanos, las mutaciones puntuales de SF-1 causan fallos adrenales primarios al nacer, inversión de sexo XY, así como persistencia de estructuras müllerianas⁽¹⁷⁾. Las mutaciones del gen DAX-1 son responsables de cuadros

de hipoplasias adrenales congénitas ligadas a X, que es un desorden hereditario de las adrenales fetales, con ausencia de la zona definitiva y una desorganización estructural de la zona fetal⁽¹⁸⁾.

En relación con el desarrollo fetal de las adrenales de los primates, varios estudios morfológicos han permitido establecer la existencia y cronología de varias fases:

1. Proliferación y migración del primitivo epitelio celómico (a las 6-8 semanas de gestación).
2. Diferenciación morfológica del córtex adrenal fetal en dos zonas (8-10 semanas de gestación).
3. Rápido crecimiento adrenal, principalmente debido al crecimiento de zona fetal (15 semanas antes de nacer).
4. Aparición de la zona transitoria entre las zonas definitiva y fetal (20 semanas antes de nacer).
5. Involución del córtex adrenal, principalmente debido a la zona fetal (desde el nacimiento al primer año de vida), y
6. Establecimiento de las tres zonas típicas de la adrenal adulta (1-15 años).

REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO ADRENAL FETAL

En los fetos humanos, la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y otros péptidos relacionados con la melanocortina aparecen en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis hacia la sexta semana de la gestación, y a las 12 semanas los niveles plasmáticos de ACTH ya son altos⁽¹⁹⁾. En el primer tercio de la gestación se cree que el crecimiento adrenal es independiente de la ACTH. Tras la semana 15, se requiere ACTH para el normal desarrollo morfológico y funcional⁽²⁰⁾.

Si bien la ACTH parece ser el regulador primario del desarrollo adrenal fetal en primates, diversas observaciones sugieren que se requieren otros factores de origen fetal y/o placentario, actuando independientemente o en conjunción con la ACTH: a) en los fetos humanos anencefálicos, las adrenales fetales se desarrollan normalmente hasta las 15 semanas de gestación, posteriormente la zona fetal falla en su crecimiento mientras que la zona definitiva aparece normal^(21,22); b) tras el nacimiento, en niños normales, la zona fetal involucre rápidamente a pesar de los niveles mantenidos de ACTH⁽²³⁾; y c) *in vitro*, la ACTH inhibe la proliferación celular adrenal⁽²⁴⁾, e *in vivo* estimula la proliferación celular adrenal, lo que sugiere que la actividad mitótica puede estar mediada por factores de crecimiento^(25,26).

DESARROLLO DE LA FUNCIÓN ADRENAL FETAL

Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la adrenal fetal humana es capaz de producir esteroides antes de la 10ª semana de la gestación. Los estrógenos, y particularmente estríol, detectados en la circulación materna son indicativos de actividad esteroideogénica adrenal fetal. Estas y otras observaciones indican que la adrenal fetal produce DHEA-S alrededor de la 8ª semana de gestación. Esto ha sido confirmado en estudios *in vitro*, mostrando que la ACTH estimula las adre-

TABLA 1. Expresión de las enzimas esteroidogénicas en las zonas del córtex adrenal fetal de primates durante la segunda mitad de la gestación

Enzima	Zona definitiva	Zona transitoria	Zona fetal
P450 _{scc}	++	++	++
P450 _{c17}	-	+++	+++
3,-HSD	+++	+++	-
P450 _{c21}	+++	+++	+
P45011B1	-	+++	+
P45011B2	+++	-	-

-: sin expresión; +: baja expresión; ++: expresión media; +++: gran expresión

de producir cortisol y andrógenos. Es la equivalente a la zona fascicular del adulto.

3. La **zona interna o fetal** está formada por grandes células eosinófilas, que poseen las características típicas de las células productoras de esteroides. No expresan 3 β -HSD y sólo producen Δ 5-esteroides, particularmente DHA-S. Esta zona es la equivalente a la zona **reticulada** de las adrenales adultas.

Regulación de la función adrenal fetal

Como ya se ha indicado, la ACTH es el principal factor regulador. La ausencia de ACTH, como ocurre en la anencefalia espontánea o experimental, produce atrofia e hipofunción de la zona fetal. Por el contrario, el exceso de ACTH causa hiperplasia y un aumento de la secreción de Δ 5-esteroides. En la zona transitoria, el desarrollo y la función son también ACTH dependientes. En la zona definitiva, el desarrollo pero no la función parece ser independiente de la ACTH. En el primer trimestre de la gestación, se considera que el crecimiento adrenal fetal es independiente de la ACTH pero, pasadas las primeras 15 semanas, aquella es absolutamente necesaria para su desarrollo morfológico y funcional.

Otros factores de origen fetal y/o placentario, actuando independientemente o en conjunción con la ACTH, son asimismo necesarios. Así, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento epidérmico-transformador en factor de crecimiento β , y los factores de crecimiento similar a la insulina (IGF) I y II, todos ellos actuando de forma autocrina y/o paracrina, han sido postulados como estimulantes de la proliferación celular adrenal fetal. IGF-I e IGF-II potencian los efectos de ACTH sobre la expresión de varias enzimas esteroidogénicas (P450_{scc}, P450_{c17} y 3 β -HSD) así como sobre la producción de esteroides. Por el contrario, el factor de crecimiento epidérmico-transformador en factor de crecimiento β es un potente inhibidor, tanto de la proliferación como de la función de las células adrenales fetales^(34,35). A su vez, al final de la gestación, el factor liberador de corticotrofina (CRF) placentario

parece tener un importante papel en la función de la adrenal fetal. Tanto en humanos como en monos rhesus, el tamaño de las adrenales fetales es proporcional a la cantidad de CRF secretada por la placenta y, tras el nacimiento, la involución de las adrenales se asocia al descenso de CRF en plasma^(36,37). En humanos, el CRF estimula la producción de DHEA-S y cortisol, así como la expresión de P450_{scc} y P450_{c17} por la células adrenales fetales⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Hay que reseñar dos peculiaridades del sistema CRF en la unidad feto-placentaria. En primer lugar, la secreción de CRF placentaria se estimula por los glucocorticoides (en lugar de inhibirse, como ocurre en la vía del circuito de control en el adulto), pero se inhibe por la progesterona⁽⁴¹⁾. En segundo lugar, en la adrenal fetal, los receptores CRF están acoplados a unos metabolitos fosfóricos más que al sistema adenil-ciclasa.

El tercer grupo de factores son los estrógenos, que juegan un importante papel en el desarrollo del eje hipófiso-adrenal en los primates. Los estrógenos tienen efectos estimuladores específicos sobre la expresión de los receptores LDL y la actividad P450_{scc} dentro del sincitiotrofoblasto, promoviendo así la biosíntesis de progesterona. Los estrógenos también dirigen la expresión de los receptores de oxitocina. Todos estos cambios son clave para el parto en primates⁽⁴²⁾. El papel de los estrógenos en la función adrenal fetal es controvertido. En células adrenales fetales humanas en cultivo, los estrógenos estimulan la producción de DHEA-S inducida por ACTH, e inhiben la síntesis de cortisol inducida por ACTH, sugiriendo un circuito positivo en el cual los estrógenos aumentan la producción del precursor DHEA-S desde las adrenales fetales⁽⁴³⁾.

El mecanismo molecular por el cual los factores mencionados controlan el crecimiento y la diferenciación de la adrenal fetal continúa desconociéndose.

MADURACIÓN FUNCIONAL DEL CÓRTEX ADRENAL FETAL

Biología molecular de la célula adrenocortical

El córtex adrenal humano puede producir alrededor de 50 esteroides, pero tan sólo dos Δ 4-3 cetosteroides, cortisol y aldosterona, son esenciales para la supervivencia, y sólo ellas tienen vías definidas de contrarregulación con hormonas tróficas que controlan su secreción. La adrenal fetal también produce una considerable cantidad de Δ 5-3 β -hidroxiesteroides inactivos, incluyendo la 19-carbono esteroide DHA, la cual puede metabolizarse en andrógenos y estrógenos biológicamente activos. Como se observa en la figura 6, la síntesis de cortisol y aldosterona requieren las acciones secuenciales de sólo cinco enzimas, si bien varias de ellas intervienen en más de un proceso enzimático. El colesterol es el precursor de todas las hormonas esteroides. Todos los tejidos esteroidogénicos poseen la dotación enzimática necesaria para sintetizar el colesterol a partir del acetato. Sin embargo, en la mayoría de las especies, y en particular en el ser humano, la fuente principal de coles-

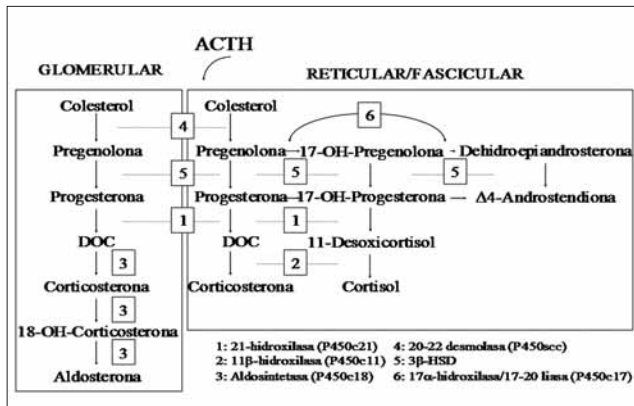


FIGURA 6. Esquema de la biosíntesis de las hormonas adrenales, en función de las zonas de la corteza suprarrenal.

terol utilizado para la esteridogénesis es la lipoproteína plasmática de baja densidad (LDL).

La conversión del colesterol en hormonas esteroideas requiere el transporte del colesterol desde el citosol a la membrana interna de la mitocondria, con la intervención de diversas enzimas. Cuatro de ellas son miembros de la omnipresente familia de los citocromos P450 con función oxidativa. Esa denominación P450 proviene de sus propiedades: cito = célula; cromo = color; P = pigmento, y 450 = pico de absorción a 450 nm tras reducción con el monóxido de carbono. Las dos enzimas P450 mitocondriales que median el anclaje de la cadena lateral del colesterol (P450SCC; de cholesterol side-chain cleavage) y la hidroxilación de los carbonos 11 y 18 (P450_{C11/18}) son los componentes terminales de una cadena de transporte de electrones que implican al NADPH (nicotín adenina dinucleótido fosfato), una flavoproteína (adrenodoxina reductasa) y una proteína sulfuro-ferrosa (adrenodoxina). Las dos enzimas P450 microsomales, una con actividades 17-hidroxilasa y 17, 20-desmolasa (P450_{C17}) y otra con actividad 21-hidroxilasa (P450^{C21}), utilizan NADPH y una flavoproteína intermediaria (NADPH-citocromo P450 reductasa) como coenzimas. La quinta enzima, con actividades 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y Δ5-3-cetosteroide isomerasa (3β-HSD), se localiza también en el retículo endoplásmico liso y utiliza NADPH como cofactor. En las últimas décadas, estós enzimas han sido clonados, lo que ha permitido secuenciar y mapear los genes relacionados y estudiar sus expresiones celulares específicas⁽⁴⁴⁾.

ASPECTOS GENERALES DE LA GENÉTICA DE LA HSC

Desde hace tiempo es conocido que la HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo. Asimismo, en la década de los 70 se puso de manifiesto una relación de la 21-hidroxilasa con el locus B del sistema de antígenos leucocitarios humanos de histocompatibilidad (HLA), localizado en el brazo corto del cromosoma 6. En este sentido, se ha evidenciado una asociación estadística entre ciertos haplotipos HLA y la deficiencia en

21-hidroxilasa. Así, en ciertas poblaciones, existe una relación entre las formas clínicas de HSC con pérdida salina y los grupos HLA-B60, HLA-A40 y HLA-Bw47, al igual que la asociación de formas virilizantes puras y el raro haplotipo HLA-Bw51. También en este sentido, se sabe que el 30-50% de las formas no clásicas o crípticas se asocian con el HLA-B14^(45,46).

El locus 21-OH

En la actualidad se admite que todas las formas clínicas de HSC por deficiencia en 21-hidroxilasa se asocian con una alteración del gen que codifica el citocromo P450_{C21}, localizada en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3).

En realidad, existen dos genes, CYP21A y CYP21B, con secuencias nucleotídicas similares y gran homología entre sus exones e intrones, salvo una diferencia de 87 a 88 bases. No obstante, sólo el CYP21B es funcional y codifica el citocromo P450_{C21}, que es una proteína de 495 aminoácidos. El gen CYP21A se convierte en un pseudogen inactivo.

La gran semejanza de los fragmentos duplicados de estos dos genes explica, en parte, las frecuentes lesiones genéticas (deleciones, duplicaciones, conversión genética), así como los constantes intercambios entre los genes CYP21A y CYP21B. Todas las formas clínicas se originan por una anomalía genética.

Así, de forma resumida, algunas mutaciones puntuales se asocian con formas clínicas concretas. Como ejemplo: la mutación 1172N se asocia con la forma virilizante pura, y la mutación V2811, con las formas “no clásicas”.

Relación genotipo-fenotipo

La cuantía de las distintas lesiones genéticas (recombinaciones, mutaciones) sobre la actividad enzimática se refleja en forma de distintos grados de repercusión clínica. Debemos interpretar que ese tándem genotipo-fenotipo es el resultado de la combinación de las lesiones génicas del gen CYP21B de dos cromosomas. Así, un homocigoto para una conversión y/o deleción presentará una forma grave con pérdida salina. Por el contrario, si una de las mutaciones mencionadas para la forma no clásica es la única anomalía que porta un paciente en uno de los cromosomas afectados, sus manifestaciones clínicas de HSC por déficit en 21-hidroxilasa, será un ejemplo de una forma no clásica. Hasta la fecha se han encontrado unas 40 mutaciones del gen CYP21 asociadas a diversas formas clínicas de HSC por deficiencia en 21-hidroxilasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winter JSD. Fetal and neonatal adrenocortical development. En: The Adrenal Gland. 2nd ed. (James VHT: ed). Rave Press: New York; 1992. pp 87-104.
2. Mesiano S, Jaffe RB. Development and functional biology of the primate adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997; 18: 378-403.
3. McNutt NS, Jones AL. Observations of the ultrastructure of cytodifferentiation in the human adrenal cortex. *Lab Invest* 1970; 22: 513-27.

4. Mesiano S, Coulter CL, Jaffe RB. Localization of cytochrome P450 cholesterol side chain cleavage, cytochrome P450 17 α -hydroxylase/17,20-lyase, and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase isomerase enzymes in the human and rhesus fetal adrenal gland: reappraisal of function zonation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1184-9.
5. Neville AM, O'Hare MJ. *The Human Adrenal Cortex*. Springer-Verlag: Berlin; 1982. pp 11-5.
6. Liggins GC, Fairclough RJ, Grieves SA, Kendall IZ, Knox BS. The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Rec Prog Horm Res* 1973; 29: 111-59.
7. Jirasek J. *Human Fetal Endocrines*. London: Martinus Nijhoff; 1980; 69-82.
8. Sucheston ME, Cannon MS. Development of zonular patterns in the human adrenal gland. *J Morphol* 1968; 126: 477-91.
9. Spencer SJ, Mesiano S, Lee JY, Jaffe RB. Proliferation and apoptosis in the human adrenal cortex during the fetal and perinatal periods: implications for the growth and remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1110-5.
10. Hornsby PJ. The regulation of adrenocortical function by control of growth and structure. En: Anderson DC, Winter JSD (eds). *Adrenal Cortex*. Butterworths: London; 1985. pp 6-31.
11. Dallman MF. Control of adrenocortical growth in vivo. *Endocr Res* 1985; 10: 213-42.
12. Estivariz FE, Lowry PJ, Jackson S. Control of adrenal growth. En: James VHT (ed.). *The Adrenal Gland*. 2nd Ed. Raven Press: New York; 1992. pp 43-70.
13. Hatano O, Takakasu A, Nomura M, Morohashi K. Identical origin of adrenal and gonad revealed by expression profiles of Ad4BP/SF-1. *Genes Cells* 1996; 1: 663-71.
14. Morohashi K. The ontogenesis of the steroidogenic tissues. *Genes Cell* 1997; 2: 95-106.
15. Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonad development and sexual differentiation. *Cell* 1994; 77: 481-90.
16. Shinoda K, Lei H, Yoshii H, Nomura M, Nagano M, Shiba H, Sasaki H, Osawa Y, Nimomiya Y, Niwa O, et al. Development defects of the ventromedial hypothalamic nucleus and pituitary gonadotroph in the Ftz-F1 disrupted mice. *Dev Dyn* 1995; 204: 22-9.
17. Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 1999; 22: 125-6.
18. Burris TP, Guo W, McCabe ER. The gene responsible for adrenal hypoplasia congenita, DAX-1, encodes a nuclear hormone receptor that defines a new class within the superfamily. *Rec Prog Horm Res* 1996; 51: 241-259; discussion 259-60.
19. Winter JSD. Fetal and neonatal adrenocortical development. En: James VHT (ed.). *The Adrenal Gland*. 2nd Ed. Raven Press: New York; 1992. pp 87-104.
20. Bocian-Sobkowska J, Malendowicz LK, Wozniak W. Comparative stereological study on zonation and cellular composition of adrenal glands of normal and anencephalic human fetuses. I. Zonation of the gland. *Histol Histopathol* 1997; 12: 311-7.
21. Gray ES, Abramovich DR. Morphologic features of the anencephalic adrenal gland in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 491-5.
22. Johannisson E. Aspects of the ultrastructure and function of the human fetal adrenal cortex. *Contrib Gynecol Obstet* 1979; 5: 109-30.
23. McNulty WP. Postpartum evolution of the adrenal glands of rhesus macaques. En: Novy MJ, Resko JA (eds.) *Fetal Endocrinology*. Academic Press New York; 1981. pp 53-64.
24. Ramachandran J, Suyama AT. Inhibition of replication of normal adrenocortical cells in culture by adrenocorticotropin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 113-7.
25. Pepe GJ, Albrecht ED. Regulation of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1990; 11: 151-76.
26. Mesiano S, Jaffe RB. Development and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997; 18: 378-403.
27. Seron-Ferre M, Lawrence CC, Siiteri PK, Jaffe RB. Steroid production by definitive and fetal zones of the human fetal adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 603-9.
28. Parker CR Jr, Leveno K, Carr BR, Hauth J, MacDonald PC. Umbilical cord plasma levels of the dehydroepiandrosterone sulfate during human gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1216-20.
29. Donaldson A, Nicolini U, Symes EK, Rodeck CH, Tennirandorn Y. Changes in concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and progesterone in fetal and maternal serum during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 447-51.
30. de Peretti E, Forest MG. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in human from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 572-7.
31. Laatikainen T, Pelkonen J, Apter D, Ranta T. Fetal and maternal serum levels of steroid sulfates, unconjugated steroids, and prolactin at term pregnancy and in early spontaneous labor. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 489-94.
32. Turnipseed MR, Bentley K, Reynolds JW. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in premature infants with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1219-25.
33. Patsch CJ, Sipell WG, MacKenzie IZ, Aynsley-Green A. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16-20 weeks gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 969-74.
34. Lebrethon MC, Jaillard C, Naville D, Bergeot M, Sáez JM. Regulation of corticotropin and steroidogenic enzyme mRNAs in human fetal adrenal cells by corticotropin, angiotensin-II and transforming growth factor β I. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 106: 137-43.
35. Stankovic AK, Dion LD, Parker CR Jr. Effects of transforming growth factor- β on human fetal adrenal steroid production. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 99: 145-51.
36. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995; 1: 460-3.
37. Giussani DA, Jenkins SL, Mecnas CA, Winter JA, Pedro JG, Farber DM, Goland RS, Nathanielsz PW. Effect of androstenedione administration on the maternal hypothalamo-pituitary

- tary-adreno-placental axis in the pregnant rhesus monkey. *Endocrinology* 1996; 137: 608-14.
38. Smith R, Wickings EJ, Bowman ME, Belleoud A, Debreuil G, Davies JJ, Madsen G. Corticotropin-releasing hormone in chimpanzee and gorilla pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2820-5.
 39. Chakravorty A, Mesiano S, Jaffe RB. Corticotropin-releasing hormone stimulates P450 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase in human fetal adrenal cells via protein kinase. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3732-8.
 40. Parker CR Jr, Stankovic AM, Goland RS. Corticotropin-releasing hormone stimulates steroidogenesis in cultured human adrenal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 155: 19-25.
 41. Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, Majoud JA. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 85: 5244-8.
 42. Langlois D, Yuan Li J, Sáez JM. Development and function of the human fetal adrenal cortex. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1311-22.
 43. Mesiano S, Jaffe RB. Interaction of insulin-like growth factor-II and estradiol directs steroidogenesis in the human fetal adrenal toward dehydroepiandrosterone sulfate production. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 754-8.
 44. Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev* 1988; 9: 295-318.
 45. Forest MG, Castro-Feijóo. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica* 3ª ed (Pombo M: ed). McGraw-Hill. Interamericana, Madrid, 2002, pp: 970-1005.
 46. Ezquieta B, Catón B, Ferreiro B, Huidobro B, Santomé L. Diagnóstico genético y bioquímico de la HSC en el período perinatal. En: *Actualizaciones en Endocrinología Perinatal*. Ediciones Médicas, S.L. Barcelona, 2009, pp: 136-58.

Diagnóstico y tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit clásico de 21 hidroxilasa

R. Barrio¹, B. Ezquieta²

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ²Laboratorio Diagnóstico Molecular. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita se debe al déficit de enzima 21 hidroxilasa que en su forma grave produce ambigüedad genital en la niña afecta. Este déficit puede ser diagnosticado intraútero mediante el análisis genético del ADN fetal obtenido de las vellosidades coriónicas hacia la 9-10 semana de gestación. La virilización puede ser eficazmente prevenida mediante la administración de dexametasona a la madre antes de la 7-8 semana de gestación. Solo se debe continuar el tratamiento en la niña afecta de forma grave. Los datos existentes muestran que el diagnóstico y tratamiento prenatal son seguros tanto para la madre como para el feto. Todos los sujetos tratados deben ser seguidos hasta la vida adulta para valoración de su desarrollo físico, cognitivo y emocional.

Palabra clave: Déficit de 21 hidroxilasa; Hiperplasia suprarrenal congénita; Diagnóstico prenatal; Tratamiento prenatal; Dexametasona; Virilización.

ABSTRACT

The most common form of congenital adrenal hyperplasia is 21-hydroxylase deficiency which in its severe form can cause genital ambiguity in females. Steroid 21-OHD can be diagnosed in utero through molecular genetic analysis of fetal DNA from a chorionic villous biopsy in the 10th week of gestation. Appropriate prenatal treatment by dexametasona administration to the pregnant mother is effective in reducing genital virilization in the female fetus. Data from current studies show that prenatal diagnosis and treatment are safe for the mother and the fetus. All fetus exposed to dexametasona should

have their physical, cognitive and emotional developments recorded.

Key Words: 21-hydroxylase deficiency; Congenital adrenal hyperplasia; Prenatal diagnosis; Prenatal treatment; Dexametasona; Virilization.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las enfermedades más frecuentes de la endocrinología pediátrica. Comprende alteraciones monogénicas, autosómicas recesivas, caracterizadas por varios defectos genéticos en enzimas involucradas en la síntesis de cortisol. El déficit de cortisol produce un incremento compensatorio de ACTH que causa el crecimiento hiperplásico de la glándula suprarrenal y una acumulación de los precursores esteroides a la zona de bloqueo, junto a una disminución o incremento en la producción de mineralocorticoides y andrógenos.

La forma más frecuente de HSC es debida al déficit de la 21 hidroxilasa, ésta supone más del 95% de los casos. En ella, existe un defecto en la conversión de 17OH Progesterona (17OHP) a 11 desoxicortisol con bloqueo en la producción de cortisol, déficit en la producción de mineralocorticoides y un exceso en la producción de andrógenos. En segundo lugar, suponiendo el 4% está la deficiencia de 11-hidroxilasa y con una prevalencia muy reducida el resto de los déficits enzimáticos o de proteína de transporte.

La forma clásica de la 21OH tiene una frecuencia de 1:10.000 a 1: 15.000 RN (portadores 1:60) y las formas no clásicas o tardías tienen una frecuencia 1:100 a 1:1000 (portadores 1:5 a 1:15)^(1,2). Ambas formas son alélicas y, aunque sólo las primeras son graves y por ello susceptibles de indicación de tratamiento prenatal, las segundas pueden presentar mutaciones clásicas en un alelo y, de estar éstas documentadas, pueden ser susceptibles de consejo genético. Es importante recalcar que no se deben confundir las formas de hiperandrogenismo en portadores^(3,4) con las formas no clásicas de la deficiencia con expresividad clínica, ya que es en estas últimas

Correspondencia: Raquel Barrio. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
E-mail: rbarrio.brc@salud.madrid.org
Recibido: Julio 2009

donde es muy importante la proporción de pacientes (40-50%) que muestran una heterocigosis compuesta con alelo severo.

Los pacientes con forma clásica de déficit de 21OH tienen la forma más grave de esta HSC y se presenta durante la vida neonatal y la infancia precoz con insuficiencia suprarrenal, con o sin pérdida salina, o en edades posteriores con virilización. Las niñas afectas tienen ambigüedad genital. En la forma clásica de 21OH, el feto XX afecto está expuesto a un exceso de andrógenos intra-útero lo que lleva a una virilización de los genitales externos, incluyendo la fusión labio-escrotal, la clitoromegalia y la persistencia del seno urogenital debido a la inhibición del crecimiento inferior del septum véscico-vaginal. El útero, las trompas y los ovarios se forman normalmente ya que no existe hormona anti mülleriana y no hay desarrollo de las estructuras wolffianas. En contraste, los varones afectados no tienen signos externos de enfermedad excepto una cierta hiperpigmentación del escroto y un aumento del tamaño del pene. En la vida extrauterina, en ambos sexos, se asocia pérdida salina en las primeras 4 semanas de vida. El objetivo del diagnóstico y tratamiento prenatal de la HSC por déficit de 21OH, forma clásica, es evitar la situación de ambigüedad genital.

En humanos, en las primeras semanas de gestación hay un dimorfismo de los genitales externos que responden a las hormonas masculinas. La diferenciación de los genitales externos se establece entre la 7 y la 12 semana post-concepción por lo que es crítico el mantenimiento de un adecuado medio hormonal intra-úterino en este periodo. Al contrario que en otras especies animales, en el humano, además de la producción hormonal testicular, interviene la producción de andrógenos proveniente del córtex adrenal fetal, esto se pone en evidencia con la virilización del feto femenino afecto de HSC, forma grave por déficit de 21 y 11 hidroxilasas.

En el primer trimestre, el feto está menos protegido ante el aumento de andrógenos por la pobreza de la aromatasa placentaria; ésta aumenta en el 2º trimestre, lo que lleva a una protección contra la virilización del feto femenino en la segunda fase del embarazo. Hasta hace poco⁽⁵⁾ no había datos concluyentes de la actividad de la adrenal fetal en el primer trimestre de gestación. Los datos de fetos anencefálicos que presentan un desarrollo suprarrenal normal en el primer trimestre parece indicar que la suprarrenal no estaba bajo control hipotálamo-hipofisario en ese periodo. Sin embargo, los datos de Goto y cols.⁽⁶⁾ han demostrado que la suprarrenal fetal en humanos sintetiza cortisol en periodos anteriores a los admitidos previamente y que esta secreción se asocia con la expresión transitoria de receptor huérfano nuclear del factor de crecimiento neuronal IB y su diana reguladora, el enzima 3 β-ol deshidrogenasa. La biosíntesis del cortisol es máxima entre la 8ª y 9ª semana y está bajo la regulación de la ACTH. Se ha verificado que la ACTH estimula la secreción adrenal de androstendiona y testosterona y que existe un *feedback* negativo del cortisol en las células corticotropas hipofisarias fetales. Estos mecanismos

suponen una protección de la diferenciación sexual femenina en el feto normal. Goto y cols. demostraron que el haz hipotálamo-hipófiso-suprarrenal funciona totalmente cuando tiene lugar la diferenciación de los genitales externos. Estos resultados son la base del tratamiento con dexametasona (DX) a la madre con riesgo de tener un feto femenino afecto de forma clásica tanto de la HSC por 21OH como por 11OH, ambas, formas clásicas.

Los datos del estudio de Goto y cols. mostraron que son necesarias dosis altas de DX durante un corto espacio de tiempo cuando el cortisol está alto y los genitales se están diferenciando. Los niveles elevados de andrógenos en fases más tardías del embarazo tienen menos efecto debido a la presencia de aromatasa placentaria y a la diferenciación ya realizada de los genitales externos, esto apoya la posibilidad de reducir la dosis de DX dada a la madre después de las 16 semanas de gestación para reducir en ella los efectos adversos. Esta hipótesis todavía no está comprobada, para ello se precisan estudios randomizados prospectivos. La experiencia positiva de Coleman⁽⁷⁾, que demostró la eficacia de una dosis reducida de DX (5 mcg/kg) después de la 23 semana de gestación para prevenir la virilización en un caso de feto XX con HSC por déficit de 21OH forma clásica apoya esta hipótesis.

El diagnóstico prenatal del déficit del CYP21A2 fue originalmente planteado para dar información a los padres de si el feto estaba afecto. Posteriormente, para decidir tratamiento intra-útero. En 1965 el diagnóstico prenatal se basaba en la determinación en orina de los 17 cetosteroides y pregnanetriol en el líquido amniótico. En 1975 se hacía en el 2º trimestre de gestación en base al aumento de 17OHP en el líquido amniótico, utilizando la determinación de la androstendiona como dato añadido. En la actualidad, el diagnóstico hormonal sólo se utiliza cuando no puede hacerse el diagnóstico genético o no se ha iniciado tratamiento prenatal. Posteriormente, se facilitó el estudio con el conocimiento de su ligamiento al *locus* HLA por lo que empezó a estudiarse éste en el líquido amniótico. Pero el paso más importante ha sido la posibilidad de la aproximación molecular del déficit del gen CYP21A2 en el feto que ha permitido a la vez un diagnóstico más seguro y precoz. Los avances en el genotipado del gen CYP21A2 han hecho que los estudios con genética molecular del ADN del feto extraído de la biopsia de las vellosidades coriónicas (VC) sea el método ideal para el diagnóstico de la HSC en el feto. Este se prefiere a la amniocentesis, ya que la biopsia de la VC se hace entre la 8º y 10º semana de gestación y la amniocentesis entre la 12º a 13º semana, aunque en nuestra experiencia (ver más abajo) encontramos ambos tipos de muestra. Al hacerse la amniocentesis más tardíamente, si nos basásemos en ella, los fetos no afectados estarían tratados durante periodos más largos.

INDICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

Hay que hacer un diagnóstico prenatal cuando un feto tiene riesgo de HSC forma clásica de déficit de 21OH debido a

la existencia de un hermano afecto de esta forma clásica o cuando ambos padres son heterocigotos para una mutación severa en el gen CYP21A2. En estas circunstancias se predice que uno de cada ocho pueden ser niñas afectas con ambigüedad genital.

Consideramos por tanto embarazos de riesgo de HSC forma clásica cuando ambos padres son heterocigotos de mutación grave (hijo previo forma clásica HSC 21OH). El riesgo es uno de cada cuatro de feto afecto y uno de cada ocho para feto femenino virilizado. También se considera embarazo de riesgo si un progenitor está afecto HSC-forma clásica y el otro es de portador mutación grave o si el progenitor está afecto HSC-forma no clásica pero es heterocigoto compuesto para mutación grave/leve y el otro es portador de mutación grave. Sólo se ofrece tratamiento si el riesgo fetal es de forma clásica. También si ambos progenitores han sido debidamente documentados como portadores de mutación grave. Nunca debe realizarse dicha constatación de forma simultánea al diagnóstico prenatal ya que, de haberse pretendido un tratamiento prenatal, éste debería ya haber sido instaurado. Aunque, como comentamos en el apartado dedicado a nuestra experiencia en población española, sigue produciéndose en ocasiones.

Tras el nacimiento hay que confirmar el diagnóstico prenatal con niveles de 17OHP después del 3^{er} día⁽⁸⁾. Resultaría muy conveniente que se informara al laboratorio de diagnóstico molecular de la situación de sano o afecto del recién nacido aunque desafortunadamente no es una práctica habitual. La ausencia de reclamaciones relativas a los diagnósticos moleculares de sanos y portadores (en los que se ha retirado el tratamiento) y afectos realizados en la etapa prenatal que hemos tenido ocasión de realizar no es el dato de validación más adecuado, pero la mayoría de las veces es el único disponible para confirmar que el diagnóstico prenatal ha sido correcto.

El análisis molecular de los genes CYP21A2 en las vellosidades coriónicas es el método de elección utilizado para el despistaje. La existencia de portadores en población general con una frecuencia no despreciable (1:60) hace que deba considerarse el consejo genético de portadores y afectos (ver apartado “Consejo genético en parejas”), incluso fuera del contexto familiar, incluyendo las cada vez más extendida reproducción asistida en sus dos vertientes, como terapia en situaciones de infertilidad y para la selección de embriones preimplantacional (ver apartado “Reproducción asistida”).

ESTUDIOS MOLECULARES DIRECTO E INDIRECTO PARA UNA MAYOR INFORMATIVIDAD Y FIABILIDAD

La HSC por déficit de 21OH es debida a mutaciones en el gen CYP21A2, que está localizado en el cromosoma 6 en la región p21.3, en el complejo mayor de histocompatibilidad HLA que es altamente polimórfico. El análisis directo del gen (detección de las mutaciones causales) es muy informativo y el análisis de un panel limitado de mutaciones permite la caracte-

rización de un elevado porcentaje de alelos causantes de las formas clásicas. El estudio directo debe garantizar la amplificación específica del gen ya que existe un pseudogén que contiene la mayoría de las mutaciones que, cuando son transferidas al gen funcional, causan la deficiencia. Cualquier abordaje capaz de detectar mutaciones puntuales (secuenciación, hibridación y amplificación específica del alelo, “primer” extensión, ligasa, análisis de restricción) resulta adecuado si está debidamente optimizado. No se debe olvidar que también existen alelos deficientes que portan híbridos de delección y conversiones que pueden ser no detectados en los abordajes destinados a detectar mutaciones puntuales y ambos tipos de alelos deben analizarse en los pacientes (ver también apartado de “Consejo genético” en población general).

Es importante que el diagnóstico molecular nos permita definir con la mayor garantía si la niña es enferma, portadora o sana, porque es, cuando el feto es femenino, cuando la decisión de retirar el tratamiento se basará en dicho diagnóstico. En nuestro laboratorio realizamos el diagnóstico prenatal apoyándonos en dos abordajes distintos y complementarios que habrán de ser concordantes para marcarnos la actitud a seguir: un análisis directo del gen (E) y un análisis indirecto mediante microsatélites en la región HLA (G). Estos marcadores fueron desarrollados por nuestro grupo para solventar algunos de los problemas que presentaban los tradicionales marcadores indirectos. La heterocigosidad (probabilidad de que un individuo presente dos alelos distintos) de estos marcadores es muy elevada y, por ello, su informatividad. El análisis indirecto permite seguir aquellos alelos no caracterizados, además es útil como elemento independiente de confirmación del diagnóstico que se hace por análisis directo. La alta heterocigosidad de estos marcadores permitió la detección de contaminación con tejido materno de una de las muestras prenatales estudiadas.

REPRODUCCIÓN ASISTIDA. SELECCIÓN DE EMBRIONES Y DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL

La reproducción asistida es cada día más una alternativa para parejas con problemas de infertilidad. Dado que la HSC, también en sus formas leves, puede asociar infertilidad debe tenerse en cuenta el consejo genético en estas parejas. Aunque este consejo y los estudios requeridos para el mismo es ya una práctica habitual en la fibrosis quística, no se considera en la HSC. Hemos tenido ocasión de documentar óvulos, espermatozoides e incluso embriones donados para técnicas de reproducción asistida que han presentado mutaciones severas y dado lugar a casos afectos. En ninguno había existido consejo o información previa del riesgo⁽⁹⁾.

También se plantea la reproducción asistida como un medio para obtener embriones *in vitro* y poder realizar una selección previa a la implantación de aquellos no afectos. Esto se hace mediante diagnóstico preimplantacional que, obviamente,

te, estará fundamentado en un análisis de tipo molecular. En este caso, al ser los estudios de DNA aplicados sobre una o dos células del embrión *in vitro* se requiere una amplificación previa e inespecífica de todo el genoma. Este tipo de amplificación para locus de alta complejidad, como el de la 21OH (con un gen y pseudogén que contiene las mutaciones propias de la enfermedad y alelos portadores de híbridos de delección y duplicaciones génicas), puede originar errores de diagnóstico.

Resulta imprescindible no olvidar que la indicación de cualquiera de los abordajes mencionados prenatal y preimplantacional está siempre en el contexto de las formas clásicas. Las grandes implicaciones clínicas, emocionales e incluso económicas de estos planteamientos hacen importante que estén debidamente justificados. Las formas no clásicas de la deficiencia son extraordinariamente frecuentes, “casi” una variante de la normalidad en nuestro medio, y los alelos portadores de mutaciones leves no justifican estos abordajes para prevenir una enfermedad leve que es, en muchas ocasiones, oligosintomática o críptica.

En lo que se refiere al tratamiento y diagnóstico prenatal en HSC por deficiencia de 11-OH, el planteamiento es el de las enfermedades recesivas típicas con una muy baja prevalencia en la población general, debiendo valorarse sólo la posible consanguinidad como riesgo. Se sigue un planteamiento similar al mencionado en 21OHD; en este caso, para poder definir la retirada del tratamiento en niñas, también habría de disponerse de la caracterización molecular, que se realiza mediante secuenciación de CYP11B1.

Requisitos para un óptimo planteamiento y ejecución

Son puntos clave: la confirmación del diagnóstico del caso índice con especial atención a los casos de sospecha neonatal postcribado neonatal ya que puede sobrevenir un segundo embarazo si no se hace un adecuado consejo genético y no se ha confirmado o descartado el diagnóstico mediante estudio molecular⁽¹⁰⁾ especialmente en el caso de varones, ya que las elevaciones transitorias no son infrecuentes y el dato de 17OHP puede tardar en normalizarse 6 a 12 meses. También es importante disponer de un equipo multidisciplinar y centros de referencia con la adecuada experiencia y, por último, una buena logística para garantizar un adecuado tiempo de respuesta.

Resulta altamente recomendable disponer del estudio molecular del caso índice, o de la documentación molecular de los progenitores portadores de mutación severa, previamente a abordar el estudio de la muestra prenatal. Ello permite conocer con precisión las mutaciones y los marcadores que son informativos en la familia y evitar demoras (ver apartado “estudio directo e indirecto del gen”). También es importante, y de hecho en ocasiones se ha planteado que no se vea confirmada la sospecha en el caso índice y por tanto que no hubiera estado indicado el estudio prenatal, o al menos el de ese gen en concreto. Es importante que en aquellos casos en que la sospecha clínica se haya generado por el dato bioquímico del cri-

bado neonatal, ésta sea cuanto antes confirmada o descartada y en ello resulta de interés el genotipado CYP21A2⁽¹⁰⁾.

Es importante poder hacer un diagnóstico precoz del sexo del feto ya que el varón no precisa tratamiento. Disponemos en nuestros laboratorios de la detección del sexo fetal en sangre materna mediante técnicas moleculares de sencilla optimización a partir de la 7ª semana. Se apoya en una amplificación de secuencias específicas del cromosoma Y mediante PCR a tiempo real con sondas fluorescentes utilizando típicamente la región determinante del sexo SRY que permite retirar muy precozmente el tratamiento de varones⁽¹¹⁾. Hay estudios con datos positivos de SRY desde la 40ª semana de gestación. Dado que el objetivo más interesante en la HSC es la detección del sexo fetal muy temprana debe optimizarse, tanto logística como molecularmente, de forma cuidadosa ya que el número de copias de DNA fetal en sangre materna procedente del trofoblasto es muy bajo y las técnicas de alta sensibilidad pueden originar falsos positivos que podrían llevar a no tratar a una niña que sí lo requiriera. De cualquier manera, como puede ser de utilidad saber si el varón está afecto para evitar la pérdida salina neonatal, puede ser beneficioso hacer el genotipado del gen CYP21A2 con biopsia de las VC también en el varón.

Es elevado el porcentaje de elevaciones transitorias que constituyen falsos positivos para la HSC, y su normalización puede tardar 6 a 12 meses. En algunos casos se trata de formas de casos de HSC pero que son crípticas en la etapa neonatal: formas no clásicas en ambos sexos o incluso de formas VS en varones. En este último caso será el estudio molecular el que lo documentará⁽¹⁰⁾ y permitirá ofrecer la posibilidad de diagnóstico y posible tratamiento si el segundo caso fuera una niña afecta. En un pequeño porcentaje se trata de portadores de mutación severa y es necesaria su comprobación molecular para el adecuado seguimiento, como hemos reportado recientemente⁽¹²⁾. También hemos tenido ocasión de presentar recientemente⁽¹³⁾ el diagnóstico prenatal en un segundo descendiente en una familia con un caso afecto de forma virilizante simple que pasó desapercibida en la etapa neonatal. En esta niña la mutación del alelo materno era *de novo* (particularidad infrecuente), por lo que se consideró no indicado el tratamiento prenatal aunque sí nos fue solicitado, por la familia, el diagnóstico prenatal de un niño que fue portador y nació sano. El concepto de “portadores obligados” ya no debe ser aplicado en la HSC y debe documentarse la situación de portador y los marcadores accesorios antes de abordar el diagnóstico prenatal. En la HSC, dado que la información del diagnóstico molecular permite retirar el tratamiento, es de gran importancia acortar este tiempo de exposición al mismo.

Experiencia en población española

Hemos tenido ocasión de analizar 51 muestras para diagnóstico prenatal, 31 vellosidades coriónicas y 21 muestras de líquidos amnióticos; en las primeras se practicaron de forma

directa la extracción de DNA y en las segundas, ésta se realizó tras cultivo de amniocitos. Los estudios prenatales fueron primordialmente realizados en familias con casos afectos de forma clásica (n = 35), indicados para los hermanos/as de los casos índice (n = 31) potenciales afectos de HSC; aunque también se solicitó este diagnóstico en tres familiares en 2º grado (primos) y 1 hijo, sin haberse documentado previamente que existía mutación grave, que resultaron negativos y que hubieran sido prescindibles como tales estudios prenatales.

Resulta llamativo que en la actualidad se siguen solicitando estudios prenatales de forma simultánea al diagnóstico del afecto o del potencial portador (n = 14) cuando debería haberse analizado y brindado el consejo genético previamente. Por otro lado, afortunadamente ya son menos frecuentes los casos en que de forma errónea se ha planteado el diagnóstico y el tratamiento prenatal en formas tardías (n = 15, seis de ellos posteriores al año 2005; todos ellos fueron negativos o portadores, de estos últimos en un solo caso de mutación grave, una delección) o se ha ofrecido el diagnóstico prenatal, sin haber sido informado ó planteado de forma previa el tratamiento, a formas clásicas (n = 7). Desafortunadamente, en dos de estos casos no tratados el estudio prenatal mostró que eran casos afectos de forma severa, un varón que no hubiera requerido tratamiento y cuya forma pierde sal se previno con el tratamiento postnatal; y una niña afecta documentada en el estudio molecular, que nació muy virilizada.

En el conjunto de casos en que se habían cumplido las indicaciones y pautas del tratamiento y diagnóstico prenatales (n = 31) se detectaron 7 casos afectos (4 niñas en que se mantuvo el tratamiento que previno la virilización, el primero de estos casos se recoge en *Med Clin* 1997). A los tres varones afectos, los 19 fetos sanos portadores y los 5 no portadores pudo retirarse el tratamiento.

Como casos algo especiales podemos citar un diagnóstico prenatal que fue solicitado por sospecha ecográfica de virilización en un feto femenino, en el que se descartó la HSC; un embarazo bizigótico en una familia con un caso afecto de forma 21OHD-PS, varón y niña portador y no portadora, respectivamente; el segundo embarazo en que existía mutación *de novo* en el alelo materno del caso índice⁽¹³⁾ en el que no resultaba indicado el tratamiento prenatal pero sí se realizó el diagnóstico molecular por solicitud de la familia ya comentado; y un diagnóstico prenatal en una madre afecta de deficiencia de 11-hidroxilasa en que se abordó simultáneamente el diagnóstico del caso índice (homocigota para mutación en CYP11B1), su pareja negativo y el feto portador.

Consejo genético en parejas

Cuando se considera el diagnóstico y el tratamiento prenatal, el primer paso es ofrecer el consejo genético a los padres. Para ello hay que contar con un buen estudio familiar tanto hormonal como genético y ver la correlación genotipo-fenotipo. El consejo genético es más fácil cuando el caso índice es

un hijo que cuando es un padre o un familiar o cuando no hay caso índice. Siempre hay que estudiar a la pareja.

El consejo genético debe ofrecerse, no sólo en el planteamiento tradicional, entorno familiar de casos afectos de forma clásica, familiares portadores de mutación severa, sino también en las formas no clásicas que se hubieran documentado como heterocigotas compuestas con mutación severa. En estos casos se planteará la necesidad de realizar estudios de portador en las parejas que constituyen un grupo de población general. Los estudios moleculares deben garantizar la especificidad y adecuada cobertura también en estos grupos de población.

Los estudios en población general para detectar o descartar situación de portador de mutación grave deben incluir todas las mutaciones con efecto fenotípico documentado. El estudio completo del gen, que es factible en la 21OHD, es informativo en cuanto a todas las variantes puntuales pero debe garantizarse la adecuada interpretación de las variantes detectadas. El gen es altamente polimórfico y variantes normales podrían ser interpretados como potenciales mutaciones de cambio de aminoácido. Los estudios *in vitro*, que pueden ayudar en esta interpretación, no son suficientemente ágiles para ayudar en estos planteamientos a corto plazo. Afortunadamente existe en la HSC un panel de mutaciones altamente recurrentes de efecto fenotípico conocido y alta relación genotipo/fenotipo que permite con un cribado básico descartar un porcentaje superior al 90% de alelos. Debe cuidarse la cobertura de alelos virilizantes simples, para los que el rendimiento del cribado básico de mutaciones derivadas del pseudogén es algo menor (85%), completando y adecuando el panel de mutaciones en cada población.

No se debe olvidar que el estudio limitado a mutaciones puntuales (y ello incluye la secuenciación) resulta incompleto si no se realiza el análisis de híbridos de delección y duplicaciones del gen, que darían lugar a falsos negativos (delecciones y conversiones no amplificables por PCR en heterocigosis, 10-20% de los alelos portadores de deficiencia severa) y positivos (variante Q318X en alelos que presentan duplicación del gen funcional 2% en población normal), respectivamente, como hemos documentado^(14,15). También genotipos aparentemente leves en un análisis limitado a mutaciones puntuales pueden ocasionar un inadecuado consejo genético a una forma tardía, como los falsos homocigotos para Val281Leu en formas no clásicas que son en realidad hemizigotos con delección o conversión severa en el 2º alelo y los alelos los portadores de la mutación Pro30Leu que incluye además la conversión de la región promotora y pasa por ello de ser leve a severo. También los alelos Val281Leu detectados en casos afectos de forma pierde-sal que, aunque infrecuentes, deben ser exhaustivamente caracterizados y en todo caso informados como alelos asociados a forma grave y, por lo tanto, severos y susceptibles de consejo genético.

La HSC constituye un modelo de la utilidad y ayuda al manejo de la enfermedad aportado por el diagnóstico molecular

fundamentada en la gran informatividad y correlación genotipo/fenotipo existente. Pero no debemos olvidar que los estudios deben ser realizados desde la experiencia ya que el *locus* no es simple y los estudios incompletos y las interpretaciones incorrectas pueden llevar a decisiones inadecuadas.

TRATAMIENTO PRENATAL

Hace casi 25 años que se refirió el primer tratamiento prenatal con éxito de una forma clásica de HSC por déficit de 21OH forma clásica aportando DX a la madre desde el inicio del embarazo. Este tratamiento evitó la virilización del feto femenino afecto. Desde entonces esta terapia está sujeta a discusión.

A lo largo de los años se ha demostrado que este tipo de terapia es eficaz, evita la virilización del feto femenino afecto si se instaura en las primeras semanas de gestación⁽¹⁶⁾, ya que la virilización de los genitales externos por los andrógenos ocurre entre la 6ª a 8ª semana. Para que sea eficaz el tratamiento debe ser anterior a la 7ª y no posterior a la 9ª semana de gestación.

Dado que este tratamiento tiene que ser instituido muy precozmente, antes de poder saber si el feto es femenino y afecto, sólo uno de cada ocho pacientes necesitaría la administración de DX, es decir, a siete de ellos se les somete a un tratamiento innecesario durante un periodo del embarazo. No se han atribuido claros efectos adversos por la DX a largo plazo pero falta experiencia de un número suficiente de pacientes que hayan llegado a la edad adulta.

El objetivo del tratamiento prenatal de suprimir la secreción hipofisaria de ACTH mediante glucocorticoides exógenos no se consigue con la administración de hidroaltesona, que es inactivada en la placenta, y sí con dexametasona. La DX tiene una vida media larga, se une poco a la proteína transportadora (*cortisol-binding globulin*) en la sangre materna y escapa a la inactivación por el enzima placentario 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa, por lo que no es degradada por la placenta y lleva a la circulación fetal. Este tipo de tratamiento se utiliza desde 1984.

La dosis de DX es de 20 μ g/kg de peso pregestación de la madre (dosis máxima, 1,5 mg/día) dividida en 3 dosis diarias, esta es 60 veces mayor que la requerida para tener unos niveles fisiológicos de glucocorticoides en el feto.

Hay que discontinuar el tratamiento si el estudio genético revela que se trata de un varón o de un feto femenino no afecto (que podría ser o no portador, un solo alelo mutado). En el feto femenino afecto (dos alelos mutados adecuadamente segregados, en HSC dos mutaciones no es sinónimo de dos alelos mutados) hay que continuar el tratamiento hasta el final del embarazo. Con este régimen de tratamiento se ha demostrado que se normalizan los niveles de 17OHP en el líquido amniótico del feto afecto.

Se ha demostrado que el tratamiento intra-útero precoz con DX evita la necesidad de cirugía genital en niñas afectas. Los

estudios de seguimiento de los pacientes tratados han demostrado un crecimiento normal aunque se han referido algunos efectos adversos sin obvia relación causal. Debido a que el tratamiento prenatal puede tener efectos adversos, la decisión debe ser tomada con un equipo multidisciplinar experto y en el contexto de ensayos de investigación clínica.

En las madres afectas de forma clásica de HSC déficit 21OH que vayan a ser tratadas intra-útero porque el padre sea también portador de mutación grave de 21OH hay que sustituir el tratamiento habitual con hidroaltesona por dosis supresoras de DX y hay que ajustar la dosis de mineralcorticoides.

MONITORIZACIÓN DE MADRES TRATADAS CON DX DURANTE EL EMBARAZO

Entre las contraindicaciones del tratamiento con DX están: la existencia de diabetes de difícil control en la madre, así como la presencia de hipertensión, osteoporosis o trastornos psiquiátricos graves.

Durante el tratamiento hay que controlar, en la madre, el peso, la tensión arterial, los signos de Cushing y la tolerancia a la glucosa. Si existen efectos adversos graves en la 2ª mitad del embarazo se puede disminuir la dosis de DX con control del nivel de estriol⁽⁷⁾. Hay que realizar una cobertura esteroide durante el parto y posteriormente administrar hidrocortisona hasta la recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

La monitorización materna del tratamiento exige una estrecha colaboración multidisciplinar. Durante el primer trimestre de embarazo, el buen cumplimiento materno se objetiva por la existencia de niveles suprimidos de 17-OHP y de cortisol y los niveles moderadamente suprimidos de deshidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S). En el 2º trimestre del embarazo, la supresión de adrenal fetal es indicada por los niveles suprimidos de estriol, con necesidad de un control mensual del mismo. Es opcional la obtención de líquido amniótico para determinar los niveles de 17OHP.

La ecografía fetal permite visualizar las adrenales fetales a partir del 2º trimestre y detectar los genitales ambiguos. Cuando las suprarrenales están hiperplásicas se ven con aspecto discoide y patrón "cerebriforme"⁽¹⁷⁾. Por ello, la ecografía adrenal fetal puede ser utilizada como método adicional de seguimiento y ajuste del tratamiento con dexametasona⁽¹⁸⁾.

EFFECTOS SECUNDARIOS EN EL NIÑO TRATADO CON DX DURANTE EL PERIODO INTRA-UTERINO

En un número amplio de pacientes se ha demostrado la eficacia del diagnóstico y tratamiento prenatal. El 85% de las niñas tratadas nacen con genitales normales. Los estudios anteriores a 1993 hay que mirarlos con precaución ya que, hasta esa época, era frecuente la discontinuaban la DX para obtener valores hormonales en el líquido amniótico. La discontinuación del tratamiento, incluso durante periodos cortos de tiempo, durante la fase de la diferenciación sexual, incrementa la

probabilidad de virilización genital al nacimiento en el feto femenino afecto.

Los fallos del tratamiento pueden deberse: a un comienzo tardío, a la interrupción precoz, a la falta de un adecuado cumplimiento, a la utilización de dosis subóptimas y a las diferencias en el metabolismo de la dexametasona⁽¹⁹⁾.

Mientras que los estudios en humanos no han demostrado efectos teratológicos somáticos con DX, los estudios en ratas encuentran que los glucocorticoides pueden tener efectos adversos en el cerebro, en particular en el hipocampo, y ser responsables de hipertensión a lo largo de la vida y de alteración del crecimiento somático⁽²⁰⁾. Los estudios en ovejas, con dosis equivalentes a las utilizadas en humanos, no han mostrado alteración de la tensión arterial ni de la función renal⁽²¹⁾. Estos estudios en animales no son trasladables al humano ya que, por ejemplo, en la rata el glucocorticoide activo es la corticosterona, las dosis utilizadas en animales son mayores y se suelen administrar al final del embarazo. Además, en la rata, parte de su desarrollo hipotalámico se produce durante la vida extrauterina.

El análisis de los efectos del tratamiento con DX en 600 embarazos⁽¹⁶⁾ no ha evidenciado diferencias en peso, talla y perímetro cefálico en RN tratados *vs* hermanos no afectados. Tampoco se ha encontrado un aumento en el número de abortos ni de muertes fetales y el crecimiento postnatal es normal. No hay casos de labio leporino, ni degeneración placentaria. En este estudio, realizado en 140 niños de 5 a 12 años, 1/3 afectados de HSC y la mitad tratados con dexametasona, no encuentran efectos cognitivos adversos. En estudios realizados por Hirikoski y cols.^(22,23) en niños tratados *vs* controles no encuentran tampoco diferencias psicológicas significativas, ni problemas de relación o de adaptación y sólo evidencian un modesto incremento en la ansiedad social. Se precisan estudios en pacientes con una evolución más prolongada para poder precisar los efectos, a largo plazo, del tratamiento con DX en fetos tratados por riesgo HSC por déficit de 21OH forma clásica, tanto sobre la función cognitiva como sobre la evolución psicológica para poder confirmar la seguridad del tratamiento.

Se han iniciado estudios internacionales, como el estudio europeo PREDEX⁽²⁴⁾ (*prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia with dexametasona*), que es un estudio abierto, controlado, no randomizado y multicéntrico para seguir a los niños y a las madres sometidos a tratamiento con DX por déficit de 21OH forma clásica. Como grupos controles se van a utilizar los hermanos mayores afectados de HSC no tratados, los niños procedentes de embarazos sin antecedentes de HSC escogidos de una maternidad próxima y los niños nacidos de embarazos en que la madre declinó el tratamiento. El estudio longitudinal se ha iniciado en 1999 y va a seguir hasta la vida adulta de los niños tratados durante el periodo prenatal con DX. Los objetivos del estudio son evaluar la eficacia del tratamiento para prevenir la virilización, evaluar el impac-

to DX corto y largo plazo en la madre y en los niños sobre tensión arterial así como el metabolismo hidrocorticoide durante el embarazo y en el niño a lo largo de la vida. También se seguirá el desarrollo mineral óseo, el crecimiento fetal y hasta los 18 años junto al desarrollo neuro-psicológico y cognitivo. No hay todavía resultados publicados.

Dado que la seguridad del tratamiento no ha sido totalmente establecida y ante la existencia de riesgos potenciales en la madre, es prudente proveer el tratamiento sólo en regímenes de investigación clínica y manejado por equipos expertos.

EFFECTOS ADVERSOS EN LA MADRE TRATADA CON DX

Lajic y cols.⁽²⁵⁾ en 44 embarazos, tratadas las madres con dexametasona, no encuentran diferencias significativas en la tensión arterial, existencia de glucosuria o proteinuria pero sí en una ganancia rápida de peso, cambios humor, estrías, acné e hirsutismo. Refieren que un tercio de las madres no repetirían la experiencia. New y cols.⁽²⁶⁾, en 532 embarazos, encuentran una mayor ganancia de peso, aparición de estrías y de edema transitorio pero no encuentran mayor incidencia de hipertensión ni incremento de diabetes. La actitud fue positiva en todas las madres y evidenciaron desaparición de los efectos secundarios al retirar la terapia.

Podemos concluir que hay suficientes datos en humanos que puntualizan el beneficio y la seguridad del tratamiento prenatal con DX de la HSC por déficit de 21OH forma clásica. Este tratamiento es eficaz reduciendo la virilización de los genitales externos, el riesgo de mala asignación del sexo y la genitoplastia innecesaria. Aún faltan datos a largo plazo en un número grande de pacientes por lo que el tratamiento prenatal de la HSC por déficit clásico de 21OH sigue siendo una terapia experimental y debe ser realizado en centros que tengan los suficientes pacientes para extraer conclusiones. Es necesario el consentimiento informado de los padres, así como ensayos clínicos prospectivos con aprobación por los comités éticos.

Finalmente, podemos decir que el tratamiento prenatal de la HSC por déficit de 21OH forma clásica es el primer tratamiento con éxito de un error innato del metabolismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endoc Rev* 2000; 21: 245-91.
2. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125-36.
3. Ezquieta B, Huidobro B, Muñoz Pacheco R, Rodríguez A, Barrio R, Soriano L, Alins Y, Calvo T, Dulín E, Ballester, Arnao D, Santomé L, Ferreiro B, Tabernero A. "False" positive cases in congenital adrenal hyperplasia (CAH) neonatal screening: usefulness of a CYP21A2 genotyping. *Eur J Hum Genet.* (2009) 17 (suppl 2) 154.

4. Ezquieta B, Oyarzabal M, Barrio R, Luzuriaga C, Hermoso F, Lechuga JL, Quinteiro S, Rodríguez A, Labarta JI, Gutiérrez Macías A, Gallego M, Bellón JM. Monogenic and Polygenic Models Detected in Steroid 21-Hydroxylase Deficiency-Related Paediatric Hyperandrogenism. *Horm Res.* 2009 Jan; 71(1): 28-37.
5. White PC. Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. *J Clin Invest* 2006; 116: 872-4.
6. Goto M, Hanley KP, Marcos J, Word PJ, Wright S, Postle AD et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest* 2006; 116: 953-60.
7. Coleman MA, Honour JW. Reduced maternal dexamethasone dosage for the prenatal treatment of congenital hyperplasia. *BJOG* 2004;111:176-178.
8. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, Coutant R. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res* 2004; 56: 701-5.
9. Ezquieta B, Alonso M, Álvarez E, Arnao DR, Siguero JPL. Should 21-hydroxylase deficiency be genotyped in assisted reproductive technology? *Fertil Steril* 2007 Nov; 88(5): 1437.e5-11.
10. Ezquieta B, Muñoz R, Santomé L, Ferreiro B, García D, Casado C and the Collaborative Group for the study of HSC. Pitfalls in the molecular diagnosis of 21OH deficiency due to point mutations identification without further characterizations of gene deletions and duplications *Horm Res.* 2008; 70 (suppl 1) 45.
11. Bartha JL, Finning K, Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-Hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol* 2003;101:1135-1136.
12. Soriano L, Velazquez M, Ezquieta B Utilidad del análisis molecular en el diagnóstico diferencial del déficit congénito de 21-hidroxilasa detectado en el cribado neonatal. *Med Clí (2009) en prensa.*
13. Díez López J, Rodríguez A, González E, Ezquieta B. Mutación de novo I172N en paciente con déficit clásico de 21-hidroxilasa. *Med Clin (2009) en prensa.*
14. Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz-Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, Luzuriaga C, Hermoso F, Quinteiro S, Martínez. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2006; 26(12): 1172-8.
15. Ezquieta B, Jariego CM, Varela JM, Oliver A, Gracia R (1997) Microsatellite typing in the indirect analysis of steroid 21-hydroxylase gene. *Pren. Diag.* 17; 429-34.
16. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2007; 67: 53-60.
17. Chambrier ED, Heinrichs C, Avni FE. Sonographic appearance of congenital adrenal hyperplasia in utero. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 97-100.
18. Cassart M, Masseur A, Donner C, Heinrichs C, Avni F. Sonographic diagnosis of fetal adrenal hyperplasia: utility for prenatal corticotherapy. *Prenat Diagn.* 2005;25:1060-1061.
19. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW; ESPE/ LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002; 58: 188-95.
20. Seckl JR and Miller WL. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA* 1997; 277: 1077.
21. Dodic M, Tersteeg M, Jefferies A, Wintour EM, Moritz K. Prolonged low-dose dexamethasone treatment, in early gestation, does not alter blood pressure or renal function in adult sheep. *J Endocrinol.* 2003; 179: 275-80.
22. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Wedell A, Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 542-8.
23. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: 309-16.
24. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzén EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U63-U69.
25. Lajic S, Wedell A, Bui T-H, Ritzén M, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3872-80.
26. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Gozco A et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651-7.

Diabetes neonatal: defectos genéticos en la función de la célula β pancreática. Enfoque diagnóstico y tratamiento

I. Rica Etxebarria, G. Pérez de Nanclares Leal, L. Castaño González

Sección de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Investigación, Laboratorio de Genética Molecular. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. CIBERDEM. CIBERER

RESUMEN

La diabetes neonatal es una enfermedad rara y se inicia en los 3-6 meses de la vida. Al igual que la diabetes MODY, no tiene componente autoinmune y es una enfermedad monogénica. Las formas clínicas de diabetes neonatal más frecuentes se asocian a mutaciones en los genes que codifican para las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales K_{ATP} (gen *ABCC8* y gen *KCNJ11*, respectivamente), en el gen de la insulina, o a alteraciones en la región 6q24 (isodisomía, duplicación o pérdida de metilación).

Cada una de estas alteraciones genéticas conocidas se manifiesta con fenotipos de diabetes neonatal moderadamente diferentes. Así, las alteraciones en la región 6q24 se presentan al nacimiento con un retraso del crecimiento marcado (reflejo del déficit de insulina intraútero), la diabetes es de comienzo muy precoz (primera semana de vida) y remite en los primeros años (diabetes neonatal transitoria), aunque después recidiva en la 2^a-3^a década de la vida. Requiere insulina para su tratamiento.

Las alteraciones en el gen de la insulina y en los genes que codifican para las subunidades SUR1 y Kir6.2 de los canales K_{ATP} , se diagnostican de forma más tardía (después de las primeras 3-4 semanas de vida), tienen un crecimiento intrauterino más adecuado y, aunque existen formas transitorias, es frecuente que sean cuadros de diabetes permanente. Las alteraciones de los canales K_{ATP} responden al tratamiento con Sulfonilureas.

Existen otras formas más raras de diabetes neonatal asociadas con mutaciones en otros genes implicados en la diferenciación y en la función de la célula β pancreática (genes *GCK*, *IPF1*, *GLIS3*, etc.). Asimismo, otras alteraciones genéticas dan cuadros sindrómicos más complejos además de la diabetes ne-

onatal, como el síndrome IPEX (gen *FOXP3*) en el que hay una inmunodeficiencia asociada o el síndrome de Wolcott-Rallison (gen *EIF2AK3*).

Palabras clave: Diabetes Neonatal; Canales de potasio (K_{ATP}); Subunidades Kir6.2 y SUR; Gen de la Insulina; Región 6q24; Tratamiento con sulfonilureas.

ABSTRACT

Neonatal diabetes is a rare disease developing in the first 3-6 months of life. Similar to MODY, it seems to be unrelated to autoimmunity in most instances and is a monogenic disease. Most patients with PNDM have activating mutations in *KCNJ11* or *ABCC8*, the genes encoding the potassium ATP-sensitive (K_{ATP}) channel subunits Kir6.2 and SUR1, or heterozygous mutations in the *preproinsulin* (*INS*) gene. In contrast, abnormalities in chromosome 6q24 (isodisomy, paternal duplication or loss of maternal methylation) are the most common cause of TNDM.

Each of the genetic alteration is associated to slightly different neonatal diabetes phenotypes. For example, patients with alterations at 6q24 band are more likely to have intrauterine growth retardation, develop diabetes in the first few weeks of life but go into remission in a few months, with possible relapse to a permanent diabetes state usually around adolescence or as adults. Insulin is the required treatment.

Patients with alterations at *INS* or *KCNJ11* and *ABCC8* genes, encoding the Kir6.2 and SUR1 subunit of the pancreatic K_{ATP} channel are diagnosed latter on (after 3-4 weeks of life), perinatal data show intrauterine growth retardation, with a normal ponderal index, and, even transient forms are detected, they are usually associated to the permanent form. Patients with alterations at the coding K_{ATP} channel genes can be transferred from insulin therapy to sulfonylureas.

The other known genetic causes of neonatal diabetes are rare and are attributed to mutations in the genes that encode glucokinase, insulin promoter factor, pancreas transcription

Correspondencia: Luis Castaño. Grupo de Investigación en Diabetes. Hospital de Cruces. Barakaldo, Bizkaia, 40903
E-mail: lcastano@osakidetza.net
Recibido: Julio 2009

REV ESP PEDIATR 2009;65(5):478-487

factor 1 α , *FOXP3* or the eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3. Clinical features, such as pancreatic aplasia or extrapancreatic features, and knowledge of consanguinity can be very helpful when deciding whether to test for other genetic subtypes.

Key words: Neonatal diabetes; Potassium channels; Kir6.2 and SUR1 subunits; Insulin gene; 6q24 region; Treatment with sulfonylureas.

La “diabetes monogénica” constituye un 2-3% de la diabetes global. Si nos circunscribimos a la diabetes infantil, alcanza una proporción mayor que se puede estimar de un 10%, si bien no existen estudios epidemiológicos que lo demuestren. Es posible que la prevalencia de diabetes monogénica sea aún mayor y que algunos pacientes diagnosticados de diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 padezcan mutaciones genéticas no conocidas. Nos debemos plantear esta opción etiológica en pacientes con diabetes diagnosticada en los primeros meses de la vida, en niños diagnosticados de diabetes tipo 1 en ausencia de autoanticuerpos pancreáticos, en personas adultas con diabetes que no asocian obesidad ni insulinoresistencia, y en familias en las que exista una herencia autosómica dominante de diabetes.

Durante la última década se han descrito genes cuya alteración conlleva una disfunción de la célula β pancreática y, por lo tanto, una diabetes. Este hecho ha permitido clasificar desde un punto de vista fisiopatológico a pacientes que previamente se diagnosticaban de diabetes neonatal o de diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*). El conocimiento exacto del tipo de alteración genética que padecen permite dar un consejo genético adecuado, informar con mayor precisión sobre el pronóstico de la patología e instaurar, en algunos casos, un tratamiento específico diferente de la insulinoterapia.

Fruto de estos nuevos conocimientos deberemos utilizar una nueva terminología incluyendo el subgrupo de “diabetes monogénica”, que engloba a las anteriormente clasificadas como diabetes tipo MODY y diabetes neonatal, además de otras diabetes raras (mitocondrial, insulinoresistencia grave, etc...).

Las situaciones clínicas concretas sugestivas de “diabetes monogénica” más frecuentes son:

- Diabetes diagnosticada en los 6 primeros meses de la vida: en este colectivo la etiología más frecuente son las mutaciones en los genes que regulan las subunidades del canal de K^+ sensible al ATP de la célula β pancreática; este subgrupo de pacientes son susceptibles de un tratamiento con sulfonilureas. Otras causas de diabetes en los primeros meses de la vida son mutaciones en el gen de la insulina y alteraciones en la región 6q24; generalmente en ambas situaciones se precisa de un tratamiento insulínico. Existen otras formas raras de diabetes neonatal que incluyen mutacio-

nes en homocigosis en genes asociados a diabetes MODY (*GCK*, *IPF1*, etc...).

- Pacientes con una hiperglucemia en ayunas leve y estable, cuya causa más frecuente es una mutación en heterocigosis el gen de la glucocinasa. Estos pacientes no precisan de ningún tratamiento específico. Esta hiperglucemia se puede detectar ya en los primeros años de la vida.
- Pacientes con diabetes familiar de inicio infanto-juvenil, sin autoinmunidad antipancreática: pueden tener mutaciones en los factores de transcripción *HNF-1 α* o *HNF-4 α* , situación susceptible de tratamiento con sulfonilureas.
- Diabetes que se asocian a alteraciones a otros niveles: manifestaciones renales (mutaciones del gen *HNF-1 β*) o sordera (mutación mitocondrial m.3243A>G), entre otras. En ambas el tratamiento de elección es insulina.

ETIOLOGÍA DE LA DIABETES MONOGENICA DIAGNOSTICADA EN LOS PRIMEROS MESES DE LA VIDA

La diabetes diagnosticada en los primeros 6 meses de la vida, clásicamente conocida como “diabetes neonatal”, se debe a mutaciones en genes que ocasionan una disfunción de la célula β pancreática. Se trata por lo tanto de enfermedades monogénicas. La autoinmunidad como causa de diabetes durante el primer año de vida es excepcional. Tradicionalmente se conocía la existencia de 2 formas clínicas de esta “diabetes neonatal”, una forma transitoria con remisión espontánea en los primeros meses de la vida y otra forma de diabetes permanente. Se han implicado numerosos genes en la etiopatogenia de este tipo de diabetes pero el 80-90% de los casos se originan por alteraciones localizadas a 3 niveles: genes que codifican las subunidades del canal de K^+ sensible al ATP, genes situados en el brazo largo del cromosoma 6 y el propio gen de la insulina.

Desde el punto de vista epidemiológico, la incidencia de la diabetes en los 6 primeros meses de la vida se establecía en torno a 1/400.000 recién nacidos vivos. Existen estudios más recientes que apoyan una prevalencia más elevada, como refiere el estudio en población de Eslovaquia, en base al registro nacional de diabetes, donde se estima una incidencia de esta enfermedad en 1/100.000 recién nacidos vivos⁽¹⁾ o de 1/260.000 en Gran Bretaña, Holanda o Polonia⁽²⁾.

Desde el punto de vista clínico, en el 50-60% de los casos la diabetes que se diagnostica en los primeros meses de la vida es transitoria (DNT). El mayor porcentaje de transitoriedad se debe a alteraciones en genes situados en una región del brazo largo del cromosoma 6 (6q24). En segundo lugar, la DNT también se puede deber a alteraciones en el gen que codifica la subunidad SUR1 de los canales de K^+ sensibles al ATP de la célula β pancreática y un menor porcentaje se debe a alteraciones en el gen que regula la subunidad KIR6.2 del mismo canal.

La causa más frecuente de diabetes permanente diagnosticada en los primeros meses de la vida (DNP) se debe a alte-

raciones en el gen que codifica la subunidad KIR6.2 del canal de K⁺, en segundo lugar se encuentran mutaciones en el gen de la insulina y en tercer lugar, alteraciones en la subunidad SUR1. Existe un pequeño porcentaje de pacientes con DNP sin causa conocida hasta el momento.

Diabetes por alteraciones en el cromosoma 6

Hace ya una década se comprobó que algunos pacientes con diabetes diagnosticada en los primeros días de vida tenían una doble carga genética a nivel de la banda 24 del brazo largo de cromosoma 6 (6q24)⁽³⁻⁵⁾. En esta localización existen unos genes que se heredan siguiendo un mecanismo de “*imprinting* materno”, los genes *PLAGL1* (“*pleiomorphic adenoma gene-like 1*”, también denominado represor tumoral ZAC) e *HYMAI* (“*hydatidiform mole associated and imprinted gene*”)⁽³⁾. En condiciones normales, los genes procedentes del cromosoma materno sufren una metilación que hace que se inactiven y sólo se expresan los genes procedentes del alelo paterno. En este sentido y de forma patológica, la doble carga a nivel de la banda 6q24 puede originarse por 3 mecanismos:

- Isodisomía paterna: el paciente tiene los dos cromosomas 6 procedentes del padre por un error en la meiosis^(4,5). Esta alteración se ha identificado en el 35% de los casos. Son casos esporádicos.
- Duplicación de la región 6q24 procedente del padre: el paciente tiene duplicada la región 6q24 porque hereda, a su vez, la alteración de su padre. El progenitor puede no haber sufrido la enfermedad si heredó la duplicación de su madre ya que, al estar la región improntada, aunque hereda la duplicación, ésta no tiene efecto por estar inactiva. Sin embargo, en todos los casos un padre con duplicación la transmitirá a la descendencia en el 50% de los casos y se caracterizará por diabetes neonatal. Esta alteración se presenta en el 45% de los pacientes con alteración en 6q24.
- Ausencia de metilación en el cromosoma materno: en un pequeño porcentaje de pacientes la doble carga se origina por un fallo de la metilación en el cromosoma materno que hace que no se inactive.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes son recién nacidos muy pequeños para la edad gestacional, con un peso inferior al percentil 3 debido a la disminución de la insulina intraútero, especialmente en el último trimestre de la gestación. El peso medio a término oscila en torno a 1.800-2.000 g. Estos recién nacidos tienen un índice ponderal disminuido, dato que refleja que la falta de insulina es fundamentalmente al final de la gestación cuando el feto ya ha alcanzado su longitud casi final⁽⁶⁾. La diabetes se diagnostica típicamente en los primeros días de la vida, generalmente durante la primera semana y en ausencia de cetoacidosis. La remisión de la diabetes se produce típicamente en el 3º o 4º mes de vida. Por un mecanismo que no conocemos con exactitud, se produce una recuperación progresiva de la función de la célula β pancreática.

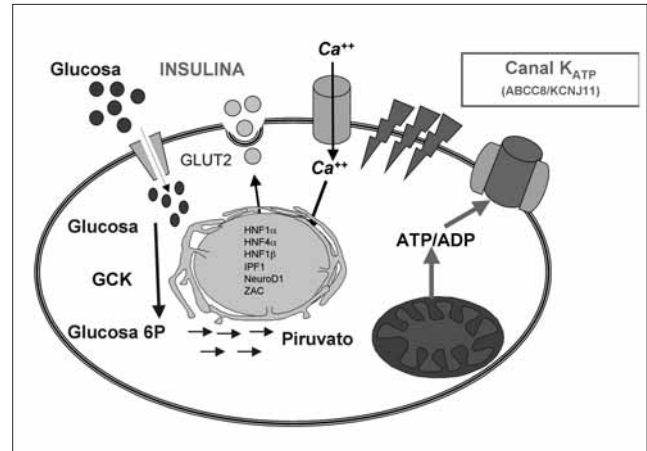


FIGURA 1. Secreción de insulina mediada por los canales de potasio sensibles a ATP en un individuo normal. La entrada de glucosa en la célula y el consiguiente aumento en el metabolismo intracelular conllevan el cierre del canal de potasio sensible a ATP, la despolarización de la membrana y consecuente apertura de los canales de calcio sensibles a voltaje. Al haber aumento de calcio intracelular, se produce la secreción de insulina inducida por glucosa.

tica, lo que permite suprimir la terapia con insulina durante un periodo de tiempo variable.

Así pues, podríamos decir que la diabetes secundaria a alteraciones en 6q24 es una enfermedad crónica que se desarrolla en 3 fases: diagnóstico neonatal de diabetes, periodo de remisión sin repercusiones clínico-metabólicas, y recidiva de la diabetes en la mayoría de los casos a partir de la pubertad^(3,7). No se conoce cuál es el mecanismo íntimo de la alteración funcional de la célula β pancreática. Existe una disminución en la secreción de insulina presente en la vida intrauterina que se mantiene inmediatamente tras el nacimiento y una rápida recuperación funcional posterior. Se han realizado estudios de función pancreática en pacientes durante los años de remisión de la enfermedad con un resultado variable. En algunos casos se ha documentado una disminución en la secreción precoz de insulina, tras la sobrecarga intravenosa de glucosa⁽⁸⁾. Se piensa que situaciones que conlleven cierto grado de insulinoresistencia a lo largo de la vida son las que precipitan de nuevo el mayor deterioro funcional de la célula β pancreática y la reaparición de una diabetes. La primera de estas posibilidades es la pubertad, y es frecuente la recidiva de la enfermedad en esta etapa de la vida. Por ello, estos pacientes tienen que ser informados sobre la cronicidad de su trastorno y la necesidad de que sigan de forma periódica un control endocrinológico.

Alteraciones en los canales de K⁺ sensibles al ATP

Los canales de K⁺ sensibles al ATP (K_{ATP}) son complejos heterooctaméricos constituidos por 4 subunidades Kir6.2, codificadas por el gen *KCNJ11* y 4 subunidades SUR1, codificadas por el gen *ABCC8*. Están situados en las membranas de

algunos tipos celulares, que incluyen la célula β pancreática. En éstas, acoplan el metabolismo intracelular que finaliza con la secreción de insulina a la carga eléctrica de la membrana celular. Cuando la glucosa se introduce en la célula y se fosforila a glucosa 6-fosfato se inicia una ruta metabólica que origina un aumento del cociente ATP/ADP intracelular. El incremento del ATP estimula el canal provocando su cierre y una despolarización de la membrana celular con la consiguiente apertura de los canales de Ca^{2+} . El aumento de los niveles de Ca^{2+} intracelular favorece la transcripción de factores intranucleares que finalizan con la síntesis y posterior liberación de insulina, como se refleja en la figura 1. En realidad el funcionamiento del canal K_{ATP} está basado en un equilibrio entre el cierre del canal por la unión del ATP a la subunidad Kir6.2 y la apertura de éste por la estimulación del Mg^{2+} de la subunidad SUR1; este equilibrio hace que el canal K_{ATP} se abra o se cierre en función del estímulo sobre cualquiera de las dos subunidades (por el ATP o por el Mg^{2+}).

Se han descrito mutaciones activantes en heterocigosis, que afectan tanto al gen *KCNJ11* como al gen *ABCC8*, que originan una disminución de la capacidad de cierre de los canales. En estas situaciones hay una mayor proporción de canales que se mantienen abiertos y, por lo tanto, un descenso en la secreción de insulina que origina una diabetes en los primeros meses de la vida⁽⁹⁻¹²⁾.

El mecanismo fisiopatológico que causa la alteración funcional del canal es diferente en los dos subgrupos. En la mayoría de las mutaciones activadoras que afectan a la subunidad Kir6.2 hay una disminución de la sensibilidad de dicha subunidad al ATP; en un menor porcentaje de pacientes estas mutaciones afectan a la posibilidad intrínseca de cierre del canal sin que existan cambios en la sensibilidad al ATP. En general, este segundo mecanismo conlleva una mayor severidad de la alteración funcional del canal^(9,13).

En las mutaciones activadoras que afectan a la subunidad SUR1, en vez de una disminución de la sensibilidad al ATP, existe una mayor estimulación de la subunidad SUR por el Mg^{2+} , una menor proporción de canales cerrados y, por ello, un descenso de la secreción de insulina⁽¹⁴⁾.

Desde el punto de vista clínico, los niños con diabetes secundaria a alteraciones en el canal de K_{ATP} , en términos generales, se diferencian de la diabetes neonatal secundaria a alteraciones en el cromosoma 6. Aun cuando la diabetes se diagnostica en los primeros 6 meses de la vida, el comienzo es más tardío (casi siempre en los primeros tres meses). Tienen un menor retraso de crecimiento intrauterino, con un peso neonatal que se sitúa en los percentiles bajos de la normalidad y un índice ponderal adecuado siendo, por lo tanto, recién nacidos armónicos⁽⁶⁾. Este hecho refleja una menor disminución de insulina en la etapa intrauterina que la que existe en pacientes con DNT secundaria a alteraciones en el cromosoma 6. En un 30-40% de las ocasiones hay cetoacidosis al debut.

A menudo las mutaciones que afectan a la subunidad Kir6.2 provocan una diabetes permanente, a diferencia de lo que ocurre en las mutaciones que afectan a la subunidad SUR1^(14,15). En las formas transitorias por alteración del canal de K_{ATP} la remisión de la enfermedad es tardía, habiéndose descrito casos en los que se produjo a los 18 meses de vida⁽¹⁶⁾, y se han descrito recidivas de la diabetes en etapas posteriores de la vida.

En las mutaciones que afectan a la subunidad Kir6.2 existe una buena correlación genotipo-fenotipo⁽¹⁷⁾. Hay mutaciones que tienen una menor afectación funcional del canal y provocan sólo una diabetes transitoria. Otras, con mayor severidad funcional, dan lugar a una forma permanente. Por último, dado que los canales de K_{ATP} se distribuyen por otros órganos de la economía, fundamentalmente músculo y neuronas, hasta un tercio de los pacientes asocian alteraciones neurológicas con un espectro amplio de manifestaciones. Las mutaciones más severas ocasionan el denominado síndrome DEND (*Development delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes*) que conlleva diabetes neonatal permanente, retraso del desarrollo neurológico y epilepsia⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

En los pacientes con afectación en la subunidad SUR1, no hay una clara correlación fenotipo-genotipo⁽¹⁶⁾. Hay pacientes con formas transitorias portadores de mutaciones activadoras en heterocigosis, otros con mutaciones en homocigosis y hay portadores en heterocigosis de algunas de las mutaciones que no han desarrollado la enfermedad. Un pequeño porcentaje de pacientes presentan alguna alteración neurológica, en general, leve.

De cara al consejo genético, en la mayoría de pacientes con diabetes por mutación en heterocigosis en el canal de K_{ATP} las mutaciones son *de novo*. En caso de que uno de los padres tenga la mutación se transmitirá en el 50% a su descendencia^(21,22). En un 40% de los afectos por mutaciones en *ABCC8* se ha demostrado una herencia autosómica recesiva con los dos alelos alterados⁽¹⁶⁾. En estos casos, la posibilidad de repetir la enfermedad en un hermano es del 25% pero el afecto tiene un riesgo muy bajo de transmitirla a su descendencia.

Alteraciones en el gen de la insulina

Recientemente se han publicado mutaciones en heterocigosis en el gen de la insulina en pacientes diagnosticados de diabetes permanente en los primeros meses de la vida. Stoy y cols.⁽²³⁾ mostraron la presencia de una mutación en el gen de la insulina como causa de diabetes en una familia con miembros diagnosticados de diabetes entre las 13 y 52 semanas de vida. Posteriormente, Polack y cols. investigaron esta etiología en 38 pacientes afectos de diabetes diagnosticada en los primeros meses de la vida en los que se habían descartado otras causas de diabetes monogénica. Los datos derivados de este trabajo mostraron que mutaciones *missense* en heterocigosis son responsables de un 10% de los casos de diabetes neonatal. Las mutaciones descritas están situadas en una región crítica de la molécula de la proinsulina, y pueden afectar su proteólisis, o

TABLA 1. Tipos minoritarios de diabetes neonatal, su base genética y co-morbilidades

Fisiopatología pancreática	Gen	Casos publicados	Herencia	Hallazgos asociados
Disfunción de la célula beta	GCK	6 familias	AR	Ninguna
	SLC19A2	1 familia	AD	Hipergalactosemia, fallo hepático
	GLIS3	6 pacientes	AD	Hipotiroidismo, quistes renales, glaucoma, fibrosis hepática
Masa pancreática disminuida	PTF1A	5 casos	AR	Agnesia pancreática y cerebelosa
	PDX1	2 casos	AR	Agnesia pancreática
	HNF1 β	1 DNP, 1 DNT	AD	Insuficiencia de páncreas exocrino y quistes renales
Destrucción de células beta	EIF2AK3	25 pacientes	AR	Hepatitis recurrente, fallo renal, retraso mental y displasia espondiloepifisaria
	FOXP3	17 casos	Ligada- X	Patología autoinmune, diarrea y dermatitis

AD: autosómica dominante. AR: autosómica recesiva. DNP: diabetes neonatal permanente. DNT: diabetes neonatal transitoria

alterar la biosíntesis de insulina, por un mecanismo que desencadene un estrés en el retículo endoplásmico celular⁽²⁴⁾.

Desde el punto de vista clínico, estos pacientes con diabetes secundaria a mutaciones en el gen de la insulina se diagnosticaron a una media de edad de 8 meses y algunos de ellos debutaron en cetoacidosis. El peso de los recién nacidos se situó en la parte baja de la normalidad.

Los hallazgos de Polack y cols. han sido corroborados posteriormente por el estudio de Colombo y cols.⁽²⁵⁾, que muestra mutaciones en el gen de insulina como causa de diabetes permanente diagnosticada en los primeros meses de la vida. El diagnóstico más precoz se hizo a los 37 días de vida. Como peculiaridad de este tipo de diabetes, en muchas ocasiones al comienzo el péptido C es detectable. Desde el punto de vista clínico, estos pacientes muestran algunas características que son una edad de diagnóstico más tardía, situada entre el 2º y 3º mes de vida y un peso al nacimiento prácticamente normal. Mutaciones en el gen de la insulina pueden asociarse a diabetes neonatal transitoria (datos propios).

Causas poco frecuentes de diabetes permanente

Existen otras alteraciones genéticas conocidas que, en conjunto, explican un pequeño porcentaje de pacientes con diabetes permanente desde el nacimiento. En la tabla 1 se describen las más frecuentes. Los hallazgos de otras patologías asociadas a nivel pancreático o extrapancreático, así como la presencia de consanguinidad, son signos de alerta para pensar en ellas.

Dentro de estas posibilidades se encuentran mutaciones en homocigosis en el gen de la glucocinasa (GCK), en el gen que regula el factor promotor de insulina tipo 1 (IPF1), en el gen EIF2AK3 o en el gen GLIS3, que causa diabetes neonatal e hipotiroidismo. Se han descrito pacientes en los que mutaciones que afectan al factor de transcripción pancreático 1 α (PTF1A) causan agnesia o hipoplasia del páncreas con diabetes neonatal desde el nacimiento. Por último, la diabetes neonatal permanente puede ser parte de enfermedades más complejas como el síndrome de Wolcott-Rallison (enfermedad de herencia

autosómica recesiva que conlleva DNP y displasia espondiloepifisaria) o el síndrome IPEX (inmunodeficiencia severa y manifestaciones autoinmunes en las que se incluye la DNP).

Agnesia pancreática e IPF1

En 1997, Stoffers y cols. describieron un niño con diabetes neonatal permanente e insuficiencia pancreática exocrina debido a agnesia pancreática⁽²⁶⁾. Este niño era portador de una mutación en homocigosis (Pro63fsdelC) en el *insulin promoter factor-1 (IPF1)*, un gen que codifica para una proteína implicada en el control del desarrollo embrionario del páncreas endocrino y exocrino que regula la maduración y diferenciación de las células precursoras a partir del endodermo del tracto gastrointestinal. En condiciones normales, a medida que avanza la gestación, la síntesis de IPF1 queda restringida a las células beta y delta de los islotes, donde regula la expresión de los genes de la insulina y somatostatina, respectivamente⁽²⁷⁾. El análisis genético completo de la familia mostró que ocho individuos en seis generaciones presentaban diabetes de comienzo temprano debido a mutaciones en heterocigosis, clasificándose de MODY4. Algunos estudios posteriores han relacionado este mismo gen con diabetes tipo 2⁽²⁸⁾, y hasta la fecha sólo se ha descrito otro caso de diabetes y agnesia pancreática debido a mutación en heterocigosis combinada en este gen⁽²⁹⁾. Debido a la ausencia total de tejido pancreático, la función exocrina también se ve comprometida, requiriéndose suplementación enzimática.

Síndrome de Wolcott-Rallison

El síndrome de Wolcott-Rallison es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la asociación de diabetes mellitus de inicio precoz (a menudo en el periodo neonatal) con displasia espondiloepifisaria. Además, puede aparecer hepatomegalia, retraso mental, fallo renal y muerte prematura⁽³⁰⁾. En el año 2000, Delepine y cols., mediante el estudio de dos familias consanguíneas, localizaron el gen responsable de esta patología en el *locus 2p12*⁽³¹⁾. Dentro de esta región se encuen-

tra el gen *EIF2AK3*, que se expresa en las células de los islotes del Langerhans y que actúa como regulador de la síntesis proteica. En respuesta a situaciones de estrés, las células disminuyen su producción proteica mediante la fosforilación de la subunidad α del factor-2 de iniciación de la traducción eucariota (*eif2- α*) por la kinasa 3 de dicho factor (*EIF2AK3*, también conocida como PERK: “*pancreatic endoplasmic reticulum kinase*”). El mal procesamiento de dichas proteínas en el retículo endoplásmico conlleva una mayor inhibición del comienzo de la traducción al aumentar la fosforilación de *eif2- α* . Este fenómeno es habitual en las células secretoras, pero en condiciones normales existe una serie de mecanismos compensadores: disminución de la síntesis proteica, estimulación del procesamiento y eliminación de las proteínas mal plegadas, y como último recurso, estimulación de la apoptosis⁽³²⁾. Los pacientes con síndrome de Wolcott-Rallison presentan mutaciones de pérdida de la pauta de lectura o *missense*, siendo generalmente diagnosticados en la lactancia, aunque puede hacerse en los primeros tres años⁽³¹⁾.

Diabetes neonatal permanente con hipoplasia cerebelar

En 1999 Hoveyda y cols. describieron una nueva forma de diabetes neonatal de herencia autosómica recesiva asociada con hipoplasia cerebelosa. Los tres niños presentaban rasgos dismórficos (facies triangular, pie zambo, rigidez en las articulaciones, orejas bajas), junto con diabetes neonatal, microcefalia, ataques recurrentes de apnea y ausencia de tejido cerebeloso⁽³³⁾. Estudios posteriores han identificado al gen responsable, *PTF1A* (*Pancreas Transcription Factor 1 α*), que codifica para una proteína esencial en el desarrollo normal del páncreas y del cerebelo⁽³⁴⁾. Hasta ahora los niños con esta condición mueren en la infancia, no por la diabetes sino por los fallos respiratorios probablemente secundarios a las alteraciones del sistema nervioso central.

Síndrome IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome)

La enfermedad se caracteriza por la presencia de una inmunodeficiencia grave, que suele ser responsable de la muerte precoz de estos pacientes, y numerosas manifestaciones autoinmunes tempranas (dermatitis, enteropatía, anemia hemolítica, trombopenia, hipotiroidismo autoinmune y diabetes mellitus). Los pacientes, varones son hemizigotos para las mutaciones del gen *FOXP3*, implicado en la regulación inmune⁽³⁵⁾. Modelos animales señalan que las alteraciones en el gen homólogo causan sobreproliferación de los linfocitos T, con infiltración multiorgánica⁽³⁶⁾.

Otros síndromes muy poco frecuentes

En humanos se ha descrito que mutaciones en heterocigosis en el gen *HNF1 β* se asocian con *MODY5*, que se caracteriza por la presencia de diabetes de herencia autosómica dominante asociada a quistes renales y anomalías genitales. En

una familia, se identificó una mutación *missense* del gen *HNF1 β* en un niño con diabetes neonatal permanente y algunos pequeños quistes, y sólo hiperglucemia transitoria y displasia renal más grave en su hermano⁽³⁷⁾. No obstante, a menudo las alteraciones quísticas renales, detectables al nacimiento o intraútero, preceden la diabetes, que puede diagnosticarse en la segunda década de la vida.

Recientemente se han descrito mutaciones en *GLIS3* (otro factor de transcripción) en pacientes que presentan diabetes neonatal junto con hipotiroidismo, glaucoma, quistes renales y fibrosis hepática⁽³⁸⁾.

Las mutaciones en el gen *SLC2A2*, que codifica para el transportador de glucosa de las células β (*GLUT2*), producen un síndrome autosómico recesivo caracterizado por alteraciones del metabolismo de la glucosa y la galactosa, acumulación de glucógeno en hígado y riñones, y disfunción tubular proximal (síndrome de Fanconi-Bickel). Generalmente los pacientes tienen hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia postprandial, aunque se han descrito casos con diabetes neonatal⁽³⁹⁾.

La anemia megalobástica sensible a tiamina es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente que se asocia a diabetes y sordera neurosensorial. Algunos pacientes presentan además cardiopatías congénitas, atrofia óptica, degeneración retiniana y accidentes cerebrovasculares. El cuadro clínico se debe a la alteración del transportador de tiamina de la membrana plasmática *THTR1*, codificado por el gen *SLC19A2*, que se expresa en la mayoría de los tipos celulares⁽⁴⁰⁾. La diabetes se debe a una alteración de la secreción de insulina que inicialmente, igual que el resto de las manifestaciones clínicas, responde a la administración de suplementos de tiamina. Sin embargo, la mayoría de los pacientes necesitan insulina después de la pubertad. La enfermedad suele manifestarse en los primeros años de la vida, pero se han descrito casos a partir de los 3 meses de edad.

Las mutaciones en ambos alelos del gen del receptor de la insulina (*INSR*) dan lugar a varios síndromes caracterizados por una intensa insulinoresistencia⁽⁴¹⁾, como son el leprechaunismo o síndrome de Donohue (retraso del crecimiento intrauterino, alteraciones del control de la glucemia, hiperinsulinemia y rasgos dismórficos incluyendo orejas de implantación baja, labios gruesos, raíz nasal plana, piel gruesa, ausencia de tejido adiposo subcutáneo, macrogenitalismo e hipertriosis) y el síndrome de Rabson-Mendenhall (dentición precoz o displásica y la hiperplasia gingival y de la glándula pineal). En ambos casos, los pacientes tienen inicialmente hiperglucemia postprandial e hipoglucemia de ayuno, pero con el tiempo terminan desarrollando hiperglucemia continua y cetoacidosis. Se han descrito varios casos de diabetes neonatal en ambos grupos⁽⁴²⁾.

No debemos olvidar que la diabetes neonatal también existe en el contexto de enfermedad mitocondrial, asociándose generalmente a otras disfunciones orgánicas, reconocidas normalmente después del diagnóstico de diabetes⁽⁷⁾.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MONOGENICA DIAGNOSTICADA EN LOS PRIMEROS MESES DE LA VIDA

El tratamiento inicial de una diabetes diagnosticada en los primeros meses de la vida es la insulina. La respuesta clínica a esta terapia es adecuada, se corrigen la hiperglucemia y la ceoacidosis cuando existe, y se inicia una correcta ganancia ponderal. Sin embargo, una vez conocida la causa genética concreta, en aquellos pacientes que tienen alteraciones en el canal de K_{ATP} , el tratamiento de elección es terapia oral con sulfonilureas.

Alteraciones en los canales de K^+ sensibles al ATP

La identificación de esta etiología en pacientes con diabetes monogénica ha supuesto un importante avance en su terapia. Hasta entonces, dado que tienen una secreción endógena disminuida de insulina y un péptido C indetectable, eran candidatos a un tratamiento insulínico de por vida. Sin embargo, las sulfonilureas bloquean la subunidad SUR1 del canal favoreciendo el cierre del mismo de forma independiente a los niveles de ATP, por lo que la mayoría de los pacientes afectados de mutaciones en KIR6.2 son susceptibles de una terapia oral eficaz que aporta una notable mejoría en su calidad de vida. Más recientemente, también se ha visto que los pacientes con mutaciones de las subunidad SUR1 responden a sulfonilureas.

El fármaco que se ha empleado mayoritariamente es la glibenclamida. Las dosis que se precisan son notablemente superiores a las que se utilizan para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La glibenclamida tiene afinidad por los receptores SUR1 a nivel de las células β pancreáticas, y por los SUR2 que se distribuyen en sistema nervioso y músculo.

Las sulfonilureas no tienen aprobada su indicación terapéutica en la edad pediátrica por lo que el tratamiento debe instaurarse dentro de un ensayo clínico. El protocolo utilizado comienza con una dosis alrededor de 0,1 mg/kg/12 h de glibenclamida que se va incrementando de forma progresiva al mismo tiempo que se retira el tratamiento insulínico. En la experiencia de estos autores, si se llega a una dosis de 0,8 mg/kg/día y no se consigue la normoglucemia, no es previsible alcanzarla con un mayor incremento de la medicación.

Pearson y cols.⁽⁴³⁾ observaron la respuesta al tratamiento con glibenclamida en 49 pacientes diagnosticados de diabetes permanente en los primeros meses de la vida y con mutación en KIR6.2. El paciente de menor edad en el cambio de terapia tenía 3 meses de vida. Se consiguió una disminución media de 1,5 en los niveles de HbA1c a los 3 meses del inicio de la terapia, resultado que se mantuvo durante el primer año de tratamiento. Dentro de los efectos adversos observados destaca sólo la aparición de molestias abdominales y diarrea autolimitada, que en ningún caso obligó a suspender la medicación. La terapia fracasó en cinco pacientes, cuatro de los cuales asociaban algún tipo de alteración neurológica.

Esto se debe a que la respuesta al tratamiento con sulfonilureas está parcialmente condicionada por el tipo de mutación^(43,44). Las mutaciones más frecuentemente descritas responden, ya que con la droga se produce el cierre del canal. En otros casos de mutaciones menos frecuentes (Q52R, I296L, L164P) la alteración afecta a la cinética intrínseca del canal. Estudios *in vitro* en estas mutaciones han demostrado que la dificultad para el cierre no revierte con tolbutamida y, por lo tanto, la eficacia de la medicación oral es limitada. Son este subgrupo de mutaciones las que con mayor frecuencia causan alteraciones neurológicas asociadas a la diabetes neonatal. No obstante, existen excepciones y se han comunicado pacientes con síndrome DEND (mutación G53D o V59M) en los que el tratamiento con glibenclamida sí ha sido eficaz. En estos casos, además de corregir la hiperglucemia, se consigue una clara mejoría de los síntomas neurológicos, debido a la acción de la medicación en los canales de K_{ATP} de las células musculares y neuronas^(43,45-47).

Hay menor experiencia en el tratamiento con sulfonilureas en niños con diabetes por alteraciones en el SUR1. Corner y cols.⁽⁴⁸⁾ mostraron los resultados de la utilización de glibenclamida en cuatro niños con diabetes permanente. Uno de ellos, portador de una mutación en *ABCC8*, tenía hipoglucemias frecuentes con una dosis baja de glibenclamida por lo que fue sustituida por tolbutamida que mostró ser eficaz. Stanik y cols. en cuatro pacientes, uno de ellos con mutación en *ABCC8*, tuvieron éxito en el tratamiento con glibenclamida⁽⁴⁹⁾.

Diabetes por alteraciones en 6q24

No hay un consenso respecto al tipo de tratamiento insulínico más adecuado en los casos de diagnóstico neonatal por alteración en 6q24. Sí se conoce el beneficio de esta terapia puesto que conlleva una recuperación del crecimiento de estos pacientes. Las necesidades de insulina en estos pacientes se sitúan en torno a 0,7 UI/kg/día. Con el arsenal terapéutico del que disponemos actualmente, sería recomendable el tratamiento con multidosis de análogos de insulina de acción rápida diluidos antes de las tomas o bien el uso de una bomba de infusión continua de insulina.

En la fase de recidiva de la enfermedad en la edad adulta, como en general hay un componente de resistencia a la acción de la insulina, se recomienda iniciar el tratamiento con anti-diabéticos orales. Se pasaría a insulino terapia ante el fallo de la terapia oral combinada.

Alteraciones en el gen de la insulina

El tratamiento de elección en estos pacientes es la insulina y se ha demostrado su eficacia. No hay un consenso respecto al tipo de tratamiento insulínico más adecuado en los casos de diagnóstico neonatal o durante los primeros meses de la vida, pero las pautas más recomendables son bomba de infusión continua de insulina, o en multidosis con análogos de insulina rápida diluida preingesta.

CONCLUSIÓN

La diabetes que se diagnostica en los primeros 6 meses de la vida es, en la mayoría de las ocasiones, una diabetes monogénica que causa una disfunción de la célula β pancreática y una secreción insuficiente de insulina. En el 80% de estos casos podemos identificar el gen cuya mutación origina la enfermedad. Los pacientes afectados de alteraciones en el 6q24 son recién nacidos muy distróficos que debutan con una diabetes en los primeros días de la vida, responden adecuadamente a la terapia con insulina y tienen una forma transitoria de diabetes neonatal, con recidiva posterior a lo largo de la vida, a menudo en la 2ª década.

Los pacientes que tienen una alteración en la función del canal de K_{ATP} son niños que nacen con un peso en la parte baja de la normalidad; la diabetes se diagnostica en general a partir del primer mes de vida y presentan cetoacidosis en la tercera parte de los casos. Las diabetes secundarias a mutaciones en el gen de la insulina tienen una evolución permanente y los pacientes con alteraciones en el canal de K_{ATP} pueden presentar una forma transitoria o permanente de diabetes. Todos ellos, en el diagnóstico responden de forma adecuada al tratamiento insulínico pero, cuando se demuestra una mutación en el canal de K_{ATP} , el tratamiento de elección son las sulfonilureas. En el 90% de las ocasiones en las que se ha utilizado sulfonilureas el cambio de terapia ha sido eficaz. En conjunto aquellos que asocian sintomatología neurológica son menos susceptibles a la terapia oral^(45,46). Sin embargo, en algunos pacientes con mutaciones en Kir6.2 se han descrito casos de notable mejoría, no sólo del control glucémico, sino de las manifestaciones neurológicas^(45,50). La respuesta a esta terapia depende del tipo concreto de mutación que padezcan.

Los pacientes que tienen una diabetes neonatal transitoria han de ser controlados posteriormente desde el punto de vista del metabolismo hidrocarbonado. Dado que su disfunción es genética, en la mayoría de las ocasiones desarrollan de nuevo una diabetes en etapas posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1276-82.
2. Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, Bruining GJ, Noordam K, Gach A et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia* 2009 Jun 5 [Epub ahead of print].
3. 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: 1359-66.
4. Gardner RJ, Mungall AJ, Dunham I, Barber JC, Shield JP, Temple IK et al. Localisation of a gene for transient neonatal diabetes mellitus to an 18.72 cR3000 (approximately 5.4 Mb) interval on chromosome 6q. *J Med Genet* 1999; 36: 192-6.
5. Das S, Lese CM, Song M, Jensen JL, Wells LA, Barnoski BL et al. Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in an infant with neonatal diabetes, macroglossia, and craniofacial abnormalities. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1586-91.
6. Rica I, Luzuriaga C, Pérez dN, Estalella I, Aragonés A, Barrio R et al. The majority of cases of neonatal diabetes in Spain can be explained by known genetic abnormalities. *Diabet Med* 2007; 24: 707-13.
7. Metz C, Cave H, Bertrand AM, Deffert C, Gueguen-Giroux B, Czernichow P et al. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002; 141: 483-9.
8. Shield JP, Temple IK, Sabin M, Mackay D, Robinson DO, Betts PR et al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F341-F343.
9. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838-49.
10. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, Cave H, Gloyn AL, Hattersley AT et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004; 53: 2719-22.
11. Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson ER et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 925-34.
12. Proks P, Arnold AL, Bruining J, Girard C, Flanagan SE, Larkin B et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1793-800.
13. Girard CA, Shimomura K, Proks P, Absalom N, Castano L, Perez dN et al. Functional analysis of six Kir6.2 (KCNJ11) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch* 2006; 453: 323-32.
14. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355: 456-66.
15. Vaxillaire M, Dechaume A, Busiah K, Cave H, Pereira S, Scharfmann R et al. New ABCC8 mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical features. *Diabetes* 2007; 56: 1737-41.
16. Ellard S, Flanagan SE, Girard CA, Patch AM, Harries LW, Parrish A et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 375-82.
17. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006; 49: 1190-7.

18. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanne-Chantelot C, Nivot S, Coutant R et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 824-30.
19. Bahi-Buisson N, Eisermann M, Nivot S, Bellanne-Chantelot C, Dulac O, Bach N et al. Infantile spasms as an epileptic feature of DEND syndrome associated with an activating mutation in the potassium adenosine triphosphate (ATP) channel, Kir6.2. *J Child Neurol* 2007; 22: 1147-50.
20. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2503-13.
21. Edghill EL, Gloyn AL, Goriely A, Harries LW, Flanagan SE, Rankin J et al. Origin of de novo KCNJ11 mutations and risk of neonatal diabetes for subsequent siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1773-7.
22. Gloyn AL, Cummings EA, Edghill EL, Harries LW, Scott R, Costa T et al. Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 Gene encoding the Kir6.2 subunit of the beta-cell potassium adenosine triphosphate channel. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3932-5.
23. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 15040-4.
24. Polak M, Dechaume A, Cave H, Nimri R, Crosnier H, Sulmont V et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes* 2008; 57: 1115-9.
25. Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2008; 118: 2148-56.
26. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997; 15: 106-10.
27. Jonsson J, Ahlgren U, Edlund T, Edlund H. IPF1, a homeodomain protein with a dual function in pancreas development. *Int J Dev Biol* 1995; 39: 789-98.
28. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, Durand E, Stanojevic V, Dina C et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: R41-R48.
29. Schwitzgebel VM, Mamin A, Brun T, Ritz-Laser B, Zaiko M, Maret A et al. Agenesis of human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4398-406.
30. Wolcott CD, Rallison ML. Infancy-onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia. *J Pediatr* 1972; 80: 292-7.
31. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 406-9.
32. Harding HP, Ron D. Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes: a review. *Diabetes* 2002; 51 Suppl 3: S455-S461.
33. Hoveyda N, Shield JP, Garrett C, Chong WK, Beardsall K, Bentsi-Enchill E et al. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 700-4.
34. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet* 2004; 36: 1301-5.
35. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 20-1.
36. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paepfer B, Clark LB, Yasayko SA et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73.
37. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, Imai T, Kawai M, Nishi Y et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2905-8.
38. Senee V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet* 2006; 38: 682-7.
39. Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 351-3.
40. Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1999; 22: 300-4.
41. Longo N, Langley SD, Griffin LD, Elsas LJ. Mutations in the insulin receptor and their effect on glucose transport. *Trans Assoc Am Physicians* 1992; 105: 204-13.
42. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1465-75.
43. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467-77.
44. Koster JC, Remedi MS, Dao C, Nichols CG. ATP and sulfonylurea sensitivity of mutant ATP-sensitive K⁺ channels in neonatal diabetes: implications for pharmacogenomic therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2645-54.
45. Koster JC, Cadario F, Peruzzi C, Colombo C, Nichols CG, Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 (KCNJ11) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1054-61.
46. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, Vanelli M, Cerutti F, Faleschini E et al. Sulfonylurea treatment outweighs insulin the-

- rapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR6.2) gene. *Diabetologia* 2006; 49: 2210-3.
47. Shimomura K, Horster F, de Wet H, Flanagan SE, Ellard S, Hattersley AT et al. A novel mutation causing DEND syndrome: a treatable channelopathy of pancreas and brain. *Neurology* 2007; 69: 1342-9.
 48. Codner E, Flanagan SE, Ugarte F, Garcia H, Vidal T, Ellard S et al. Sulfonylurea treatment in young children with neonatal diabetes: dealing with hyperglycemia, hypoglycemia, and sick days. *Diabetes Care* 2007; 30: e28-e29.
 49. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1276-82.
 50. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006; 49: 2559-63.

Síndromes de insulino resistencia extrema

R. Barrio Castellanos

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

RESUMEN

Los síndromes de insulino resistencia extrema son entidades raras. Las formas monogénicas de las mismas están ligadas a mutaciones del receptor de insulina o de genes responsables de los síndromes lipoatróficos. Los tres síndromes relacionados con mutaciones del receptor de insulina son el síndrome A, el leprechaunismo y el de Rabson-Mendenhall. Los pacientes con la forma más severa, leprechaunismo, tiene retraso de crecimiento intrauterino, alteración del metabolismo hidrogenocarbonato y muerte precoz. El Rabson-Mendenhall es una forma menos grave con supervivencia de 5 a 15 años. Las dos formas principales de lipodistrofia congénita son la lipodistrofia congénita generalizada y la forma parcial familiar. En la primera tres loci han sido referidos: AGPAT2, BSCL2 y caveolin 1. En la segunda cuatro loci han sido encontrados: Laminina A/C (LMNA), PPARG, V-AKT2 y ZMPSTE24.

Palabras clave: Insulino resistencia; Receptor de insulina; Lipodistrofia; AGPAT2; BSCL2; LMNA; PPARG.

ABSTRACT

Extreme insulin resistance syndromes are rare entities. Genetically determined forms are mainly linked to mutations of the insulin receptor gene and to lipotrophic syndrome-linked mutations. The three syndromes related to mutations of the insulin receptor gene are Type A syndrome, leprechaunism and Rabson-Mendenhall syndrome. Patients with the more severe syndrome, leprechaunism, have growth restriction, altered glucose homeostasis and early death. Rabson-Mendenhall syndrome is less severe with survival up to 5-15 years of age. These disorders are transmitted as autosomal recessive traits. The

Correspondencia: Raquel Barrio. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
E-mail: rbarrio.hrc@salud.madrid.org
Recibido: Julio 2009

REV ESP PEDIATR 2009;65(5):488-494

two main types of genetic lipodystrophies are: congenital generalized lipodystrophy (CGL) and familial partial lipodystrophy (FPL). So far, three genetic loci have been reported for CGL: AGPAT2, BSCL2 and caveolin 1 (CAV1) whereas for FPL four loci have been discovered: lamin A/C (LMNA), PPARG, V-AKT2 and ZMPSTE24.

Key words: Insulin resistance; Insulin receptor; Lipodystrophy; AGPAT2; BSCL2; LMNA; PPARG.

Los síndromes de insulino resistencia (IR) extrema son entidades raras. Las formas monogénicas de los mismos están ligadas a mutaciones del receptor de insulina o de genes responsables de los síndromes lipoatróficos.

La insulina es una hormona anabólica esencial para el crecimiento y desarrollo tisular así como para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, lípidos y proteínas. Sus principales tejidos diana son el músculo, el hígado y el tejido adiposo. La insulina favorece el transporte y utilización de la glucosa, el almacenamiento de nutrientes y la diferenciación y el crecimiento celular. Estimula la síntesis de conjugados glucídicos, lipídicos y proteicos. Los defectos en la acción de la insulina alteran de manera importante la homeostasis de los nutrientes.

La insulina ejerce su acción activando sus receptores de membrana. Dicha activación permite el transporte de la glucosa al interior de la célula. El receptor de insulina pertenece a la familia de los receptores de factores de crecimiento, en razón de su actividad enzimática tirosin kinasa. Esta familia incluye, además, el receptor de IGF-1 y el receptor huérfano relacionado con el receptor de insulina⁽¹⁾. Tanto la insulina como la IGF1 se unen al receptor de la otra hormona aunque con menos afinidad.

El receptor humano de insulina es una glicoproteína de superficie celular formada por cuatro subunidades idénticas dos a dos, dos subunidades α y dos subunidades β , unidas entre

ellas por dos puentes disulfuro. Las subunidades α son extracelulares y contienen los lugares de unión a la insulina. La subunidad β tiene un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosin kinasa. La activación de la actividad kinasa induce la activación de una serie de proteínas de señalización conduciendo, por una parte, a la activación de enzimas efectoras implicadas en los efectos metabólicos de la insulina y, por otra parte, a una cascada de fosforilización implicada en las actividades génicas. Este receptor está presente en todos los tejidos y es particularmente abundante en el tejido adiposo y en el hígado. El receptor completo de insulina se expresa en dos diferentes isoformas que resultan de un *splicing* alternativo del exón 11. Existen factores hormonales y metabólicos que pueden regular este *splicing* alternativo de manera tejida específica. Estas isoformas son funcionalmente diferentes. Alteraciones en la abundancia de los dos isoformas del receptor en los tejidos diana puede contribuir a la IR⁽¹⁾.

Tanto las subunidades α como las β del receptor de insulina son codificadas por el mismo gen localizado en el brazo corto del cromosoma 19 en la región 13.2. Los exones uno al once codifican la subunidad α completa y del exón doce al 22 codifican la subunidad β . Toda mutación del gen del receptor de insulina lleva a un defecto de fijación de la insulina sobre el receptor, induce una disminución de la entrada de la glucosa en la célula y es origen de un cuadro de insulino resistencia.

En la resistencia insulínica existe una disminución del efecto biológico de la insulina tanto a nivel celular como metabólico en los diferentes tejidos diana y se caracteriza por existir niveles circulantes elevados de insulina. En patología humana se encuentra una IR multifactorial en la diabetes tipo 2, en la obesidad, en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y en el síndrome metabólico; existiendo, además, formas severas de IR que comprende síndromes monogénicos muy poco frecuentes que pueden ser diagnosticados desde el nacimiento hasta la edad adulta.

CUADROS CLÍNICOS DE INSULINA RESISTENCIA EXTREMA

Los síndromes de insulino resistencia monogénica comprenden un grupo de entidades poco frecuentes que comparten algunos hechos clínicos como son la presencia de acantosis nigricans y el hiperandrogenismo pero además, cada uno de ellos tiene aspectos clínicos específicos⁽²⁾. El espectro clínico-biológico de los pacientes con resistencia extrema a la insulina va desde euglucemia, mientras las células β produzcan suficiente cantidad de insulina para compensar su defecto de acción, a hiperglucemia postprandial o diabetes franca. Junto a la diabetes pueden manifestar otros signos no endocrinológicos, por lo que el diagnóstico puede ser hecho por otros especialistas, como dermatólogos, ginecólogos o genetistas clínicos.

Los cuadros graves de IR se presentan, en general, de tres maneras: con alteración del metabolismo hidrocarbonado, con acantosis nigricans y con manifestaciones de hiperandrogenismo.

- La alteración del metabolismo de la glucosa incluye tanto diabetes insulino resistente como hipoglucemia, esta última puede ser una presentación típica de IR. La hipoglucemia puede manifestarse tanto en ayunas (frecuente en pacientes con defectos genéticos en el receptor de la insulina) como postprandial tardía (a las 3-4 h de la ingesta). Esta hipoglucemia se debe a que no se mantiene el equilibrio entre insulina y glucosa en niveles tan elevados de resistencia insulínica, llevando, en algún periodo, a sobre-compensación. El marcado retraso en el aclaramiento de insulina que ocurre en estos desordenes puede contribuir a los episodios de hipoglucemia reactiva.
- La acantosis nigricans a menudo asocia otras manchas en la piel.
- El hiperandrogenismo. En las niñas se expresa como hirsutismo, oligo o amenorrea y poliquistosis ovárica.
- También en cuadros específicos de IR graves puede existir lipodistrofia con dislipemia e hígado graso.

Los individuos con IR grave plantean importantes retos diagnósticos y terapéuticos. Para el diagnóstico de la IR en los pacientes con niveles normales de glucosa que no reciben insulina exógena, el nivel de insulina basal o tras una sobrecarga oral de glucosa es un buen índice de la severidad de la IR. En la práctica, una relación insulina /glucosa en ayunas $> 0,2$ es sugerente de la presencia de IR. En los defectos genéticos de IR la insulinemia suele ser superior a 1.000 $\mu\text{U/ml}$. Hay otros estudios complementarios para evaluar la severidad de la IR y se basan en administrar insulina exógena. Así tenemos el test de tolerancia a la insulina, que analiza el descenso de glucosa ante un bolus intravenoso de insulina. En el individuo normal, después de la administración de 0,1 u/kg de insulina se reduce el nivel de glucosa en un 50% o provoca una hipoglucemia franca. Si el paciente requiere más de 0,3 u/kg para poder inducir la hipoglucemia el diagnóstico de IR grave es claro. El *gold standard* para medir la acción de la insulina es el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico pero es difícil de realizar en la práctica clínica y se reserva para los estudios de investigación.

En ausencia de un diagnóstico y tratamiento específico, la metformina es un útil sensibilizador a la insulina y debe ser utilizado junto con un control estricto de la dieta y ejercicio. Los progresos en el conocimiento de la patogenia molecular de estos síndromes han llevado a la utilización de nuevas opciones terapéuticas. El tratamiento con leptina se ha mostrado eficaz en algunas formas de IR, como en la lipodistrofia generalizada.

SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A RESISTENCIA GRAVE A LA INSULINA

Representan el final del espectro de la resistencia a la insulina. En general, son producidos por defectos genéticos en la

TABLA 1. Síndromes de insulino resistencia extrema

- Defectos genéticos en el receptor de la insulina
 - Leprechaunismo o síndrome de Donahue: facies dismórfica, acantosis nigricans, hirsutismo, distensión abdominal, lipoatrofia, hipoglucemia en ayunas, hiperglucemia postprandial, muerte en los dos primeros años
 - Síndrome de Rabson-Mendenhall: acantosis nigricans, pelo grueso y con rápido crecimiento, dentición y uñas anómalas, diabetes en la infancia y muerte en la pubertad
 - Tipo A de insulino resistencia: acantosis nigricans, datos de hipernadrogenismo en las niñas, comienzo variable de la diabetes, en general, a partir de la pubertad
- Alteraciones inmunológicas
 - Tipo B de insulina resistencia (anticuerpos antirreceptor)
 - Anticuerpos contra la insulina
- Diabetes lipoatrófica congénita
 - Lipoatrofia congénita generalizada: lipodistrofia desde el nacimiento, frecuentemente acantosis nigricans, dislipemia importante, hígado graso e hiperfagia
 - Mutaciones en el gen AGPAT2
 - Mutaciones en el gen BSCL2
 - Mutaciones en el gen de la caveolina
 - Lipodistrofia parcial familiar:
 - Mutaciones en el gen LMNA- síndrome de Dunnigan: lipodistrofia aparente desde la pubertad con exceso de grasa facial y en cuello, dislipemia, hígado graso y SOP en la mujer. Se puede asociar a distrofia muscular, cardiomiopatía, y rasgos progeroides
 - Mutaciones en el gen PPAR-g: lipodistrofia predominantemente en piernas, dislipemia, hígado graso, SOP en la mujer e hipertensión

vía de la acción de la insulina o por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de insulina que afecten a su función o autoanticuerpos contra la propia insulina (Tabla 1).

Síndromes debidos a mutaciones en el gen del receptor de la insulina

El receptor de insulina es crucial para la acción de esta hormona y, por eso, defectos en la función del receptor causan síndromes genéticos asociados a IR. Suelen ser de herencia autosómica recesiva.

Las mutaciones pueden alterar la función del receptor a través de diferentes mecanismos incluyendo la disminución del número de receptores expresados en la superficie celular, por ejemplo, disminuyendo la tasa de biosíntesis del receptor (clase 1), acelerando la degradación del receptor (clase 5), inhibiendo el transporte del receptor a la membrana plasmática (clase 2). Puede ser anormal la función intrínseca del receptor si la afinidad de unión a la insulina está reducida (clase 3) o si la porción del receptor tirosin kinasa se inactiva (clase 4).

La IR asociada a mutaciones del receptor de insulina puede ser severa y estar presente en el periodo neonatal, como en el síndrome de Donohue (leprechaunismo) y en el síndrome de Rabson-Mendenhall, o puede ocurrir como una forma menos grave en la vida adulta, llevando a diabetes con IR y marcada hiperinsulinemia, acantosis nigricans e hiperandrogenismo. Esta patología es muy infrecuente y el espectro clínico es muy amplio.

En general, el genotipo de la mutación parece ser el mayor determinante del fenotipo, pero parece probable que otros genes puedan tener un impacto en el síndrome clínico del paciente⁽²⁾. Se han descrito más de 70 mutaciones en el gen del receptor de insulina y hay tres síndromes clínicos asociados con estas mutaciones.

La forma más grave de IR asociada a mutaciones en el receptor de insulina es el leprechaunismo o síndrome de Donohue⁽³⁾ (OMIM # 246200) [$<1:1.000.000$ RN]. Descrito por primera vez en 1948. Junto a la IR grave asocia alteraciones faciales características: “cara de duendecillo”, alas nasales gordas y grandes, labios prominentes, orejas grandes, exceso de piel en cuello sin *pterygium* y exoftalmia. Además, presentan lipoatrofia, retraso de crecimiento intrauterino y postnatal y homeostasis anormal de la glucosa incluyendo hipoglucemia en ayunas e hiperglucemias postprandiales a pesar de niveles de insulina muy elevados. Los pacientes suelen fallecer en el primer o segundo año de vida⁽⁴⁾. Este síndrome se asocia con mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en las regiones codificantes o reguladoras de ambos alelos del gen del receptor de la insulina. Muy pocos pacientes tienen dos alelos nulos y pierden totalmente la función de los receptores de insulina. En general, estos pacientes son homocigotos para mutaciones inactivadoras del gen del receptor. En los últimos años la utilización de IGF-1 parece ser eficaz, por lo menos a corto plazo^(5,6). Las células de la mayoría de los pacientes con síndrome de Donohue muestran una unión de la insulina al receptor ausente o severamente disminuida, así la ausencia del *bin-*

ding de insulina se ha propuesto como un factor predictivo de Síndrome de Donohue y se correlaciona con su supervivencia⁽⁷⁾.

Existe otra forma menos grave de IR conocida como síndrome de Rabson-Mendenhall⁽³⁾ (OMIM#262190), descrito por primera vez en 1956. Es secundario a mutaciones en los dos alelos del gen del receptor de la insulina (homocigotos o heterocigotos compuestos) que afectan al dominio intracelular o al dominio de unión del receptor que conducen a la síntesis de un receptor de insulina defectuoso pero presente. En estos pacientes las alteraciones no llevan a una pérdida completa de función del receptor de insulina. Se transmiten con una herencia autosómica recesiva. En estos pacientes, además de la IR, que es intermedia entre la presentada en el leprechaunismo y el tipo A de IR, asocian retraso de crecimiento intrauterino y postnatal, facies acromegaloide, signos de IR extrema, como acantosis nigricans, anomalías dentarias con dentición precoz, lengua fisurada, displasia ungueal, abundante cabello, hiperqueratosis cutánea, hipotonía abdominal así como genitomegalia e hiperplasia de la pineal. Los pacientes pueden sobrevivir hasta la adolescencia. Parece que los signos dismórficos no tienen siempre una buena correlación con la alteración genética. Ésta sí parece tener una buena correlación con la supervivencia^(8,9).

Las mutaciones que llevan al síndrome de Donohue y al de Rabson-Mendenhall han sido identificadas tanto en la subunidad α como en la β del receptor de insulina. Mutaciones sin sentido se han encontrado distribuidas a lo largo de todo el gen y llevan en la mayoría de los casos a fenotipo del síndrome de Donohue con niveles reducidos de ARNm y a disminución de la capacidad de *binding* de la insulina⁽⁷⁾. Mutaciones con cambio de sentido del gen del receptor de la insulina pueden afectar al *binding* de insulina, al procesamiento del proreceptor, a la autofosforilización de la subunidad β o α su actividad tirosin-quinasa. La mayoría de los casos referidos con fenotipo de Rabson-Mendenhall son heterocigotos compuestos de mutaciones con cambio de sentido en la subunidad β del gen del receptor de insulina afectando a la actividad quinasa y llevando a una disminución de la actividad de unión de la insulina⁽⁷⁾. Un paciente fue heterocigoto compuesto de una mutación con cambio de sentido en la subunidad α y una mutación sin sentido en la subunidad β ⁽¹⁰⁾. En general, mutaciones en la subunidad β parecen tener un efecto medio en la actividad del *binding* de insulina con una mayor supervivencia.

La forma más leve de estos síndromes de IR extrema se conoce como síndrome tipo A de IR de Kahn (OMIM # 147670) y se presenta en mujeres jóvenes. Es definida por la triada de hiperandrogenismo con SOP, IR y acantosis nigricans en ausencia de obesidad o lipoatrofia⁽¹¹⁾. Muchos de estos pacientes son heterocigotos para mutaciones en el gen del receptor de la insulina, especialmente, mutaciones en el dominio tirosin quinasa del receptor⁽²⁾ aunque algunos son homocigotos para mutaciones que producen defectos leves en la función del receptor de insulina. Se han descrito más de 30 mutaciones.

Tipo β de insulino resistencia

Causado por la existencia de niveles elevados circulantes de auto-anticuerpos contra el receptor de insulina⁽¹²⁾ que se asocia a situaciones de alteraciones autoinmunes o al aporte de ciertos medicamentos. Esta patología es debida a un defecto en la regulación del sistema inmune más que a una anomalía de los propios receptores tisulares de insulina. Estos anticuerpos dirigidos contra el receptor de insulina son anticuerpos policlonales de clase IgG. Este cuadro de IR es más frecuente en mujeres adultas, entre la cuarta y sexta década de la vida. Aunque suelen causar hiperglucemia por IR hay casos descritos en que producen hipoglucemia e incluso puede haber fluctuación entre ambas manifestaciones. Ello puede ser debido a cambios en la cantidad y actividad de los autoanticuerpos libres en la circulación, que pueden tener un efecto variable en la acción de la insulina en los tejidos diana. Un grupo de pacientes experimentan remisiones espontáneas en un periodo de dos a tres años. Para su tratamiento, además de los inmunosupresores y plasmáferesis, se ha utilizado IGF-1 recombinante que ha permitido mejorar la sensibilidad a la insulina y el control glucémico en algunos pacientes⁽¹³⁾. Este síndrome ha sido descrito en pacientes con lupus eritematoso sistémico y con síndrome de Sjögren y también asociado a otras enfermedades autoinmunes menos claramente definidas⁽¹⁴⁾.

En el síndrome de ataxia telangiectasia que comprende: ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias óculo-cutáneas, infecciones recurrentes del tracto respiratorio y diversas anomalías inmunológicas, se han descrito autoanticuerpos contra el receptor de insulina de tipo IgM⁽¹⁵⁾. El 60% de estos pacientes tienen intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y disminución de la sensibilidad a la insulina exógena.

La diabetes lipoatrófica congénita

Es otra forma de diabetes monogénica asociada a resistencia insulínica extrema. Comprende un grupo genéticamente heterogéneo de síndromes raros caracterizados por diabetes resistente a la insulina asociada a una pérdida completa o parcial de tejido adiposo. Lo sujetos afectados suelen presentar también hipertrigliceridemia, acantosis nigricans, esteatosis hepática, SOP e hipertensión. Hay una considerable variación en la distribución de la lipoatrofia con una forma generalizada y otra parcial. Los modelos animales de lipoatrofia han demostrado que la pobreza de tejido adiposo juega un papel causal en la patogenia de la resistencia a la insulina⁽¹⁶⁾.

La lipoatrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip [BSCL]) [OMIM#269700]

Es un síndrome raro, se diagnostican dos a tres casos por millón de recién nacidos. Se caracteriza por ausencia casi total de tejido adiposo. Ante la ausencia de adipocitos funcionales, los lípidos de la dieta y los sintetizados endógenamente se acumulan en tejidos de importancia metabólica como son músculos e hígado. Existe IR severa que finalmente conduce a diabe-

tes. Otra consecuencia es la hipertrigliceridemia, que puede ser severa, y la esteatosis hepática⁽¹⁷⁾, que puede progresar a cirrosis y muerte por fallo hepático. Por razones no bien explicadas, los sujetos afectos frecuentemente desarrollan cardiomiopatía hipertrófica, que puede llevar a la muerte por fallo cardíaco⁽¹⁸⁾. También presentan acantosis nigricans, rasgos acromegaloides e hipertrofia muscular. La alta incidencia de consanguinidad y la alta recurrencia en hermanos sugiere que el BSCL es habitualmente autosómica recesiva. Hay igual afectación de varones y mujeres, siendo frecuente la consanguinidad entre los padres.

Se caracteriza por ausencia generalizada, ya en el primer año de vida, del tejido adiposo subcutáneo con hipertrofia muscular. Otras características del síndrome se manifiestan más tarde, a lo largo de la infancia, como son la IR severa con diabetes no cetósica en la pubertad y la acantosis nigricans. Los signos clínicos más frecuentes son: ausencia total del tejido adiposo con musculatura marcada desde RN, preservación de la grasa mecánica subcutánea a nivel de las órbitas, pómulos, plantas de los pies, periné y regiones periarticulares. Existe un síndrome anabólico con aumento del metabolismo basal y apetito voraz, aceleración velocidad de crecimiento en el periodo preescolar, organomegalia (hepatomegalia, en parte esteatótica, cardiomiopatía hipertrófica), hipertrofia de clítoris con virilización y pubertad precoz, lesiones líticas en los huesos largos y retraso mental. A nivel biológico existe una leptina baja, dislipemia con hipertrigliceridemia a menudo severa y precoz ligada a la IR. La diabetes es de tratamiento difícil y de aparición secundaria. Hay riesgo de complicaciones de la diabetes y de pancreatitis ligada al aumento de triglicéridos así como de complicaciones de la esteatosis hepática que pueden evolucionar hacia la cirrosis. Los estudios de imagen muestran escaso pániculo adiposo abdominal e intratorácico, reducida grasa en médula ósea, preservación de la grasa de las órbitas, palmas y plantas y regiones epidurales. En contraposición con lo que ocurre en la forma dominante de lipoatrofia en esta se afecta la grasa facial y bucal y, sin embargo, se mantiene el tejido graso de palmas, plantas, cuero cabelludo y zona perineal. El crecimiento y la maduración ósea suelen estar acelerados en los cuatro a cinco primeros años de la vida y puede haber rasgos acromegaloides. Es frecuente la presencia de una hernia umbilical y de hepatomegalia resultante del incremento del acumulo de lípidos y glucógeno. En las mujeres afectas es común la existencia de SOP con irregularidades menstruales. También se ha encontrado asociado el retraso mental, alteraciones psiquiátricas y alteraciones intracerebrales en la región el tercer ventrículo. En el 95% de los casos de BSCH las mutaciones responsables han sido identificadas en dos genes diferentes: en el gen AGPAT2⁽¹⁹⁾ situado en el cromosoma 9q34 (locus BSCL1) que codifica una aciltransferasa que cataliza la formación de ácido fosfatídico, un paso clave en la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos y se expresa en el tejido adiposo. En él se han encontrado al menos 11 mutaciones. Esta for-

ma se da en familias afro-americanas. El otro es el gen BSCL2 localizado en el cromosoma 11q13 que codifica la seipinina cuya función es desconocida^(20,21) y con poca homología con las proteínas conocidas. Esta proteína tiene una expresión importante a nivel del cerebro. Afecta a poblaciones europeas y de la zona mediterránea. Esta forma suele ser más severa y asocia con frecuencia mayor retraso mental y miocardiopatía. Van Maldergem y cols.⁽²²⁾, en el estudio realizado en 70 sujetos afectados de 44 familias no relacionadas, hace una relación genotipo fenotipo y encuentra que, además de los dos genes ya descritos (que suponen el 95% de los casos), hay otra forma por mutaciones en el gen CAV-1 codifica la caveolina 1, es un gen involucrado en la señalización de la insulina y homeostasis lipídica. Las caveolinas tienen un papel crítico en la función del adipocito humano⁽²³⁾. Todavía queda algún caso no ligado a estos tres *locus* y los integran como BSCL X, indicando que al menos existe otro *locus* implicado.

En síntesis: la BSCL1 es una forma de lipodistrofia congénita más prevalente entre los individuos de origen africano, que se muestra como una forma más leve que la BSCL2. Se manifiesta como una lipodistrofia parcial o de aparición más tardía, con menor frecuencia de muertes prematuras y baja incidencia de alteración intelectual. La forma BSCL2 es más grave y con mayor afectación cardíaca e intelectual y mayor riesgo de muerte prematura.

La lipodistrofia parcial familiar o síndrome de Dunnigan (MIM#151660)

Esta forma de lipoatrofia, aunque rara, es una de las encontradas con mayor frecuencia (1/100.000). En general, el diagnóstico es clínico en la mujer y más difícil en el hombre. Se hereda de manera autosómica dominante ligada a mutaciones heterocigotas en el gen LMNA localizado en el cromosoma 1q21-23 que codifica las proteínas laminina A y C productos diferentes de un *splicing* alternativo. La laminina es una proteína del involucramiento nuclear de la que no se conoce exactamente su acción. La caracterización genética de 10 familias mostró ligazón al cromosoma 1q, con evidencia de un haplotipo fundador común^(24,25).

La expresividad clínica es muy heterogénea. El fenotipo se caracteriza por la aparición en la pubertad de un cuadro que comprende la lipoatrofia, en base a la distribución de esta se han descrito dos subtipos clínicos: el subtipo 1 en el que la pérdida de grasa subcutánea está confinada a las extremidades inferiores protegiendo la cara, el tronco y los depósitos grasos intracavitarios y el subtipo 2 en el que el tronco, con excepción de la vulva, está también afecto, dando la impresión de hipertrofia labial. En general, estos pacientes parecen tener una distribución normal de la grasa al nacimiento, luego comienzan a perder grasa subcutánea al comienzo de la pubertad. Al final de la pubertad hay un incremento del tejido adiposo en cara y cuello que se cree que es una hipertrofia compensatoria para acomodar grasa que normalmente se acumula en

otros depósitos grasos⁽²⁶⁾. Persiste la grasa visceral e interfascicular muscular.

Junto a la lipoatrofia existe IR con hepatomegalia esteatótica responsable de una cistolisis, acantosis nigricans inconstante y rasgos pseudoacromegaloideos. En la mujer existen ovarios micropoliquísticos asociados a veces hiperandrogenismo severo e hipertrofia de clítoris. El síndrome dismórfico es constante con diámetro biacromial superior al diámetro bitrocantéreo, miembros inferiores cortos, manos pequeñas y dolorosas. La afectación miopática debe ser buscada, se encuentra amiotrofia perihumeral, pseudohipertrofia de pantorrillas, marcha bamboleante y alteraciones de la estática vertebral con cifosis o hiperlordosis posiblemente secundaria a una deficiencia muscular. Asociado a la pérdida de tejido graso existe hiperlipidemia severa con xantomas tuberosos, elevación del metabolismo basal y diabetes resistente a la insulina sin cetoadicidosis. Los niveles de leptina están disminuidos pero presentes con aumento moderado de las enzimas musculares en el 75% de los casos.

Existe otro síndrome de lipodistrofia parcial familiar extremadamente raro que parece estar producido por mutaciones en el gen del factor de transcripción PPAR- γ (*perixisome proliferator-activated receptor γ*)⁽²⁷⁾. Asocia IR e hipertensión e intensa acantosis nigricans, estos hechos no están presentes en todos los pacientes⁽²⁸⁾. Tienen pérdida significativa de grasa en extremidades inferiores y sobre todo en glúteos con incremento de la grasa visceral. La pérdida de grasa no es evidente al nacimiento, comienza en la edad adulta.

Tratamiento de los síndromes de insulina resistencia extrema

El tratamiento de estos síndromes es difícil y comprende: ejercicio físico, la utilización de sensibilizadores a la insulina tipo metformina o glitazonas e insulina con preferencia análogos de acción rápida. En ensayos clínicos se ha demostrado la eficacia de la leptina^(29,30) para el tratamiento de los síndromes lipoatróficos y en los secundarios a mutaciones de receptor de la insulina. El tratamiento con IGF1 recombinante se ha ensayado en pacientes con IR debida a mutaciones del receptor de insulina⁽⁶⁾ con resultados dispares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice & Res Clin Endocrinol & Metab* 2006; 20: 665-79.
2. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes* 1992; 41: 1473-90.
3. Taylor SI, Cama A, Accili D, Barbetti F, Quon MJ, de la Luz Sierra M. et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev* 1992; 13: 566-95.
4. Moller DE, Flier JS. Insulin-resistance-mechanism, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-48.
5. Makae J, Kato M, Murashita M, Shinohara N, Tajima T, Fujieda K. Long-term effect of recombinant human insulin-like

growth factor I on metabolic and growth control in a patient with leprechaunism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 542-9.

6. McDonald A, Williams RM, Regan FM, Semple RK, Dunger DB. IGF-I treatment of insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: S51-S56.
7. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 1465-75.
8. Thiel ChT, Knebel B, Knerr I, Sticht H, Müller_Wieland D, Zenker M et al. Two novel mutations in the insulin binding subunit of the insulin receptor gene without insulin binding impairment in a patient with Rabson-Mendenhall syndrome. *Mol Genet & Metab* 2008; 94: 356-62.
9. Taylor SI, Kadowaki T, Accili D, Cama A, McKeon C. Mutations in insulin-receptor gene in insulin-resistant patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 257-79.
10. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM, Serrano-Ríos M, Roth P, Gorden P, Taylor SI. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 86: 254-64.
11. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, Gorden P. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (Type A and Rabson-Mendenhall syndromes). A 30-year prospective. *Medicine* 2004; 83: 209-22.
12. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin M et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-45.
13. Gabbay RA, O'Brien M, Moses AC. Rh-IGF-1 improves insulin sensitivity and glycemic control in some patients with the type b syndrome of severe insulin resistance. *Diabetes* 1999; 48: A93 (abst).
14. Bao S, Root C, Jagasia S. Type b insulin resistance syndrome associated with lupus erythematosus. *Endocr Pract* 2007; 13: 51-5.
15. Bar RS, Levis WR, Rechler NM, Harrison LC, Siebert C, Podskalny J et al. Extreme insulin resistance in ataxia telangiectasia: defect in affinity of insulin receptors. *N Engl J Med* 1978; 298: 1164-71.
16. Reitman M, Arioglu E, Gavrilova O, Taylor SI. Lipoatrophy revisited. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 410-6.
17. Cortés VA, Curtis DE, Sukumaran S, Shao X, Parameswara V, Rashid S, et al. Molecular mechanisms of hepatic steatosis and insulin resistance in the AGPAT2-deficient mouse model of congenital generalized lipodystrophy. *Cell Metab.* 2009; 9: 165-76.
18. Friguls B, Coroleu W, del Alcázar R, Hilbert P, Van Maldergem L, Pintos-Morell G. Severe cardiac phenotype of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in an infant with homozygous E189X BSCL2 mutation. *Eur J Med Genet.* 2009; 52: 14-6.
19. Agarwal A, Arioglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome9q34. *Nat Genet* 2002; 31: 21-3.
20. Magre J, Delepine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T Jr, Van Maldergem L, Sobel E et al. Identification of the gene altered in

- Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11p13. *Nat Genet* 2001; 28: 365-70.
21. Boutet E, El Mourabit H, Prot M, Nemani M, Khallouf E, Colard O, et al. Seipin deficiency alters fatty acid Delta 9 desaturation and lipid droplet formation in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Biochimie*. 2009; 91: 796-803.
 22. Van Maldergem L, Magré J, Khallouf TE, Gedde-Dahl T Jr, Delépine M, Trygstad O et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet* 2002; 39: 722-33.
 23. Kim CA, Delépine M, Boutet E, El Mourabit H, Le Lay S, Meier M et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(4): 1129-34.
 24. Jackson SN, Pinkney J, Bargiotta A, Veal CD, Howlett TA, McNally PG, et al. A defect in the regional deposition of adipose tissue (partial lipodystrophy) is encoded by a gene at chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 534-40.
 25. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24: 153-6.
 26. Garg A, Peshock R, Fleckenstein J. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 170-4.
 27. Barroso I, Gurnaeil M, Crowley V, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402: 880-3.
 28. Agarwal A, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator activated receptor gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 408-11.
 29. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nat* 1999; 401: 73-76.
 30. Cochran E, Young JR, Sebring N, Paoli A, Oral EA, Gordon P. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1548-54.

Hipoglucemia por hiperinsulinismo neonatal

L. Castaño González, G. Pérez de Nanclares Leal, A. Vela Desojo

Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco, Vizcaya. CIBERDEM-CIBERER

RESUMEN

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia. Desde un punto de vista etiológico se debe a alteraciones monogénicas que se asocian con mutaciones en diferentes genes que regulan el metabolismo hidrocarbonado y la secreción de insulina. De entre ellas, la causa más frecuente son las alteraciones, de carácter recesivo o dominante, de los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que codifican para las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales K_{ATP} . Otras causas incluyen alteraciones en la enzima Glutamato deshidrogenasa (gen *GLUD1*) que cursa con hiperamonemia, las alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos por mutaciones en el gen que codifica para la cadena corta de la L-hidroxiacil CoA deshidrogenasa (gen *HADH* o *SCHAD*), y menos frecuentemente los defectos congénitos de la glicosilación de los propios canales K_{ATP} , o las mutaciones en el gen *SLC16A1*, asociado a la hipoglucemia inducida por el ejercicio; en el gen *HNF4A*, que se encuentra en familias con antecedentes de diabetes MODY; o en los genes *UCP2* y *GCK*, etc.

En función del trastorno genético variará la severidad de la hipoglucemia clínica y la actitud terapéutica. Así, existen formas de hipoglucemias graves, que presentan un patrón histológico difuso y que requieren pancreatectomía casi completa para su curación; estas formas se asocian a menudo a mutaciones en los dos alelos de los canales K_{ATP} , en línea germinal y de carácter recesivo. Otras formas también graves tienen un patrón focal que se puede detectar por medio de tomografía de emisión de positrones ^{18}F -L-Dopa PET y que se asocian con mutación también en los canales K_{ATP} , pero en uno de los alelos en línea germinal y el otro alelo en la zona focal. Por último, mutaciones dominantes de los propios canales K_{ATP} o mutaciones en otros genes dan formas difusas, a menudo más leves y que ceden con tratamiento farmacológico (diazóxido).

Correspondencia: Luis Castaño. Grupo de Investigación en Diabetes. Hospital de Cruces. Barakaldo, Bizkaia, 40903
E-mail: lcastano@osakidetza.net
Recibido: Julio 2009

REV ESP PEDIATR 2009;65(5):495-508

Palabras clave: Hiperinsulinismo congénito persistente; Hipoglucemia; Hiperamonemia; Canales de potasio (K_{ATP}); Diazóxido; ^{18}F -L-Dopa PET.

ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism (CHI) is the most frequent cause of persistent hypoglycemia in infancy. It is characterized by profound hypoglycaemia related to inappropriate insulin secretion, may be associated histologically with either diffuse insulin hypersecretion or focal adenomatous hyperplasia, which share a similar clinical presentation, but result from different molecular mechanisms. Whereas diffuse CHI is of autosomal recessive, or less frequently of autosomal dominant, inheritance, focal CHI is sporadic. The most common mechanism underlying CHI is dysfunction of the pancreatic ATP-sensitive potassium channel (K_{ATP}). The two subunits of the K_{ATP} channel are encoded by the sulfonylurea receptor gene (*SUR1* or *ABCC8*) and the inward-rectifying potassium channel gene (*KIR6.2* or *KCNJ11*), both located in the 11p15.1 region. Germ-line, paternally inherited, mutations of the *SUR1* or *KIR6.2* genes, together with somatic maternal haploinsufficiency for 11p15.5, were shown to result in focal CHI. Diffuse CHI results from germ-line mutations in the *SUR1* or *KIR6.2* genes, but also from mutations in several other genes, namely glutamate dehydrogenase (with associated hyperammonaemia), glucokinase, short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, and insulin receptor gene.

The histological differentiation of focal and diffuse congenital hyperinsulinism has radically changed the surgical approach to this disease. Until recently, highly invasive investigations were performed to localize the focal lesion, but recent experience with ^{18}F -L-dopa positron emission tomography scanning suggests that this technique is highly sensitive for differentiating diffuse from focal disease as well as for accurately locating the focal lesion.

Keywords: Persistent congenital hyperinsulinism; Hypoglycemia; Hyperammonemia; Potassium channels (K_{ATP}); Diazoxide; ^{18}F -L-Dopa PET.

INTRODUCCIÓN

El hiperinsulinismo (HI) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia y es un factor importante de riesgo de daño cerebral y de la consiguiente alteración en el desarrollo psicomotor del niño. El hiperinsulinismo en el niño puede ser transitorio, generalmente secundario a diferentes procesos como una diabetes materna en el embarazo, un retraso de crecimiento intrauterino o un estrés perinatal o persistente [hiperinsulinismo congénito (HIC)] (Tabla 1).

Las formas congénitas son muy heterogéneas desde el punto de vista etiológico, clínico e histológico y su prevalencia varía de unas zonas a otras. Así, mientras que en el norte de Europa se ha estimado una prevalencia de 1:50.000 nacidos vivos, ésta aumenta de forma importante en zonas endogámicas, como en Arabia Saudí (1:2.675) o en el centro de Finlandia (1:3.200)⁽¹⁾. En España actualmente se desconoce la prevalencia de la enfermedad. Desde un punto de vista clínico, algunos cuadros tienen características específicas, pero en la mayoría se solapan las manifestaciones clínicas o analíticas, así como la forma de inicio y la respuesta al tratamiento, lo que hace indistinguibles unos cuadros de otros^(2,3).

Sin embargo, en los últimos años, el avance experimental en el conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares asociados a este trastorno, así como su caracterización histopatológica, ha permitido definir cuadros etiológicos y disponer de nuevas estrategias diagnósticas, lo que ha supuesto un tratamiento más eficiente y una mejora en la prevención de las complicaciones propias de esta patología.

En este capítulo revisaremos fundamentalmente las características genéticas, clínicas, y el tratamiento del hiperinsulinismo persistente.

ETIOPATOGENIA

La secreción de insulina está regulada por factores nutricionales, hormonales, metabólicos y nerviosos. Cuando aumenta la glucemia, ésta entra en la célula β pancreática a través de un transportador (GLUT2), comienza a metabolizarse y en este primer paso participa la glucocinasa (GCK), conocida como el “sensor de glucosa”, que la fosforila a glucosa-6-fosfato (G6P). Después de los procesos de la glucólisis y eventos mitocondriales (ciclo de Krebs), aumenta la relación ATP/ADP lo que conlleva el cierre de los canales K_{ATP} , la despolarización de la membrana plasmática y la apertura de canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje, el aumento del calcio intracelular y la secreción de insulina por exocitosis (Fig. 1A).

En condiciones normales, cuando los niveles de glucemia descienden, disminuye la secreción de insulina hasta niveles mínimos. Sin embargo, en pacientes con hiperinsulinismo esta relación entre los niveles glucémicos/niveles de insulina se encuentra alterada. El aumento de la secreción de insulina, produce un aumento en la captación de glucosa por los tejidos sensibles (músculo, tejido adiposo o hígado) y una inhibición de

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de hipoglucemia por hiperinsulinismo

-
- Hiperinsulinismo neonatal transitorio
 - Hijo de madre diabética
 - Pequeño para la edad gestacional
 - Asfisia neonatal
 - Eritroblastosis fetal
 - Fármacos maternos
 - Hiperinsulinismo congénito permanente
 - Autógeno recesivo (ABCC8, KCNJ11, HADH)
 - Autógeno dominante (ABCC8, KCNJ11, CGK, GLUD1, HNF4A, SLC16A1, UCP2)
 - Cuadros sindrómicos
 - Beckwith-Wiedeman
 - Simpson-Golabi-Behnel
 - Costello
 - Kabuki
 - Timothy
 - Enfermedades metabólicas
 - Alteraciones de la glicosilación
 - Tirosinemia tipo 1
 - Hiperinsulinismo postprandial
 - Síndrome de Dumping (post-cirugía: funduplicatura de Nissen, gastrostomía...)
 - Mutaciones en el gen del receptor de insulina
 - Neoplasias:
 - Insulinoma aislado
 - Insulinoma asociado MEN-1
 - Hipoglucemia facticia y síndrome de Munchausen por poderes
-

la glucogenólisis, de la neoglucogénesis, de la lipólisis y de la cetogénesis, lo que conduce a una hipoglucemia, tanto en ayunas como postprandial.

Existen diferentes mecanismos causantes de este hiperinsulinismo asociados a trastornos en distintos genes implicados en el proceso de secreción de insulina y el metabolismo hidrocarbonado y que incluyen alteraciones en los canales de K_{ATP} (canalopatías) o alteraciones en el metabolismo intermedio de la glucosa u otros factores relacionados con la producción de ATP (metabolopatías) (Fig. 1B). Así:

La causa más frecuente de HIC con hipoglucemia son mutaciones recesivas o dominantes en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, que codifican a los canales de K_{ATP} (complejo SUR1/Kir6.2) y producen una pérdida de función de los mismos^(4,5). Otras formas más raras de HIC incluyen defectos congénitos de la glicosilación (CDG) que alteran el correcto anclaje de los canales K_{ATP} en la membrana citoplasmática⁽⁶⁾.

Por otra parte, alteraciones en el metabolismo intermedio de la glucosa por mutaciones en el gen de la glutamato deshidrogenasa (*GLUD1*)⁽⁷⁾, segunda causa en frecuencia de HIC, o en el gen de la glucocinasa (*GCK*)⁽⁸⁾, alteraciones en el me-

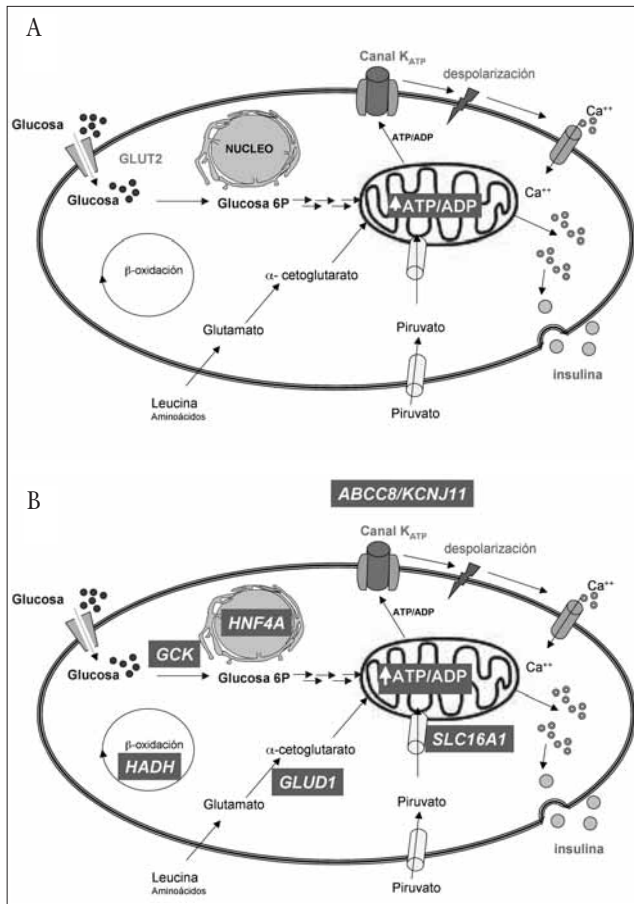


FIGURA 1. A) Mecanismos de secreción de insulina en la célula β pancreática. El aumento del ratio ATP/ADP intracelular conlleva el cierre del canal de potasio sensible a ATP, la despolarización de la membrana plasmática, la apertura de los canales de calcio sensibles a voltaje y su consiguiente entrada. Al haber aumento de calcio intracelular, se produce la secreción de insulina inducida por glucosa. La secreción de insulina está estimulada por la oxidación de la glucosa y por la oxidación de glutamato. Los niveles elevados de piruvato pueden estimular la secreción de insulina. B) Resumen de los mecanismos moleculares que pueden ocasionar hiperinsulinismo congénito. Las mutaciones en *ABCC8* o *KCNJ11* causan una despolarización continua de la membrana con la consiguiente entrada de calcio. Las mutaciones activantes en *GLUD1* disminuyen el efecto inhibitorio del GTP sobre la glutamato deshidrogenasa y facilitan su activación por leucina, lo que implica la oxidación de glutamato con el consiguiente aumento en el ratio ATP/ADP. Las mutaciones activantes en *GCK* bajan el umbral para la secreción de insulina mediada por glucosa. Las mutaciones activantes en *SLC16A1* aumentan la expresión del transportador MCT1, lo que permite al piruvato actuar como un secretagogo de la insulina. No se conoce claramente el papel de *HADH* y *HNF4A* en el hiperinsulinismo congénito.

tabolismo de los ácidos grasos por mutaciones en el gen que codifica la cadena corta L-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa (*HADH*)⁽⁹⁾ y, menos frecuentemente, mutaciones en otros genes (*SLC16A1*)⁽¹⁰⁾, *HNF4A*)⁽¹¹⁾ o *UCP2*)⁽¹²⁾ están implicados en la patogenia del hiperinsulinismo.

Se ha observado también hiperinsulinismo con hipoglucemia en algunos síndromes de sobrecrecimiento pre- y postnatal, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome de Sotos o el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, y en cuadros de retraso de crecimiento postnatal como el síndrome de Kabuki, o síndrome de Costello. El mecanismo de estos hiperinsulinismos no está totalmente definido, aunque en los últimos años éste se empieza a clarificar. Así, en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, ocurre hipoglucemia por hiperinsulinismo en el 50% de los casos; y parece relacionada con el trastorno genético asociado al síndrome que incluye alteración del *imprinting* en la región 11p15, área en la que también se localizan los genes que codifican para los canales K_{ATP})⁽⁶⁾. Por otra parte, existen formas muy raras de hipoglucemia por hiperinsulinismo asociada a trastornos en la homeostasis del calcio intracelular, como es el síndrome de Timothy, en el que se han detectado mutaciones en el gen *CACNA1C*, que codifica para los canales de calcio (Ca^{2+}), o episodios de hipoglucemia con hiperinsulinismo en el curso clínico de tirosinemia tipo 1, asociado a una hiperplasia de células, con aumento en la producción de insulina⁽¹³⁾.

La hipoglucemia por hiperinsulinismo se puede presentar en fase postprandial, varias horas después de la ingesta. Se han descrito cuadros clínicos secundarios a la cirugía (fundamentalmente, funduplicatura de Nissen o tras gastrostomía) que aunque no son frecuentes, pueden provocar hipoglucemias importantes. Asimismo, portadores de mutación en el gen del receptor a la insulina pueden desarrollar hipoglucemia postprandial con hiperinsulinismo y resistencia a la insulina. Los insulinomas son raros en la infancia, y suelen ser asociados a un síndrome de *MEN1*)^(14,15).

Ante la sospecha de hiperinsulinismo hay que tener siempre en cuenta los cuadros de *hipoglucemias facticias* por administración intencionada de sulfonilureas o insulina exógena ya que son indistinguibles tanto en la sintomatología como en los parámetros bioquímicos, aunque el péptido C bajo en la administración exógena de insulina es diagnóstico. En pacientes mayores hay que tener en cuenta el síndrome de Munchausen mientras que en niños pequeños tenemos que pensar en el síndrome de Munchausen por poderes (padres, tutores, familiares o cuidadores)⁽¹⁶⁾.

TRASTORNOS MOLECULARES

Hasta el momento, las causas genéticas que se han relacionado con el HIC son debidas a defectos en genes que regulan la secreción de insulina en las células β pancreáticas. Algunos de ellos tienen herencia de carácter autosómico recesiva, como la mayoría de las mutaciones en genes *ABCC8* y *KCNJ11* y las mutaciones en el gen *HADH*, o de carácter autosómico dominante, como son algunas mutaciones en *ABCC8* y *KCNJ11* o mutaciones en los genes *GCK*, *GLUD1*, *HNF4A*, *SLC16A1* o gen del receptor de la insulina (Tabla 2).

TABLA 2. Clasificación de las formas genéticas de hiperinsulinismo congénito

Forma genética	Gen	Cromosoma	Herencia	Características clínicas	Tratamiento
KATP-HI	ABCC8 KCNJ11	11p15.1	AR	Hipoglucemia severa, ausencia de respuesta a terapia médica. Forma difusa o forma focal (mutación paterna + pérdida de heterocigosis)	Pancreatectomía o terapia “conservativa” con octeótrido y alimentación continua
KATP-HI dominante	ABCC8 KCNJ11	11p15.1	AD	Hipoglucemia leve, responde a diazóxido	Diazóxido
HI/HA	GLUD1	10q23.3	AD	Hipoglucemia en ayunas y postprandial; hiperamonemia asintomática, sensibilidad a las proteínas	Diazóxido
GK-HI	GCK	7p15-13	AD	Fenotipo variable: desde fácilmente manejable hasta difícil control	Diazóxido, pancreatectomía
SCHAD-HI	HADH	4q22-26	AR	Hipoglucemia media a severa, perfil anómalo de acilcarnitina	Diazóxido
EIHI	SCL16A1	1p13.2-p12	AD	Hipoglucemia inducida por ejercicio (principalmente anaerobio)	Ingesta de carbohidratos durante ejercicio, limitar ejercicio
	HNF4A	20q12-13.1	AD	Macrosomía, historia familiar de diabetes	Diazóxido

1. Alteraciones en los canales de K_{ATP}

Los canales de K_{ATP} son octámeros formados por 4 subunidades Kir6.2, codificadas por el gen *KCNJ11*⁽¹⁷⁾ y 4 subunidades SUR1 codificadas por el gen *ABCC8*⁽¹⁸⁾, ambos genes localizados en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.1).

Las alteraciones inactivantes en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* pueden ser recesivas (con los dos alelos alterados) o dominantes (sólo uno de los dos alelos está alterado). En las formas recesivas existe la posibilidad de que los dos alelos estén alterados en línea germinal y generalmente cursa con una forma difusa, o uno de los alelos (el paterno) está mutado en línea germinal y el alelo materno está alterado en línea somática (sólo en tejido) dando una forma focal (la lesión focal es la zona donde ocurre la segunda mutación, estando el resto del tejido sin hiperplasia). Por último, las formas dominantes suelen dar también un patrón difuso.

1.2. Mutaciones recesivas inactivantes

Se han descrito, en línea germinal, mutaciones inactivantes en homocigosis (misma mutación en ambos alelos), o en heterocigosis compuesta (una mutación diferente en cada alelo) en el gen *ABCC8* o en el gen *KCNJ11*, o en ambos genes (uno de los alelos mutado en *ABCC8* y el otro alelo mutado en *KCNJ11*)⁽¹⁹⁾. La base molecular de estas mutaciones implican defectos en la biosíntesis y/o en el *turnover* de los canales K_{ATP} , en el tráfico del canal desde el retículo endoplasmático (RE) y el aparato de Golgi hacia la membrana plasmática, en la respuesta a los niveles de ATP o en la frecuencia de la apertura/cierre⁽⁵⁾.

Generalmente las mutaciones recesivas inactivantes en estos genes causan un HIC severo y en la mayoría de los casos

son formas difusas con mala respuesta al diazóxido y que requieren tratamiento quirúrgico. De todas formas, algunas mutaciones en heterocigosis compuesta pueden ser más leves y podrían responder a diazóxido⁽⁴⁾.

1.3. Mutaciones germinales en *ABCC8* o *KCNJ11* con pérdida de heterocigosis en tejido

La etiología genética del HIC focal es distinta a la del HIC difuso (punto 1.2). La presencia de una mutación germinal en el alelo heredado del padre, asociado a la pérdida específica en el tejido pancreático de la región 11p15 del alelo materno (pérdida de heterocigosis) conlleva la aparición de una hiperplasia localizada, característica de las formas focales^(20,21). En estos casos, la ausencia de la región 11p15 del alelo materno puede ser debida a una delección materna (hemizigosis paterna) o a una isodisomía paterna (el alelo paterno mutado está duplicado)^(22,23). Esta hemi- u homocigosis de la mutación en *ABCC8/KCNJ11* heredada del padre dentro de la lesión focal conlleva a una secreción de insulina descontrolada. En las formas focales, además de esta desregulación de la secreción de insulina, se observa una hiperplasia tisular focal. Esto se podría deber a que la región 11p15.5 (próxima a estos genes) está sujeta a *imprinting*⁽²⁰⁾, e incluye varios genes de expresión monoalélica materna, los genes *H19* y *P57^{KIP2}* (genes reguladores negativos de proliferación celular) y genes de expresión monoalélica paterna, gen *IGF2* (*insulin-like growth factor 2*)^(21,24-28). El desequilibrio entre los genes improntados (aumento de *IGF2* y reducción de *H19* y *P57^{KIP2}*) conlleva un aumento de la proliferación de las células β en forma de hiperplasia adenomatosa focal que no se observa en la forma difusa. La

probabilidad de que este evento somático ocurra en el feto portador de una mutación en heterocigosis en *ABCC8/KCNJ11* de origen paterno es de aproximadamente el 1%⁽²¹⁾.

Recientemente se ha demostrado que pacientes con HIC focal pueden tener más de una lesión focal en el páncreas debido a diferentes deleciones somáticas en la región 11p15 materna en los diferentes focos⁽²⁹⁾.

1.3. Mutaciones dominantes inactivantes

Se han descrito mutaciones inactivantes en heterocigosis en *ABCC8* o en *KCNJ11* (mutación germinal solamente en un alelo), de carácter autosómico dominante, que conllevan un cuadro de HIC. Podrían ser realmente mutaciones dominantes o es posible que alguno de estos casos sean heterocigosis recesiva al que no se le ha estudiado el otro gen, o una forma focal en la que no se haya podido estudiar el tejido. No obstante, a pesar del carácter difuso de la enfermedad, tienen un fenotipo más leve que el de los pacientes con mutaciones recesivas, con inicio más tardío de la enfermedad y con buena respuesta a diazóxido, por lo que a menudo no requieren pancreatectomía⁽³⁰⁾.

1.4. Defectos congénitos de la glicosilación de los canales de K_{ATP}

Existen formas más raras de hipoglucemia por hiperinsulinismo que se asocian a defectos congénitos en la glicosilación (CDG) de los propios canales K_{ATP} . Los pacientes presentan hipoglucemia en un cuadro mucho más complejo, con un cuadro multisistémico asociado, por lo general al sistema nervioso central o de expresión hepaticointestinal.

Las subunidades SUR1 y Kir6.2, una vez formadas en el retículo endoplásmico, migran a la membrana celular, siendo glicosiladas en su fase de proteína madura. Defectos congénitos de la glicosilación (por ej.: CDG tipo 1a/1b/1d), alteran su correcto anclaje en la membrana citoplasmática y, consecuentemente, su función.

Por otra parte, deleciones de la región 11p15, que incluyen el gen *ABCC8*, se han asociado con hiperinsulinismo con hipoglucemia en cuadros como el síndrome de Usher (por deleciones de genes contiguos en 11p15)⁽⁶⁾.

2. Mutaciones dominantes activantes en *GLUD1*

Mutaciones en heterocigosis en el gen *GLUD1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.3), que codifica la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), son la segunda causa de hipoglucemia por hiperinsulinismo después de las alteraciones en los canales K_{ATP} ⁽⁷⁾. En condiciones normales, la GDH es una enzima de la matriz mitocondrial que se expresa a niveles elevados en el hígado, cerebro, riñón, páncreas, corazón y pulmones⁽³¹⁾ y cataliza la deaminación oxidativa del glutamato para dar lugar a α -cetoglutarato y amonio, empleando como cofactor NAD^+ y/o $NADP^+$. En la célula β pancreática el α -cetoglutarato entra en el ciclo de Krebs y da lugar a un au-

mento del ATP intracelular. La GDH juega un papel crítico en la glutaminólisis y en la secreción de insulina regulada por aminoácidos⁽³²⁾. Su función es activada por la leucina y el ADP, e inhibida por el GTP (guanosina 5'-trifosfato)⁽³³⁾.

Las mutaciones en el gen *GLUD1* que causan hiperinsulinismo con hipoglucemia aumentan la actividad de GDH aumentando la oxidación del glutamato y, consecuentemente, la relación de ATP/ADP y la secreción de la insulina, al reducir la sensibilidad de la enzima a la inhibición por el GTP⁽³⁴⁻⁴⁰⁾ y mantenerse el estímulo con leucina. Estudios *in vitro* muestran una respuesta normal de secreción de insulina al estímulo de la glucosa, pero una respuesta aumentada de insulina a la leucina u otros aminoácidos. Asimismo, en el hígado el exceso de la actividad GDH conduce a un aumento de la producción de amonio y una disminución de la síntesis de urea^(41,42).

Estas mutaciones causan un tipo de HIC, con un patrón histológico difuso, en el que los niños afectados presentan una sintomatología recurrente de hipoglucemias de comienzo tardío, junto con valores elevados de amonio persistentes en plasma, de ahí que se le conozca como síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniemia (HI/HA)^(34,39,43,44). La herencia es autosómica dominante, aunque la mayoría de los casos de HI/HA son esporádicos (mutación de *novo*); de todas formas se han descrito familias con el síndrome HI/HA.

3. Otras formas raras de hiperinsulinismo

3.1. Mutaciones dominantes activantes en el gen de la glucokinasa

La glucokinasa (GCK) juega un papel crucial en la regulación de la secreción de la insulina al actuar en el primer paso de la vía glucolítica, forforilando la glucosa para dar lugar a glucosa-6-fosfato (G6P) por lo que se le conoce como el sensor de la glucosa⁽⁴⁵⁾. La actividad de la glucokinasa está unida a los canales K_{ATP} y a los canales de calcio de la membrana de la célula β generando un umbral de glucosa de aproximadamente 5 mmol/l para estimular la secreción de insulina, que es el punto establecido para la homeostasis de la glucosa⁽⁴⁶⁾.

La glucokinasa está codificada por el gen *GCK* que se localiza en el cromosoma 7p15.3-15.1⁽⁴⁷⁾, y si bien las mutaciones inactivantes causan en heterocigosis diabetes tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) o en homocigosis diabetes neonatal permanente, las mutaciones activantes en heterocigosis dan lugar a hiperinsulinismo con hipoglucemia. Estas últimas aumentan la afinidad de la GCK por la glucosa y disminuyen el umbral de glucosa necesario para la secreción de la insulina⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Las mutaciones activantes en *GCK* son muy raras, tienen herencia dominante y dan un patrón histológico difuso, respondiendo generalmente a diazóxido.

Los síntomas clínicos y el curso de los pacientes con mutaciones en *GCK* cubren un variado espectro desde hipoglucemias asintomáticas hasta episodios de inconsciencia y convul-

siones, incluso dentro de una familia que presenta la misma mutación^(8,51).

3.2. Mutaciones recesivas en HADH que causan defecto en el metabolismo de los ácidos grasos

La 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (HADH), antes llamada SCHAD (3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta), es una enzima codificada por el gen *HADH* que cataliza el paso de 3-hidroxiacil-CoA a 3-cetoacil-CoA, en la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos hacia la producción de acetil-CoA^(52,53).

Las mutaciones de pérdida de función del gen *HADH*, transmitidas con patrón autosómico recesivo, están asociadas con HIC^(9,54,55). El mecanismo molecular que conlleva la alteración de la secreción de la insulina aún no está claro. Estudios recientes en roedores han empezado a dilucidar cómo HADH regula la secreción de insulina y su interacción con otros genes implicados en el desarrollo y función de la célula β ⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. En condiciones normales, en la célula β existe una elevada expresión de HADH y una baja expresión de otros enzimas que participan en la β -oxidación. Cuando hay una disminución de HADH (por ejemplo, por mutaciones en el gen), se observa un hiperinsulinismo, lo que sugiere que la enzima HADH protege frente a valores inapropiadamente elevados de insulina y frente a la hipoglucemia^(56,57), o sea, la HADH podría actuar como un regulador negativo de la secreción de la insulina en las células β por un mecanismo no totalmente establecido.

3.3. Mutaciones dominantes en SLC16A1 causantes de HI inducida por ejercicio

Se han descrito otros mecanismos como causa de hipoglucemias por hiperinsulinismo que incluye un ejercicio físico vigoroso responsable de una inapropiada liberación de insulina abrupta que conduce a hipoglucemia, y parece tener relación con mutaciones en *SLC16A1*^(60,61).

En la vía glucolítica, la glucosa se metaboliza a piruvato que posteriormente entra en la mitocondria. Este piruvato puede convertirse en lactato o entrar en el ciclo de Krebs, lo que conlleva la estimulación de la cadena respiratoria y la síntesis de ATP. El transporte de monocarboxilatos, como lactato y piruvato, está mediado por proteínas transportadoras de membrana asociadas a protones (MTCs) de la familia *SLC16A*. El gen *SLC16A1*, localizado en el cromosoma 1p13.2-12, codifica el MCT1, que participa en el movimiento de lactato y piruvato a través de las membranas celulares^(62,63).

En el HIC inducido por ejercicio, mutaciones dominantes en la región promotora del gen *SLC16A1*⁽¹⁰⁾ implican un aumento en su expresión en la célula β (aumento de expresión de transportadores MCT1), lo que permite la entrada de piruvato estimulando la secreción de insulina y la consiguiente hipoglucemia⁽¹⁰⁾.

Los pacientes con esta alteración genética presentan este trastorno después de un periodo de 30 minutos de ejercicio

anaeróbico^(60,61). Tiene carácter dominante y un patrón histológico difuso. Un test de carga de piruvato causa un aumento brusco de la concentración de insulina en suero, lo que indica que en estos pacientes el metabolismo de piruvato o su transporte está involucrado de algún modo en la señalización de la secreción de insulina a partir de las células β ⁽⁶⁴⁾.

3.4. Mutaciones dominantes en heterocigosis en HNF4A

El *HNF4 α* (*hepatocyte nuclear factor 4 α*) es un factor de transcripción de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares y se expresa en hígado, riñón, intestino e islotes pancreáticos⁽⁶⁵⁾. En combinación con otros factores nucleares de hepatocitos regula el desarrollo y función del páncreas y del hígado^(66,67). En células β se ha visto que *HNF4A* es uno de los factores de transcripción más activos y que regula diversos genes clave implicados en la secreción de la insulina estimulada por glucosa^(68,69). Este factor está codificado por el gen *HNF4A* situado en 20q13.1-13.2⁽⁷⁰⁾.

Clásicamente, mutaciones heterocigotas en el gen *HNF4A* humano causan diabetes tipo MODY1⁽⁶³⁾. Estas mutaciones causan diversos defectos en la secreción de insulina inducida por glucosa y en la expresión de genes dependientes de *HNF4A*^(63,71). Recientemente se han descrito mutaciones en *HNF4A* que provocan macrosomía e hipoglucemias por hiperinsulinismo, de carácter transitorio o permanente^(11,72) y una historia familiar de MODY1. Su mecanismo no está claro.

3.5. Mutaciones inactivantes heterocigotas en UCP2

El gen *UCP2* codifica la proteína desacopladora mitocondrial 2 que forma parte de una gran familia de proteínas transportadoras mitocondriales y se localiza en el cromosoma 11q13.4⁽⁷³⁾. Debido a su alta similitud con *UCP1*, se ha propuesto que induce la regulación del transporte de protones a través de la membrana interna mitocondrial, activando el metabolismo oxidativo mitocondrial y dando lugar a la síntesis de ATP⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Consecuentemente, se ha propuesto que *UCP2* reduce la producción del ATP desde la oxidación del sustrato. La sobreexpresión de *UCP2* en células pancreáticas de ratas disminuye la cantidad de ATP e inhibe la secreción de insulina estimulada por la glucosa^(77,78). De manera similar, se ha observado que en las células β pancreáticas que no expresan *UCP2* (empleando técnicas de RNAi), se estimula la secreción de insulina⁽⁷⁹⁾. Datos experimentales con modelos animales sostienen la idea de que los cambios de expresión y actividad de *UCP2* podrían contribuir a la disfunción de la célula β y a patogénesis de la diabetes^(80,81). Los ratones *knockout* para *UCP2* presentan hipoglucemia como resultado de un aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa, asociada a un mayor nivel de ATP en los islotes⁽⁸²⁾. Además, se ha observado en humanos, que un polimorfismo en el promotor del gen *UCP2* se correlaciona con una menor secreción de insulina y un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

TABLA 3. Manifestaciones clínicas de la hipoglucemia

Autonómicos	Neuroglucopélicos
Sudor	Fatiga
Hambre	Debilidad
Parestesias	Visión borrosa
Temblores	Mareos
Palidez	Dificultad para hablar, andar
Ansiedad	Confusión
Náuseas	Alteración del comportamiento
Palpitaciones	Coma
	Convulsiones

Recientemente se han identificado mutaciones en heterocigosis en el gen *UCP2* en dos pacientes con HIC. Mediante estudios de actividad en levaduras se ha observado que los alelos mutados de *UCP2* presentan una pérdida de la función de la proteína *UCP2* e inducen una secreción de insulina descontrolada, lo que podría explicar el hiperinsulinismo observado en estos pacientes⁽¹²⁾.

3.6. Hipoglucemia por mutaciones en el receptor de la insulina

Mutaciones heterocigotas en el gen que codifica el receptor de la insulina se asocian con cuadros de hipoglucemia postprandial. Suelen tener comienzo tardío (adolescencia o edad adulta). Estudios funcionales con sobrecarga de glucosa o clamps euglicémicos muestran una alteración en la sensibilidad a la insulina con un aclaramiento disminuido de la misma⁽¹⁴⁾.

3.7. Hiperinsulinismos asociados a tirosinemia tipo 1

En la mayoría de los cuadros de tirosinemia tipo 1 se presentan hipoglucemias con hiperinsulinismo asociado a una hiperplasia de células β con aumento en la producción de insulina y que se controla con diazóxido⁽¹³⁾.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En términos generales, las manifestaciones clínicas de una hipoglucemia por hiperinsulinismo no difieren a las de una hipoglucemia por otra causa, aunque son características las necesidades elevadas de aporte de glucosa en el caso de los hiperinsulinismos para mantener niveles glucémicos adecuados (se considera que necesidades superiores a 10-15 mg/kg/min de glucosa son sugestivas de hiperinsulinismo). En cuanto a los hiperinsulinismos persistentes, algunos de ellos pueden tener características algo diferentes al resto. Así, las formas más severas, a menudo de herencia recesiva suelen debutar en el período neonatal, son más graves y mucho más difíciles de controlar. En este caso, los recién nacidos pueden ser niños macrosómicos, reflejo del hiperinsulinismo intraútero.

La hipoglucemia se acompaña de síntomas autonómicos (sudor, temblores, parestesias, palidez, hambre, ansiedad, náuse-

as, palpitaciones...) y neuroglucopélicos (fatiga, debilidad, mareos, confusión, alteración en el comportamiento, convulsiones, coma...) (Tabla 3); sin embargo, cuanto más joven es el paciente, más inespecíficos son los síntomas y así en los neonatos la hipoglucemia se manifiesta con apneas-bradicardias, cianosis, taquipnea, hipotonía, hipotermia, letargia, convulsiones o episodios aparentemente letales. Algunos pacientes con HIC también pueden presentar dismorfismos faciales leves, como una frente alta, punta nasal pequeña con una cara cuadrada⁽⁸⁶⁾. Los casos de herencia dominante suelen diagnosticarse más tarde y su clínica es menos severa.

Algunas formas etiológicas tienen un mecanismo desencadenante descrito. Así, en las alteraciones asociadas a mutaciones en el gen *GLUD1*, los pacientes tienen hipoglucemias recurrentes más postprandiales, y asociadas a la ingesta proteica, que en ayunas. Además, en estos pacientes parece ser más frecuente la incidencia de convulsiones en situación de euglicemia⁽³⁸⁾ sin conocerse el verdadero mecanismo.

En otras formas, como las asociadas a mutaciones en el gen *SLC16A1* que codifica para el transportador monocarboxílico 1 (MCT1), la inapropiada liberación de insulina abrupta que conduce a la hipoglucemia se desencadena después de un período de 30 minutos de ejercicio intenso en condiciones anaerobias^(60,61).

En el caso de las mutaciones en *HNF4A*, los pacientes presentan hipoglucemia y macrosomía al nacimiento, en familias con historia familiar de diabetes tipo MODY1.

Las formas asociadas a síndromes conocidos, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, que asocia hipoglucemia, generalmente transitoria, en el 50% de los casos, se acompañan de las características fenotípicas y analíticas correspondientes. En casos raros las hipoglucemias se mantienen en el tiempo y pueden precisar tratamiento médico⁽⁶⁾.

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

Aunque tradicionalmente el diagnóstico de hiperinsulinismo se ha realizado mediante índices que utilizaban la relación glucemia con insulina y/o péptido C, hoy apenas se usan estos parámetros⁽⁸⁷⁾.

Las características bioquímicas del hiperinsulinismo están en relación con las propias acciones de la insulina:

- Aumento del transporte de la glucosa y grasa al músculo estimulando la glucogenogénesis e inhibiendo la glucogénesis lo cual abocaría a una hipoglucemia.
- Disminución de la lipólisis y de la cetogénesis, favoreciendo el aumento de la grasa almacenada.
- Disminución de la proteólisis y de la oxidación de las proteínas.

En base a esto, deberemos pensar en un hiperinsulinismo fundamentalmente ante los siguientes parámetros⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾:

- Hipoglucemia en ayunas y/o postprandial y necesidades de glucosa superiores a 10-15 mg/kg/min para mantener la glucemia por encima de 45-50 mg/dl.

- Niveles de insulina y/o péptido C inapropiadamente detectables o altos para la situación de hipoglucemia.
- Niveles de ácidos grasos y de cuerpos cetónicos inapropiadamente bajos para el nivel de glucemia.
- Respuesta glucémica significativa (mayor al 50%) tras la administración de glucagón.
- Niveles de cortisol y GH normales o elevados y disminución de los niveles de IGFBP 1 (por el efecto inhibitorio de la insulina sobre la transcripción del gen *IGFBP1*).
- Niveles normales de ácido láctico y alanina. Aunque en algunas formas de HIC el nivel de lactato en suero puede estar elevado⁽⁹¹⁾.

Además, algunos cuadros tienen características bioquímicas propias, como la presencia de hiperamonemia de forma constante (> 100 mg/dl), en el caso de las mutaciones del gen que codifica para la enzima glutamato deshidrogenada (GDH)⁽³⁹⁾. Estos valores elevados de amonio persistentes en plasma no parecen tener repercusión directa sobre el daño cerebral; además, el benzoato de sodio o N carbamil glutamato no son eficaces en la reducción de sus niveles^(42,92). Por otra parte, las mutaciones del gen que codifica para la HADH (gen *SCHAD*) se asocian con alteraciones en la β -oxidación de los ácidos grasos por lo que los niveles de carnitinas y ácidos grasos de cadena corta están alterados, con aumento de 3-hidroxiglutarato en orina y de 3-hidroxibutirilcarnitina en plasma. Además, aunque no siempre, aparecen niveles de cuerpos cetónicos detectables en orina⁽⁵⁴⁾. Los pacientes con hipoglucemia inducida por ejercicio pueden necesitar una prueba de provocación con ejercicio o con piruvato⁽⁶⁴⁾. Elevados niveles de insulina con valores indetectables de péptido C apoyan la administración exógena de insulina en el contexto de un síndrome de Munchausen.

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Se han descrito dos formas histológicas de la enfermedad que son distinguibles microscópicamente, la forma difusa con anomalías funcionales de los islotes a través de todo el páncreas y una forma focal donde se presenta una hiperplasia adenomatosa de uno o varios focos de células de islote pancreático; aunque existen algunos casos que representan un desafío diagnóstico, ya que no pueden ser clasificadas en focales o difusas con facilidad⁽⁹³⁾.

En la forma difusa, generalmente asociada a mutaciones recesivas en los genes que codifican las subunidades del canal de K_{ATP} ⁽⁹⁴⁾, se afecta a todo el páncreas y los islotes presentan abundante citoplasma y un gran núcleo irregular.

La forma focal se caracteriza por una hiperplasia nodular de un grupo de células de islotes, incluyendo complejos ducto-insulares y células β de núcleos grandes⁽⁹⁵⁾, la masa de células β es relativamente estable en el foco y presenta un diámetro inferior a 5 mm no dando imagen radiológica clara. La elevada secreción de insulina no está en correlación con la masa de células β , pero sí con su rendimiento que está desregulado. La

proinsulina es más abundante que la insulina en las células del foco y las células β tienen aumentada la expresión de *IGF2* y disminuida la expresión de *P57^{KIP2}*. Los islotes fuera de la lesión focal son pequeños, con pequeños núcleos y citoplasma (la forma focal es histológicamente diferente a un insulinoma, así como sus mecanismos moleculares de secreción de insulina)^(94,96,97). El hiperinsulinismo causado por mutaciones de la glucocinasa puede mostrar en ocasiones una apariencia absolutamente normal de los islotes pancreáticos⁽⁹⁸⁾ y, en otros, un aumento del tamaño⁽⁹⁹⁾.

MÉTODOS DE IMAGEN

Como hemos visto anteriormente, en función del trastorno genético existen lesiones pancreáticas focales y otras difusas. Desde el punto de vista bioquímico, ambas formas son absolutamente idénticas, lo que a lo largo de los años ha dificultado su diferenciación. Asimismo, los métodos de imagen disponibles (incluso en fase intraoperatoria), como la ecografía, TAC o resonancia magnética han sido en la mayoría de los casos ineficaces en dicha diferenciación. Incluso, otros métodos más invasivos, como la estimulación con calcio y la determinación de insulina por cateterismo selectivo, tampoco han representado una precisión diagnóstica alta⁽¹⁰⁰⁾.

En los últimos años, la incorporación de la tomografía de emisión de positrones ¹⁸F-L-Dopa (¹⁸F-L-Dopa PET), está siendo de gran utilidad a la hora de distinguir ambas formas⁽¹⁰¹⁾. Este método se basa en la capacidad de las células β que, aunque no derivan del neuroectodermo, de descarboxilar la L-Dopa a dopamina. Las células más activas captan la ¹⁸F-L-Dopa y se cuantifica por tomografía definiendo la forma (imagen local o difusa) y su situación anatómica. La sensibilidad de este método, que es capaz de detectar lesiones de 1 mm de tamaño, alcanza el 88-94% con un especificidad del 100%⁽¹⁴⁾.

No obstante, este método requiere la suspensión de toda medicación durante un mínimo de 48 horas, con lo que ello conlleva en la estabilidad del paciente, por lo que no se puede recomendar a todos los pacientes diagnosticados de hiperinsulinismo. Así, no estaría totalmente indicado en casos con una buena respuesta a la medicación y cuya alteración genética no sea compatible con una forma focal (por ejemplo, en mutación recesiva en homocigosis o heterocigosis compuesta de *ABCC8* y *KCNJ11*, mutación de *HADH*, mutación de la *GCK* o de *GLUD1*, ya que son formas predeciblemente difusas)⁽¹⁰²⁾. Sin embargo, a los pacientes con una mutación en el alelo paterno de estos genes se les indicará la prueba para descartar la forma focal.

TRATAMIENTO

Debido a la repercusión que tiene la hipoglucemia sobre el desarrollo y crecimiento cerebral (retraso mental, epilepsia, microcefalia) se aconseja ser lo más rápido posible en la indicación quirúrgica⁽¹⁰³⁾.

El primer paso consiste en la normalización de los niveles de glucemia mediante la perfusión intravenosa (iv) de glucosa y, en segundo lugar, evitar o disminuir la secreción de insulina.

1. Aporte suficiente de glucosa

1.1. Perfusión iv de glucosa

Debido a las necesidades altas de glucosa (en ocasiones incluso hasta 40 mg/kg/min) se aconseja la canalización de una vía central que minimice el daño que puede ocasionar sobre las venas la perfusión de concentraciones de glucosa superiores al 10%. Si no es posible la canalización de dicha vía se aconseja tomar más de una vía periférica con el fin de no aumentar mucho la concentración de glucosa en la perfusión.

1.2. Aporte enteral continuo de glucosa

La administración enteral de glucosa es fundamental tanto para el mantenimiento del tropismo intestinal como para aumentar los aportes necesarios. Sin embargo, un aumento importante de la osmolaridad puede crear problemas de tolerancia. Para aumentar el aporte se recurre a suplementos con dextrinomaltoza⁽¹⁰⁴⁾.

2. Tratamiento farmacológico mediante la inhibición de la secreción de insulina

Una vez corregida la hipoglucemia, el tratamiento consiste en bloquear la producción de insulina. En primer lugar se intentará con tratamiento farmacológico y si éste fracasa (probando todos los tratamientos disponibles en la actualidad), se realizará tratamiento quirúrgico.

2.1. Diazóxido

Es la primera estrategia terapéutica farmacológica en el tratamiento del hiperinsulinismo. El mecanismo de acción se produce por actuación a nivel de la subunidad SUR1 de los canales de K_{ATP} , evitando su cierre y disminuyendo la secreción de insulina. Además, tiene capacidad limitada para inhibir la utilización periférica de glucosa en el músculo y para estimular la neoglucogénesis. La respuesta al diazóxido es sólo efectiva en un 25-50% de los pacientes; y para que el diazóxido tenga efecto es importante que el canal de K_{ATP} esté funcional. En este sentido, los pacientes con alteraciones recesivas en los canales K_{ATP} , tanto las formas difusas o las focales, generalmente no responderán a Diazóxido. Por el contrario, en otras alteraciones genéticas (canal K_{ATP} dominante, o alteraciones en *GLUD1*, *HADH*, *GCK* y *CDG1a/1b/1d*, etc.), o en formas síndromicas (por ej.: síndrome de Beckwith-Wiedemann), es más probable una respuesta positiva al diazóxido^(6,15).

Se administra a dosis de 5 a 15 mg/kg/día por vía oral repartida en tres dosis. Si no hay respuesta con la dosis máxima recomendada se recomienda no seguir aumentando ya que no hay beneficio por los efectos secundarios. Entre éstos destacan la hipertriosis y la retención hídrica. Menos frecuentes

son la hiperuricemia, el avance de la edad ósea, la disminución de la concentración de IgG o la disminución de neutrófilos⁽¹⁰⁵⁾. Complicaciones como la acetoacidosis, el fallo cardiaco congestivo o el coma hiperosmolar, que afecten a la vida del paciente, son excepcionales. La retención de líquidos puede ser disminuida con la administración conjunta de un diurético tiazídico (clorotiazida a dosis de 7-10 mg/kg/día dividido en dos dosis). Se ha visto que las tiazidas, además de disminuir la retención, tienen efecto sobre la secreción de insulina, disminuyéndola. Debido a los efectos secundarios comentados se están desarrollando análogos más potentes y con menos efectos secundarios (*HEI713*, *BPDZ73*, *BPDZ154*)⁽¹⁰⁶⁾. El efecto del diazóxido puede verse en las primeras horas pero se recomienda mantener hasta cinco días el tratamiento antes de determinar el fracaso terapéutico. Se han publicado en la literatura casos de regresión o curación espontánea^(107,108). Se desconoce si esta evolución se debe a una maduración del tejido pancreático o bien a una apoptosis del tejido hiperplásico. De cualquier forma, hay que tenerlo en cuenta debido a que, si el control es muy bueno, se puede ir disminuyendo la dosis farmacológica hasta su suspensión.

2.2. Octeótrido

Sería una opción si fracasa el diazóxido. Es un análogo de larga acción de la somatostatina, y de administración más cómoda, que inhibe la secreción de insulina. Su mecanismo de acción es distal a los canales de ATP, produciendo hiperpolarización de la célula β e inhibición de los canales de calcio. Asimismo actúa en la vía de secreción de la insulina. La dosis recomendada de inicio es 5 mg/kg/día dividido en tres o cuatro dosis, aumentando según las necesidades hasta 40 mg/kg/día (sc o iv). De forma ocasional, y usado en períodos cortos de tiempo, el uso de hasta 200 mg/hora es una práctica aceptada. Cuando se emplean dosis altas de octeótrido puede producirse el efecto contrario al deseado, es decir, dado que el octeótrido puede inhibir a la hormona de crecimiento y al glucagón se podría producir más hipoglucemia. Los efectos secundarios a corto plazo son muy numerosos (vómitos, diarrea, esteatorrea, distensión y dolor abdominal, coleditis, etc.) y, aunque no hay mucha experiencia en cuanto a los efectos secundarios a largo plazo, debido a que el octeótrido inhibe la secreción de hormona de crecimiento, hay que controlar la velocidad de crecimiento de forma estrecha. Además, puede afectar la secreción de otras hormonas hipofisarias.

2.3. Antagonistas de los canales de calcio (nifedipina)

Aunque no hay grandes estudios con estos agentes, se ha demostrado su eficacia en pacientes con hiperinsulinismo. Actúan bloqueando los canales de calcio de las células β del páncreas y disminuyendo la secreción de insulina⁽¹⁰⁹⁾. La dosis recomendada es de 0,5 a 2 mg/kg, administrado de forma oral, aunque se han usado dosis mucho más altas debido a que son agentes que presentan pocos efectos secundarios⁽¹¹⁰⁾.

2.4. Glucagón

Tiene su indicación para el manejo agudo de la hipoglucemia cuando hay depósitos adecuados de glucógeno, como es el caso del hiperinsulinismo. A corto plazo puede ser necesaria la perfusión de glucagón (*sc o iv*) a dosis de 1 a 10 µg/kg/hora en perfusión continua. Este tratamiento se ha visto ineficaz a largo plazo.

3. Tratamiento quirúrgico

La indicación de cirugía se debe realizar basada en la evaluación de los datos clínicos, genéticos, bioquímicos, de imagen y la respuesta al tratamiento médico. Sólo debe realizarse en las formas difusas, cuando el tratamiento farmacológico ha fracasado o como primera indicación si se trata de una lesión focal.

En el hiperinsulinismo difuso, que no responde a tratamiento médico, la pancreatectomía subtotal (95-98%) es el método de elección, aunque las reintervenciones por persistencia de la hipoglucemia son frecuentes, por ello algunos autores abogan por pancreatectomía que alcance incluso el 98% del páncreas⁽¹¹¹⁾. En estos casos es importante un control glucémico pre- y postprandial o con HbA1c, para detectar casos de insulinodeficiencia más tarde en el tiempo, ya que en algunos casos, sobre todo los reintervenidos, pueden quedar con necesidades de insulina de por vida y puede además haber una pérdida de la función exocrina del páncreas¹⁰³.

En el hiperinsulinismo focal lo adecuado será la resección del foco. Como se ha comentado previamente, lo ideal antes de la operación es la realización de ¹⁸F-L-Dopa PET para localizar de forma precisa la lesión. Posteriormente, puede ser necesario la realización de estudio anatomopatológico intraoperatoria ya que macroscópicamente el tejido enfermo es a menudo indistinguible del tejido sano⁽¹¹²⁾. Los pacientes operados de una forma focal generalmente quedan curados.

Aunque todavía hay limitaciones, está claro que en los últimos años se están produciendo grandes avances en el control de los hiperinsulinismos. Por una parte, si bien se desconoce aún la causa genética en el 30% de los casos, la disponibilidad de estudios genéticos está permitiendo una adecuada caracterización etiológica. Esto, unido a los avances en las pruebas de imagen con la disponibilidad de ¹⁸F-L-Dopa PET para las formas focales, junto con el aumento en el arsenal terapéutico, ha mejorado la eficacia terapéutica (médica y quirúrgica) y, consecuentemente, la evolución de esta patología. Es importante un abordaje multidisciplinar de esta enfermedad (endocrinología pediátrica, radiología, anatomía patológica, cirugía, etc.) y es de esperar que el pronóstico de vida y calidad de la misma vaya aumentando en un futuro.

PUNTOS CLAVE

- El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia.

- La hipoglucemia por hiperinsulinismo puede provocar un importante y permanente daño cerebral por lo que el diagnóstico y tratamiento deben ser lo más precoz posible.
- La realización del estudio genético es fundamental ya que nos puede orientar hacia el estudio de una lesión focal o difusa y realizar un adecuado consejo genético.
- En el hiperinsulinismo por lesión difusa hay que intentar probar todo el arsenal terapéutico farmacológico disponible antes de realizar pancreatectomía subtotal.
- La realización del ¹⁸F-L-Dopa PET es importante previo a la cirugía en la sospecha de formas focales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Otonkoski T, Ammala C, Huopio H, Cote GJ, Chapman J, Cosgrove K et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes* 1999; 48: 408-15.
2. Fournet JC, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res* 2003; 59 Suppl 1: 30-4.
3. Meissner T, Mayatepek E. Clinical and genetic heterogeneity in congenital hyperinsulinism. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 6-20.
4. Dekel B, Lubin D, Modan-Moses D, Quint J, Glaser B, Meyerovitch J. Compound heterozygosity for the common sulfonylurea receptor mutations can cause mild diazoxide-sensitive hyperinsulinism. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41: 183-6.
5. Muzyamba M, Farzaneh T, Behe P, Thomas A, Christesen HB, Brusgaard K et al. Complex ABCC8 DNA variations in congenital hyperinsulinism: lessons from functional studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 115-24.
6. Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. *Endocr Dev* 2009; 14: 95-113.
7. Deloukas P, Dauwerse JG, Moschonas NK, Van Ommen GJ, van Loon AP. Three human glutamate dehydrogenase genes (GLUD1, GLUD2, and GLUD3) are located on chromosome 10q, but are not closely physically linked. *Genomics* 1993; 17: 676-81.
8. Christesen HB, Tribble ND, Molven A, Siddiqui J, Sandal T, Brusgaard K et al. Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 27-34.
9. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest* 2001; 108: 457-65.
10. Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, Tapia-Paez I, Ullah MS, Parton LE et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 467-74.
11. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007; 4: e118.

12. Gonzalez-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, Anedda A, Bellanne-Chantelot C, Hubert L et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. *PLoS ONE* 2008; 3: e3850.
13. Baumann U, Preece MA, Green A, Kelly DA, McKiernan PJ. Hyperinsulinism in tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 131-5.
14. Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 101-12.
15. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clin Chem* 2008; 54: 256-63.
16. Ameh V, Speak N. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient. *Eur J Emerg Med* 2008; 15: 59-60.
17. Inagaki N, Gono T, Clement JP, Namba N, Inazawa J, González G et al. Reconstitution of KATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 1995; 270: 1166-70.
18. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP, Boyd AE, III, González G et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268: 423-6.
19. Flanagan SE, Clauin S, Bellanne-Chantelot C, de Lonlay P, Harries LW, Gloyn AL et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2009; 30: 170-80.
20. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, Gross-Morand MS, Devillers M, Rahier J et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest* 1998; 102: 1286-91.
21. Fournet JC, Mayaud C, de Lonlay P, Gross-Morand MS, Verkarre V, Castanet M et al. Unbalanced expression of 11p15 imprinted genes in focal forms of congenital hyperinsulinism: association with a reduction to homozygosity of a mutation in ABCC8 or KCNJ11. *Am J Pathol* 2001; 158: 2177-84.
22. de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest* 1997; 100: 802-7.
23. Damaj L, le Lorch M, Verkarre V, Werl C, Hubert L, Nihoul-Fekete C et al. Chromosome 11p15 paternal isodisomy in focal forms of neonatal hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4941-7.
24. Matsuoka S, Edwards MC, Bai C, Parker S, Zhang P, Baldini A et al. p57KIP2, a structurally distinct member of the p21CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev* 1995; 9: 650-62.
25. Zhang Y, Tycko B. Monoallelic expression of the human H19 gene. *Nat Genet* 1992; 1: 40-4.
26. Hao Y, Crenshaw T, Moulton T, Newcomb E, Tycko B. Tumour-suppressor activity of H19 RNA. *Nature* 1993; 365: 764-7.
27. Hatada I, Inazawa J, Abe T, Nakayama M, Kaneko Y, Jinno Y et al. Genomic imprinting of human p57KIP2 and its reduced expression in Wilms' tumors. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 783-8.
28. Guillemot F, Caspary T, Tilghman SM, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA et al. Genomic imprinting of Mash2, a mouse gene required for trophoblast development. *Nat Genet* 1995; 9: 235-42.
29. Giurgea I, Sempoux C, Bellanne-Chantelot C, Ribeiro M, Hubert L, Boddaert N et al. The Knudson's two-hit model and timing of somatic mutation may account for the phenotypic diversity of focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4118-23.
30. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin YW, Hanna C, Thornton P et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest* 2008; 118: 2877-86.
31. Hudson RC, Daniel RM. L-glutamate dehydrogenases: distribution, properties and mechanism. *Comp Biochem Physiol B* 1993; 106: 767-92.
32. Kelly A, Li C, Gao Z, Stanley CA, Matschinsky FM. Glutaminolysis and insulin secretion: from bedside to bench and back. *Diabetes* 2002; 51 Suppl 3: S421-S426.
33. Fahien LA, Macdonald MJ, Kmietek EH, Mertz RJ, Fahien CM. Regulation of insulin release by factors that also modify glutamate dehydrogenase. *J Biol Chem* 1988; 263: 13610-4.
34. Stanley CA. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol Genet Metab* 2004; 81 Suppl 1: S45-S51.
35. Stanley CA, Fang J, Kutyna K, Hsu BY, Ming JE, Glaser B et al. Molecular basis and characterization of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: predominance of mutations in exons 11 and 12 of the glutamate dehydrogenase gene. *HI/HA Contributing Investigators. Diabetes* 2000; 49: 667-73.
36. Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, Hiramatsu H, Momoi T. Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome caused by mutant glutamate dehydrogenase accompanied by novel enzyme kinetics. *Hum Genet* 1999; 104: 476-9.
37. Miki Y, Taki T, Ohura T, Kato H, Yanagisawa M, Hayashi Y. Novel missense mutations in the glutamate dehydrogenase gene in the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *J Pediatr* 2000; 136: 69-72.
38. Raizen DM, Brooks-Kayal A, Steinkrauss L, Tennekoon GI, Stanley CA, Kelly A. Central nervous system hyperexcitability associated with glutamate dehydrogenase gain of function mutations. *J Pediatr* 2005; 146: 388-94.
39. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998; 338: 1352-7.
40. Santer R, Kinner M, Passarge M, Superti-Furga A, Mayatepek E, Meissner T et al. Novel missense mutations outside the allosteric domain of glutamate dehydrogenase are prevalent in European patients with the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Hum Genet* 2001; 108: 66-71.

41. Kelly A, Stanley CA. Neurological aspects in hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 888.
42. Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, Escande F, Valayannopoulos V, Feillet F et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 945-9.
43. Weinzimer SA, Stanley CA, Berry GT, Yudkoff M, Tuchman M, Thornton PS. A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *J Pediatr* 1997; 130: 661-4.
44. Zammarchi E, Filippi L, Novembre E, Donati MA. Biochemical evaluation of a patient with a familial form of leucine-sensitive hypoglycemia and concomitant hyperammonemia. *Metabolism* 1996; 45: 957-60.
45. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes* 2002; 51 Suppl 3: S394-S404.
46. Zelent D, Najafi H, Odili S, Buettger C, Weik-Collins H, Li C et al. Glucokinase and glucose homeostasis: proven concepts and new ideas. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 306-10.
47. Iynedjian PB, Mobius G, Seitz HJ, Wollheim CB, Renold AE. Tissue-specific expression of glucokinase: identification of the gene product in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 1998-2001.
48. Ralph EC, Thomson J, Almaden J, Sun S. Glucose modulation of glucokinase activation by small molecules. *Biochemistry* 2008; 47: 5028-36.
49. Heredia VV, Carlson TJ, García E, Sun S. Biochemical basis of glucokinase activation and the regulation by glucokinase regulatory protein in naturally occurring mutations. *J Biol Chem* 2006; 281: 40201-7.
50. Van de BM, Edghill EL, Hussain K, Ellard S, Gloyn AL. Gene duplications resulting in over expression of glucokinase are not a common cause of hypoglycaemia of infancy in humans. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 268-9.
51. Christesen HB, Brusgaard K, Beck NH, Brock JB. Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 747-55.
52. Vredendaal PJ, Van DB, I, Malingre HE, Stroobants AK, Olde Weghuis DE, Berger R. Human short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: cloning and characterization of the coding sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223: 718-23.
53. Vredendaal PJ, Van dB, I, Stroobants AK, Van der AD, Malingre HE, Berger R. Structural organization of the human short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase gene. *Mamm Genome* 1998; 9: 763-8.
54. Hussain K, Clayton PT, Krywawych S, Chatziandreou I, Mills P, Ginbey DW et al. Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SCHAD gene. *J Pediatr* 2005; 146: 706-8.
55. Molven A, Matre GE, Durán M, Wanders RJ, Rishaug U, Njolstad PR et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes* 2004; 53: 221-7.
56. Hardy OT, Hohmeier HE, Becker TC, Manduchi E, Doliba NM, Gupta RK et al. Functional genomics of the beta-cell: short-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase regulates insulin secretion independent of K⁺ currents. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 765-73.
57. Martens GA, Vervoort A, Van de CM, Stange G, Hellemans K, Van Thi HV et al. Specificity in beta cell expression of L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, short chain, and potential role in down-regulating insulin release. *J Biol Chem* 2007; 282: 21134-44.
58. Lantz KA, Vatamaniuk MZ, Brestelli JE, Friedman JR, Matschinsky FM, Kaestner KH. Foxa2 regulates multiple pathways of insulin secretion. *J Clin Invest* 2004; 114: 512-20.
59. Sund NJ, Vatamaniuk MZ, Casey M, Ang SL, Magnuson MA, Stoffers DA et al. Tissue-specific deletion of Foxa2 in pancreatic beta cells results in hyperinsulinemic hypoglycemia. *Genes Dev* 2001; 15: 1706-15.
60. Meissner T, Otonkoski T, Feneberg R, Beinbrech B, Apostolidou S, Sipila I et al. Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 2001; 84: 254-7.
61. Meissner T, Friedmann B, Okun JG, Schwab MA, Otonkoski T, Bauer T et al. Massive insulin secretion in response to anaerobic exercise in exercise-induced hyperinsulinism. *Horm Metab Res* 2005; 37: 690-4.
62. Cuff MA, Shirazi-Beechey SP. The human monocarboxylate transporter MCT1: gene structure and regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G977-G979.
63. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996; 384: 458-60.
64. Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, Lapatto R, Meissner T, Mayatepek E et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes* 2003; 52: 199-204.
65. Duncan SA, Navas MA, Dufort D, Rossant J, Stoffel M. Regulation of a transcription factor network required for differentiation and metabolism. *Science* 1998; 281: 692-5.
66. Sladek FM, Zhong WM, Lai E, Darnell JE, Jr. Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. *Genes Dev* 1990; 4: 2353-65.
67. Boj SF, Parrizas M, Maestro MA, Ferrer J. A transcription factor regulatory circuit in differentiated pancreatic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 14481-6.
68. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, Bell GW, Rinaldi NJ, Murray HL et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science* 2004; 303: 1378-81.
69. Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Hepatocyte nuclear factor 4alpha regulates the expression of pancreatic beta -cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. *J Biol Chem* 2000; 275: 35953-9.
70. Hadzopoulou-Cladaras M, Kistanova E, Evagelopoulou C, Zeng S, Cladaras C, Ladias JA. Functional domains of the nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4. *J Biol Chem* 1997; 272: 539-50.
71. Stoffel M, Duncan SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates

- expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13209-14.
72. Kapoor RR, Locke J, Colclough K, Wales J, Conn JJ, Hattersley AT et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes* 2008; 57: 1659-63.
 73. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15: 269-72.
 74. Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 248-61.
 75. Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. A significant portion of mitochondrial proton leak in intact thymocytes depends on expression of UCP2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 118-22.
 76. Affourtit C, Crichton PG, Parker N, Brand MD. Novel uncoupling proteins. *Novartis Found Symp* 2007; 287: 70-80.
 77. Chan CB, De Leo D, Joseph JW, McQuaid TS, Ha XF, Xu F et al. Increased uncoupling protein-2 levels in beta-cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action. *Diabetes* 2001; 50: 1302-10.
 78. Chan CB, Harper ME. Uncoupling proteins: role in insulin resistance and insulin insufficiency. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 271-83.
 79. Affourtit C, Brand MD. Uncoupling protein-2 contributes significantly to high mitochondrial proton leak in INS-1E insulinoma cells and attenuates glucose-stimulated insulin secretion. *Biochem J* 2008; 409: 199-204.
 80. Patane G, Anello M, Piro S, Vigneri R, Purrello F, Rabuazzo AM. Role of ATP production and uncoupling protein-2 in the insulin secretory defect induced by chronic exposure to high glucose or free fatty acids and effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibition. *Diabetes* 2002; 51: 2749-56.
 81. Brown JE, Thomas S, Digby JE, Dunmore SJ. Glucose induces and leptin decreases expression of uncoupling protein-2 mRNA in human islets. *FEBS Lett* 2002; 513: 189-92.
 82. Zhang CY, Baffy G, Perret P, Krauss S, Peroni O, Grujic D et al. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell* 2001; 105: 745-55.
 83. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet* 2001; 28: 178-83.
 84. Krempler F, Esterbauer H, Weitgasser R, Ebenbichler C, Patsch JR, Miller K et al. A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes* 2002; 51: 3331-5.
 85. Sesti G, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, D'Adamo M, Del Guerra S et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucose-tolerant subjects. *Diabetes* 2003; 52: 1280-3.
 86. de Lonlay P, Cormier-Daire V, Amiel J, Touati G, Goldenberg A, Fournet JC et al. Facial appearance in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Med Genet* 2002; 111: 130-3.
 87. Camberos MC y cols. Hipoglucemia. En: Pombo M y coedit. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ª ed, 2002, 1102-1121.
 88. Aynsley-Green A, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F98-F107.
 89. Levitt Katz LE, Satin-Smith MS, Collett-Solberg P, Thornton PS, Baker L, Stanley CA et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels in the diagnosis of hypoglycemia caused by hyperinsulinism. *J Pediatr* 1997; 131: 193-9.
 90. Finegold DN, Stanley CA, Baker L. Glycemic response to glucagon during fasting hypoglycemia: an aid in the diagnosis of hyperinsulinism. *J Pediatr* 1980; 96: 257-9.
 91. Hussain K, Thornton PS, Otonkoski T, Aynsley-Green A. Severe transient neonatal hyperinsulinism associated with hyperlactataemia in non-asphyxiated infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 203-9.
 92. Kelly A, Stanley CA. Disorders of glutamate metabolism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 287-95.
 93. Suchi M, MacMullen C, Thornton PS, Ganguly A, Stanley CA, Ruchelli ED. Histopathology of congenital hyperinsulinism: retrospective study with genotype correlations. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 322-33.
 94. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 2008; 69: 2-13.
 95. Goossens A, Gepts W, Saudubray JM, Bonnefont JP, Nihoul F, Heitz PU et al. Diffuse and focal nesidioblastosis. A clinicopathological study of 24 patients with persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 766-75.
 96. Delonlay P, Simon A, Galmiche-Rolland L, Giurgea I, Verkarré V, Aigrain Y et al. Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol* 2007; 38: 387-99.
 97. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F108-F112.
 98. Gloyn AL, Noordam K, Willemsen MA, Ellard S, Lam WW, Campbell IW et al. Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. *Diabetes* 2003; 52: 2433-40.
 99. Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gómez-Zumaquero JM, Nanto-Salonen K, Rahier J et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes* 2004; 53: 2164-8.
 100. Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A, MacMullen C, Underwood P, Bhatia P et al. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 288-96.
 101. Otonkoski T, Nanto-Salonen K, Seppanen M, Veijola R, Huopio H, Hussain K et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006; 55: 13-8.
 102. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, De Lonlay J, Hussain K, Koopmans KP et al. Proposal for a standardized

- protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2006; 66: 40-2.
103. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107: 476-9.
 104. Ehara A, Takahashi M, Nobumoto K, Kida T, Mizukami S, Hagsawa M et al. Successful control of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy with a high dextrin formula. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 293.
 105. Grant DB, Dunger DB, Burns EC. Long-term treatment with diazoxide in childhood hyperinsulinism. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279: 340-5.
 106. Cosgrove KE, Antoine MH, Lee AT, Barnes PD, de Tullio P, Clayton P et al. BPDZ 154 activates adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channels: in vitro studies using rodent insulin-secreting cells and islets isolated from patients with hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4860-8.
 107. Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr* 2006; 148: 207-12.
 108. Kubota A, Yonekura T, Usui N, Kosumi T, Yamauchi K, Yamasaki M et al. Two cases of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia that showed spontaneous regression and maturation of the Langerhans islets. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1661-2.
 109. Eichmann D, Hufnagel M, Quick P, Santer R. Treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia with nifedipine. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 204-6.
 110. Albiach, V. J., Moreno, M. F., & Alcon, J. J. Tratamiento del hiperinsulinismo congénito con Nifedipino. En: Gracia R, *Endocrinología Pediátrica y del adolescente*. 2ª ed. 2005: 2305-2308.
 111. Shilyansky J, Cutz E, Filler RM. Endogenous hyperinsulinism: diagnosis, management, and long-term follow-up. *Semin Pediatr Surg* 1997; 6: 115-20.
 112. Suchi M, Thornton PS, Adzick NS, MacMullen C, Ganguly A, Stanley CA et al. Congenital hyperinsulinism: intraoperative biopsy interpretation can direct the extent of pancreatectomy. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1326-35.



IX CONGRESO de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría (SEINAP)

2 y 3 de octubre de 2009

Colegio de Médicos de Madrid

Programa científico

VIERNES 2 DE OCTUBRE

SESIÓN PLENARIA: MALNUTRICIÓN

Chairmen: *M. Bueno* (Zaragoza), *J.M. Moreno Villares* (Madrid)

09:30-10:00 Malnutrición calórico proteica, hoy. *M. Moya*. (Alicante)

10:00-10:30 Insulina y nutrición en el recién nacido de bajo peso. *L. Castaño* (Bilbao)

10:30-11:00 Raquitismo carencial en la infancia. *D. Yeste*. (Barcelona)

11:00-11:30 *Break*

INVESTIGACIONES EN CURSO 1

Chairperson: *R. Jiménez* (Barcelona), *R. Cañete* (Córdoba)

11:30-11:50 Definición integrada del síndrome metabólico. *R. Leis* (Santiago de Compostela)

11:50-12:10 Estudio reológico de las fórmulas anti regurgitación. *D. Infante* (Barcelona)

12:10-12:30 Disfagia orofaríngea en la edad pediátrica: evaluación clínica y tratamiento. *S. Pinillos* (Barcelona)

12:30-12:50 Nutrición y TADH. *T. Durá* (Pamplona)

13:10-13:30 Curvas de crecimiento: Referencias y Estándares. *M. Cidrás* (Murcia)

SIMPOSIUM: OBESIDAD

Chairperson: *J. Maldonado* (Granada), *P. Codoñer* (Valencia)

15:30-15:50 Enfoque familiar de la obesidad infantil. *A. Martínez* (Pamplona)

15:50- 16:10 Trastornos emocionales en el niño y adolescente obeso. *G. Morandé* (Madrid)

16:10-16:30 Efectos de la administración de CLA sobre la adiposidad en la obesidad pediátrica. *M. Moya* (Alicante)

16:30-16:50 Cirugía Bariátrica. *P. Olivares* (Madrid)

17:00-17:30 *Break*

INVESTIGACIONES EN CURSO 2

Chairperson: *J.C. Vitoria* (Bilbao), *F. Sánchez-Valverde* (Pamplona)

- 17:30-17:50 Hipercolesterolemia familiar. Tracking y su enfoque asistencia. *R. Tojo* (Santiago de Compostela)
- 17:50-18:10 Polimorfismos génicos asociados a la obesidad. *C. Aguilera* (Granada)
- 18:10-18:30 Citocromo P 450. *R. Tormo* (Barcelona)
- 18:30-18:50 Permeabilidad intestinal. *C. Sierra* (Málaga)

SÁBADO 3 DE OCTUBRE

SIMPOSIUM: ALIMENTACIÓN

Chairperson: *J. González Hachero* (Sevilla), *G. Bueno* (Zaragoza)

- 8:30-09:00 Ingesta de calcio y fósforo en ausencia de leche. *M. Alonso Franch* (Valladolid)
- 09:00-09:30 Dieta y estreñimiento crónico en la infancia. Papel de la fibra dietética. *C. Gutiérrez*. (Madrid)
- 09:30-10:00 Formulas especiales en el lactante. *L. Ros* (Zaragoza)

10:00-11:00 *Break*

SIMPOSIUM DE AVANCES

Chairperson: *M. García Fuentes* (Santander), *E. Domenech* (Sta. Cruz de Tenerife)

- 11:00-11:20 Aporte de Fe en el primer y segundo año de vida. *H. Antunes* (Lisboa)
- 11:20-11:40 Espesor de las capas íntima-media de la carótida en niños sin factores de riesgo cardiovascular. *F. Arguelles* (Sevilla)
- 11:40-12:00 Obesidad en la infancia y alteraciones cardiovasculares subclínicas. *C. Ruipérez* (Alicante)

12:00-12:20 Proyecto Helena. Acelerómetros. *L.A. Moreno* (Zaragoza)

12:30

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Chairperson: *I. Villa* (Madrid), *C. Pedrón* (Madrid)

Obesidad materna durante la gestación: mecanismos y consecuencias presentes y futuras sobre el feto. *J.A. Molina*. (Granada)

13:00

ASAMBLEA GENERAL

MALNUTRICIÓN CALÓRICO PROTÉICA, HOY

M. Moya

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Juan. Alicante

El término “Malnutrición calórico proteica” (Jelliffe, 1920) ha ido sustituyéndose paulatinamente por el de “Subnutrición” dado que refleja mejor el menor aporte de nutrientes y energía para vivir y desarrollarse. La incidencia de la subnutrición según la WHO ha ido decayendo en todo el mundo desde el año de 1960 en que se estimaba que existía 300 millones de niños afectos hasta 146 millones en 2000. La prevalencia de la subnutrición pediátrica en países desarrollados es claramente inferior a la que acontece en el anciano. La valoración de la subnutrición es compleja. El procedimiento más usado es considerarla como tal cuando el peso esté por debajo del percentil 3 para su edad y género. Ello indicaría subnutrición tanto crónica como reciente. La talla por debajo de p3 indicaría una situación crónica de la subnutrición (*stunting*) y en nuestros medios requiere conocer la talla diana para su correcta interpretación. La disminución del peso con respecto a la talla (kg/m^2 o IMCr) indicaría claramente la subnutrición aguda.

La disponibilidad de apoyos informáticos ha permitido una evaluación más precisa de estos datos somatométricos y así se habla de subnutrición cuando el IMCr es inferior a 85% o cuando el IMC zs es mayor de -2 SD, y se habla de subpeso (*underweight*) cuando las cifras son de 90-85% o de -1 a -2 SD respectivamente. El objetivo de este trabajo es analizar la subnutrición en nuestros medios (países desarrollados) y donde el criterio epidemiológico de ‘por debajo de los 5 años’ tiene menor importancia.

En los 2 últimos años y sobre un total de 500 pacientes atendidos en una consulta general de este servicio. Se han detectado diez casos de subnutrición (IMC ZS > -2,0 SD) y 31 de subpeso (IMC ZS -1,0 – 1,9). Todo ello con edad entre 2-18 años. Los datos somatométricos más representativos son (Tabla 1):

TABLA 1. Subnutrición/subpeso. Características

	Subnutrición (ZS > -2 SD)		Subpeso (ZS -1-2 SD)
n	10	p =	31
Peso N (g)	2.941 ± 637	0,07	3.217 ± 522
Edad visita (a)	10,2 ± 5,6	0,16	8,7 ± 3,7
Talla visita (ZS)	-1,98 ± 0,43	0,001	-0,79 ± 1,1
Talla objetivo (cm)	166,6 ± 7,1	0,3	165,4 ± 8,4
Peso ZS	-2,38 ± 0,27	0,001	-1,35 ± 0,41
IMC ZS	-1,87 ± 0,36	0,003	-1,28 ± 0,48

De esta muestra se han excluido los que fueron pretérminos o con crecimiento intrauterino restringidos y los afectos de causas orgánicas que pudieran interferir con la nutrición.

Dos cosas son dignas de mención tras el estudio de esta muestra, primero que el método más eficaz para el diagnóstico de la subnutrición (o subpeso) ha demostrado ser el cálculo del ZS del peso para edad y género. En segundo lugar como el componente exógeno (28/31) ha sido probablemente la causa más importante en el grupo de subpeso. La subnutrición en los dos primeros años de vida tiene unas peculiaridades propias y muy en relación con los aspectos nutricionales pre y postnatales inmediatos.

INSULINA Y NUTRICIÓN EN EL RECIÉN NACIDO DE BAJO PESO

L. Castaño

Departamento de Pediatría. Unidad de Investigación. Universidad del País Vasco. Hospital de Cruces. Bilbao

La insulina es la hormona más representativa en el control del crecimiento intrauterino. Trastornos en su secreción serán responsables por exceso de macrosomía, representada por el hijo de madre diabética como causa adquirida o por la hipoglucemia por hiperinsulinismo congénito como causa genética. Por el contrario, los trastornos por defecto tendrían como modelo clínico la diabetes neonatal.

El avance de la genética molecular ha permitido en los últimos años avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de estas dos patologías y la asociación de alteraciones en diferentes genes con diabetes neonatal o con cuadros de hipoglucemia neonatal por hiperinsulinismo ha supuesto un cambio en la actitud terapéutica de estos pacientes. Así, la diabetes neonatal se asocia con alteraciones en diferentes genes relacionados con la diferenciación o función de la célula secretora de insulina [genes *ABCC8* o *KCNJ11*, que codifican para los canales de potasio (K_{ATP}), gen de la insulina, gen *GCK* o región 6q24]. Asimismo, alteraciones en los propios canales K_{ATP} , o en genes *HADH* o *GLUD1*, también se podrían asociar con cuadros neonatales de macrosomía e hipoglucemia por hiperinsulinismo congénito.

Esta heterogeneidad genética, se acompaña de una heterogeneidad clínica. Así, las alteraciones en la región 6q24, presentan una marcada insulino-deficiencia intraútero, representada por un importante retraso de crecimiento intrauterino y una diabetes neonatal en los primeros días de vida. Por el contrario, las alteraciones en otros genes (canales K_{ATP} , o gen de la insulina) se asocian con un déficit insulínico intraútero más moderado, con un retraso de crecimiento menor y una diabetes neonatal de comienzo más tardío (después del primer mes de vida). Además, si bien las alteraciones en 6q24, son aparentemente más graves, se comportan como cuadros de diabetes transitoria, frente a las otras alteraciones que suelen evolucionar como diabetes permanente. La comprensión de estos mecanismos ha supuesto también un avance en la intervención terapéutica. Así, los niños con diabetes neonatal por alteraciones en los canales K_{ATP} , tratados clásicamente con insulina durante toda la vida, responden mejor a terapia con antidiabéticos orales (sulfonilureas).

También esta heterogeneidad genética tiene importantes implicaciones terapéuticas en la hipoglucemia por hiperinsulinismo congénito. Así, en función del tipo de alteración genética en los canales K_{ATP} asociada a hipoglucemia neonatal por hiperinsulinismo, se observan formas patológicas diferentes (focales o difusas) que supondrán una aproximación quirúrgica diferente (pancreatectomía parcial o total). Incluso, algunas formas, como las alteraciones en genes *HADH*, *GLUD1* o mutaciones dominantes en K_{ATP} , responden a tratamiento médico (dióxido), frente a otras que requieren tratamientos quirúrgicos más agresivos (mutaciones recesivas en K_{ATP}).

Si bien el panorama de las alteraciones congénitas en la secreción de insulina intraútero o en el neonato ha cambiado de forma significativa en la última década, aún existen piezas de este complejo sistema sin definir y es necesario un abordaje multidisciplinar y multicéntrico para avanzar en su conocimiento fisiopatológico y para disponer de una terapéutica eficaz.

RAQUITISMO CARENCIAL EN LA INFANCIA

D. Yeste, A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
Universidad Autónoma de Barcelona

El raquitismo es una enfermedad del esqueleto del niño en crecimiento. Es el resultado de una mineralización defectuosa del tejido óseo con presencia excesiva de matriz ósea o tejido osteoide no mineralizado cuya causa primaria es el déficit de vitamina D. La vitamina D se elabora principalmente en la piel tras la exposición a la radiación ultravioleta, aunque una pequeña proporción deriva de orígenes dietéticos, variando la importancia respectiva de las mismas en función de los hábitos alimenticios y de las características climáticas. La vitamina D es una prohormona esencial para la normal absorción del calcio en el intestino y la mineralización del tejido óseo.

El raquitismo carencial constituyó una de las patologías más frecuentes durante la infancia hasta principios del siglo XX. Una vez identificada la vitamina D y desarrollados métodos sencillos para suplementar a los alimentos, el raquitismo nutricional prácticamente desapareció en los países industrializados. Sin embargo, en las últimas décadas se ha producido su reemergencia en nuestro medio. En un estudio multicéntrico reciente hemos analizado las características epidemiológicas y clínicas de 62 lactantes y niños diagnosticados de raquitismo carencial en los Hospitales con Servicio de Pediatría en Catalunya. La edad media (DE) en el momento del diagnóstico fue de 9,9 (7) meses (límites: 3-36). El 35,5% eran menores de 6 meses, el 38,7% de edades comprendidas entre los 6 meses y un año, y el 25,8% restante corresponde a niños mayores de 12 meses. Un 61% era de raza negra, el 36 tenía piel oscura y un 3% era de piel blanca. Procedía del África subsahariana un 59,7%, de Marruecos un 33,9%, de España un 3,2% y de Pakistán un 1,6%. En el momento del diagnóstico el 72% seguían dieta láctea exclusiva (48% lactancia materna exclusiva) no suplementada con vitamina D. La forma de presentación clínica más prevalente en los lactantes de menos de 6 meses fue la tetania; en los niños de 6-12 meses, el estancamiento pondoestatural; y en los mayores de 12 meses, las deformidades óseas esqueléticas. El peso y la talla en el momento del diagnóstico estaban moderadamente afectados (-0,67 y -0,91) de exposición al sol. Debe recomendarse la suplementación sistemática preventiva con vitamina D en estas poblaciones.

DEFINICIÓN INTEGRADA DEL SÍNDROME METABÓLICO

R. Leis¹, M. Gil-Campos², J. Olza³, G. Bueno⁴, C.M. Aguilera³,
M. Valle⁵, R. Cañete², R. Tojo¹, L. A. Moreno⁴, A. Gil³

¹Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Universidad de Santiago de Compostela, España. (R.L. R.T); ²Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España (M.G.-C. R.C.); ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, España (J.O. C.M.A. A.G); ⁴Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, España (G.B); Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Zaragoza, España (L.M); ⁵Unidad de análisis clínicos, Hospital Valle de los Pedroches, Córdoba, España (M.V)

La obesidad en la infancia está aumentando en el mundo, asociándose a una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares y me-

tabólicas como la diabetes tipo II, dislipemias, hipertensión, aterosclerosis y enfermedad de hígado graso no alcohólico. Estas comorbilidades van en aumento lo que se explica por el inicio más temprano y duración de la obesidad.

Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como la hipertensión, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y alteraciones del metabolismo de la glucosa tienden a asociarse en los niños obesos ("cluster"). Este "cluster" se conoce como Síndrome Metabólico (SM). A pesar de la dificultad inherente para definir los elementos llave del SM, una condición mediada por un gran número de factores genéticos y ambientales, existe una fuerte evidencia científica de que la obesidad es el principal factor relacionado con el riesgo cardiometabólico, especialmente cuando la adiposidad es de distribución central.

La prevalencia de SM en niños varía enormemente dependiendo de la definición de obesidad y de los factores del SM analizados. Así, en la literatura pediátrica, distintos autores han adaptado definiciones de SM para niños y adolescentes, utilizando diversos criterios (Tabla I).

Aunque una única definición, si bien es cierto con puntos de corte específicos para género y raza, es adecuada para detectar a la población adulta de riesgo, utilizarlo en niños y adolescentes es problemático. Recientemente, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) ha publicado una definición de consenso para el SM en niños y adolescentes, basándose en parte en la definición mundial de la IDF para el SM en adultos, tratando de unificar las múltiples definiciones existentes, para tener una sola herramienta de diagnóstico para usar en la práctica clínica. La IDF ha sugerido que el SM no debería ser diagnosticado en niños menores de 10 años, excepto en aquellos con historia familiar de SM y sus comorbilidades asociadas. Esta definición tiene que ser evaluada científicamente y la IDF reconoce que estos criterios de definición deberán ser reevaluados en el futuro basándose en nuevas evidencias y datos emergentes. Además, se conoce poco de los factores que influyen en la frecuencia de SM en niños y adolescentes, y particularmente de aquellos relacionados con el estatus puberal.

El objetivo de nuestro estudio es comparar la prevalencia de SM según las diferentes definiciones en niños y adolescentes y analizar el impacto de cada componente del SM en relación con la edad, sexo y el estatus puberal, así como estudiar nuevos factores que posiblemente se asocien con el SM en niños y adolescentes, con el fin de proponer una definición de SM integrada.

Bibliografía

1. Cook S, Auinger P, Li C Ford ES. Metabolic Syndrome Rates in United States Adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatric* 2008;152:165-70.
2. De Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW and Rifai N. Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-2497.
3. International Diabetes Federation 2007. The IDF consensus definition of the Metabolic Syndrome in children and adolescents. *International Diabetes Federation 2007*. ISBN 2-930229-49-7.
4. Tojo R, Leis R y grupo de trabajo Estrategia NAOS. 2007. La obesidad en la infancia y adolescencia. En: Nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Estrategia NAOS. Moreno, B. y Charro, A. (Coordinadores). 69-112. Ed Médica Panamericana. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.
5. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.

TABLA 1. Definición de síndrome metabólico

	Edad	Circ. cintura	Triglicéridos (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Glucemia basal (mg/dl)	Tensión arterial sistólica o diastólica (mm Hg)
Cook ¹ SM ≥ 3 criterios		≥ p 90*	≥ 110	< 40	≥ 110	≥ p 90
De Ferranti ² SM ≥ 3 criterios		≥ p 75*	≥ 100	<45: 15-19a < 50: < 15a	≥ 110 ≥	p 90
Weiss ³ SM ≥ 3 criterios		IMC > p97*	≥ p 95	< p 5	140-199 mg/dl (Tras 2 horas del Test de tolerancia a la glucosa)	≥ p 95
Federación Internacional de Diabetes ⁴ SM = Obesidad central + 2 o más criterios	6 a 10a 10-16a > 16 a	≥ p 90* ≥ p 90* ≥ 94 cm Niños ≥ 80cm Niñas	No se puede diagnosticar el síndrome metabólico, aunque deberán realizarse más mediciones si hay antecedentes familiares de síndrome metabólico, DMT2, dislipemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión y/u obesidad ≥ 150 ≥ 150	< 40 < 40 Niños < 50 Niñas	≥ 100 ≥ 100	≥ 130 TAS ≥ 85 TAD ≥ 130 TAS ≥ 85 TAD

ESTUDIO REOLOGICO DE LAS FORMULAS ANTIRREGURGITACIÓN

D. Infante¹, F. Lara-Villoslada²

¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. ²Departamento de Nutrición y Seguridad Alimentaria. Puleva Food. Granada

En resumen, el raquitismo carencial es una enfermedad emergente en nuestro medio. Afecta selectivamente a lactantes y niños inmigrantes de raza negra o piel oscura amamantados con lactancia materna exclusiva sin seguir suplementación con vitamina D y con escasa.

Las fórmulas antirregurgitación (AR), diseñadas con el objetivo de incrementar su viscosidad, son recomendadas en el tratamiento de los lactantes con reflujo gastroesofágico no complicado. Los agentes espesantes empleados son almidones (patata, arroz y maíz), goma de algarrobo y harina de algarrobo en diferentes proporciones con o sin modificación del índice protéico sueroalbumina/caseína.

El objetivo del presente trabajo ha sido analizar el comportamiento reológico de 8 fórmulas AR comercializadas en España, utilizando como control una fórmula de inicio estándar y la adición de cereales sin gluten (10 g/100 ml) a dicha fórmula. La viscosidad de las muestras se analizó utilizando un reómetro de estrés controlado Bohlim CS-10 y se realizaron medidas en condiciones basales de todas las muestras (25° C y pH 7) recién preparadas según recomendación fabricante. Posteriormente se efectuaron mediciones una vez sometidas las fórmulas a unas condiciones similares a las del tracto gastrointestinal (37° C, pH 4 y 10 g/100 ml de pepsina) en tiempo inmediato tras la mezcla (T basal) y tras 60 minutos de incubación (T-60). Los resultados mostraron que, en condiciones basales, las fórmulas adicionadas de goma de algarrobo (2,9 g/100 ml) y harina de algarrobo (2,9 g/100 ml) aportaban la viscosidad más alta, y era similar a la de la fórmula estándar con cereales. Sin embargo, la harina de algarrobo a 3,5 g/100 ml, la goma de algarrobo a 3,0 g/100 ml o el almidón de maíz a 2,2 g/100 ml no incrementaban la viscosidad respecto a la fórmula estándar con cereal.

En condiciones similares a las gastrointestinales, todas las fórmulas experimentaron un incremento en la viscosidad, aunque el comportamiento en T-60 es muy heterogéneo, ya que fórmulas con el mismo espesante mostraron diferentes comportamientos. Como conclusión, todos los espesantes utilizados aumentan la viscosidad de la fórmula en condiciones gastrointestinales, pero el comportamiento reológico depende del tipo y concentración del agente utilizado. Futuros estudios deben aclarar cuál es la viscosidad ideal desde el punto de vista de optimización terapéutica, que espesante sería el más efectivo y el posible papel de otros componentes de las fórmulas en la viscosidad y comportamiento reológico de las fórmulas AR.

DISFAGIA OROFARÍNGEA EN LA EDAD PEDIÁTRICA: EVALUACIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

S. Pinillos

Barcelona

Introducción

La disfagia oro-faríngea (O-F) supone la alteración en las fases oral y faríngea de la deglución. Afecta a 75-90% (según series) de pacientes con discapacidad neurológica de diversa etiología y severidad.

Es una patología infravalorada (tanto por el paciente-familia/cuidadores como por los profesionales) y son múltiples las patologías que pueden condicionarla. La disfagia O-F puede provocar la alteración del estado nutricional ("eficacia" de la deglución) y/o neumo-patía por aspiración de alimento ("seguridad" de la deglución). Son escasas, aunque cada vez más frecuentes, las referencias en la literatura científica acerca de las características, evaluación y tratamiento de la disfagia O-F en la edad pediátrica. La videofluoroscopia (VFS) es gold-standard en evaluación de la disfagia O-F en adulto y en el niño, aunque la evaluación clínica con la observación de la ingesta complementa la evaluación y en ocasiones es el único recurso disponible.

Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo de las videofluoroscopias realizadas en un hospital de tercer nivel desde marzo de 2007 a octubre de 2008. Descripción de nuestro protocolo de evaluación radiológica (VFS). Análisis estadístico mediante programa SPSS 14.0.

Resultados

La VFS se realiza en el Servicio de Radiología por personal de Sección de Gastroenterología (Pediatra, Logopeda especialista en deglución y Enfermera). Procedimiento: administración oral sucesiva, en sedación (posición fisiológica) y bajo monitorización pulsioximétrica, de volúmenes crecientes de un preparado a base de zumo, contraste radiológico hidrosoluble con/sin espesante, que permite la obtención de diferentes consistencias (néctar, líquido y pudding), y realización de una video-escopia de la deglución. Las diferentes consistencias y volúmenes se exploran de forma dinámica según las alteraciones observadas. Se evalúan los siguientes parámetros: sello labial, residuos orales y faríngeos, sello palato-gloso, regurgitación nasal (sello nasopalatino), aspiración/penetración en vía aérea, apertura esfínter esofágico superior. La adaptación nutricional se realiza por analogía a las consistencias y volúmenes explorados.

Se han realizado 163 VFS a 126 niños con sintomatología o exploración anatómico-funcional sugestivos de disfagia O-F. Edad media 5 años y 6 meses (1 mes-19 años). 83% (n = 105) afectos enfermedad neurológica (parálisis cerebral, traumatismo craneoencefálico grave, oncológicos, enfermedad neuromuscular, etc), 17% otras patologías. En 4 pacientes no se pudo realizar la exploración por falta de mínima colaboración. Resultados VFS: 29% disfagia severa, 43% disfagia moderada y un 28% disfagia leve o ausencia de disfagia. Las aspiraciones silentes (aquellas sin traducción clínica: tos, congestión ocular, etc) suponen un 45% de los pacientes con alteración neurológica severa y un 18% de los pacientes con afectación moderada.

Conclusiones

La videofluoroscopia es una técnica segura y útil para evaluar la disfagia O-F en el niño, sin limitaciones técnicas por edad o patología. La intensidad de la disfagia es directamente proporcional al deterioro neurológico. Permite adaptar individualizadamente el soporte nutricional. Es necesaria la estandarización de los protocolos. Cabe destacar la importancia de la evaluación clínica de la deglución así como el conocimiento de la sintomatología de sospecha.

Bibliografía

1. Clinical evaluation and videofluoroscopy of deglutition in patients with tetraparesia spastic and atetosis cerebral palsy. Silva AB. Et al. Rev Neurol 2006; 42(8): 462-465.
2. Dysphagia in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. Calis EA, et al. Dev Med Child Neurol. 2008 Aug; 50(8): 625-630.
3. Dysphagia in children: An overview. Bhuman P.Garg. Seminars in Pediatric Neurology. 2003 Dec; 10(4): 252-254.
4. Comparison of clinical and videofluoroscopic evaluation of children with feeding and swallowing difficulties. DeMato C. et al. Dev Med Child Neurol. 2005 Mar; 47(3): 149-157.
5. Current practice in paediatric videofluoroscopy. Hioms MP. Et al. Pediatr Radiol. 2006 Sep; 36(9): 911-9
6. Clinical and videofluoroscopic evaluation of deglutition in children with tetraparetic spastic cerebral palsy. Arq Neuropsiquiatr. 2003 Sep; 61(3A): 611-6.

NUTRICIÓN Y TDAH

Durá T, Yoldi ME, Gallinas F, Molins T, Aguilera S.

Hospital Materno-infantil Virgen del Camino. Pamplona

Objetivo. Estudio evolutivo de la situación nutricional en un grupo de pacientes diagnosticados de TDAH en tratamiento con metilfenidato.

Material y métodos. Se han revisado retrospectivamente las historias clínicas de 187 pacientes con TDAH en tratamiento con metilfenidato de liberación retardada. La muestra estaba compuesta por 129 varones (69,0%) y 58 mujeres (31,0%). Se han registrado el peso y talla e índice de masa corporal porcentual (IMC%) y la dosis de metilfenidato a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses de evolución.

Resultados. La edad media al diagnóstico era de 8,3 años (4,8-14,3).

TABLA 1.

Evolución (meses)	Metilfenidato (mg/kg/d)	Peso (Z score)	Talla (Z score)	IMC% (Z score)	Malnutrición (%)
0	—	-0,144	-0,111	-0,143	30,7
6	0,79	-0,242	+0,060	-0,341*	33,7
12	0,80	-0,448*	-0,241	-0,438*	43,9
18	0,88	-0,496*	-0,199	-0,529*	48,4
24	0,92*	-0,342	-0,299*	-0,271	36,8
30	0,95*	-0,313	-0,379*	-0,209	43,1

* $P < 0,005$ respecto al momento del diagnóstico

Conclusiones. En el momento del diagnóstico de TDAH, el 31% de los pacientes (uno de cada tres) están en una situación de malnutrición que tiende a agravarse con el tratamiento (metilfenidato).

El tratamiento con metilfenidato ejerce una influencia negativa sobre la talla que posiblemente podría atenuarse mejorando la nutrición de los pacientes.

Es muy probable que si se mejorase la nutrición de los pacientes con TDAH (intervención nutricional) mejoraría sensiblemente su sintomatología clínica.

CURVAS DE CRECIMIENTO: REFERENCIAS Y ESTÁNDARES

M. Cidrás¹, P. Saavedra²

¹Sección de Neonatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Departamento de Matemáticas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Las curvas de crecimiento son una referencia que permite comparar un individuo con una población. El concepto de "referencia" se hace con sentido descriptivo, en contraposición al concepto de "estándar" que establece un ideal de crecimiento óptimo. El peso se considera una medida antropométrica con asimetría "natural". Las curvas de peso más recientes muestran mayor asimetría en los percentiles superiores que las curvas más clásicas, con posible subestimación de la obesidad real.

El objetivo de este trabajo es cuestionar la asimetría del peso y, en consecuencia, trazar curvas de peso estándar con curvas simétricas. Como demostración se hace un ensayo con curvas de crecimiento fetal.

Métodos. A partir del peso de 10.697 recién nacidos estimamos mediante el método de Cole y Green (Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: *the LMS method and penalized likelihood*. Stat Med 1992;11(10):1305-19) las curvas L, M y S a partir de las cuales queda determinada la curva de los α -percentiles: $C_{\alpha}=M(1+z_{\alpha}\cdot S\cdot L)^{1/L}$. Estas curvas estiman las curvas reales de peso de los recién nacidos. Se plantea ahora el problema de decidir cual sería el patrón ideal. Partimos de la idea de que lo atípico rompe la normalidad de la distribución o para ser más preciso, la simetría de la distribución. Afortunadamente, la mediana es resistente a los outliers, por lo que podemos admitir que ésta no está afectada de forma relevante por las observaciones extremas. En el caso del peso de los recién nacidos, no parece razonable pensar que se produzcan observaciones extremas en los percentiles superiores, sin embargo, si es esperable en los percentiles inferiores por retraso de crecimiento intrauterino. Bajo estos supuestos planteamos el siguiente método de obtención de curvas de crecimiento ideales:

- En un escenario ideal, los datos no presentan asimetría. Ello supone admitir que la curva de potencias de Box-Cox ideal es constantemente igual a la unidad; esto es: $L=1$.
- La mediana ideal no está afectada por las observaciones extremas lo que significa que coincide con la real.
- Un percentil superior, como el $C_{0.90}$ no está afectado tampoco por los casos extremos.
- Las suposiciones anteriores determinan la curva de coeficientes de variación ideal en la forma: $S=(C_{0.90}-M)/(z_{0.90}\cdot M)$.

Definimos finalmente las curvas de percentiles ideales por: $C_{\alpha}=M(1+z_{\alpha}\cdot S)$. Nótese que obviar la curva L supone que las curvas ideales se corresponden con la hipótesis de normalidad.

Los resultados teóricos aquí planteados coinciden con los obtenidos en observaciones reales (1. Burkhardt T et al. Newborn weight charts underestimate the incidence of low birthweight in preterm infants. Am J Obstet Gynecol 2008;199:139.e1-139.e6. 2. Ferdynus et al. Can birth weight standards based on healthy populations improve the identification of small-for-gestational-age newborns at risk of adverse neonatal outcomes? Pediatrics 2009; 123: 723-730).

En conclusión, con el mismo planteamiento se trazarían curvas de peso estándar postnatales, utilizando la mediana y un percentil de referencia ideal, en este caso el $C_{0.10}$.

ENFOQUE FAMILIAR DE LA OBESIDAD INFANTIL

M.C. Ochoa, A Marti, J.A Martínez

Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra (Pamplona)

La obesidad infantil es una enfermedad multifactorial, en la que intervienen tanto causas genéticas como factores ambientales y del estilo de vida, en las que la familia, como conjunto de personas que comparten parte del genoma y el entorno, tiene una gran relevancia.

Las investigaciones realizadas en gemelos, hermanos y familias han demostrado que el riesgo individual de obesidad y sobrepeso aumenta cuando se tienen parientes obesos. Además, la evolución de la obesidad infantil a obesidad en la edad adulta también es mayor en los sujetos que tienen uno de los progenitores (o los dos) obesos. Esta influencia de la obesidad parental en la obesidad infantil es especialmente fuerte entre los 2 y los 10 años. También estudios realizados con niños

adoptados indican que existe una mayor correlación entre el grado de obesidad de los niños con los padres biológicos que con los padres adoptados, lo que confirma la fuerza de la genética en el riesgo de obesidad.

La influencia de la herencia en la obesidad se ha estudiado desde tres puntos de vista diferentes. Por un lado, están los síndromes congénitos complejos, en los que la obesidad es sólo una parte de las anomalías físicas y manifestaciones que presentan. Por otro lado, están las causas monogénicas de obesidad, en las que el defecto en un solo gen (LEP, LEPR, POMC, MC4R, etc.) produce disfunciones en elementos reguladores críticos del control de peso. Finalmente las causas de obesidad poligénica, en las que los determinantes genéticos de variación entre individuos en la masa adiposa son probablemente múltiples e interactúan entre sí. Hasta el momento se han descrito más de 120 genes candidatos asociados con fenotipos de obesidad.

La familia también es la protagonista principal de las causas ambientales de la obesidad, tanto en los factores relacionados con el crecimiento intrauterino y post-natal como en cuanto a la ingesta y a la actividad física o a la carencia de ella (sedentarismo). Las teorías epigenéticas y de programación perinatal señalan que la nutrición de la madre durante el embarazo puede condicionar notablemente las enfermedades en el periodo adulto, e incluso que pueda transmitirse entre generaciones.

La familia del niño obeso influye de forma determinante en sus hábitos de dieta y de ejercicio físico, por ello, es muy importante la implicación de los padres en el tratamiento de la obesidad infantil. Los estudios en los que se implica a las familias en las intervenciones de pérdida de peso, los resultados a largo plazo son mucho más satisfactorios. Además, el desenlace es mejor en el caso de que los padres con sobrepeso comiencen un programa para perder peso a la vez que los niños. Por ello, a veces resulta necesario concienciar a los padres del problema que supone la obesidad de sus hijos antes de comenzar la intervención. Sin embargo, la implicación familiar es menos importante a medida que el niño crece, de forma que en el caso de los adolescentes es importante mantener sesiones con el paciente separado de sus padres. Por otro lado, el soporte psicológico del niño durante el tratamiento es importante para el éxito del mismo. Por ello, el niño obeso no debe estar aislado y debe participar en las comidas familiares y comer de forma similar a los otros miembros de la familia.

Bibliografía

1. Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Individuality and epigenetics in obesity. Obes Rev. 2009; (en prensa)
2. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, Martinez JA. Genes, lifestyles and obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 3:S29-36.
3. Moreno-Aliaga MJ, Santos JL, Marti A, Martinez JA: Does weight loss prognosis depend on genetic make-up?. Obes Rev. 2005; 6:155-68.
4. Moreno LA, Ochoa MC, Wärnberg J, Marti A, Martínez JA, Marcos A. Treatment of obesity in children and adolescents. How nutrition can work?. Int J Pediatr Obes. 2008;3 Suppl 1:72-7.
5. Ochoa MC, Marti A, Martinez JA. Estudios de obesidad en genes candidatos. Med Clin (Barc). 2004;122:542-51.
6. Ochoa MC, Marti A, Azcona C, Chueca M, Oyarzábal M, Pelach R, Patiño A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA.; Gene-gene interaction between PPAR gamma 2 and ADR beta 3 increases obesity risk in children and adolescents. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28 Suppl 3:S37-41.
7. Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA, Marti A; TV watching modifies obesity risk linked to the 27Glu polymorphism of the ADRB2 gene in girls. Int J Pediatr Obes. 2006;1(2):83-8.

8. Ochoa MC, Santos JL, Azcona C, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA, Martí A; GENOI Members. Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. *Mol Genet Metab.* 2007 (4):351-8.
9. Ochoa MC, Azcona C, Biebrermann H, Brumm H, Razquin C, Wermter AK, Martínez JA, Hebebrand J, Hinney A, Moreno-Aliaga MJ, Martí A, Patiño A, Chueca M, Oyarzabal M, Pelach R; A novel mutation Thr162Arg of the melanocortin 4 receptor gene in a Spanish children and adolescent population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 66.:652-8.
10. Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA, Martí A. Predictor factors for childhood obesity in a Spanish case-control study. *Nutrition.* 2007 May;23(5):379-84.
11. Steffen LM, Dai S, Fulton JE, Labarthe DR. Overweight in children and adolescents associated with TV viewing and parental weight: Project HearBeat! *Am J Prev Med.* 2009;37:S50-5.
12. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev.* 2007;29:49-61. 15:50- 16:10 Trastornos psicológicos en la obesidad. G Morandé. Madrid.

TRASTORNOS EMOCIONALES EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE OBESO

G. Morandé

Hospital Niño Jesús. Madrid

La ansiedad en especial aquella ligada a estados emocionales negativos está presente en la etiopatogenia del sobrepeso y obesidad (sp/ob).

- Como factor predisponente: en aquellos niños que nacen o se hacen ansiosos para comer o parecen insaciables. No es extraño que alguien más de la familia tenga un perfil parecido.
- Como factor precipitante: o de respuesta a una situación ambiental psico-traumática. La chica empieza a subir de peso y entra en un estado "obesogénico" que pasa desapercibido tras la separación de los padres y el abandono del hogar del padre.
- Como factor de mantenimiento. Los factores de mantenimiento son en clínica los más importantes y los primeros a modificar. En sp/ob concurren el reforzamiento negativo, los mecanismos de defensa que usan para no derrumbarse, el desarrollo de hábitos patológicos, la incompetencia familiar y la auto percepción del problema.
 - Reforzamiento negativo: el niño o niña sp/ob no están bien vistos. Los niños, incluso hermanos les hacen burlas o no le consideran en sus juegos. Los adultos, profesores, pediatras y también los padres, tampoco les aprecian. Pueden ser víctimas de ataques y no saber responder, o "victimizarse". Una mala solución ya que tiene difícil arreglo. El tratamiento debe modificar esta respuesta y buscar mejores recursos ante situaciones complicadas entre otras pedir ayuda.
 - Mecanismos de defensa: normalmente hacen uso de los recursos que tienen para no deprimirse y así pueden salvar algunos aspectos de su autoestima. Compensan en esa forma una mala imagen de si mismo en el aspecto corporal, con un mejor auto-concepto en el plano familiar, social, emocional, incluso escolar. Toda compensación tiene sus costes y así como se infravaloran en el físico se sobre valoran en el control emocional o en el desempeño social. Así no es extraño que algunos toleren la reprobación social, alcancen aceptación por su humor, simpatía y aparente felicidad.
 - Los malos hábitos perpetúan el problema: el sobrepeso puede entenderse como una patología de hábitos. Junto al desor-

den alimentario, se alteran hábitos de sueño, actividad física, estudio, evacuación y vida social. Todo tratamiento incluye la instauración de hábitos saludables.

- Incompetencia familiar: casi siempre hay algún grado de complicidad familiar ya sea por padecer idéntico desorden, negligencia y tam bién impotencia. Hay madres y padres que ven como un fracaso personal el sobrepeso de sus hijas, incluso en aquellos que les traen a consulta.
- La insatisfacción corporal, un factor de mantenimiento y un factor de riesgo de primer orden. El niño no se siente a gusto con su aspecto ni con su eficiencia física. El disgusto consigo mismo no facilita el cambio de conductas si no todo lo contrario. Como factor de riesgo es inespecífico ya que no sólo predispone a la anorexia nerviosa y la bulimia, sino también a los trastornos depresivos, de abuso de sustancias y otras conductas de riesgo del adolescente entre ellas la promiscuidad sexual y el embarazo.
- Hay diferencias en la respuesta emocional ante la obesidad en niños y niñas. Las niñas presentan una mayor insatisfacción corporal, que se acentúa en momentos bajos de ánimo, tienen más intención de adelgazar. A partir de los 9 años se comparan con otras niñas algunas en forma compulsiva y con la menarquia se hacen vulnerables emocionalmente. Aumenta la probabilidad de hacer un trastorno de la conducta alimentaria.
- Un elevado porcentaje de los niños y adolescentes obesos tienen problemas escolares. Hay hipótesis ligadas al trastorno por déficit de atención o por déficit en función ejecutiva. Un proceso "obesogénico" intenso en un cerebro en desarrollo podría tener consecuencias psico neurológicas. Probablemente ninguna de ellas es suficiente.
- Aumento de prevalencia y comorbilidad emocional. La alta prevalencia de sobrepeso en niños y adolescentes y sus consecuencias sobre el equilibrio psíquico y desarrollo les confirma hoy como grupo de riesgo. Tienen más posibilidades de hacer trastornos de ansiedad, depresivos y de conducta según sea su predisposición genética y experiencias vitales. A ello se une la detección tardía del cuadro y con ello las limitaciones para una intervención terapéutica precoz.

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE CLA SOBRE LA ADIPOSIDAD EN LA OBESIDAD PEDIATRICA

M. Moya, M. Juste, F. Carratalá, J. Caturla

Serviciode Pediatría. Hospital Clínico Univeersitario San Juan. Alicante

El índice de masa corporal (kg/m²) en sus diversas variantes de aplicación correlaciona razonablemente con la adiposidad, pero en definitiva es el depósito grasa especialmente el visceral el que se asocia con las complicaciones de la obesidad. Por lo tanto poderlo medir con exactitud llevaría a disminuir la variabilidad pronóstica que implica el IMC. El ácido linoléico conjugado (CLA) es un antiadipogénico claramente demostrado en la experimentación animal, su utilización en humanos suscita una cierta controversia, y existe muy poca información acerca de su uso en pediatría. El objetivo presente es valorar la evolución en dos grupos de chicos obesos sometidos durante un año al mismo plan terapéutico (dieta y actividad física), pero uno de ellos tomando CLA.

TABLA 1.

C.L.A (N=11)		CONTROL (N=5)					
	Inicial	Final	P (Z-Wilcoxon)	Inicial	Final	P (Z-Wilcoxon)	
Edad	11,109 ± 3,63	12,58 ± 3,51	0,005	9,6 ± 3,1	10,0 ± 2,26	0,5	
IMC ZS	4,1 ± 1,94	2,88 ± 0,83	0,016	4,31 ± 1,6	3,35 ± 2,38	0,225	
% BT	47,39 ± 4,6	44,33 ± 7,74	0,229	42,8 ± 4,95	39,96 ± 9,75	0,5	
% TF	48,86 ± 5,68	45,72 ± 7,71	0,221	45,4 ± 4,1	43,38 ± 9,27	0,686	

Se ha estudiado un grupo de referencia de 17 chicos con un IMC normal y un grupo tratado con CLA de 43 obesos y un tercer grupo control de 45 obesos. Además de la somatometría y analítica de rutina de la unidad, se ha practicado un DEXA inicial y final para valorar la modificación de la grasa corporal total y de la zona perivisceral por medio del porcentaje de grasa corporal (%BF). Los datos más discriminatorios quedan recogidos en la siguiente tabla que recoge los casos que recibieron CLA:

Resultados: (Tabla 1).

En el grupo CLA con n = 11 (7 niños y 4 niñas); se produce un aumento estadísticamente significativo de la edad (como corresponde al diseño del estudio) y una reducción del ZS del IMC que es altamente significativa. Los %BT y %TF muestran reducciones que no son estadísticamente significativas.

Los resultados del grupo control tienen la misma distribución que el grupo CLA, pero sus diferencias en ningún momento llegan a ser significativas, lo que se justificaría en parte por el reducido número de la muestra.

Cuando se aborda el estudio y en este caso la disminución de la adiposidad, (total o abdominal) es preciso separar por géneros en razón del distinto comportamiento de la misma, dado que ya en las niñas es superior y las adolescentes tienen un % BF de alrededor de 30 mientras que en ellos esa cifra es casi la mitad. En general los pre y adolescentes pueden unirse ya que el incremento del % BF no es excesivo.

De acuerdo con esta investigación preliminar dónde solo 20 de los 80 incluidos en el estudio han cumplido un año de evolución se puede concluir que la pérdida de peso y disminución del % BF es análoga en ambos grupos.

CIRUGÍA BARIÁTRICA

P. Olivares

Madrid

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. TRACKING Y SU ENFOQUE ASISTENCIAL

R Tojo, R. Leis

Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Universidad de Santiago de Compostela, España

La reciente y creciente epidemia de la obesidad favorece no sólo la alta prevalencia de alteraciones del metabolismo de los lípidos en niños y adolescentes, sino también el riesgo de diabetes tipo 2, hipertensión

y enfermedad cardiovascular, cada vez a edades más tempranas de la vida. En este contexto, los pediatras deben priorizar el inicio de la prevención primordial en la niñez temprana, prestando especial atención a mejorar las concentraciones de lípidos y lipoproteínas y a proteger el corazón. En esta línea se inscribe el *Clinical Report: Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood*, de la *American Academy of Pediatrics*⁽¹⁾, que reemplaza recomendaciones anteriores.

Varios aspectos merecen la atención de los pediatras: la baja calidad nutricional de la dieta, con predominio de alimentos con alto contenido en energía, grasa saturada y trans, azúcar y sal, el déficit de actividad física en cualquiera de sus formas y el aumento del sedentarismo, de la inactividad, ligado cada vez más al tiempo dedicado a las pantallas, en especial televisión y ordenador; en adolescentes se suma a esto, el hábito tabáquico y el uso de anticonceptivos orales. Otro aspecto a reseñar es la importancia epidemiológica del *Tracking* de lípidos y lipoproteínas en el tiempo, como se ha demostrado en niños y adolescentes en el *Muscatine Study* y en el *Bogalusa Heart Study*. Un elemento clave de identificación de riesgo en el niño es la historia familiar de hiperlipidemia y de enfermedad cardiovascular temprana.

De todas las alteraciones del metabolismo de los lípidos, destacan por su frecuencia, la hipercolesterolemia poligénica, y por su gravedad, la hipercolesterolemia familiar (FH), con una presencia en heterocigotos de 1:500. El estudio tradicional de las concentraciones anormales del colesterol se basan en el colesterol total (CT) y el LDL-c (NCEP-AAP), pero recientemente la *American Heart Association* recomienda incorporar los niveles de triglicéridos y HDL, por su importancia en la expresión de factores de riesgo y comorbilidades, incluido el Síndrome Metabólico. Actualmente, dos guías establecen recomendaciones sobre diagnóstico y seguimiento. Una del Reino Unido el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)⁽²⁾ y otra de EE.UU. la *American Academy of Pediatrics* (AAP)⁽¹⁾. Para NICE, el diagnóstico debe ser hecho según los criterios de Simon Broome (historia familiar, signos clínicos, perfil lipídico y test DNA) y el uso de estatinas a partir de los 10 años⁽²⁾. La AAP recomienda el screening a partir de 2 años y no más tarde que los 10. El uso de estatinas puede ser recomendado desde los 8 años (pravastatina) o 10 años (atorvastatina)⁽¹⁾. El AHA *Scientific Statement* sobre anomalías lipídicas de alto riesgo en niños y adolescentes⁽³⁾ hace hincapié en el uso cada vez a edades más tempranas de fármacos, que han demostrado su eficacia y seguridad en adultos. En varios estudios, de corta duración, el uso de estatinas pone de manifiesto una mejoría notable del perfil lipídico, de la función vascular endotelial y una regresión del grosor de la íntima media (IMT) carotídea.

Los pediatras debemos ser sensibles a la posible relación causal entre hiperlipidemias en niños y los eventos cardiovasculares de adulto, y por tanto a la controversia entre los beneficios y riesgos de un screening de hipercolesterolemia universal y del uso cada vez más precoz

y agresivo de fármacos en niños, cuyos efectos a largo plazo, beneficios y riesgos, no son de momento conocidos.

A pesar de todo ello, debemos tener presente la importancia de la detección de niños y adolescentes a riesgo y por tanto de la necesidad de unidades de tercer nivel que den respuesta a la atención integral de esta patología y sus comorbilidades. Además, tanto como prevención y/o intervención en hipercolesterolemias en la edad pediátrica, la promoción de hábitos de vida saludables, especialmente en dieta, actividad e inactividad, juegan un importante papel, incluso como coadyuvantes de la terapia farmacológica.

Bibliografía

1. Daniels SR, Creer FR, and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 2008;112:198-208.
2. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008. London: National. Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.
3. McCrindle BW, Urbina EM, Denninson BA, Jacobson MS, Steinberger J, et al. A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth committee, Council of Cardiovascular disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. Drug Therapy of High-Risk Lipids Abnormalities in Children and Adolescents. *Circulation* 2007;115:1948-1967.

POLIMORFISMOS GÉNICOS ASOCIADOS A LA OBESIDAD

C.M. Aguilera García¹, J. Olza Meneses¹, M. Gil-Campos², R. Leis Trabazo³, M. Valle Jiménez⁴, R. Tojo Sierra³, R. Cañete Estrada², A. Gil Hernández¹

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Granada; ²Unidad de Pediatría Endocrinológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ³Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Universidad de Santiago de Compostela; ⁴Unidad de Análisis Clínicos, Hospital Valle de los Pedroches, Córdoba

Resumen

La prevalencia de obesidad tanto en niños como en adultos aumenta de forma alarmante. Aunque el impacto de los factores medioambientales es muy significativo en la obesidad, está claro que hay un gran componente genético en su etiología. Una pequeña proporción de esta patología, alrededor del 5%, se debe a la existencia de mutaciones en genes únicos (obesidad monogénica), así como a la de algunos síndromes mendelianos de escasa incidencia en la población general. Sin embargo, la mayor parte de la población obesa deriva de la interacción de determinados polimorfismos génicos con el medio ambiente. Así, se han descrito alrededor de 130 genes relacionados con la obesidad y el número continúa creciendo. En los últimos años los estudios de escaneo amplio del genoma (GWA) han identificado un amplio número de genes implicados en la etiología de la obesidad. Entre estos se encuentran genes que codifican péptidos de función señal de hambre y saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos, genes metabólicos y genes implicados en el control del gasto energético. El gen más importante relacionado con la obesidad es el FTO (*fat mass and obesity associated*). Este gen está implicado en la regulación del apetito. Para confirmar

los resultados de los estudios GWA se requieren estudios alternativos con diseños y fenotipos de obesidad diferentes. En nuestro grupo de investigación se han genotipado un total de 1536 SNPs in 777 niños, 246 obesos (IMC [índice de masa corporal] \geq percentil 95th) y 309 controles con normopeso. En este estudio hemos confirmado la asociación de variantes génicas del FTO con la obesidad en niños españoles.

CITOCROMO P 450.

R. Tormo

Barcelona

El Citocromo P 450 (o P450) constituyen una familia de hemoenzimas que se unen al oxígeno y reducen el oxígeno molecular, produciendo una especie de oxígeno-triplete coordinado con el hierro-heme⁽¹⁾.

Este oxígeno intermedio altamente reactivo, concede al P450 la capacidad para oxidar una gran variedad de sustratos; así este sistema enzimático media la hidroxilación alifática y aromática, la N-O y S-oxidación y dealquilación y la epoxidación de la olefina, la metabolización de la metacetina en el microsoma hepático. También esta familia enzimática está involucrada en la detoxificación y la excreción de xenobióticos, pero irónicamente también es responsable de la bioactivación de protoxinas y procarcinógenos. También catalizan la oxidación de sustratos como: esteroides, ácidos grasos, medicamentos, y otros agentes químicos del entorno⁽⁴⁾.

Sobre 300 diferentes P450 se han identificado⁽²⁻⁴⁾ y hasta en 4 enzimas se ha conseguido conocer por Rayos X su estructura cristalina. También numerosos sistemas biomiméticos se han conseguido desarrollar para imitar la acción del P450⁽⁵⁾.

A pesar de estos evidentes progresos muchos detalles de los mecanismos del P450, permanecen en la obscuridad, entre ellos el paso a determinados productos catalizados por las especies de corta vida hierro-oxo. Manchester⁽¹⁾ ha podido demostrar que en muchas ocasiones actúa por mecanismos de transferencia de átomos de hidrógeno.

Los enzimas que comprenden la superfamilia del Citocromo P 450, catalizan pues la oxidación de muchos sustratos.

En obesos hemos demostrado previamente (ESPGAN, 2007. SEINAP, 2006) que la metabolización de la metacetina marcada con el isótopo estable C 13, determinada por el método de espectroscopia de infrarrojos (Dr. R. Tormo, Vía Augusta) está retrasada por el acumulo de grasa en el hepatocito que dificulta y retrasa la llegada de la Metacetina al microsoma hepático y posteriormente, de no corregirse la obesidad en esos mismos niños, la metabolización de la misma está muy disminuida, debido a la afectación de este sistema.

Repetiendo el estudio de la metabolización de la metacetina en enfermos afectados de fibrosis quística, no obesos, hemos podido observar que exhiben el mismo patrón que los obesos, sin tener una afectación hepática o con mínima afectación hepática, traducida por el discreto aumento de la citolisis.

Ello nos conduce a concluir que la actividad del Citocromo P 450 está disminuida en la fibrosis quística de páncreas y (como posteriormente intentaremos comprobar) permite asomarnos a una ventana de esperanza administrando estimulantes de este citocromo a estos enfermos, con la posibilidad de una importante mejoría, basados en la ubicuidad de este complejo sistema enzimático.

Bibliografía

1. Manchester JJ, Dinnocenzo JP et al. A new mechanistic probe for Cytochrome P 450: An application of isotope effect profiles. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 5.69- 5070.
2. Guengerich FP, Macdonald, T. L. *Acc. Chem. Res.* 1984, 17, 9-16.
3. Guengerich FP, Shimada, T. *Chem. Res. Toxicol.* 1991, 4, 391-407.
4. Hasemann CA, Ravichandran, K. G.; Peterson, J. A.; Deisenhofer, J. J. *Mol. Biol.* 1994, 236, 1169-1185.
5. James R. Gillette, John F. Darbyshire, and Katsumi Sugiyama. Theory for the Observed Isotope Effects on the Formation of Multiple Products by Different Kinetic Mechanisms of Cytochrome P450 Enzyme. *Biochemistry* 1994, 33, 2927-2937 2927.

PERMEABILIDAD INTESTINAL

C. Sierra, J. Blasco, V. Navas, A. Barco, J. Serrano

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga

La permeabilidad intestinal (PI) se puede definir como el flujo de un soluto a través de una unidad de área de membrana en un tiempo dado. No es sinónimo de absorción, en la que ocurre el flujo de un soluto en un tiempo dado, sin relación con el área de membrana. El concepto más apropiado corresponde a la propiedad que presenta la mucosa intestinal para modificar la penetración de un soluto a través de la pared intestinal, especialmente en relación a las moléculas hidrosolubles no sujetas a una absorción activa o facilitada.

La permeabilidad de moléculas hidrosolubles, no liposolubles, con un radio de 4 Å o menos, tiene lugar por los numerosos poros acuosos situados en la membrana celular de los enterocitos, constituyendo la vía transcelular. Las sustancias mayores sólo pueden pasar lentamente a través de las cadenas paracelulares, (vía paracelular), de menor cuantía que la vía transcelular utilizada por las moléculas más pequeñas.

Los epitelios se pueden considerar como impermeables, como la vejiga urinaria, o permeables, como el intestino delgado. Los epitelios permeables no son consecuencia de membranas celulares extremadamente "agujereadas", sino el resultado de una vía paracelular de baja resistencia.

La membrana citoplasmática lateral del enterocito está interdigitada con las células vecinas y en los extremos luminales posee los denominados complejos de unión, que mantienen unidas las células epiteliales entre sí, representando el componente más importante de la barrera paracelular. En la parte superior de la membrana plasmática lateral, existe una importante especialización morfológica. A ese nivel, las prolongaciones adyacentes de la membrana plasmática parecen fusionarse para dar origen a la "unión estrecha".

Una disrupción de estos complejos, comporta un estado de hiperpermeabilidad intestinal que puede estar implicado en la patogénesis de un número apreciable de enfermedades, entre otras, enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn.

En la atrofia vellositaria, hallazgo constante en la enfermedad celíaca, el área de la membrana celular está disminuida con reducción en el número de poros acuosos. La disminución en el número de poros resulta en una menor penetración de sustancias pequeñas como manitol y rhamnosa, objetivándose disminución en el paso transcelular de moléculas. El daño de la mucosa intestinal también ocasiona un aumen-

to en el paso paracelular de moléculas por unidad de superficie, incrementándose de este modo la penetración de moléculas mayores como lactulosa o celobiosas.

Se describe un estado fisiológico de hiperpermeabilidad intestinal durante el período neonatal inmediato, probablemente para permitir el transporte de macromoléculas y favorecer el desarrollo del sistema de tolerancia inmunológica. El hecho de que la situación de madurez se alcance probablemente al 4º día de vida, con normalización de la PI a partir de entonces demuestra una vigorosa adaptación a la alimentación oral. El fin de este proceso ha sido denominado "cierre intestinal" (*gut closure*) y está determinado por factores dietéticos y hormonales entre otros. La maduración del tracto gastrointestinal es un proceso dinámico desde el nacimiento pero al mismo tiempo tiene el riesgo de penetración de agentes infecciosos y antígenos extraños que pueden favorecer tanto la infección, como la inflamación y la hipersensibilidad sistémica.

Desde el punto de vista de aplicación clínica, la valoración no invasiva de la PI constituye un procedimiento útil como predictor de la integridad de la mucosa intestinal. Los marcadores o moléculas más utilizadas para medir la PI son: monosacáridos (manitol, rhamnosa), disacáridos (lactulosa, celobiosas), EDTA y polietilenglicoles (combinación de moléculas de distinto peso molecular).

Las moléculas empleadas para el estudio de la PI deben cumplir las siguientes características: escasa o nula toxicidad, atravesar la barrera intestinal por mecanismo de difusión pasiva, ser una molécula hidrofílica y lipofóbica que atraviese las membranas celulares por los canales acuosos, en función de su tamaño molecular, no ser biodegradables ni metabolizables, antes ni después de la absorción intestinal, ser excretables en orina inalterados y uniformemente en las primeras horas tras la administración, dado que su absorción se produce en su mayoría en los tramos proximales del intestino delgado antes de alcanzar el colon, y ser medibles y cuantificables con precisión y sensibilidad en orina.

Es de elección la utilización de un test no invasivo, combinando un disacárido como lactulosa, (342 daltons) que penetra la mucosa por vía paracelular con la molécula manitol (180 daltons), que utiliza la ruta transcelular a través de los numerosos poros acuosos en la membrana del enterocito. La relación urinaria de los dos marcadores está determinada exclusivamente por el estado de PI.

La integridad de la barrera de la mucosa intestinal puede alterarse en variadas situaciones patológicas que asocian lesiones del epitelio en grado variable, como alergia alimentaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, enteritis por quimioterapia o radioterapia, nutrición parenteral prolongada y fibrosis quística.

Bibliografía

1. Intestinal permeability in children with cystic fibrosis: lactulose/mannitol, lactulose/creatinine and mannitol/creatinine excretion ratios. Sierra C, Valverde E, Ortega C, Picazo B, Martínez A, Sánchez Font E. *The Journal of Clinical Nutrition and Gastroenterology* 1993, 83 94-9.
2. Intestinal permeability in adult patients with growth hormone deficiency. García-Arnés J, Sierra C, Tinahones F, Monzón A, López MJ, Mazuecos N, Soriguer F, Valverde E. *J Endocrinol Invest.* 2001 Feb;24(2):78-82
3. Intestinal permeability in different feedings in infancy. Colomé G, Sierra C, Blasco J, García MV, Valverde E, Sánchez E. *Acta Paediatr.* 2007 Jan;96(1):69-72.
4. Soeters PB, Luyer MD, Willem J, Greve M, Buurman WA. The significance of bowel permeability. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10: 632-8.

INGESTA DE CALCIO Y FÓSFORO EN AUSENCIA DE LECHE

M. Alonso Franch¹, P. Redondo del Río²

Departamento de Pediatría, Obstetricia-Ginecología, Nutrición-Bromatología. Areas de Pediatría¹ y Nutrición². Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

La leche es un alimento de elevada calidad nutricional dado su baja densidad energética y su alto contenido en nutrientes. Dentro de éstos es preciso destacar que la leche es la única fuente dietética de lactosa y una de las principales de calcio y fósforo. Durante los primeros meses de la vida puede cubrir todas las necesidades nutricionales del niño pero su importancia dentro de la alimentación va disminuyendo progresivamente con la edad. Precisamente uno de los motivos de que los adolescentes dejen de tomar leche es su identificación como alimento infantil. En otras ocasiones se trata de aversiones e intolerancias de diverso tipo que obligan a sustituir la leche (y en ocasiones los productos lácteos) por otros alimentos.

La mineralización ósea evidencia un balance positivo durante la infancia, hasta alcanzar su máximo (pico de masa ósea) unos años después de terminar el crecimiento. Existen al menos 3 periodos críticos para la aposición del calcio y fósforo: el último trimestre del embarazo, los tres primeros años y vida y la pubertad. Las recomendaciones de ingesta se ajustan a los cambios fisiológicos en la mineralización ósea (Tabla I) aunque son del tipo AI (ingestas adecuadas), ya que aún no hay datos suficientes para asegurar científicamente (RDA) los requerimientos a cada edad.

TABLA 1. Recomendaciones de ingesta de calcio, fósforo y vitamina D. Expresadas como DRA excepto las señaladas como ** que son AI

Edad	Calcio	Fosforo	Vitamina D
0-5 meses	210 mg/día**	210 mg/día **	5 µg/día
6-11 meses	270 mg/día**	275 mg/día**	5 µg/día
1-3 años	500 mg/día**	460 mg/día	5 µg/día
4-8 años	800 mg/día**	500 mg/día	5 µg/día
9-18 años	1.300 mg/día**	1.250 mg/día	5 µg/día

Dietary Referente Intake. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. National. Academy Press. Disponible en www.nap.edu.

Fuentes alimentarias de calcio y fosforo

Pasados los 2-3 primeros años la dieta habitual aporta más del 60% del calcio en forma de leche y productos lácteos. No obstante, otros alimentos contienen cantidades de elevadas y pueden servir de alternativa.

El fósforo se encuentra fundamentalmente en pescados (de 200 a 900 mg/100 g), legumbres (de 240 a 400), carnes (de 90 a 200), cereales (90 a 260), verduras y hortalizas (de 25 a 90), frutas (de 11 a 35) y lácteos (de 90 a 100 en la leche y cerca de 800 en el queso tipo parmesano). El 60% del fósforo es portado por los alimentos proteicos (lácteos, carnes, pescados, legumbres) un 20% por vegetales como zanahoria, trigo, plátano, patata y un 10% por frutas y zumos. El resto por bebidas carbonatadas, café y te. La biodisponibilidad depende

del alimento, siendo escasa en los cereales (ya que se encuentra en forma de ácido fítico). A pesar de ello, el fósforo que se encuentra en el pan se absorbe mejor al contener levadura que libera el fósforo de la molécula de fitato. En los alimentos de origen animal la absorción es mayor, llegando al 70% y entre el 60 y el 90% en la leche. Dentro de esta la ligada a caseína es la peor absorbida.

En la leche de mujer la relación calcio/fósforo es de 1/1 (frente a la de vaca de 1 a 2). Sin embargo, al contener menor cantidad de caseína la absorción es mayor. Una importante fuente de fosfatos son los refrescos y el cacao, en los que la relación calcio/fósforo es muy desfavorable.

En definitiva, dada la amplia difusión del mismo, rara vez se presentan problemas para cubrir los requerimientos en fósforo, aún en ausencia de ingesta de lácteos.

Bibliografía

1. Alonso Franch M, Redondo P. Nutrición y patología ósea en la infancia. En Tratado de Nutrición, Tomo IV. A Gil ed. Accion Médica. Madrid 2005:993-1018
2. Alonso Franch M, Martínez MJ, Redondo P, et al. Estudio Nutricional de la población infanto-juvenil de Castilla y León. Ed Junta de Castilla y León. Valladolid 2009

DIETA Y ESTREÑIMIENTO CRÓNICO EN LA INFANCIA. PAPEL DE LA FIBRA DIETÉTICA

C. Gutiérrez Junquera

Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.

Introducción. Aunque se ha observado que en sociedades donde el contenido de fibra en la dieta es alto el estreñimiento es poco común, el papel de la fibra dietética en la patogenia del estreñimiento funcional en la infancia sigue siendo controvertido. Diversos autores han comunicado resultados conflictivos mostrando consumo de fibra dietética en niños con estreñimiento superior, igual o inferior con respecto a niños con hábito intestinal normal.

Objetivos. Determinar la ingesta dietética de fibra y su relación con el tiempo de tránsito cólico en un grupo de niños con estreñimiento funcional frente a un grupo de niños sin estreñimiento.

Material y métodos. Se estudian 38 niños con estreñimiento y 30 niños con hábito intestinal normal, de edades comprendidas entre 2 y 14 años. El grupo de casos está constituido por niños con estreñimiento funcional de más de 6 meses de evolución con o sin encopresis refractario a tratamiento convencional con desimpactación, reeducación de hábitos defecatorios, medidas dietéticas para incrementar el consumo de fibra y administración de laxantes osmóticos o lubricantes. El tiempo de tránsito cólico segmentario y total fue estimado mediante la administración de múltiples marcadores radiopacos durante 6 días y la realización de una radiografía de abdomen el séptimo día. Para recoger información sobre el consumo de alimentos y nutrientes se utilizó un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA), previamente validado para su aplicación en el entorno donde se realizó el estudio.

Resultados. Los límites superiores de la normalidad (media +2DE) para el tiempo de tránsito cólico fueron 19,02 horas para colon derecho, 19 horas para colon izquierdo, 32 horas para rectosigma y 45,7

horas para todo el colon. 50% de los niños con estreñimiento funcional presentaban tiempo de tránsito cólico normal, mientras que el 37% presentaban retraso de tránsito en rectosigmo y el 13% retraso en todos los segmentos del colon (inercia cólica). La ingesta media de fibra dietética fue de $10,68 \pm 6,62$ g/día, siendo discretamente inferior en el grupo control frente al grupo con estreñimiento ($8,8 \pm 5,4$ vs $12,5 \pm 7,3$ g/día, respectivamente); aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. El consumo de fibra fue inferior a las recomendaciones (edad + 5 g/día) en el 50% de los niños con estreñimiento y en el 52,6% de los niños con hábito intestinal normal. No existió correlación significativa entre el consumo de fibra y el tiempo de tránsito cólico. Los tiempos medios de tránsito cólico segmentario y total no presentaron diferencias significativas en los tres grupos establecidos en función de los tertiles de consumo de fibra (menor a 8 g/día, 8-16 g/día y más de 16 g/día). La ingesta diaria de calorías y grasa mostró correlación directa con el tiempo de tránsito cólico.

Discusión. En nuestro estudio la ingesta media de fibra dietética de los niños con estreñimiento funcional fue discretamente superior al grupo control, lo que refleja un relativo cumplimiento de las medidas dietéticas recomendadas para el manejo del estreñimiento. A pesar de éstas el 50% de los niños con estreñimiento no alcanzaban las recomendaciones de consumo de fibra. No hemos observado correlación entre el consumo de fibra y el tiempo de tránsito cólico. Estos resultados sugieren que aunque el consumo de una dieta equilibrada rica en vegetales, fruta y fibra puede contribuir a prevenir y tratar el estreñimiento leve, el papel de la fibra dietética en el tratamiento del estreñimiento funcional grave es menos evidente.

Bibliografía

1. Gutiérrez C, Marco A, Nogales A, Tebar R. Total and segmental colonic transit time and anorectal manometry in children with chronic idiopathic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Jul;35(1):31-8.
2. Roma E, Adamidis D, Nikolara R, Constantopoulos A, Messaritakis J. Diet and chronic constipation in children: the role of fiber. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Feb;28(2):169-74.
3. de Carvalho EB, Vitolo MR, Gama CM, Lopez FA, Taddei JA, de Moraes MB. Fiber intake, constipation, and overweight among adolescents living in Sao Paulo City. *Nutrition.* 2006 Jul-Aug;22(7-8):744-9.

FÓRMULAS ESPECIALES EN EL LACTANTE

L. Ros
Zaragoza

Desde el inicio de la dietética infantil se han utilizado alimentos destinados a nutrir a lactantes afectados de diversas patologías que, por distintas causas, no podían ser alimentados con una leche infantil o con leche de vaca. Este grupo de preparados eran conocidos en los textos clásicos como "alimentos-medicamentos", y sus indicaciones y uso estaban en relación con la clínica preferente (diarreas, vómitos, etc.).

El mejor conocimiento de la fisiopatología de diferentes enfermedades, así como la mayor incidencia y prevalencia de determinadas patologías, en la época de lactante, ha motivado la aparición en el mercado de un número cada vez mayor de preparados destinados a satisfacer las necesidades nutricionales durante los primeros meses de vida a lactantes afectados de enfermedades tanto congénitas como adquiridas, que conllevan problemas relacionados con intolerancia y/o alergia a los componentes de las formulas infantiles de inicio o de continuación,

errores congénitos del metabolismo, o bien problemas gastrointestinales que con alteraciones en la absorción o de otra índole.

Estos productos especiales, denominados actualmente "formulas especiales" se caracterizan por estar modificados en energía o en uno o varios de sus principios inmediatos: hidratos de carbono, proteínas y/o grasas.

Sirven para evitar los síntomas y signos de la enfermedad de base que el lactante presenta (diarreas, vómitos, lesiones de piel, etc.), para nutrirlos y con ello evitar que aparezca la malnutrición que agravaría la propia enfermedad. Sus indicaciones son precisas y sólo deben ser utilizadas bajo control del pediatra, el cual debe conocer su composición, indicarlas de acuerdo a ésta y a las características del lactante a la que va destinado, y conocer los posibles efectos secundarios con el fin de detectarlos precozmente.

La composición e indicaciones, de estos productos ha sido y es un tema de controversia, en nuestro país su composición esta regulada Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, en el que se aprobaba la reglamentación técnico sanitaria específica referida a la composición básica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación fabricados a partir de proteínas contenidas en leche de vaca y en soja o mezcladas, así como de los preparados para lactantes basados en hidrolizados de proteínas. Y más recientemente por la Directiva 2009/39/CE del parlamento Europeo y del Consejo de 6 de mayo de 2009 relativa a los productos alimenticios destinados a una alimentación especial, esta directiva hace referencia a los productos alimenticios destinados a una alimentación especial que, por su composición particular o por el particular proceso de su fabricación, se distinguen claramente de los productos alimenticios de consumo corriente, que son apropiados para el objetivo nutricional indicado y que se comercializan indicando que responden a dicho objetivo, su composición y elaboración deben estudiarse especialmente para que satisfagan las necesidades nutritivas especiales de los lactante a las que van destinados

Se revisan las formulas especiales para lactantes existente en el mercado español modificadas respecto a las formulas de inicio y/o continuación en energía o en algún principio inmediato (hidratos de carbono, proteínas, etc.) o indicadas para situaciones especiales (prematuridad, anti-regurgitación, etc.).

APORTE DE HIERRO EN EL 1^{ER} Y 2^O AÑO DE VIDA

H. Antunes

Hospital: Gastrenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Pediatrics Department, S. Marcos Hospital, Apartado 2242 4701-965 Braga, Portugal. Faculdade. Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Campus de Gualtar, 4709-057 Braga, Portugal

La anemia por déficit de hierro (ADH) en el lactante y, menos estudiada, pero también en el 2º año de vida, se asocia al retraso del desarrollo en el momento de la ADH.

Los estudios prospectivos a largo plazo nos muestran que el retraso no es completamente reversible cuando la ADH ya esta instalada, mismo después del tratamiento. En la adolescencia estos niños pueden tener repercusiones debido a la ADH que tuvieron.

Se considera, actualmente, que no es necesario tener ADH para tener retraso del desarrollo por déficit de hierro (DH) siendo a DH, mismo sin anemia, también es posible causar retraso. El aporte de hierro en la infancia es fundamental para el desarrollo normal.

1^{er} de vida

Los lactantes después de los 6 meses tienen necesidad de hierro (1 mg/kg/día), mayores que en cualquier otro periodo de vida.

Es consensual y obligatorio en la Comunidad Europea, que todas las fórmulas para lactantes sean suplementadas en hierro.

La Organización Mundial de Salud preconiza, desde 2003, la administración de hierro, oral, 1 mg/kg/día, desde los 6 meses hasta a los 12 meses de vida, para todos los lactantes exclusivamente amamantados hasta los 6 meses.

En relación con el aporte de hierro en lactantes prematuros y con restricción de crecimiento intra-uterino(RCIU) las indicaciones son claras y 1 mg/kg/día debe ser iniciado cuando duplican el peso del nacimiento o a los dos meses de vida(RCIU).

En los lactantes que son alimentados con leche suplementada con hierro, sobretodo si fueren niñas, el riesgo de ADH es bajo. Los lactantes del sexo masculino tienen mayor riesgo de ADH y esta noción es reciente y su explicación es desconocida. Este predominio en los niños podría ser explicado por tener más masa delgada, mismo en lactantes, o por tener más aumento de peso y por eso mayor necesidad de hierro. La analítica multivariada de mi test de doctorado muestra que el factor sexo es independiente del número de meses de lactancia y del aumento de peso.

Un simple score de riesgo para DH en el 1er año de vida, incluyendo número de meses de lactancia, el incremento de peso y sexo puede ser aplicado a los 6 meses de vida, la mayoría de los autores concuerda que la suplementación con hierro no se debe iniciar antes.

2^o año de vida

No debe ser medicamentoso. La discusión posible en el 1er año de vida, en sub-grupos de riesgo, no se coloca si la alimentación sea adecuada en el 2^o año. Las leches suplementadas en hierro tienen interés. Pero son un mayor encargo y el gusto no puede dificultar la introducción posterior de la leche de vaca, los cereales también deben ser suplementados con hierro. Pero lo más importante es saber y aprender como comer.

El aporte correcto de calcio, sin exceso, no debe estar asociado a la comida y a la cena alimentos lácteos. Los consejos nutricionales deben incluir pescado o carne diarios.

El mayor riesgo de ADH que está presente en el 2^o año de vida puede ser prevenido y evitado con una correcta nutrición.

ESPEJOR DE LAS CAPAS ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA EN NIÑOS SIN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

M. Federico Argüelles¹, A.M^a. Argüelles Arias², L. Quero Acosta¹

¹Sección de Aparato Digestivo y Nutrición pediátricas. ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Las consecuencias de la arteriosclerosis como la enfermedad coronaria (EC) se encuentran entre los más importantes problemas de salud pública.

El desarrollo de técnicas no invasivas como la ecografía de alta resolución permite valorar anomalías de la estructura y la función de los vasos.

La pared arterial se compone de tres capas diferenciadas: íntima, media y adventicia. La arteroesclerosis afecta a la íntima fundamental-

mente produciendo un engrosamiento de la misma. El espesor de las capas íntima-media puede medirse con ultrasonidos y un aumento del grosor en zonas susceptibles se interpreta como indicador de afectación de la íntima.

Aunque la aterosclerosis presenta manifestaciones clínicas en la edad media de las personas afectas o más tarde, estudios de necropsias han demostrado que las lesiones se inician en la infancia. Además algunos de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, diabetes u obesidad pueden asociarse al desarrollo de la arteriosclerosis en adolescentes y adultos jóvenes.

Estos factores de riesgo detectados en niños predicen la afectación de la íntima-media en la edad adulta.

Lesson et al en 1997 hallaron relación entre la dilatación arterial producida por el flujo (FMD) y el peso al nacer en niños entre 9 y 11 años de edad. Ellos sugieren que la función del endotelio, factor clave en la aterogénesis está programado desde edad temprana y condiciona el riesgo a largo plazo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

El endotelio vascular es un órgano endocrino dinámico que regula el tono vascular, la homeostasis local y el proceso inflamatorio. La lesión de este endotelio vascular es subclínica en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad coronaria.

El engrosamiento de la íntima-media carotídea y el aumento de masa del ventrículo izquierdo se han encontrado en la fase precoz de la arteriosclerosis. Estudios de anatomía patológica en niños y adultos jóvenes sugieren que el proceso depende en ambos del número y gravedad de los factores de riesgo cardiovascular.

Hay hallazgos que demuestran que los factores de riesgo en la arteriosclerosis subclínica son similares a los hallados en la enfermedad cardiovascular manifiesta. El aumento del grosor de las capas íntima-media ha sido puesto en evidencia en la arteriosclerosis subclínica (disfunción endotelial) y como predictor de lesión vascular posterior demostrada mediante arteriografía, infarto de miocardio y angina. Edad, historia familiar de enfermedad cardiovascular y obesidad han sido asociados con incremento del grosor íntima-media de la carótida. El impacto de esta asociación no está bien comprendido y hay pocos trabajos en niños sanos.

Nuestro estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Es un estudio observacional, transversal y descriptivo. Se han incluido 160 niños asintomáticos (100 niños y 60 niñas) sin factores de riesgo cardiovascular: la edad está comprendida entre 6 y 14 años (media $9 \pm 2,7$). El protocolo fue aprobado por el comité ético del hospital y se entregó a los padres un consentimiento informado para que fuera firmado antes de la inclusión en el estudio.

Todos los niños fueron medidos y pesados. En todos se cuantificó pliegue cutáneo y se realizó bioimpedancia para conocer porcentaje de grasa corporal. Se han utilizado los estándares de la OMS para determinar sobrepeso u obesidad y se han excluido del trabajo aquellos niños con IMC > p 95. Las tablas somatométricas de la Fundación Orbegozo se han usado para evaluar los parámetros peso y talla según edad y sexo. A todos los niños se les tomó la presión arterial.

Los criterios de exclusión han sido la existencia de antecedentes o evidencia de enfermedad cardiovascular: diabetes, hipertensión, alteraciones endocrinológicas, o medicación. En todos los pacientes incluidos en el estudio se les ha cuantificado colesterol total, HDL colesterol y LDL colesterol así como glucemia basal, triglicéridos y

hematimetría. La alteración de alguno de estos estudios ha supuesto también la exclusión del estudio.

La arteria carótida interna a nivel de la bifurcación, el bulbo y la arteria común se ha estudiado mediante ultrasonografía en ambos lados con una sonda lineal de 7,5 MHz según la técnica descrita por Wikstrand. Todos los estudios se han realizado por el mismo explorador.

Sólo la práctica de deporte, la grasa corporal y la edad han sido relacionadas con el grosor íntima-media de la carótida (GIMCA) en un modelo de regresión lineal que incluye edad, sexo, historia familiar de EC, triglicéridos, colesterol e IMC.

El valor medio de GIMCA (seis mediciones en cada niño) fue de 0,49 mm con una desviación estándar de $\pm 0,098$ mm.

Hay pocos trabajos acerca del grosor íntima-media en niños sanos pero la relación entre GIMCA y edad es positiva es trabajos previos.

En el trabajo que se presenta GIMCA se relaciona con la edad también. $GIMCA(\text{niños}) = 0,15 + 0,37 \times \text{edad en años}$ y en niñas $GIMCA = 0,17 + 0,034 \times \text{edad en años}$.

En ninguno de los niños estudiados se han detectado placas ateromatosas y no hubo diferencias entre sexos.

OBESIDAD EN LA INFANCIA Y ALTERACIONES CARDIOVASCULARES SUBCLÍNICAS

C. Ruipérez, C. Castaño, M. Juste, M. Moya
Hospital Clínico Universitario de San Juan Alicante

Introducción. El efecto del peso en la estructura y función cardíaca en niños obesos no está bien establecido. La obesidad se asocia a hipertensión y disfunción miocárdica, independiente de otras enfermedades. El objeto del estudio es si el índice de masa corporal (BMI) está asociado a alteraciones miocárdicas subclínicas.

Métodos y resultados. Se midió la TAS y TAD, se realizó ecocardiografía transtorácica, doppler pulsando, midiendo a nivel válvula mitral, el pico de velocidad diastólica inicial (E), la velocidad diastólica tardía (A), relación E/A, tiempo de relajación isovolumétrica. Se obtuvieron muestras en 102 pacientes con sobrepeso y obesos ($rIMC > 121\%$) y 37 controles ($rIMC < 111\%$). El IMC se correlacionó con la masa del ventrículo izquierdo y con el espesor del SIV y PPVI ($P < 0,05$). El espesor del SIV y PP, el diámetro, los volúmenes y masa del ventrículo izquierdo aumentaron conforme aumentaba IMC. Al analizarlos tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), SIVTD, DTDVI, FA, FE, TRIV. Estas medidas morfológicas y funcionales, eran significativamente diferentes en los pacientes obesos comparados con el grupo control. En el grupo de obesos la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo permanecía normal.

La tensión arterial sistólica y diastólica era mayor en los pacientes obesos (112,6/66,2 mmHg) que en el grupo control (97,2/53,5 mmHg), con diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$). La tensión arterial fue menor del P90 en los pacientes obesos.

Conclusión. La obesidad produce alteraciones subclínicas en la estructura del ventrículo izquierdo, la fracción de acortamiento fue estadísticamente significativa mayor en el grupo control, permaneciendo la función sistólica normal en ambos grupos. La tensión arterial sistólica y diastólica era mayor en pacientes obesos que en los controles.

PROYECTO HELENA. ACELERÓMETROS

L.A. Moreno

E.U. Ciencias de la Salud, Universidad de Zaragoza

La actividad física se define como “cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos, que resulta en un cierto grado de gasto energético”. Los niveles bajos de actividad física, se asocian con un incremento del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer de colon. La actividad física es un comportamiento complejo, que es difícil de medir en condiciones de vida normal, durante períodos largos de tiempo. Para describir los niveles y patrones de actividad física, se necesita información sobre la duración, frecuencia e intensidad de la misma. En niños, es necesaria la adecuada valoración de la actividad física, con el fin de identificar los niveles de la misma y valorar la eficacia de los programas de intervención diseñados para aumentar su práctica.

La manera más frecuente de valorar la actividad física son los cuestionarios, que proporcionan información simple y aceptable. Sin embargo, debido a sus limitaciones, es necesario disponer de medidas objetivas de la actividad física. El método más simple y barato es el podómetro, pero no proporcionan información sobre la intensidad de la actividad física. Otra opción, es la monitorización de la frecuencia cardíaca, pero este método necesita una calibración individual; además, la frecuencia cardíaca depende también de otros factores, como el estrés.

La opción más realista es el uso de acelerómetros, que son aparatos electrónicos sofisticados que miden aceleraciones producidas por el movimiento corporal. Cuando se aplica a la medida de la actividad física, un acelerómetro puede valorar la magnitud y el volumen total del movimiento, en función del tiempo. La mayoría de los acelerómetros usan la pizelectricidad derivada de estructuras cristalinas microscópicas. En ellos, las fuerzas que se producen por aceleración originan un estrés y compresión en los cristales, lo que genera una carga eléctrica proporcional a la magnitud de la fuerza de aceleración. La electricidad generada se filtra y se convierte por el acelerómetro en medidas tomadas en múltiples ocasiones cada segundo.

Estas fuerzas se suman durante un periodo de tiempo especificado por el usuario, conocido como “epoch” (1, 15 ó 60 segundos) y se registran en la memoria interna del acelerómetro. Tras registrar la magnitud de las aceleraciones durante un “epoch”, dado en actividad, valorada mediante “counts”, el integrador numérico se pone a cero y el proceso se repite. Como los movimientos verticales ambulatorios, o los movimientos del tronco, generan la mayoría del gasto energético relacionado con la actividad física, todos los acelerómetros miden el movimiento en el eje longitudinal (movimiento de arriba abajo). Algunos acelerómetros también están diseñados para medir en dos (biaxial) o en tres (triaxial) ejes.

En el Estudio HELENA el acelerómetro utilizado fue el MTI Actigraph, modelo GT1M (ActiGraph, Fort Walton Beach, FL, USA.), que es el utilizado con mayor frecuencia. En los adolescentes Europeos, la valoración objetiva de la actividad física mostró que las mujeres pasan más tiempo inactivas que los varones. Comparados con las chicas, los varones eran más activos en cuanto a actividad física moderada e intensa.

OBESIDAD MATERNA DURANTE LA GESTACIÓN: MECANISMOS Y CONSECUENCIAS PRESENTES Y FUTURAS SOBRE EL FETO

J.A. Molina Font¹, M.C. Collado², L. García-Valdés¹,
M.T. Segura¹, T. Anjos¹, J. Martino¹, M. Martí-Romero³,
R.M. Lopez³, Y. Sanz², C. Campoy¹

¹Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

²Instituto de Agroquímica y Tecnología Alimentaria (IATA), Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Valencia. ³Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada

Recientemente, se ha comunicado que la obesidad durante la gestación claramente incrementa el riesgo de éxito de la gestación, tras el estudio en 150.000 mujeres suecas⁽¹⁾, pero también pone en riesgo la salud del niño, y por tanto, la salud de las nuevas generaciones. La programación de la obesidad podría tener lugar por una alteración permanente de una o más vías relevantes durante el desarrollo precoz. La genética materna, la dieta seguida por la madre durante el embarazo y la lactancia y la alimentación infantil en las primeras etapas de la vida pueden tener efectos a largo plazo en la salud del niño y podrían predisponer a sufrir enfermedades tales como la obesidad. Estudios en modelos animales muestran que el feto y el recién nacido pueden ser receptores de diferentes insultos hormonales y dietéticos, que convergen en un fenotipo común de hiperfagia, obesidad, alteración de la función del adipocito y alteración de la actividad física. Diferentes mecanismos durante etapas críticas del desarrollo pueden estar implicados en la programación precoz de la obesidad del adulto: 1) formación del tejido adiposo fetal y regulación de la síntesis y secreción de leptina antes del nacimiento⁽²⁻⁴⁾; 2) genes relacionados con el desarrollo de la obesidad: FTO, INSIG 2, MC4R, PPARÁ2 Pro12ALA y Ala12Ala, LEP, Polimorfismos de POMC C8246T y C1032G,...⁽⁵⁻¹⁷⁾ y la alteración epigenética del genoma fetal⁽⁸⁾; 3) nutrición prenatal, peso al nacimiento, índice “placenta/tamaño fetal” y tasa de crecimiento durante la vida postnatal⁽⁴⁻¹⁷⁾; 4) programación de la red neuroendocrina que regula el apetito: “eje tejido adiposo-cerebro”^(1-3,13-14). En el caso de madres obesas, con intolerancia a la glucosa y especialmente en las diabéticas, los niveles plasmáticos maternos y fetales de glucosa son más altos, y esto determina un mayor peso al nacimiento en sus hijos y un índice de masa corporal (IMC) más elevado en la vida adulta, con un alto riesgo de desarrollar obesidad e intolerancia a la glucosa^(4,15,17). Por otra parte, estudios recientes han demostrado que las desviaciones de la composición de la microbiota intestinal y un grado leve de inflamación sistémica predisponen a un acumulo excesivo de energía y por tanto a obesidad. La microbiota intestinal es un importante factor que puede influir la salud humana a través del impacto con la barrera intestinal, el desarrollo del sistema inmune y la utilización de los nutrientes⁽¹⁸⁾. Los estudios en animales de investigación sugieren que la naturaleza y la composición de la microbiota intestinal están alteradas en la obesidad⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Los primeros resultados publicados en humanos muestran que los individuos delgados muestran más Bacteroides, mientras que los obesos presentan más bacterias fermentadoras como los Clostridia en la composición de su microbiota intestinal⁽¹⁹⁾. Aunque la obesidad se asocia a complicaciones durante la gestación, el riesgo de obesidad y otras enfermedades en el niño⁽²¹⁻²⁴⁾, la rela-

ción de estos fenómenos con la microbiota no está totalmente esclarecida por el momento⁽²⁵⁻²⁶⁾. El objetivo del presente estudio fue analizar la composición de la microbiota intestinal de embarazadas obesas respecto a embarazadas con normopeso y establecer posibles relaciones entre los cambios en la microbiota, la ganancia de peso y parámetros bioquímicos a lo largo de la gestación.

Metodología: sujetos: un total de 50 embarazadas fueron reclutadas al inicio de la gestación (semana 12) y fueron seguidas hasta el momento del parto; 16 tenían sobrepeso y 34 tenían un peso adecuado para su talla justo antes del embarazo, de acuerdo al IMC. Análisis microbiológico y bioquímico: la composición de la microbiota intestinal fue analizada mediante PCR cuantitativa (qRT-PCR). Además, también se analizaron parámetros bioquímicos como glucosa, colesterol, urea, proteínas totales, amilasa y ferritina entre otros en cada trimestre del embarazo. Análisis estadístico: los datos microbiológicos y bioquímicos se han expresado como mediana e intercuartiles, dado que no seguían una distribución normal. Se ha utilizado el test U de Mann-Whitney, test de la χ^2 y análisis de correlación de Spearman y Pearson. SPSS 15.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.). El nivel de significancia mínimo: $p < 0,05$.

Resultados: se observaron niveles significativamente más altos de Bifidobacterias y Bacteroides en las embarazadas con normo-peso, sin embargo, las embarazadas con sobrepeso mostraron un patrón de la microbiota diferente con un conteo significativamente mayor de *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* y *E. coli*. Además, los niveles de *Enterobacteriaceae*, *E. coli* y Bacteroides fueron significativamente más altos en mujeres con exceso de ganancia ponderal respecto a aquellas con una ganancia de peso normal durante la gestación. Altas concentraciones del grupo de *Bifidobacterium* y *Akkermansia* se correlacionaron de forma significativa con la ganancia normal de peso a lo largo de la gestación. Tanto los niveles de colesterol como los triglicéridos fueron significativamente más altos y el HDL colesterol más bajos a lo largo de la gestación en las embarazadas con sobrepeso respecto a las normo-peso, y se correlacionaron con el peso y el IMC. Los altos niveles de *Staphylococcus* observados en el 2º trimestre del embarazo se correlacionaron positivamente con los altos niveles de colesterol ($r = 0,68$, $p = 0,003$). Las concentraciones de *Enterobacteriaceae* y *E. coli* se correlacionaron con altos niveles de ferritina, con el índice de saturación de transferrina y con bajos niveles de transferrina. Por el contrario, altos niveles de *Bifidobacterium* se relacionaron con bajos niveles de ferritina y con el índice de transferrina, y también se observó una correlación con los niveles altos de transferrina y ácido fólico. Las concentraciones de Bacteroides genus se correlacionaron con altos niveles de HDL colesterol y ácido fólico y con bajos niveles de triglicéridos.

Conclusión: la composición de la microbiota intestinal, el peso materno y la ganancia ponderal durante la gestación están ligados a un cambio obesogénico de la microbiota intestinal. Quedan por dilucidar los efectos de estos cambios sobre el *imprinting* intestinal del recién nacido y la repercusión sobre la salud del niño a largo plazo.

***Este trabajo se ha realizado con los fondos del Proyecto de Excelencia PREOBE P06-CTS-02341 de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía, AGL2008-01440/ALI, del Proyecto Consolider Fun-C-Food CSD2007-00063 del Ministerio de Ciencia e Innovación y AP-124/09 de la Consellería de Sanitat (Valencia).*

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes:

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general / especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y / o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

ORIGINALES

Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño DIN A4. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan, teléfono y e-mail de contacto y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. *Introducción*, especificando los objetivos del trabajo.
2. *Métodos*, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. *Resultados*, exponiéndolos concisamente
4. *Discusión y conclusiones*.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo se incluirán al final las palabras clave,

también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus", que se reproduce todos los años en el número 1 (Enero).

Dibujos o gráficos: se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

Tablas: se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en números arábigos y con sus correspondientes títulos.

Fotografías: serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

Bibliografía: se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguientes normas:

Apellido e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 3 se añadirá tras el 3º "et al"; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo: Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipoproteinaemias. Clin Gent 1973; 3: 450 - 60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

Ejemplo: Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw - Hill Book Inc.; 1972. p. 545 - 616.

Extensión de los trabajos: no será superior a 10 folios. Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos, total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS / TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

CRÍTICA DE LIBROS

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como “libros recibidos”.

OTRAS SECCIONES

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado “métodos” de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética e Investigación del centro en el que se ha realizado.

Los manuscritos se remitirán por correo electrónico a la Srta. Carmen Rodríguez (carmen.rodriguez@ergon.es), o en papel, en este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

Dr. Arturo Muñoz
Revista Española de Pediatría
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28221 Majadahonda, Madrid
e-mail: amvillatv@yahoo.es

Boletín de suscripción

Dirección de envío Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono Población

C.P. Provincia NIF

Suscríbame a:	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Canarias Profesionales	Extranjero
Revista Española de Pediatría (6 números/año)	68,97 €	114,58 €	58,35 €	66,32 €	125,19 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.



- Mediante talón nº que adjunto
- Transferencia a ERGON CREACION, S.A.
BANCO BILBAO VIZCAYA.
cc. 0182/5437/61/0010072818.
Avda. de España, 22. 28220 Majadahonda
- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros Entidad Nº Sucursal D.C.

Calle Población

D.P. Provincia C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

Ruego a Uds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por
Ergon Creación, S.A.

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:

ERGON CREACIÓN, S.A.

C/ Arboleda, 1

28221 MAJADAHONDA (Madrid)

Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37 de de 2009

Responsable de suscripciones

MADRID, de de 2009