



Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario

Editorial	
Sol y fotoprotección	499
M.I. Hidalgo Vicario	
Pubertad normal y sus variantes	507
M.T. Muñoz Calvo, J. Pozo Román	
Pubertad precoz y retraso puberal	523
J. Pozo Román, M.T. Muñoz Calvo	
Talla baja	544
J. Pozo Román	
Obesidad en la infancia y en la adolescencia	567
M.T. Muñoz Calvo, M.I. Hidalgo Vicario	
Síndrome metabólico en la infancia y en la adolescencia	580
M.T. Muñoz Calvo, M. Güemes Hidalgo	
Regreso a las Bases	
Valoración auxológica del crecimiento I	590
J. Pozo Román	
Brújula para Educadores	
La motivación	599
J.A. Marina	
El Rincón del Residente	
Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico	
A. Zarauza Santoveña, B. Fernández Caamaño, Y. Mozo del Castillo	
A hombros de gigantes	
+ Pediatrí@	603
D. Gómez Andrés	
Noticias	609
Cuestionario de acreditación	611
Programa XXV Congreso Nacional de la SEPEAP	615





Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Consejo editorial

Director Fundador

Dr. J. del Pozo Machuca

Directora Ejecutiva

Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Subdirectores Ejecutivos

Dr. J. de la Flor i Brú
Dr. J.C. Silva Rico

Junta directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor

† Dr. F. Prandi Farras

Presidente

Dr. J.L. Bonal Villanova

Vicepresidente

Dr. V. Martínez Suárez

Secretaría

Dra. M.C. Gancedo García

Tesorero

Dr. L. Sánchez Santos

Vocales

Dr. C. Coronel Rodríguez
Dra. M.C. Ferrández Gomariz
Dr. J. García Pérez

Jefe de Redacción

Dr. J. Pozo Román

Secretaría Técnica

C. Rodríguez Fernández

Consultoría Docente

Prof. J. Brines Solares
Sección de Educación Pediátrica de la AEP
Prof. M. Crespo Hernández
Comisión Nacional de Especialidades
Dr. F. Malmierca Sánchez
Expresidente de la SEPEAP
Prof. M. Moya Benavent
Comisión Nacional de Especialidades

Consejo de Redacción

Vocales Regionales. Pediatría Extrahospitalaria

Dr. J.C. García Palomeque
S. Andalucía Occidental y Extremadura

Dr. V. Bolívar Galiano

S. Andalucía Oriental

Dr. J. Sanz Aguares

S. Aragón, La Rioja y Soria

Dr. J.C. Silva Rico

S. Asturias, Cantabria y Castilla-León

Dr. R. Fos Valentín

S. Balear

Dra. A. Cansino Campuzano

S. Canaria, sección Las Palmas

Dr. A. Hernández Hernández

S. Canaria, sección Tenerife

Dr. M. Sampedro Campos

S. Galicia

Dra. R. Dago Elorza

S. Madrid y Castilla La Mancha

Dra. A.M. Rodríguez Fernández

S. Sureste, Murcia

Dra. M.A. Plaza Miranda

S. Valenciana

Asesoría Docente

Prof. J. Álvarez Guisasaola
Valladolid

Prof. J. Ardura Fernández
Valladolid

Prof. J. Argemí Renom
Sabadell

Prof. A. Blanco Quirós
Valladolid

Prof. E. Borrajo Guadarrama
Murcia

Prof. J. Brines Solares
Valencia

Prof. M. Bueno Sánchez
Zaragoza

Prof. J.J. Cardesa García
Badajoz

Prof. E. Casado de Frías
Madrid

Prof. M. Casanova Bellido
Cádiz

Prof. M. Castro Gago
Santiago

Prof. M. Crespo Hernández
Oviedo

Prof. M. Cruz Hernández
Barcelona

Prof. A. Delgado Rubio
Madrid

Prof. E. Doménech Martínez
Tenerife

Prof. G. Galdó Muñoz
Granada

Prof. M. García Fuentes
Santander

Prof. J. González Hachero
Sevilla

Prof. M. Hernández Rodríguez
Madrid

Prof. R. Jiménez González
Barcelona

Prof. S. Málaga Guerrero
Oviedo

Prof. A. Martínez Valverde
Málaga

Prof. J.A. Molina Font
Granada

Prof. L. Morales Fochs
Barcelona

Prof. M. Moya Benavent
Alicante

Prof. A. Nogales Espert
Madrid

Prof. J. Peña Guitián
Santiago

Prof. J. Pérez González
Zaragoza

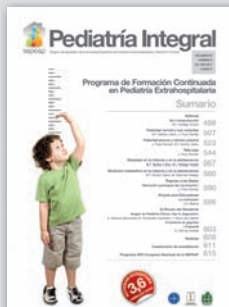
Prof. M. Pombo Arias
Santiago

Prof. J. Quero Jiménez
Madrid

Prof. V. Salazar Alonso-Villalobos
Salamanca

Prof. R. Tojo Sierra
Santiago

Prof. A. Valls Sánchez de Puerta
Sevilla



En portada

La talla de una población está influenciada por factores genéticos asociados a su origen étnico y por factores ambientales, siendo los de mayor influencia los factores socioeconómicos. De ahí que lo ideal sería disponer de estándares desarrollados para la población y etnia del sujeto estudiado.

En el año 2010 se han publicado los "Estudios Españoles de Crecimiento 2010" (EEC2010), disponibles en www.aeped.es.

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

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

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

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

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados. Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Consejo Superior de Investigaciones Científicas
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
CIENTÍFICA. C.I.N.D.O.C.



Créditos reconocidos por el "European Accreditation Council for CME" (EACCME) de la UEMS.



SEAFORMEC
Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada

Actividad acreditada, en base a la encomienda de gestión concedida por los Ministerios de Educación, Cultura y Deporte, y de Sanidad y Consumo al Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos, con **3,6 créditos por número**, equivalentes a 21 horas lectivas.



Visítenos en www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario *on-line* para la obtención de créditos
- El Rincón del residente: Casos e imágenes clínicas

Secretaría de redacción

Ergon. Srta. Carmen Rodríguez
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
www.ergon.es

© Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Edita: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)
Coordinación Editorial: Ergon

I.S.S.N. 1135-4542
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995



Impreso en papel libre de ácido
Printed on acid free paper



Continuing Education Program in Community Pediatrics

Summary

Editorial	
Sun and photoprotection M.I. Hidalgo Vicario	499
Normal puberty and its variants M.T. Muñoz Calvo, J. Pozo Román	507
Precocious puberty and pubertal delay J. Pozo Román, M.T. Muñoz Calvo	523
Short stature J. Pozo Román	544
Obesity in childhood and adolescence M.T. Muñoz Calvo, M.I. Hidalgo Vicario	567
Metabolic syndrome in childhood and adolescence M.T. Muñoz Calvo, M. Güemes Hidalgo	580
Return to the Fundamentals	
Auxological evaluation of growth I J. Pozo Román	590
Compass for Educators	
Motivation J.A. Marina	599
The Resident's Corner	
Images in Clinical Pediatrics. Make your diagnosis A. Zarauza Santoveña, B. Fernández Caamaño, Y. Mozo del Castillo	
On the Shoulders of Giants + Pediatrí@ D. Gómez Andrés	603
	609
News	
Accreditation questionnaire	611
XXV National Congress of the SEPEAP Program	615





M.ª Inés Hidalgo Vicario
Directora Ejecutiva de *Pediatría Integral*

“ La FDA anuncia cambios importantes en los productos de protección solar para proteger del daño inducido por el sol ”

Editorial

SOL Y FOTOPROTECCIÓN

La U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha anunciado, el 17 de junio de 2011, nuevos requisitos para los protectores solares que se venden sin receta médica. De esta forma trata de asegurar que los filtros solares cumplan determinados estándares de calidad para garantizar su seguridad y eficacia. Entre las nuevas medidas están:

- Normas finales que establecen estándares para probar la eficacia de los productos de protección solar y requieren etiquetas que reflejen con exactitud los resultados.
- Propuesta de una norma que limitaría el valor máximo de protección en la etiqueta del protector solar a “SPF 50+”.
- Solicitud de evidencia sobre la seguridad y eficacia de productos de protección solar formulados en ciertos tipos de dosis (por ejemplo, rociadores o sprays).
- Borrador de una guía para fabricantes de protectores solares sobre procedimientos para someter a prueba y rotular sus productos, en vista de estas nuevas medidas.

La energía del sol es imprescindible para la vida. El sol es una fuente natural de radiaciones electromagnéticas, caracterizadas por su intensidad y frecuencia o longitud de onda. Al conjunto de todas ellas se le denomina espectro electromagnético y en él se distinguen desde ondas de radio, microondas, infrarrojos, luz visible, luz ultravioleta (UV), rayos X, rayos gamma... De todo el espectro solar, sólo la luz visible, los infrarrojos y una parte de la radiación UV alcanzan la superficie terrestre, en las siguientes proporciones: 45, 50 y 5%, respectivamente. El resto es detenido por el ozono de la estratosfera.

La radiación UV es la principal responsable de las dermatosis lumínicas. Su energía es inversamente proporcional a su longitud de onda; de manera que, la más corta es la más energética. Según esto, se la clasifica en 3 rangos energéticos: UVC (100-290 nm), UVB (290-320 nm) y UVA (320-400 nm). Los UVC son los más nocivos, afortunadamente son absorbidos por la capa de ozono. La proporción de rayos UVA es de 10-20 veces superior que la UVB. Los efectos biológicos son muy diversos y dependen de su longitud de onda, penetración en la piel y tiempo de exposición, pudiendo aparecer poco después de la exposición solar (eritema, quemadura, fotodermatosis, inmunosupresión) o años más tarde (fotocarcinogénesis y fotoenvejecimiento).

La piel actúa de barrera para las radiaciones. Está constituida por la capa más externa o epidermis, donde están los queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans, nutrida y mantenida por la dermis; finalmente, se encuentra la capa más profunda o hipodermis con grasa. Los UVB llegan a la epidermis, los UVA a la dermis y la radiación visible hasta la hipodermis.

La piel tiene una protección natural contra la luz UV que actúa absorbiendo o desviando la radiación. Entre los primeros, destacan a nivel epidérmico el ácido urocánico, la melanina, el ADN, el ARN y el triptófano; y, a nivel de la dermis, la hemoglobina sanguínea, la bilirrubina tisular y el betacaroteno de la grasa. Los pelos, el manto graso de la piel y los queratinocitos de la capa córnea desvían un 5% de la radiación que incide sobre la piel.

La melanina constituye el factor de protección endógeno más importante de que dispone nuestra piel. Actúa absorbiendo radiación con longitudes de onda entre 350-1.200 nm. La exposición solar estimula su producción y ello se traduce en bronceado. Se distinguen dos tipos de bronceado: uno inmediato y otro retardado.

El *inmediato* se inicia a los 30 minutos de la exposición y es inducido por los UVA. Es transitorio y se atenúa en pocas horas si no hay más exposición. Se produce por fotooxidación de la melanina ya formada y almacenada en los melanocitos, que es transferida a los queratinocitos, actuando de barrera de protección. Su intensidad va a depender de la melanina preexistente. Este bronceado no protege frente al eritema solar.

El bronceado *retardado* se inicia a los 2-3 días de la exposición y dura de días a semanas. Es consecuencia de un proceso de síntesis de nueva melanina. Los UVB son la banda más efectiva para estimular este proceso de melanogénesis o nueva síntesis de melanina, aunque también puede conseguirse con exposiciones intensas de UVA. La cantidad de melanina acumulada es la que da color a la piel. Este bronceado sí confiere protección frente a la quemadura solar; sin embargo, no impide el cáncer cutáneo. La exposición necesaria para broncear la piel es un riesgo más de cáncer de piel, aunque las personas que se broncean bien tienen un riesgo inferior que aquellas que no son capaces de hacerlo.

Todas las personas no tienen la misma capacidad para protegerse de los dañinos efectos de la luz UV. Se distinguen 6 fototipos, desde el *fototipo I*: siempre se quema y nunca se broncea, hasta el *fototipo VI*: raza negra, nunca se quema, siempre está bronceado. El *fototipo III*: a veces se quema y generalmente se broncea; es el más frecuente en nuestro medio.

Entre los efectos perjudiciales del sol están: eritema y quemadura solar que se relaciona con la lesión en el núcleo de las células de la piel producido sobre todo por los UVB y, en menor grado, por UVA. La *inmunosupresión* es consecuencia de la alteración morfológica y funcional de las células de Langerhans epidérmicas y está inducida por los UVB y, en menor medida, los UVA. La *fitodermatitis* o conjunto de enfermedades cutáneas producidas o desencadenadas por la exposición solar, fundamentalmente por los UVA. El *fotosenvejecimiento* cutáneo extrínseco, a diferencia del cronológico, se caracteriza por una piel áspera, seca y apergaminada, sin elasticidad, con arrugas profundas y gruesas, teleangiectasias y alteraciones de la pigmentación. Aparece como consecuencia de exposiciones repetidas y prolongadas al sol, sobre todo radiación UVA. Esta última también se asocia a la aparición precoz de cataratas y otras enfermedades oculares.

Fotocarcinogénesis. La incidencia del cáncer de piel está aumentando de forma importante en todo el mundo. Influyen factores de riesgo exógenos y también endógenos, como el fototipo, inmunosupresión o la predisposición familiar. Se sabe que las exposiciones solares acumuladas a lo largo de la vida, así como las exposiciones solares cortas pero intensas, incrementan el riesgo de cáncer cutáneo, particularmente si

la exposición es suficiente para causar una quemadura solar y, sobre todo, si ocurre en la infancia. En el caso de los cánceres cutáneos no melanocíticos, el riesgo se relaciona más con la exposición total acumulada; mientras que, en el caso de los melanomas, es mayor con las exposiciones intensas e intermitentes típicas del verano. La exposición a los rayos UV, especialmente UVB, induce de manera crónica alteraciones estructurales en el DNA de las células de la piel, provocando mutaciones. Además, la inmunosupresión dificulta el reconocimiento de estas células tumorales.

Muchos son los **beneficios** del sol, la gran mayoría en relación con la producción de vitamina D y su influencia en el metabolismo óseo, equilibrio del colesterol, disminución de la tensión arterial o defensa frente a tipos de cáncer (colon, mama, ovario y próstata). Influye sobre la serotonina y endorfinas y se asocia a un mejor estado de ánimo, interviene en la melatonina y regulación del sueño, en la protección de la esclerosis múltiple, o mejoría de enfermedades cutáneas, como psoriasis, vitiligo o eccemas.

Es preciso llegar a un equilibrio entre los efectos positivos y nocivos del sol y ello obliga a tener una conducta apropiada a la hora de tomar el sol y a la fotoprotección. La infancia y adolescencia se consideran periodos críticos más vulnerables a los tóxicos. Aproximadamente, el 25% de la exposición al sol ocurre antes de los 18 años de edad.

Desde la antigüedad hasta finales del siglo XIX, los cánones de belleza se asociaban a la tez clara; posteriormente, debido a la necesidad de luchar contra el raquitismo, los beneficios descritos para la tuberculosis cutánea, el reuma, la gota... se desencadenó el interés por los baños de sol. Actualmente, vivimos en la sociedad de culto al sol, identificando el bronceado como signo de belleza, salud y elevado poder adquisitivo. Además de evitar la exposición o el uso de ropa protectora, los filtros solares constituyen la alternativa más usada para protegerse del sol. Son sustancias que se aplican sobre la piel y actúan desviando o reflejando la radiación, absorbiéndola y reparando la piel. Se clasifican en: físicos, químicos y biológicos.

El factor de protección solar (FPS) es el índice que mide su capacidad protectora frente a la radiación UVB. Establece el tiempo que la piel puede estar bajo el sol sin que aparezca eritema o quemadura. Nos orienta a la duración de la exposición en relación con una piel determinada, no con su poder de barrera frente a la radiación solar. El valor de protección frente a la quemadura no aumenta de manera proporcional con el FPS. Con un FPS de 20 alcanzamos cifras de bloqueo del 93% aproximadamente, que se incrementa muy lentamente hasta el FPS 50 con el que se consigue hasta el 98%. A partir de aquí los aumentos son mínimos y hoy en día se etiquetan como FPS +50 para indicar cualquier valor superior y evitar "una carrera" con fines comerciales sin significado clínico real.

Existen por lo menos 4 sistemas de medición del FPS: americano (FDA), australiano (SAA), europeo (COLIPA) y

alemán (DIN). Son distintos métodos y también diferentes índices, de forma que no existen tablas o factores de equivalencia que permitan compararlos.

Hay factores geográficos y ambientales que modifican la intensidad de la radiación UV y, por tanto, modifican el FPS de un filtro, como son: hora solar, altitud, latitud (la radiación es mayor al acercarse al ecuador), ángulo de incidencia de los rayos, estado atmosférico (nubes, polución), superficies reflectantes (nieve, agua, arena, hierba) o la forma de aplicación. Hay estudios que muestran que las cantidades aplicadas de un filtro en la práctica real son mucho menores de las usadas en los laboratorios para testar el FPS de un filtro (2 mg/cm²).

Según la FDA, las normas que había dado hasta ahora sobre protectores solares (en 1999 y 2007) estaban dirigidas a evitar las quemaduras, causadas principalmente por los rayos UVB, sin tener en cuenta los UVA, que contribuyen al cáncer de piel y al envejecimiento cutáneo. Tras revisar los últimos avances científicos, ha determinado que hay suficientes datos para establecer un test de “amplio espectro” que determine la protección de dichos productos. Superar dicho test supone que el producto ofrece buena protección contra los UVA y que es proporcional a su protección UVB. A estos productos se les permitirá etiquetarlos como de amplio espectro. La normativa final entrará en vigor en el verano de 2012, pero los consumidores pueden comenzar ya a ver cambios en las etiquetas de los productos. Los principales requisitos de la nueva normativa FDA son:

- Designación de amplio espectro para los filtros solares que pasan el test de amplio espectro de la FDA (protección de UVA y UVB). Deben indicar también la magnitud de la protección. Productos de amplio espectro con FPS superiores a 15 proporcionan una buena protección.
- Sólo los protectores solares de amplio espectro con un FPS de 15 o superior pueden pretender reducir el riesgo de cáncer de piel y envejecimiento prematuro, cuando se utilizan según las indicaciones y con otras medidas de protección solar. Un FPS entre 2 y 14 sólo ayuda a prevenir las quemaduras solares y deberá constar una advertencia sobre el riesgo que conlleva en la etiqueta.
- Etiquetado “A prueba de agua” (*waterproof*), “de sudor” (*sweatproof*) o “bloqueador solar” (*sunblocks*). Los fabricantes no pueden etiquetarlos así porque estas afirmaciones exageran su eficacia. Tampoco pueden ofrecer protección contra el sol por más de 2 horas sin una nueva aplicación o proporcionar protección inmediata tras la aplicación sin presentar datos que así lo apoyen y haber obtenido la aprobación de la FDA.

- Resistencia al agua. Debe indicarse en la etiqueta frontal del envase si el filtro solar sigue siendo efectivo durante 40 u 80 minutos tras nadar o sudar, basado en pruebas estándar. También, deben incluir instrucciones para los consumidores sobre cómo utilizarlos.
- Datos del producto. Todos los filtros solares deben incluirlos con información en el frontal o en la cubierta/lateral del envase. Se limita el máximo valor de FPS a “50 +”; ya que, no hay datos de precisión y reproductibilidad.

Se puede obtener más información en: www.fda.gov/sunscreen.

El pediatra juega un papel importante en la prevención del cáncer de piel, educando a los pacientes y a sus padres en los exámenes periódicos de salud de forma precoz. Especialmente importante en los niños con mayor riesgo, aquellos con piel clara, nevus, pecas o con antecedentes familiares de melanoma. Se informará sobre los hábitos de protección con pautas adecuadas de evitación. No hay recomendaciones de la Task Force Americana sobre el cribado de cáncer de piel en niños, ya que el melanoma se presenta más en adolescentes y adultos jóvenes, pero se debe incluir el análisis de los lunares y sus posibles cambios dentro del examen físico. Al llegar a la pubertad, es preciso incluir información sobre el peligro del bronceado artificial. Los pediatras también deben influir a nivel comunitario, en centros de enseñanza y a nivel legislativo.

Bibliografía

1. Questions and Answers: FDA announces new requirements for over-the-counter (OTC) sunscreen products marketed in the U.S. 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingOver-the-CounterMedicines/ucm258468.htm>. Fecha de consulta: 29 de agosto 2011.
2. American Academy of Pediatrics. Council on Environmental Health; Section on Dermatology. Policy Statement. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics*. 2011; 127(3): e791-817. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/127/3/588.full.html>.
3. American Cancer Society. Skin Cancer Facts. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2008. Disponible en: <http://www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/SunandUVExposure/skin-cancer-facts>. Fecha de consulta: 29 de agosto 2011.
4. World Health Organization. INTERSUN Programme. Disponible en: <http://www.who.int/uv/intersunprogramme/en/>. Fecha de consulta: 29 de agosto 2011.
5. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer. Systematic Evidence Review to Update the 2003 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. AHRQ Publication No. 11-05152-EF-1. February 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53508/pdf/TOC.pdf>. Fecha de consulta: 29 de agosto 2011.

Pubertad normal y sus variantes

M.T. Muñoz Calvo, J. Pozo Román

Médicos Adjuntos del Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Profesores Asociados del Departamento de Pediatría de la UAM. CIBER Fisiopatología y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid



Resumen

La pubertad es el periodo de transición entre la infancia y la edad adulta, donde tienen lugar importantes cambios físicos, funcionales, psicológicos y relacionales. La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función del componente genético y ambiental. Se producen cambios en los ejes hipotálamo-hipófiso-gonadal y de la hormona de crecimiento, así como en los factores de crecimiento semejantes a la insulina, la leptina y los andrógenos. También, se producen cambios en la composición corporal y en la mineralización ósea. Se describen las variantes normales de pubertad, y se revisan los aspectos etiológicos y clínicos, los criterios diagnósticos y el tratamiento a realizar.

Abstract

Puberty is the transition period between childhood and adult age. There are important physical, functional, psychological and related changes during puberty. The chronology of puberty is extremely variable based on the genetic and environmental component. Changes occur in the hypothalamic-pituitary-gonadal axes and growth hormone, as well as in the growth factors similar to insulin, leptin and androgens. Changes also occur in the body composition and bone mineralization. The normal variants of puberty are described and the etiological and clinical aspects, diagnostic criteria and treatment to be performed are reviewed.

Palabras clave: Pubertad; Adrenarquia; Telarquia; Ginecomastia.

Key words: Puberty; Adrenarche; Telarche; Gynecomastia.

Pediatr Integral 2011; XV(6): 507-518

Pubertad normal

Concepto

Es el periodo de transición entre la infancia y la edad adulta, donde tienen lugar importantes cambios físicos, funcionales, psicológicos y relacionales. Se caracteriza por la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la finalización del crecimiento somático, la adquisición de la capacidad reproductora y el logro de la talla final.

Cambios endocrinológicos durante la pubertad

Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

El inicio de la pubertad depende de una serie de cambios madurativos, que se manifiestan de una manera ordenada y progresiva. Se encuentran involucrados el hipotálamo [produciendo el factor liberador de gonadotropinas (GnRH)], las hormonas hipotalámicas liberadoras de GH (GHRH) y de somatostatina. Asimismo,

el lóbulo anterior de la hipófisis libera la hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), y la hormona de crecimiento (GH). Las gónadas producen gametos maduros (espermatozoides y ovocitos), y esteroides sexuales (andrógenos, progestágenos, estrógenos e inhibinas). Finalmente, los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs) van a contribuir al estirón de la pubertad junto con la secreción de esteroides sexuales⁽¹⁾ (Fig. 1).

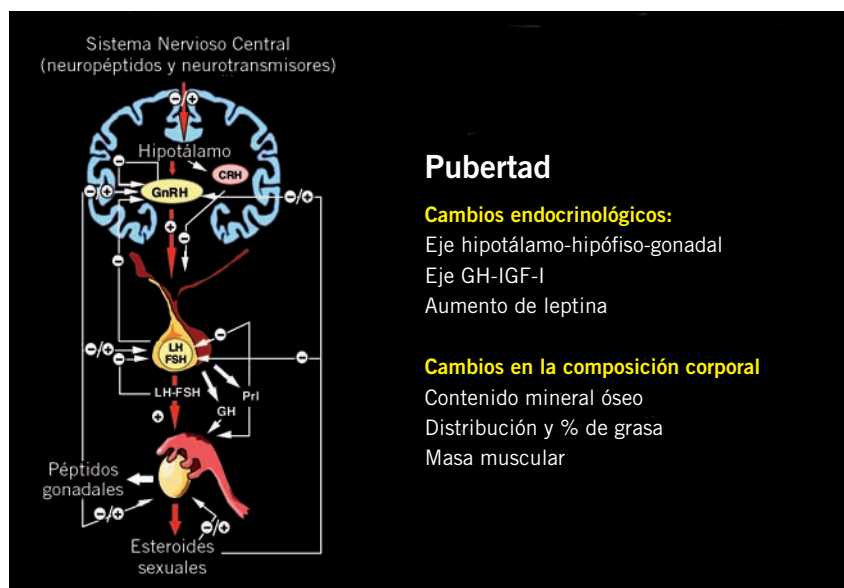


Figura 1. Cambios endocrino-metabólicos en la pubertad

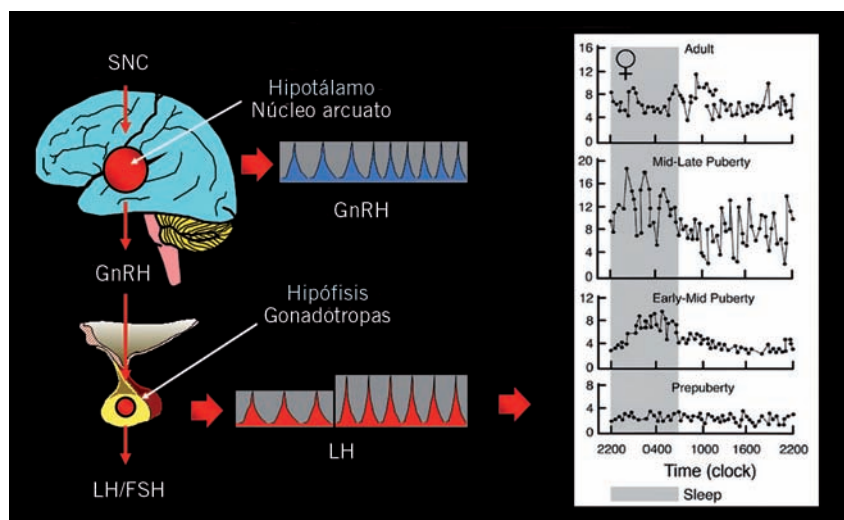


Figura 2. Marcadores del inicio de la pubertad

Tras el nacimiento, los niveles circulantes de FSH y LH se incrementan debido a una disminución de los niveles de esteroides sexuales que el recién nacido estaba recibiendo de la madre. A la edad de uno a dos años, los niveles de FSH y LH disminuyen, y quedan prácticamente suprimidos (“prepuberales”) hasta el comienzo de la pubertad, que vuelven a elevarse.

En los estadios iniciales de la pubertad, el incremento en la producción de LH se produce durante el sueño; a continuación, este patrón se extiende a la FSH y, en los estadios más avanzados de la pubertad, este incremento se produce

tanto de noche como de día de ambas gonadotropinas (Fig. 2).

El desarrollo puberal quedaría regulado por un mecanismo complejo de genes interrelacionados que actúan a distintos niveles⁽²⁾: 1) incremento de estímulos excitatorios de las neuronas secretoras de GnRH (vía glutamato, kisspeptina, neurokinina, disminución de los estímulos inhibitorios, disminución del estímulo de neuronas gabaérgicas y de neuronas productoras de sustancias opiáceas); 2) las células de la glía contribuyen a la activación de la secreción de GnRH a través de la liberación de factores de crecimiento

to que actúan sobre receptores de las neuronas GnRH (factor de crecimiento transformador tipo β [TGF β], factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 IGF-I); y 3) los efectos inhibitorios más importantes se efectúan por el ácido gamma aminobutírico (GABA) y las neuronas opiáceas⁽³⁾.

El aumento de la liberación de FSH y LH conlleva la estimulación de las gónadas, provocando la maduración de las células germinales y la formación de esteroides sexuales. La FSH aumenta los receptores para la LH en las células de Sertoli y la testosterona producida por estas células incrementa la acción de la FSH sobre la espermatogénesis. La FSH en el varón, al inicio de la pubertad, incrementa el volumen testicular y eleva la testosterona plasmática, que va a ser responsable del estirón puberal, del aumento de masa muscular, del desarrollo de los genitales externos e internos, de la aparición de vello sexual y pelo facial. Actuando de forma sinérgica con la FSH, regula el crecimiento y la maduración de los túbulos seminíferos⁽¹⁾.

La FSH en la mujer mantiene la función de las células de la granulosa y la maduración del folículo ovárico, al tiempo que estimula la secreción de estradiol. Este es responsable del desarrollo de las mamas, de los cambios sobre los genitales externos e internos, de la distribución de la grasa corporal, del cierre del cartílago de crecimiento y, en combinación con la FSH y LH, intervienen en la maduración de los folículos primordiales.

Hormona de crecimiento (GH) e IGF-I

Los niveles plasmáticos de GH aumentan durante la pubertad en ambos sexos. El incremento se debe, al menos en parte, a la acción estimuladora de los esteroides gonadales, que aumentan durante el proceso puberal.

La secreción de GH aumenta a expensas de la amplitud de los episodios de secreción pero no de la frecuencia.

Este incremento se produce en las niñas durante la fase temprana de la pubertad y ligeramente más tarde en los varones, como corresponde al tiempo diferente del estirón puberal en ambos sexos. Los individuos con deficiencia de

GH experimentan un retraso en la pubertad, lo que sugiere que una secreción normal de esta hormona es importante para el inicio de la pubertad a una edad normal⁽⁴⁾.

Los niveles plasmáticos de IGF-I aumentan durante la pubertad y se correlacionan estrechamente con los niveles plasmáticos de esteroides sexuales, pudiendo ser debido, bien al efecto directo de los esteroides sexuales sobre la producción de IGF-I, o bien a un efecto indirecto mediado por el incremento en la secreción de GH. Las concentraciones séricas de IGF-I se correlacionan con la velocidad de crecimiento (VC) durante las fases iniciales del estirón puberal, pero en la pubertad tardía, cuando la VC disminuye, los niveles de IGF-I permanecen elevados y no se correlacionan con la VC⁽⁴⁾.

Leptina

Es ampliamente conocido que el estado nutricional y las fuentes de energía disponibles pueden tener un intenso impacto en el comienzo de la pubertad y la función reproductora. La información sobre la energía disponible es dirigida al hipotálamo por la leptina, que desempeña una función permisiva en la regulación del comienzo de la pubertad. La leptina es un péptido con un peso molecular de 16 kDa liberado de los adipocitos. Actúa en el hipotálamo induciendo saciedad, y también a nivel central induciendo la actividad simpática y el gasto energético.

Asimismo, la leptina induce la secreción de GnRH y gonadotropinas a través de un mecanismo directo o indirecto, que abarca la participación de neuronas que controlan la actividad secretoria de las neuronas productoras de GnRH.

Las concentraciones de leptina se correlacionan muy positivamente con el índice de masa corporal (IMC) y, consiguientemente, transmiten información sobre la energía almacenada disponible al cerebro y a otros órganos. Las concentraciones de leptina se incrementan en las mujeres durante la pubertad, pero disminuyen en los varones después de iniciarse la pubertad en el estadio 2 de maduración gonadal. Estas diferencias podrían reflejar cambios en la composición corporal que ocurren durante la pubertad⁽⁵⁾.

Andrógenos

En el desarrollo normal, las glándulas suprarrenales maduran y secretan andrógenos, este fenómeno se conoce como adrenarquía, y ocurre varios años antes del comienzo de la maduración gonadal. Los andrógenos liberados por las glándulas suprarrenales estimulan el desarrollo de algunos caracteres sexuales secundarios y, una vez convertidos en estrógenos en la periferia, estimulan el crecimiento de la glándula mamaria. En ambos sexos, los andrógenos estimulan el crecimiento del vello corporal y pubiano, aceleración de la edad ósea y modificación de la conducta.

Cambios en la composición corporal

Los cambios más importantes en la composición corporal, incluyendo alteraciones en las proporciones relativas de agua, músculo, hueso y grasa corporal, acontecen durante la pubertad. Bajo la influencia de los esteroides gonadales y la GH, se produce un incremento en el contenido mineral óseo y en la masa muscular, y el depósito de grasa alcanza el momento de máxima expresión en su dimorfismo sexual.

Durante la pubertad, se producen cambios importantes en la distribución regional de la grasa corporal. Ésta se incrementa rápidamente durante los primeros años de vida, para declinar en los siguientes cinco años. En términos generales, desde los 5 a los 10 años de edad, los varones tienen de 1 a 3 kg más de masa grasa que las niñas, pero ambos ganan masa grasa en proporciones similares. Los cambios en la distribución de la grasa corporal generan el característico patrón androide y ginoide de distribución de grasa del adolescente y del adulto.

En las niñas, la masa grasa es aproximadamente tres veces mayor en el estadio V de Tanner que en estadio I.

En el varón, se produce un pico de desaceleración de la masa grasa por debajo de los niveles basales en el momento en que se produce el pico máximo de velocidad de crecimiento y, posteriormente, se genera un incremento lento y menor que en las mujeres⁽⁶⁾.

El pico de masa muscular en las mujeres coincide con la menarquía y, posteriormente, se produce un descenso. En

los varones, la masa muscular continúa incrementándose durante el desarrollo puberal, alcanzando una mayor masa magra corporal que las niñas.

Probablemente, los cambios en la composición corporal que acontecen durante la pubertad sean mediados por la GH, los factores de crecimiento semejantes a la insulina y los esteroides sexuales.

Cambios en la mineralización ósea

La obtención de un depósito óptimo de contenido mineral óseo del esqueleto durante la infancia, la adolescencia y la vida adulta, va a depender de la interacción de factores nutricionales, hormonales y de los diferentes estilos de vida.

La masa ósea de un sujeto se incrementa con la edad, el peso y la talla. Durante los tres primeros años de vida, se adquiere aproximadamente el 35% del contenido mineral óseo. Desde los cuatro años al inicio de la pubertad un 20% y, durante la adolescencia, se adquiere aproximadamente el 45% del contenido mineral óseo.

Los niños tienen un marcado retraso relacionado con la edad en la mineralización esquelética en comparación con las niñas. Los niños continúan adquiriendo cantidades considerables de masa ósea entre los 15 y los 18 años de edad y, por consiguiente, el incremento de la masa ósea continúa progresando después del estirón puberal. Los niños con retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad acumulan masa ósea más lentamente, y podrían ser osteopénicos en la vida adulta⁽⁷⁾.

Los factores nutricionales son importantes en el proceso de mineralización, regulando el crecimiento y la mineralización del tejido óseo y aportando los nutrientes energéticos necesarios para la realización de este proceso. En la regulación del proceso de mineralización de la matriz ósea, diferentes hormonas desempeñan un papel importante, como es el caso de: algunos metabolitos de la vitamina D, la paratohormona (PTH) y la calcitonina, que, además, regulan el metabolismo fosfocálcico. Otras hormonas sistémicas, como la GH, factores de crecimiento, como el IGF-I, insulina, hormonas tiroideas, andrógenos, estrógenos y glu-

cocorticoides, también se encuentran implicados. Estudios recientes sugieren que los estrógenos, bien directamente o bien a través de la aromatización de la testosterona, son responsables del efecto permisivo sobre la ganancia ósea.

Cambios fisiológicos durante la pubertad

La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función del componente genético (racial y familiar) y ambiental (nutricional-afectivo-enfermedades crónicas). La secuencia en los cambios somáticos propios de la pubertad es progresiva. Las niñas inician y completan cada estadio de la pubertad antes que los niños, existiendo una variación interindividual entre el comienzo y el ritmo de la pubertad, incluso entre niños del mismo sexo⁽⁸⁾.

Se valoran tres aspectos de la pubertad: el desarrollo genital en el varón, el desarrollo mamario en la mujer y, en ambos, el desarrollo del vello pubiano. El crecimiento puberal pasa por tres etapas, la primera es el tiempo de la mínima velocidad de crecimiento peripuberal, un fenómeno que se conoce como “**depresión prepuberal del ritmo de crecimiento**”, y que es especialmente marcado y prolongado en los pacientes con retraso puberal. La segunda etapa corresponde al **estirón puberal**, donde se produce una gran aceleración del ritmo de crecimiento, y es debido a la acción sinérgica de la hormona de crecimiento y de los esteroideos sexuales. En la tercera etapa, se produce la deceleración progresiva del ritmo de crecimiento, que conduce al cierre de los cartílagos de crecimiento y a la finalización del mismo.

Pubertad en la mujer

El crecimiento mamario o telarquia, uni o bilateral, es la primera manifestación de pubertad en las niñas y acontece aproximadamente a una edad ósea de 11 años.

Se distinguen cinco estadios del desarrollo de las mamas⁽⁹⁾, que están esquematizados en la figura 3:

- S1: corresponde al estadio infantil, no existiendo ningún grado de desarrollo mamario.
- S2: se inicia la telarquia, existiendo el botón mamario, palpándose un

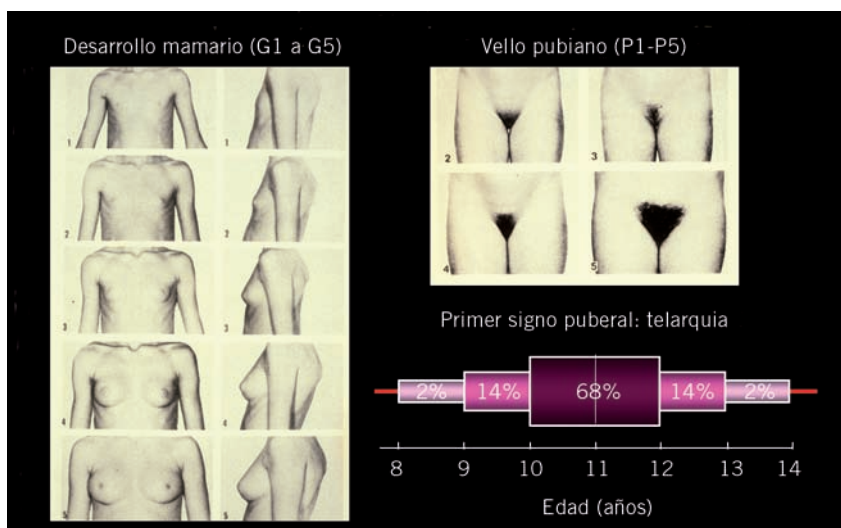


Figura 3. Secuencia de eventos puberales en la mujer (estadios de Tanner)

pequeño nódulo. La areola aumenta discretamente de diámetro.

- S3: la mama y el pezón crecen más, mostrando un contorno redondeado en el perfil lateral.
- S4: la areola y el pezón han crecido más, formándose una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula.
- S5: corresponde al estadio de la mama adulta.

Se han descrito 5 estadios de desarrollo del vello pubiano (Fig. 3):

- P1: sin vello pubiano.
- P2: comienza a aparecer vello ligeramente rizado o no, algo pigmentado y disperso, situado en labios mayores.
- P3: el vello pubiano se extiende sobre la sínfisis pubiana y es más rizado, oscuro y fuerte.
- P4: el vello pubiano es similar al de la mujer adulta, ocupando una superficie menor que en ésta.
- P5: el vello pubiano presenta una morfología de triángulo invertido, que puede extenderse a la cara interna de los muslos.

El estirón puberal se inicia en el estadio II de Tanner, coincidiendo con la aparición del botón mamario y alcanzando el pico máximo de velocidad de crecimiento (VC) en el estadio III (VC de 9 ± 2 cm). Durante los tres años de máximo crecimiento en la adolescencia, se produce un incremento de la talla de aproximadamente 20 cm.

El útero comienza a aumentar lenta y progresivamente de tamaño a partir de los 9 años, especialmente el cuerpo, hasta alcanzar una longitud de 6-8 cm. Posteriormente, se desarrolla el endometrio con la visualización de una línea de ecodensidad más alta en el centro del útero, denominada línea endometrial. En los ovarios, a partir de los 9 años se produce aumento del estroma y se van desarrollando progresivamente los folículos, que no suelen superar los 5-7 mm. El volumen ovárico permanece relativamente estable durante la infancia y por ello se puede afirmar que un tamaño inferior a 1 ml se considera prepuberal. En la pubertad, existe un crecimiento importante de éste y continúa incluso hasta después de la menarquia. Existe una relación entre el tamaño ovárico y el estadio puberal; para el estadio I, el volumen ovárico es de $0,7 \pm 0,4$ ml, para el estadio II, de $1,6 \pm 0,9$ ml, para el estadio III, de $3,5 \pm 1,8$ ml y para los estadios IV-V, de $7,4 \pm 4,8$ ml.

La menarquia se produce aproximadamente dos años después del inicio puberal, y cuando el estirón puberal está prácticamente finalizado, coincidiendo con el estadio IV de Tanner, aunque el 25% de las niñas pueden tener la menarquia en el estadio III. En nuestro país, la menarquia acontece aproximadamente a los $12,5 \pm 0,8$ años. Los ciclos menstruales tienden a ser anovulatorios en más de la mitad de los casos hasta dos años después de la menarquia. El creci-

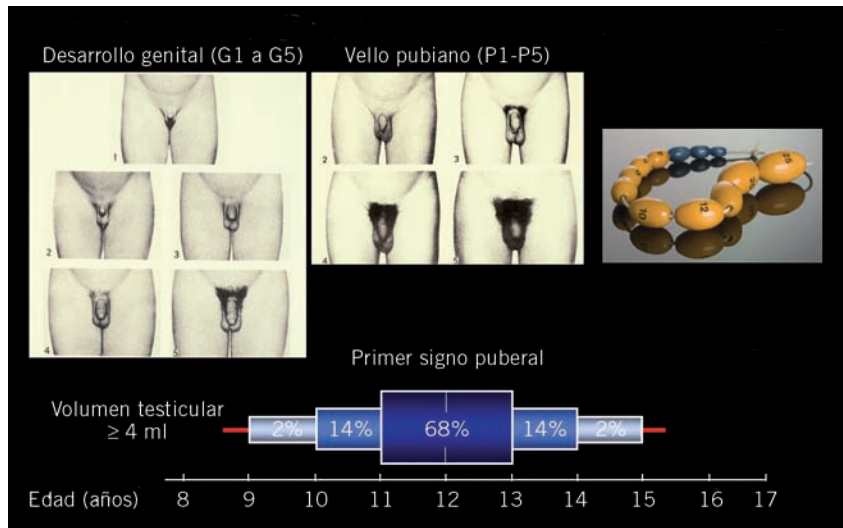


Figura 4. Secuencia de eventos puberales en el varón (estadios de Tanner)

miento posmenarquia es muy variable, entre 4 y 11 cm, con una media de 7 cm. El crecimiento cesa a una edad media de 17,3 años.

Pubertad en el varón

La primera manifestación de desarrollo puberal es el aumento del tamaño testicular y de la bolsa escrotal, que se enrojece y adquiere mayor rugosidad, y acontece a una edad ósea de 13 años. El vello pubiano puede aparecer simultáneamente pero, en general, suele hacerlo más tardíamente, unos seis meses después. El volumen testicular se medirá con el orquidómetro de Prader. Los volúmenes de 1 a 3 ml son característicos del estadio prepuberal; un volumen de 4 ml señala inicio de pubertad, y volúmenes de 10-12 ml son característicos de la pubertad media. La mayoría de los adultos alcanzan los 15, 20 ó 25 ml de volumen testicular, si bien algunos individuos no sobrepasan los 12 ml.

Se distinguen cinco estadios del desarrollo de genitales externos⁽⁹⁾, que están esquematizados en la figura 4:

- **G1:** corresponde al estadio infantil. El volumen testicular es inferior a 4 ml. Sin vello pubiano.
- **G2:** el volumen testicular es igual o superior a 4 ml.
- **G3:** el pene aumenta de tamaño, afectando más a su longitud. El volumen testicular oscila entre 6 y 12 ml.

- **G4:** el pene aumenta en longitud y circunferencia, el glande se encuentra desarrollado. El volumen testicular se sitúa entre 12-15 ml.
- **G5:** el volumen testicular es superior a 15 ml.

Respecto al **vello pubiano**, existen cinco estadios (Fig. 4):

- **P1:** sin vello pubiano.
- **P2:** el escroto se hace más rugoso, aumenta de tamaño y adquiere un color más oscuro. Aparición de algún vello largo y pigmentado en la base del pene y del escroto.
- **P3:** el vello pubiano es más oscuro y rizado, ocupando el área que corresponde a la sínfisis del pubis.
- **P4:** el vello pubiano tiene las características del adulto.
- **P5:** el vello pubiano ocupa toda el área pubiana y se extiende por la cara interna de los muslos y la línea alba.

El vello facial aparece de forma tardía sobre las comisuras del labio superior, y alcanza la distribución adulta cuando se ha completado el desarrollo de los genitales externos.

El estirón puberal se inicia en estadio III de Tanner, coincidiendo con el crecimiento longitudinal del pene, alcanzándose el pico máximo de VC durante el estadio III (VC 10,5 ± 2 cm). Durante los tres años de máximo crecimiento en la adolescencia, se produce un incremento medio de la talla de 25 cm, y el crecimiento cesa a una edad media de 21,2 años.

Variantes normales de la pubertad

Adrenarquia prematura

Se caracteriza por la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el niño, debido al incremento de la producción de andrógenos suprarrenales. La aparición de vello pubiano puede ser un hecho aislado o puede ir acompañado de vello axilar, piel grasa, acné leve y aumento del olor corporal. Es más frecuente en niñas que en niños, siendo infrecuente por debajo de los 5 años de edad. La mayoría de las veces es una situación benigna y autolimitada, seguida de una pubertad normal.

El origen parece deberse a una maduración precoz de la zona reticular de la glándula suprarrenal, que origina una mayor producción de andrógenos suprarrenales, con un aumento de la actividad 17,20 liasa del citocromo P-450c17. Estos cambios producen un aumento de la DHEA y, fundamentalmente, de la forma sulfato (DHEAS), lo que se conoce como adrenarquia y cuya expresión clínica es la pubarquia⁽¹⁰⁾.

Los andrógenos suprarrenales, particularmente la DHEA, la DHEA-S, la delta-4 androstendiona y la testosterona, se encuentran moderadamente elevados para la edad cronológica; pero, en la mayoría de los casos, sus niveles son adecuados para el estadio de desarrollo del vello pubiano. En algunas ocasiones, la pubarquia se asocia a niveles normales de andrógenos suprarrenales, este hecho podría ser debido a un aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción androgénica.

La clínica se caracteriza por la existencia de vello pubiano de tipo sexual, localizado en la cara interna de los labios en las mujeres y en el escroto en los varones, pudiendo invadir ligeramente el pubis. Puede acompañarse de vello axilar, acné y aumento del olor corporal. Puede observarse una aceleración del ritmo de crecimiento, así como un incremento ligero de la maduración ósea, sin efectos negativos sobre el inicio de la pubertad ni sobre la talla final⁽¹¹⁾.

Sin embargo, el seguimiento pospuberal de estos pacientes demuestra una incidencia elevada de síndrome de ovario poliquístico (SOP), especialmen-

te las que tuvieron un peso bajo al nacer para la edad gestacional, y que suele ser detectable después de un intervalo libre de tres o más años postmenarquia. Se acompaña en la mayoría de los casos de hiperinsulinismo en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa y de un perfil lipídico aterogénico. Por tanto, es necesario un seguimiento de estas pacientes desde el periodo prepuberal hasta la adolescencia para detectar y tratar posibles manifestaciones hiperandrogénicas. Tanto la pubarquia prematura como el SOP son factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico⁽¹²⁾.

Los signos de virilización, como hipertrofia de clitoris o exagerada aceleración de la maduración ósea, deben hacer pensar en un aumento patológico de andrógenos.

En la evaluación del paciente, debe constar la historia clínica detallada, examen físico y valoración del crecimiento y de la edad ósea. Si la edad ósea es adecuada a la edad cronológica, los niveles de DHEAS son adecuados para el estadio de vello pubiano y la predicción de talla adulta se corresponde con la talla genética, lo más probable es una adrenarquia prematura. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con una pubertad precoz central, un tumor virilizante suprarrenal o gonadal, o bien la exposición a tratamiento con corticoides tópicos o gonadotropinas exógenas (Algoritmo 1).

En un porcentaje variable de pacientes, la pubarquia prematura puede ser la primera manifestación clínica de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC-NC). Es una deficiencia enzimática parcial, con actividad 21 OH suficiente para la síntesis de mineralcorticoides y cortisol, que se acompañan de una superproducción de andrógenos de aparición tardía⁽¹³⁾. Clínicamente, se caracteriza por un cuadro de hiperandrogenismo; habitualmente, aparece en la segunda infancia o en edades peri o postpuberales, que cursa con pubarquia prematura, aceleración de la edad ósea, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, alopecia en región temporal e infertilidad. Algunos individuos, tanto varones como mujeres, pueden no manifestar síntomas de la enfermedad, aunque en ellos se demuestren alteraciones bioquímicas comparables a los

que tienen síntomas, esta situación se denomina HSC-NC forma críptica.

El diagnóstico de la HSC-NC se realiza mediante la prueba de estimulación con ACTH, que sólo se realizará en aquellos pacientes que presentan una edad ósea avanzada o signos clínicos de adrenarquia prematura atípica o niveles basales de andrógenos suprarrenales elevados, o cualquier combinación de los tres criterios. En niños prepuberales, cifras basales de 17OH progesterona superiores a 1 ng/ml y en pacientes pospuberales niveles basales superiores a 2 ng/ml en fase folicular indicarían la necesidad de realizar un test de estimulación con ACTH. Los niveles plasmáticos basales de androstendiona, DHEAS y testosterona suelen ser normales o discretamente elevados, y no son útiles para el diagnóstico⁽¹⁴⁾.

La confirmación genética molecular del déficit de la 21-OH se realizará mediante el estudio del gen CYP21A2 (antes denominado CYP21B). Mutaciones en este gen, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), son las responsables del déficit enzimático. Las mutaciones más frecuentes asociadas a la forma no clásica son Val281Leu (exón 7), Pro30Leu (exón 1) y Pro453Ser (exón 10). Existen también portadores de mutaciones severas⁽¹⁵⁾.

La pubarquia prematura es una variante de la normalidad y, por lo tanto, no precisa tratamiento. Se deben realizar controles periódicos cada 6 meses hasta el final de la pubertad; ya que, un porcentaje de estas niñas pueden presentar posteriormente un hiperandrogenismo ovárico funcional, un hiperinsulinismo prepuberal y una obesidad en la adolescencia.

En la HSC-NC, la síntesis de cortisol y aldosterona, así como la respuesta al estrés son normales; por tanto, el tratamiento con esteroides no es esencial, ya que estos pacientes no presentan insuficiencia suprarrenal. Si existen signos clínicos de hiperandrogenismo, el tratamiento se realizará con glucocorticoides. Hasta la finalización del crecimiento, se utilizará hidrocortisona entre 8-10 mg/m²sc/día. Posteriormente, se puede administrar prednisona 5-7,5 mg en dos dosis o dexametona 0,25-0,25 mg en una única dosis nocturna, obteniendo mejoría del acné y del hirsutir-

mo, regularizar los ciclos menstruales y normalizar las concentraciones de andrógenos.

Telarquia prematura

Es la aparición de desarrollo mamario en niñas antes de los 8 años de edad, sin ir acompañado de otros signos de maduración sexual. En la mayoría de los casos, el tamaño mamario es fluctuante. Puede estar presente desde el nacimiento, pero la mayoría suele aparecer entre los 3 y 12 meses de edad, presentando una velocidad de crecimiento y una edad ósea normal. La incidencia de telarquia prematura es de aproximadamente 20/100.000 pacientes/año, apareciendo en el 60% de los casos antes de los 2 años de edad.

El mecanismo involucrado en el desarrollo de la telarquia prematura es desconocido. Podría ser debido a la presencia de activación parcial del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico con excesiva producción de FSH, que induciría en las niñas el desarrollo de uno o varios quistes foliculares en cada ovario, durante el primer año de vida. Se han propuesto además: aumento de la sensibilidad de la mama a los estrógenos, secreción transitoria de estradiol por quistes foliculares ováricos, y presencia de contaminantes naturales y químicos con actividad estrogénica en el ambiente y en las cadenas de alimentación⁽¹⁶⁾.

La clínica se caracteriza por la presencia de telarquia uni o bilateral, benigna, fluctuante y, autolimitada (Fig. 5). Sin alteraciones ni en el ritmo de crecimiento, ni en la maduración ósea.

La telarquia exagerada es una telarquia prematura con mamas bien desarrolladas junto con una edad ósea acelerada e incremento en el ritmo de crecimiento, aunque sin progresión a pubertad completa. Existe una respuesta mayor de FSH tras estímulo con GnRH, y dichos niveles podrían estimular en el ovario el aumento de la secreción de estradiol. Algunos casos podrían ser debidos a mutaciones activadoras en el gen GNAS⁽¹⁷⁾.

Se debe realizar una historia clínica detallada, recogiendo principalmente la edad de aparición de la telarquia y la posible exposición de la niña a la acción de los estrógenos externos, y valorar la



Figura 5. Telarquia prematura aislada en una niña de 9 meses

edad ósea. El test de estimulación con GnRH demuestra una respuesta predominante de FSH sobre LH en los casos de telarquia prematura; por el contrario, en la pubertad precoz central, los valores de LH predominan sobre los de FSH. En caso dudoso, es necesario un seguimiento clínico, y repetir el test de GnRH para realizar el diagnóstico correcto. Utilizando técnicas convencionales, los niveles de estradiol suelen ser normales, aunque en la utilización de técnicas ultrasensibles se observan valores superiores en las niñas prepúberes con telarquia prematura, que no llegan a alcanzar los rangos puberales. La ecografía ovárica nos ayuda en el diagnóstico diferencial de telarquia prematura y pubertad precoz inicial, destacando el aumento de volumen del útero y de los ovarios en los casos de pubertad precoz central. En la telarquia prematura, se puede observar una mayor incidencia de microquistes ováricos. La ecografía, además, nos permite descartar la posibilidad de un quiste ovárico productor de estrógenos (Algoritmo 2).

Se debe tranquilizar a los padres sobre la benignidad y autolimitación del cuadro clínico, compatible con un futuro desarrollo puberal normal. Se deben realizar controles clínicos periódicos hasta el inicio del desarrollo puberal. El tratamiento con análogos de GnRH en pacientes con telarquia exagerada no produce efectos significativos sobre el tamaño de la glándula mamaria, la velocidad de crecimiento o la maduración ósea, cuando éstas se encuentren discretamente aceleradas.

Menarquia prematura

Aparición de sangrado vaginal aislado o periódico en niñas entre 1 y 9 años

de edad, sin otros signos de desarrollo sexual secundario. Posteriormente, presentan una pubertad normal con menstruaciones normales.

La causa todavía es desconocida, pero diferentes estudios han demostrado una activación parcial y transitoria del eje hipotálamo-hipofisario con aumento de la pulsatilidad durante el sueño de la FSH y la LH, siendo los pulsos de LH de baja amplitud, pero con un patrón de frecuencia puberal. Puede existir un incremento transitorio de los niveles de estradiol⁽¹⁸⁾.

Deben excluirse otras causas de menarquia prematura, como el síndrome de McCune-Albright antes de que aparezcan otras manifestaciones de precocidad sexual. Deben descartarse los sangrados vaginales independientes de alteraciones hormonales, como: exposición a estrógenos exógenos, alteraciones hemorrágicas, traumatismos o abusos sexuales. Asimismo, deben descartarse los cuerpos extraños vaginales (acompañados de leucorrea fétida), vulvovaginitis y lesiones vulvares. Las infecciones del cuello uterino y los tumores vaginales o cervicales, como el sarcoma botroide, deben excluirse. Independientemente de las causas orgánicas referidas, se han descrito niñas con menarquia prematura de origen funcional, en las que es posible detectar pulsatilidad de la LH de baja amplitud durante el sueño; sin embargo, tras estímulo con GnRH la respuesta de las gonadotrofinas es de tipo prepuberal, es decir, con predominio de la FSH.

Ante una menarquia prematura aislada no debe realizarse ningún tipo de tratamiento, debiéndose realizar controles periódicos clínicos.

Pubertad adelantada

Cuando el proceso puberal fisiológico se inicia entre los 8 y 9 años de edad cronológica en las niñas y entre los 9 y 10 años de edad cronológica en los niños, es que están comenzando su desarrollo puberal en uno de los extremos de la curva de distribución normal del inicio puberal. La evolución de la pubertad en estos niños tiene la misma secuencia normal de progresión de los signos puberales en ambos sexos⁽¹⁹⁾.

Los estudios hormonales demuestran una activación del eje hipotálamo-hipó-

fiso-gonadal, por lo que los niveles de esteroides sexuales aumentan de forma progresiva, tal como ocurre durante la pubertad normal. La edad ósea de estos niños puede estar ligeramente acelerada, y, en general, está más de acuerdo con el desarrollo puberal que con la edad cronológica.

No precisan tratamiento específico. Los criterios fundamentales para decidir si algunos de estos pacientes deben ser tratados con análogos de GnRH son: su pronóstico de talla y su función psicosocial en relación con su desarrollo sexual algo prematuro. No obstante, no se debe recomendar el tratamiento con análogos de GnRH en la mayoría de los pacientes con pubertad adelantada, ya que no se obtiene mejoría de la talla final en la mayoría de los casos.

Ginecomastia puberal

Es el crecimiento glandular uni o bilateral en varones en fase de desarrollo puberal. En el 50-60% de los varones en fase de desarrollo puberal presentan algún grado de ginecomastia, principalmente en los estadios III y IV de Tanner. Esta amplia variabilidad es debida a variaciones étnicas, a las edades y estadios de desarrollo sexual de los adolescentes estudiados y, sobre todo, en los criterios establecidos para definirla. Existen diferencias raciales, y se ha reseñado una menor frecuencia en la raza negra respecto a la blanca.

La conversión extraglandular de andrógenos plasmáticos mediante aromatización en músculo, grasa y piel, es la fuente principal de estrógenos en el varón. La ginecomastia puberal se asocia con una proporción elevada del cociente estrógenos/andrógenos. También, podría intervenir en su producción un aumento de la sensibilidad de la glándula mamaria a unos valores normales de estradiol⁽²⁰⁾.

Se debe realizar una historia clínica y una exploración física adecuadas.

El aumento de volumen mamario en un adolescente sano se inicia tras el comienzo de la pubertad normal (estadio III de Tanner). Al inicio suele ser unilateral, no sobrepasando los márgenes de la areola, de consistencia firme, no adherida, ligeramente dolorosa a la presión y de un diámetro menor de 4 cm.

Tabla I. Diagnóstico diferencial entre la ginecomastia puberal y la patológica

	<i>Ginecomastia puberal</i>	<i>Ginecomastia patológica</i>
Edad	Puberal	A cualquier edad
Inicio pubertad	Antes de la ginecomastia	Después de la ginecomastia
Desarrollo genital	Estadio III-IV de Tanner	Acorde a su edad o hipogenitalismo
Frecuencia	Muy frecuente	Poco frecuente
Evolución	Transitoria	Permanente
Enfermedad crónica	Ausente	Presente
Exploración	Botón mamario	Asimetría, dura
Dolor	Local leve	Local más intenso
Galactorrea	Ausente	Puede estar presente
Exploración general	Normal	Síntomas de enfermedad de base
Analítica general y hormonal	Normal	Alterada o normal
Tratamiento	No precisa	Etiológico

Tabla II. Fármacos y otras sustancias que se asocian con ginecomastia

<p>Hormonas</p> <p>Estrógenos y derivados (cosméticos, alimentos, fitoestrógenos)</p> <p>Esteroides anabólicos y andrógenos aromatizables</p> <p>Antiandrógenos (acetato de ciproterona, flutamida, espironolactona)</p> <p>Clomifeno</p> <p>Desoxicorticosterona. Fludrocortisona</p> <p>Hormona de crecimiento</p> <p>Gonadotrofina coriónica</p> <p>Insulina</p> <p>Acción sobre el sistema nervioso central</p> <p>Haloperidol, risperidona, antipsicóticos</p> <p>Antidepresivos tricíclicos</p> <p>Sulpiride</p> <p>Diacepam</p> <p>Fenitoína</p> <p>Inhibidores de la recaptación de serotonina</p> <p>Antibióticos</p> <p>Antituberculosos: isoniazida, etionamida</p> <p>Antimicóticos: ketoconazol, metronidazol</p> <p>Antiulcerosos</p> <p>Cimetidina, ranitidina, omeprazol</p>	<p>Quimioterápicos</p> <p>Ciclofosfamida, clorambucilo, cisplatino, vincristina, metotrexate</p> <p>Cardiovascular</p> <p>Digitoxina, amiodarona</p> <p>Inhibidores de la ECA: captopril, enalapril</p> <p>Antihipertensivos: metildopa, reserpina</p> <p>Antagonistas del calcio: nifedipino, verapamilo</p> <p>Otros</p> <p>Alcohol</p> <p>Penicilamina</p> <p>Vitamina D</p> <p>Vitamina E</p> <p>Lovastatina, pravastatina, atorvastatina, fenofibrato</p> <p>Teofilina</p> <p>Penicilamina</p> <p>Metadona</p> <p>Marihuana</p> <p>Heroína</p> <p>Anfetaminas</p> <p>Ginseng</p> <p>Antiretrovirales de alta actividad</p>
--	--

Si el tamaño es igual o superior a 5 cm se tratará de una macromastia (Tabla I).

Se debe investigar la posible administración tópica o por vía general de fármacos (Tabla II), y se debe reseñar la edad de comienzo así como otros signos de producción hormonal, como: vello pubiano o axilar, tamaño del pene y testículos, olor corporal y aumento de la VC. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con distintas endocrinopa-

tías, enfermedades crónicas y tumores, entre otros. Se deben realizar estudios de función hepática, renal y tiroidea en niños en que se sospechen enfermedades crónicas. Asimismo, en los casos en que se sospeche patología, debe valorarse la realización de niveles de FSH, LH, testosterona libre, DHEAS y prolactina. Deberá realizarse un cariotipo si se sospecha un síndrome de Klinefelter.

No se debe realizar ningún tipo de tratamiento ante una ginecomastia pu-

beral. En el 90% de los casos, se resuelve espontáneamente en un periodo de dos años si el diámetro es menor de 4 cm. Se realizarán controles clínicos cada 3-6 meses y medir el tamaño de la mama. Si no se resolviera, el tratamiento médico más eficaz sería reducir el cociente estrógenos/andrógenos mediante la utilización de antiestrógenos o inhibidores de la aromatasasa⁽²¹⁾. En la actualidad, los más utilizados son el tamoxifeno y la testolactona. El tamoxifeno es un anties-

trógeno que actúa compitiendo con los estrógenos por sus receptores. Se administra a dosis de 10 mg/día, durante 6 meses y suele ser bien tolerado y eficaz. Se han producido regresiones de hasta el 80% de la ginecomastia y por su seguridad es el tratamiento de elección. La testolactona es un inhibidor de la aromatasa, que bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos. Si existen problemas psicológicos importantes se puede realizar tratamiento médico si la glándula es menor de 6 cm de diámetro y posee una evolución clínica menor de 4 años. Si la ginecomastia ha evolucionado un largo tiempo y se ha producido un aumento de la hialinización del estroma y del tejido fibroso, el tratamiento médico es inefectivo. El tratamiento quirúrgico será necesario en casos de macromastia y de más de 4 años de evolución o cuando la glándula se haya fibrosado, siendo el tratamiento de elección la mamoplastia periareolar o transareolar.

Bibliografía

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

- 1.** Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, Sippell W, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008; 121(Suppl 3): S192-207.
- 2.*** Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau U. Contribution of glial-neuronal interactions to the neuroendocrine control of female puberty. *Eur J Neurosci*. 2010; 32: 2003-10.
- 3.** Sam AH, Dhillon WS. Kisspeptin: a critical regulator of puberty and reproductive function. *Curr Drug Targets*. 2010; 11: 971-7.
- 4.** Rogol AD. Sex steroids, growth hormone, leptin and the pubertal growth spurt. *Endocr Dev*. 2010; 17: 77-85.
- 5.* Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 980S-4S.
- 6.* Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, Mauras N, et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev*. 2005; 26: 114-46.
- 7.* Pérez-López FR, Chedraui P, Cuadros-López JL. Bone mass gain during puberty and adolescence: deconstructing gender characteristics. *Curr Med Chem*. 2010; 17: 453-66.
- 8.*** Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau U, Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty. *Endocr Dev*. 2010; 17: 44-51.
- 9.* Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd; 1962. p. 37.
- 10.** Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr*. 2010; 73: 420-2.
- 11.*** Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett T, Stewart PM, Krone N, Arlt W. Premature adrenarche - novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. 2011 doi: 10.1530/EJE-11-0223.
- 12.* Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10: 63-76.
- 13.* Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010: 625105. Epub 2010 Jun 30.
- 14.** Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1135: 95-8.
- 15.*** Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al.; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4133-60.
- 16.* Codner E, Román R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 5: 760-5.
- 17.** Zhu SY, Du ML, Huang TT. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21(6): 533-8.
- 18.* Van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Early influences on the tempo of puberty. *Horm Res*. 2006; 65(Suppl 3): 105-11.
- 19.* Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 1079-86.
- 20.* Nordt CA, DiVasta AD. Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20: 375-82.
- 21.* Maidment SL. Question 2. Which medications effectively reduce pubertal gynecomastia? *Arch Dis Child*. 2010; 95: 237-9.

Bibliografía recomendada

- Castellano JM, Bentsen AH, Sánchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Romero M, García-Galiano D, Aguilar E, et al. Early Metabolic Programming of Puberty Onset: Impact of Changes in Postnatal Feeding and Rearing Conditions on the Timing of Puberty and Development of the Hypothalamic Kisspeptin System. *Endocrinology*. 2011, doi: 10.1210/en.2010-1415.
- Revisión importante sobre el inicio de la pubertad, que parece depender de un equilibrio entre la actividad de los neurotransmisores estimuladores e inhibidores sobre las neuronas productoras de GnRH. Destacando principalmente las neuronas secretoras de GnRH, como la kisspeptina.
- Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 1079-86.
- Revisión exhaustiva de las variantes normales de pubertad, interesante para el pediatra.
- Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett T, Stewart PM, Krone N, Arlt W. Premature adrenarche - novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. 2011 doi: 10.1530/EJE-11-0223.
- El origen de la pubarquía parece deberse a una maduración precoz de la zona reticular de la glándula suprarrenal, que origina una mayor producción de andrógenos suprarrenales. Tanto la pubarquía prematura como el SOP son factores de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico.
- Siklar Z, Oçal G, Adiyaman P, Ergur A, Berberoglu M. Functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in prepubertal girls with obesity and/or premature pubarche. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20: 475-81.
- El hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF) está considerado como una forma de síndrome de ovario poliquístico (SOP) en la adolescencia. Existen escasos datos en el periodo prepuberal, aunque una de las manifestaciones del SOP es la pubarquía prematura. Las niñas prepúberes con obesidad o resistencia a la insulina tienen alto riesgo de desarrollar SOP después de la pubertad. Este estudio evalúa a las niñas prepúberes con pubarquía prematura y/u obesidad.
- Codner E, Román R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 5: 760-5.
- Revisión y diagnóstico diferencial sobre la telarquía prematura, telarquía extrema y pubertad precoz.

Caso clínico

Niña de 10 años y 8 meses de edad, enviada a la consulta de endocrinología pediátrica por su pediatra de Atención Primaria por pubarquia y axilarquia desde los 7 años de edad, talla alta, incremento del ritmo de crecimiento en los dos últimos años y edad ósea avanzada.

Antecedentes familiares

Madre sana, talla de 156,5 cm, menarquia a los 14 años. Padre 167 cm y pubertad adelantada.

Una hermana de 14 años, con menarquia a los 13 años. Dos tías paternas con hiperandrogenismo. Sin otros antecedentes de interés.

Antecedentes personales

Embarazo y parto asistencial normales, con un peso al nacer de 3.250 g y una longitud de 49 cm. Periodo neonatal: normal. Lactancia materna: 18 meses; sin intolerancias alimentarias.

Exploración física

Peso: 50,5 kg (p50). Talla: 154,3 (> p97, +2,2 DE). Talla genética: 155 ± 5 cm. TA: 110/60.

Buen estado general. Coloración normal de piel y mucosas. Sin adenopatías. Fenotipo normal, con ligera hipertrofia muscular. Leve acné en cara y espalda. Escala de Ferriman: 10. Cardiopulmonar y abdomen normal. Genitales femeninos normales. Sin hipertrofia de clítoris. Tanner III (telarquia 3, pubarquia 4, axilarquia c).

Estudios complementarios

Hemograma: fórmula y recuentos normales.

Bioquímica general: normal.

Estudio hormonal:

TSH (mUI/ml): 4,5 (vn: 0,5-6), T4 libre (ng/dl): 0,99 (vn: 0,65-1,4).

DHEAS (ng/ml): 1.023 (vn: 80-720), testosterona (ng/ml): 1,3 (vn: 0,1-0,4).

Delta-4-androstendiona (ng/ml): 1,3 (vn: 0,16-0,7).

Test de ACTH:

	0'	60'
Cortisol (mcg/dl)	15,9	21,3
17OH progesterona (ng/ml)	>22,5	>53

Test LHRH: LH (mUI/ml): basal 8,2, pico 22,4; FSH (mUI/ml): basal 5,2, pico 10.

Estradiol (pg/ml): 17 (vn: 2-10).

Edad ósea: 12 años para una edad cronológica de 10 años y 6 meses.

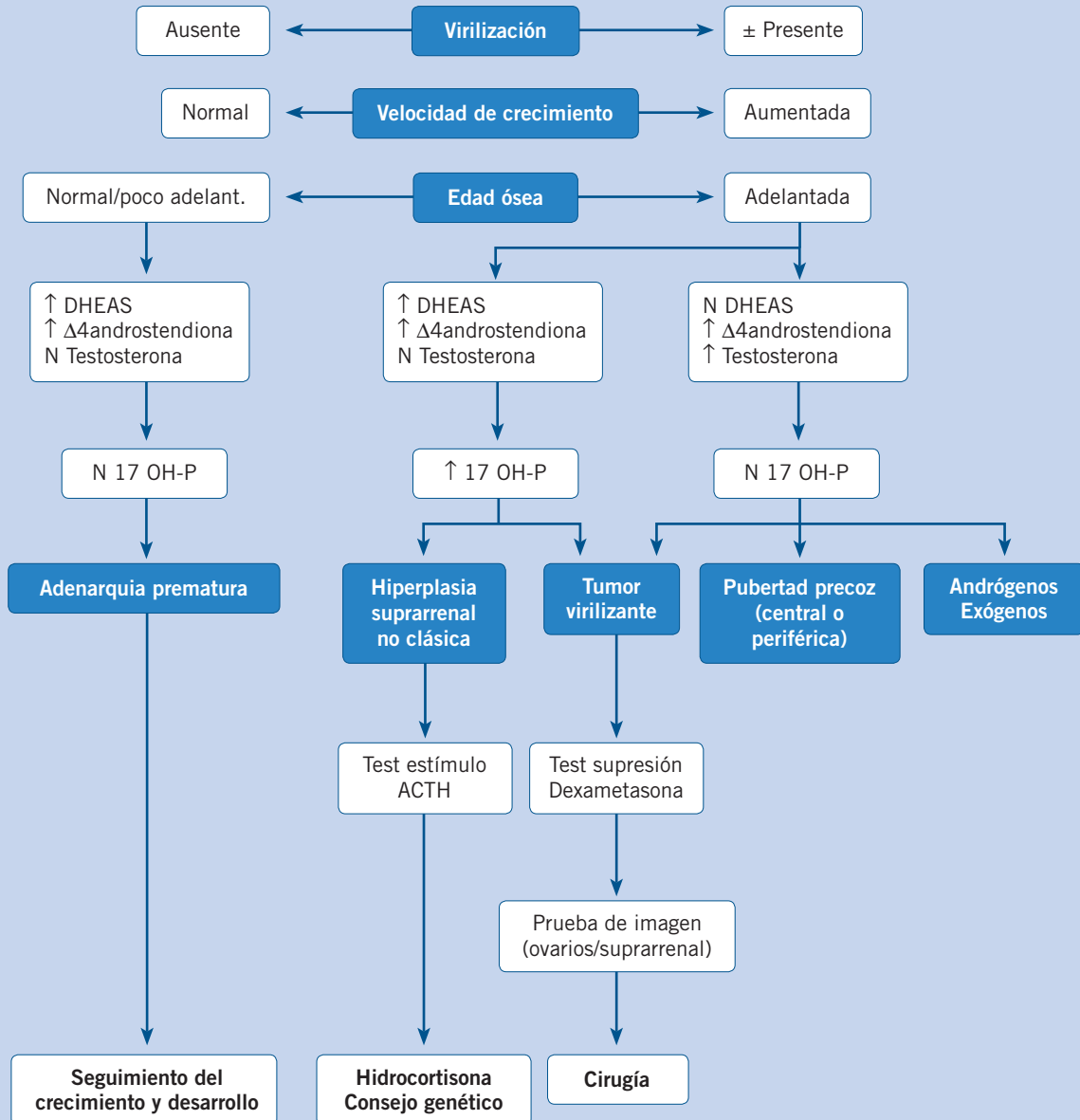
Ecografía pélvica: útero puberal con ligera línea endometrial y ovarios de tamaño y ecoestructura normales.

Estudio molecular del gen CYP21A2: Val281Leu/655C-G (intrón 2) (mutación leve/severa).

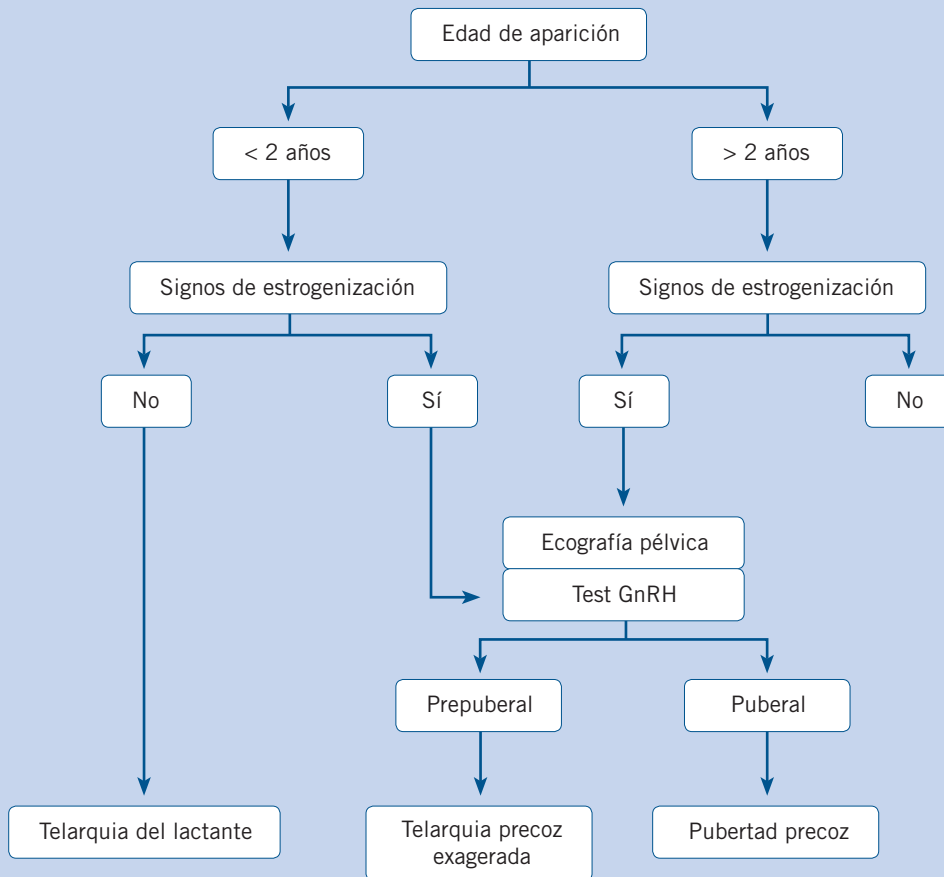
Evolución

La niña comienza tratamiento con hidroaltesona a 10 mg/m² sc/día de manera irregular. Su cuadro de hirsutismo empeoró llamativamente, provocándole un rechazo situacional y afectación psicológica. A los 12 años tiene la menarquia. Presenta oligomenorrea en los años siguientes. A los 13 años, con talla adulta final de 158 cm, se cambia tratamiento a dexametasona (0,375 mg/día). El hirsutismo y el acné no mejoran, las irregularidades menstruales persisten, por lo que se asocia un anticonceptivo oral. Después de 2 años de buen cumplimiento terapéutico ha mejorado el hiperandrogenismo clínico y analítico. La paciente ha recibido consejo genético para el día que desee ser madre dado que uno de los alelos que presenta es una mutación grave.

Algoritmo 1. Pubarquia precoz



Algoritmo 2. Telarquia precoz



Pubertad precoz y retraso puberal

J. Pozo Román, M.T. Muñoz Calvo

Médicos Adjuntos del Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Profesores Asociados del Departamento de Pediatría de la UAM. CIBER Fisiopatología y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid



Resumen

La edad en que la pubertad se inicia es muy variable y, en condiciones normales, está influenciada, además de por el sexo, por factores genéticos y ambientales. Su presentación precoz o tardía puede ser una simple variación extrema de la normalidad o el reflejo de alguna de las múltiples patologías que pueden influir o condicionar el momento de su aparición. En cualquier caso, aun en ausencia de patología, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios a una edad "inadecuada" es motivo de preocupación para los padres y los pacientes y puede tener repercusiones negativas en la vida adulta. El pediatra de Atención Primaria es el profesional que se enfrenta inicialmente a este tipo de situaciones y debe ser capaz de realizar un enfoque diagnóstico adecuado, diferenciar aquellas variantes normales del desarrollo de las que no lo son, orientar a los padres y al paciente y, en aquellos casos que considere necesario, derivar al paciente a un servicio de Endocrinología Pediátrica.

Abstract

The age in which puberty initiates varies greatly and, under normal conditions, is also influenced by gender, genetic and environmental factors. Its early or late presentation may be a simple extreme variation of normality or the reflex of any of the multiple conditions that may affect or condition the moment of its appearance. In any case, even in the absence of disease, the development of sexual characters secondary to an "inadequate" age is a reason for concern for the parents and the patients and may have negative repercussions in the adult age. In primary care in pediatrics, it is the professional who initially faces this type of situation and should be capable of performing an adequate diagnostic approach, of differentiating those normal variants from development which are not, of orienting the parents and patient, and in those cases were considered necessary, of referring the patient to a Pediatric Endocrinology service.

Palabras clave: Pubertad normal; Pubertad precoz; Pubertad adelantada; Retraso puberal.

Key words: Normal puberty; Precocious puberty; Early puberty; Pubertal delay.

Pediatr Integral 2011; XV(6): 523-543

Introducción

Las alteraciones en la cronología de la pubertad pueden determinar trastornos, no sólo del desarrollo gonadal y genital, sino también, del crecimiento, de la composición y proporciones corporales, así como de los aspectos psicológicos y emocionales propios de la adolescencia. La magnitud de estos trastornos dependerá de la causa

que las origine, del grado de adelanto o de retraso en su inicio y de la rapidez de su progresión.

La pubertad es el periodo del desarrollo humano en el que tienen lugar los cambios biológicos y somáticos que marcan la diferencia entre la infancia y la edad adulta. Un proceso madurativo de límites muy imprecisos

que, en condiciones normales, se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y finaliza cuando se ha alcanzado la talla adulta, la maduración sexual completa y la capacidad reproductora. Este proceso conlleva, no sólo el desarrollo gonadal y genital, sino también, la aceleración del crecimiento, la modificación de la composición corporal y de las proporciones corpora-

les, así como los cambios psicológicos y emocionales propios de la adolescencia. Por consiguiente, las alteraciones en la cronología de la pubertad pueden determinar trastornos en todos estos aspectos, cuya magnitud dependerá de la causa que las origine, del grado de adelanto o de retraso en su inicio y de la rapidez de su progresión.

Aspectos endocrinológicos del inicio puberal

Desde el punto de vista endocrinológico⁽¹⁾, el inicio de la pubertad supone la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) y el incremento consiguiente de la secreción pulsátil de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH). Las neuronas productoras de GnRH tienen su origen embriológico en el ectodermo oral y, a partir de la sexta semana de vida intrauterina, migran desde la placoda olfatoria a su localización normal en el hipotálamo, desde donde proyectan sus axones hacia la eminencia media⁽²⁾. Se ha demostrado que estas neuronas, independientemente de estímulos externos, poseen la capacidad de secretar GnRH en forma pulsátil, con autorritmicidad sincronizada y espontánea; sin embargo, la amplitud de los pulsos secretorios de GnRH, cuyo incremento es característico del inicio de la pubertad, está regulada por la acción de señales estimulantes (sistema glutaminérgico, noradrenérgico, dopaminérgico, kisspeptinas...) e inhibitorias (sistema gabaérgico, opiáceos endógenos...) que, en forma de neuropéptidos y neurotransmisores, actúan en el hipotálamo. La secreción de GnRH está, además, modulada por la interacción entre las neuronas que la producen y las células gliales circundantes, así como por el sistema nervioso central (SNC) que, a su vez, integra los efectos de muchos factores externos, que influirían en el momento del inicio puberal, como serían: nutrición, ejercicio, estrés o factores sociales y psicológicos, entre otros. En los últimos años, se ha avanzado mucho en la comprensión de este sistema, pero su complejidad y nuestro limitado conocimiento de muchos de los aspectos implicados justifica que, todavía, seamos incapaces de explicar: cómo, cuándo y por qué se pone en marcha la pubertad.

La liberación pulsátil de GnRH induce, a su vez, la secreción pulsátil de las gonadotropinas hipofisarias, LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculo-estimulante), que actúan coordinadamente en la gónada para inducir la maduración de las células germinales (óvulos o espermatozoides) y la producción de esteroides sexuales (ES), así como de otros péptidos gonadales, como es el caso, entre otros, de las inhibinas. Los ES, principalmente testosterona en el varón y estradiol en la mujer, son los responsables finales del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y ejercen un retrocontrol negativo en hipotálamo e hipófisis, reduciendo la secreción de GnRH y LH; mientras que, las inhibinas controlan, en la hipófisis, la secreción de FSH a través de un asa de retrocontrol diferente. Además y posteriormente, en la mujeres y una vez establecidos los ciclos menstruales, se desarrolla un nuevo asa de retrocontrol, en este caso positivo, que hace que los estrógenos incrementen la secreción de gonadotropinas durante la fase del ciclo crítica para la ovulación⁽²⁾.

En condiciones normales, el eje HHG está activo durante breves periodos de la vida intrauterina, así como en el periodo neonatal y primer año de vida (mini-pubertad). Después, el eje permanece quiescente, consecuencia de una supresión activa de la secreción de GnRH, hasta que se aproxima el tiempo de la pubertad, momento en que se reactiva la secreción pulsátil de GnRH y, con ella, la de LH y FSH, inicialmente durante la noche y, posteriormente, a medida que la pubertad progresa, durante el resto del día. El conocimiento de estos periodos tiene relevancia a la hora de estudiar el eje HHG; ya que, durante el periodo quiescente prepupal es difícil, por no decir imposible, establecer un diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo; mientras que, durante el primer año de vida, la ausencia de secreción gonadotropa es muy sugerente de un hipogonadismo hipogonadotropo congénito⁽²⁾.

Inicio de la pubertad

La variabilidad en la edad de inicio puberal (*tempo* de la pubertad), entre individuos de condiciones de vida similares,

es de unos 4-5 años. Esta variabilidad está determinada por factores genéticos (75-80% de la variabilidad) y ambientales (25-30%).

El inicio de la pubertad, desde el punto de vista clínico, lo marca la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, que sigue una secuencia relativamente predecible que fue categorizada en cinco fases o estadios (estadio I, prepúber, a estadio V, pubertad completa) por James Tanner⁽³⁾ a principios de la década de los sesenta (para una descripción completa de estos estadios y la cronología de la pubertad, véase *Pubertad normal y sus variantes*, en este mismo número de *Pediatría Integral*). En las niñas, la telarquia o aparición del botón mamario suele ser el primer signo de desarrollo puberal (estadio II, a una edad media de 10,5-11 años; intervalo de 8 a 13 años) y coincide, habitualmente, con el inicio del "estirón puberal". En los varones, el inicio de la pubertad lo marca el incremento del volumen testicular, que alcanza o supera los 4 mL o, si no se dispone de orquidómetro, una longitud mayor o igual a 25 mm (estadio II, a una edad media de 11,5-12 años; intervalo de 9 a 14 años). En los varones, a diferencia de las niñas, el estirón puberal no coincide con el inicio de la pubertad, sino que se inicia más tardíamente, alrededor de un año después (12,5-13 años), en el estadio III y cuando el volumen testicular ha alcanzado los 8-12 ml de volumen.

Los datos descritos corresponden a estudios longitudinales europeos llevados a cabo en la década de los sesenta del siglo pasado. Desde mediados del siglo XIX a mediados del siglo XX, en los países occidentales desarrollados, se ha observado una mejoría en el crecimiento, con mayores tallas adultas en ambos sexos, y una tendencia a una maduración más rápida, especialmente en mujeres, donde la edad de la menarquia se adelantó desde los 15-17 años a menos de 14 años⁽⁴⁾. Ambos fenómenos, conocidos como tendencia secular del crecimiento y desarrollo, muestran variaciones de magnitud entre diferentes países y se han atribuido a la mejoría en la nutrición, salud y condiciones generales de vida; no obstante, es objeto de debate si esta tendencia secular continúa, como

sugieren algunos estudios en EE.UU.⁽⁵⁾, o se ha estabilizado. Los análisis realizados en diferentes poblaciones y momentos, con distintas metodologías hacen difícil establecer conclusiones definitivas⁽⁶⁾. En cualquier caso, la edad de inicio puberal muestra una variabilidad de unos 4-5 años entre individuos con condiciones de vida similares⁽⁴⁾. Esta variabilidad parece estar determinada por factores genéticos (75-80% de la variabilidad) y ambientales (25-30%):

- **Factores familiares y étnicos.** La influencia genética en la edad de inicio puberal ha sido plenamente demostrada mediante estudios familiares de la menarquia y de concordancia entre gemelos monocigóticos; no obstante, sus bases genéticas no han sido claramente identificadas. Se han reconocido polimorfismos en determinados genes [receptor de andrógenos, receptor alfa de estrógenos, CYP17 o proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG)] y, más recientemente, mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS), dos loci, uno en 6q21 y otro en 9q31.2, que podrían estar implicados en el tempo de la pubertad.

Las diferencias en la edad de inicio puberal entre razas y etnias, al igual que ocurre entre diferentes áreas geográficas, es, probablemente, un reflejo de la combinación de factores genéticos, socioeconómicos y ambientales, cuya influencia individual es difícil de establecer; no obstante, determinadas razas, como la negra, en condiciones de vida similares, parecen mostrar una tendencia a una maduración más temprana.

- **Factores nutricionales y socioeconómicos.** Una adecuada nutrición y un ambiente socioeconómico favorable se asocian a un desarrollo puberal más temprano; por el contrario, condiciones nutricionales o socioeconómicas desfavorables condicionan un desarrollo puberal más tardío. En este sentido, la nutrición parece ser uno de los principales factores determinantes del momento de inicio puberal, una interrelación probablemente mediada por la leptina liberada por los adipocitos; aunque, otras sustancias, como

glucosa, insulina o ghrelina, podrían también actuar como fuentes de información para el hipotálamo del estado nutricional.

En los países en vías de desarrollo, la malnutrición calórico-proteica (marasmo) temprana, pero no la proteica (*kwashiorkor*) condicionan un retraso puberal. Fuera de estas situaciones extremas, la malnutrición crónica, en general, induce un retraso puberal en ambos sexos y es, probablemente, uno de los factores responsables del retraso puberal asociado a las patologías crónicas o a la amenorrea atléctica. En el otro extremo, el exceso de grasa subcutánea y el aumento del índice de masa corporal (IMC), durante el periodo prepuberal se asocian con un incremento en el riesgo de presentar una pubertad temprana, especialmente en niñas, y podrían ser uno de los factores implicados en la aceleración puberal observada en algunos países que, como EE.UU., muestran tasas crecientes de obesidad infantil en las últimas décadas.

- **Ciclo luz-oscuridad y condiciones climáticas.** Aunque algunos estudios sugieren un gradiente norte-sur en la edad de la menarquia (más tardía en las latitudes norte) y la posibilidad de un efecto inhibitorio de la luz, mediado por la melatonina, sobre el desarrollo puberal, los efectos de la luz, el clima y la latitud en humanos son inciertos.
- **Estrés crónico.** El estrés crónico parece ser capaz de inhibir el eje HHG y sería uno de los factores implicados en el retraso puberal asociado a: enfermedades crónicas, ejercicio físico intenso-competición o conflictos bélicos, entre otras potenciales situaciones de estrés; no obstante, en muchas de ellas, es difícil separar el componente de estrés de otros componentes, habitualmente presentes en estas situaciones, como sería el caso de la malnutrición.
- **Condiciones de vida intrauterina.** Algunos estudios indican que los recién nacidos, especialmente las niñas, con bajo peso al nacimiento (PRN < 2.500 g) o pequeños para su edad gestacional, muestran una mayor incidencia de pubertad ade-

lantada o precoz, sobre todo, si experimentan un rápido crecimiento de recuperación.

- **Disruptores endocrinos.** En las últimas décadas, la industrialización acelerada a través del mundo ha producido un incremento gradual, pero significativo, del número y cantidad de contaminantes ambientales. Algunos de ellos son sustancias, naturales o de síntesis, que, debido a su similitud estructural con determinadas hormonas, pueden tener efectos negativos sobre el sistema endocrino (disruptores endocrinos). En algunos de ellos, como es el caso, entre otros, de: fitoestrógenos, estrógenos naturales (tópicos o sistémicos), pesticidas, fungicidas, sustancias químicas industriales o ftalatos, se ha demostrado que son agentes capaces de producir en humanos pubertad adelantada/precoz, pubertad retrasada o, incluso, trastornos de la diferenciación sexual⁽⁷⁾, dependiendo de su mecanismo de acción (estrogénico, androgénico, antiandrogénico y antiestrogénico).
- **Adopción.** En los últimos 30 años, se ha puesto de manifiesto la importancia, como causa de adelanto puberal y pubertad precoz, de la adopción internacional. Entre un 15-30% de los casos de pubertad precoz central (PPC) idiopática, corresponden a niños adoptados de otros países, habitualmente en vías de desarrollo⁽⁴⁾. En todos los estudios, existe una clara preponderancia de niñas, lo que podría estar en relación con la clásica e inexplicada preponderancia femenina en lo que a la pubertad precoz central idiopática se refiere. En el año 2010, se han publicado los primeros resultados del Registro Español de Pubertad Precoz⁽⁸⁾, donde se ha observado un riesgo 25 veces mayor de desarrollar PPC idiopática entre niñas adoptadas de otros países respecto a la población nacida en España. Las causas que motivan el adelanto puberal en estas niñas adoptadas son desconocidas, aunque se han sugerido distintos factores, entre ellos: traslado a un ambiente socioeconómico más favorable, mejoría nutricional, reducción

de la situación de estrés crónico o reducción de la exposición a disruptores endocrinos que pudieran estar inhibiendo y madurando el eje HHG. Los datos del estudio español indican, además, que la adopción nacional también supone un riesgo aumentado de PPC idiopática, pero no la inmigración no asociada a adopción (familias completas que emigran a otro país). En cualquier caso, los datos respecto a estos dos últimos aspectos son menos claros y los resultados entre los diferentes estudios contradictorios.

Duración de la pubertad

La duración de la pubertad o, lo que es lo mismo, su rapidez de progresión, al igual que el momento de su inicio, también es muy variable:

- En las niñas, suele utilizarse como marcador de la finalización de la pubertad el inicio de las menstruaciones (menarquia), aunque, en la mayoría de los casos, en el momento de producirse, ni se ha completado el desarrollo puberal (suele producirse en el estadio IV de Tanner), ni se ha finalizado el crecimiento (crecimiento postmenarquia medio de 4-6 cm, rango entre 2-12 cm), ni se ha alcanzado plenamente la fertilidad (durante el primer-segundo año tras la menarquia, más de la mitad de los ciclos son anovulatorios). El intervalo desde el inicio de la pubertad a la menarquia es de 2,4 años \pm 1,1 año (media \pm 1 SDS). Se ha observado una correlación negativa entre el inicio de la pubertad y la aparición de la menarquia; de forma que, las niñas que inician la pubertad más temprano tardan algo más en tener la menarquia que las niñas que maduran más tardíamente.
- En los varones, la finalización de la pubertad es aún más difusa que en las niñas. Suele considerarse que la pubertad se ha completado cuando se alcanza un volumen testicular de adulto (media de unos 20 ml), lo que se produce, habitualmente, unos $3,2 \pm 1,8$ años (media \pm 1SDS) después del inicio de la pubertad⁽²⁾. No obstante, el criterio es poco claro, dada la variabilidad normal del volumen testicular de un adulto; de

forma que, algunos varones normales no superan los 12-15 ml, mientras que otros superan los 25-30 ml. Por otro lado, como en el caso de las mujeres, en ese momento, habitualmente, tampoco se ha finalizado el crecimiento ni se han desarrollado completamente los caracteres sexuales secundarios.

Pubertad precoz (PP)

Concepto y morbilidad

El concepto de PP es arbitrario, pero suele definirse como: la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños (\approx 2,5 SDS por debajo de la edad media) o la presentación de la menarquia antes de los 10 años.

En los últimos años, los límites de edad que delimitan el inicio normal de la pubertad y, en consecuencia, el concepto de PP han sido objeto de debate, particularmente en niñas y, especialmente, tras la publicación, en 1997, del estudio PROS (*Pediatric Research in Office Setting*) sobre la edad de desarrollo puberal en EE.UU.⁽⁵⁾ Este estudio puso de manifiesto que el 5% de las niñas de raza caucásica y más del 15% de las afroamericanas parecían iniciar el desarrollo mamario antes de los 8 años; si bien, la edad media de la menarquia no había disminuido y permanecía estable alrededor de los 12,5 años (rango 10-15 años). También, en el caso de los varones, el crecimiento testicular parecía iniciarse más temprano, aunque los datos en este sentido eran menos claros. Las causas de este adelanto son desconocidas (tendencia secular, incremento de la obesidad...), pero estos hallazgos hicieron que la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica sugiriera cambiar los límites de edad para PP a antes de los 7 años en niñas caucásicas y a antes de los 6 años en afroamericanas⁽⁹⁾. No obstante, los potenciales errores de la metodología empleada en el estudio PROS (valoración de la telarquia por inspección y no por palpación, lo que conlleva la posibilidad de confusión entre adipomastia y telarquia, o la no exclusión de pubertades precoces no progresivas, variantes de la normalidad), así como el hecho de que estudios similares

en Europa no pusieran de manifiesto la misma tendencia ha hecho que, en la mayor parte de la comunidad científica internacional, los límites de edad para considerar una pubertad como precoz no se hayan modificado.

Las consecuencias de una PP dependen, fundamentalmente, de su etiopatogenia, pero incluso cuando no se encuentra una base orgánica, como ocurre en la mayoría de los casos, el desarrollo precoz de la pubertad conlleva una serie de riesgos potenciales:

- **Riesgo auxológico.** El desarrollo puberal precoz acelera el ritmo de crecimiento, pero más aún la maduración ósea; de forma que, aunque estos niños puedan parecer inicialmente altos, el cierre de los cartílagos de crecimiento y la finalización del crecimiento a una edad temprana conlleva un riesgo de modificación de las proporciones corporales (acortamiento de extremidades) y, especialmente, de una pérdida en la talla final⁽¹⁰⁾. Esta pérdida puede ser muy variable, pero suele ser tanto mayor cuanto: más precoz es el inicio puberal, mayor la aceleración de la edad ósea y el tiempo de evolución en el momento del diagnóstico y mayor rapidez de progresión de la edad ósea y del desarrollo puberal. Además, existirían determinadas poblaciones de riesgo para una mayor afectación de la talla, como serían aquellos pacientes con:
 - Talla baja en el momento del diagnóstico.
 - Cuadro sindrómico asociado a talla baja.
 - Antecedentes de haber sido pequeños para su edad gestacional.
 - Deficiencia asociada de hormona de crecimiento (GH).
 - Patología oncológica con radioterapia craneal y, especialmente, craneoespinal.
 - Antecedentes de adopción internacional.

En cualquier caso, la repercusión auxológica es muy difícil de predecir en un sujeto concreto; ya que, los métodos de predicción de talla adulta de que disponemos son inadecuados para este tipo de pacientes y existen mecanismos normales

de compensación responsables de que no en todas las PP la talla final sea baja.

- **Riesgo psicosocial.** Las consecuencias psicosociales y conductuales de presentar una PP han sido poco estudiadas y, además, pocas veces son tenidas en consideración a la hora de valorar a estos pacientes. En las niñas, donde mayoritariamente se han llevado a cabo estos estudios, se han descrito situaciones de estrés y de dificultad de adaptación ante los rápidos cambios físicos y psicológicos que se producen, rechazo por parte de sus compañeros y tendencia al aislamiento y a la depresión. Ambos sexos pero, sobre todo, los varones, pueden mostrar un aumento de la libido, con desarrollo de conductas masturbatorias o sexuales inadecuadas, especialmente si existe un cierto grado de retraso mental que limite su capacidad de control. En las niñas, se ha descrito también un inicio más precoz de las relaciones sexuales e, incluso, un mayor riesgo de abuso sexual. Las pacientes que han tenido una PP muestran, en la adolescencia, más problemas de conducta, incluso delictiva, menor competencia social y suelen alcanzar niveles educativos más bajos⁽¹¹⁾. Esta desadaptación social parece limitarse a la adolescencia y desaparece en la edad adulta. En cualquier caso, al igual que ocurre con los riesgos auxológicos, los riesgos psicosociales en un paciente concreto son difíciles de predecir.
- **Otros riesgos potenciales.** Aunque los datos disponibles son todavía insuficientes, las mujeres adultas con antecedentes de menarquia temprana parecen presentar un mayor IMC, con incremento de grasa abdominal, mayores cifras de tensión arterial y de hemoglobina glicada, así como un peor perfil lipídico. Todos estos factores sugieren que estas mujeres tendrían un mayor riesgo cardiovascular y de diabetes y, por tanto, de morbimortalidad⁽¹²⁾. También, se ha sugerido en los pacientes con PP un posible incremento en el riesgo de cáncer de mama y de testículo⁽¹³⁾.

Unido al concepto de PP, estaría el de "pubertad adelantada" (PA), que sería

aquella pubertad que se inicia alrededor de los límites inferiores de la normalidad. En este caso, tampoco existe un consenso internacional que establezca con claridad sus límites pero, atendiendo a la definición de PP, podríamos situarlos entre los 8-9 años en las niñas y entre los 9-10 años en los niños. Al igual que la PP, la PA es mucho más frecuente en niñas y se considera, habitualmente, la expresión de uno de los extremos del rango normal de desarrollo puberal; es decir, una variante de la normalidad, que puede ser familiar o esporádica, pero que no precisaría tratamiento.

Los niños con variantes normales de PA ("aceleración constitucional del crecimiento y de la pubertad") se caracterizan clínicamente por un patrón de crecimiento y desarrollo característico: peso y una longitud al nacimiento normales; antecedentes de PA en familiares próximos en el caso de que se trate de un rasgo familiar ($\approx 50\%$); aceleración del ritmo de crecimiento entre el año y los 3-4 años, que les lleva a situarse en un carril de crecimiento por encima del que les correspondería para su potencial genético de crecimiento; velocidad de crecimiento prepuberal próxima o por encima del percentil 50 para su edad y sexo; adelanto progresivo de la maduración ósea (1-3 SDS por encima de su edad cronológica); inicio puberal en los límites inferiores del rango normal; y finalización temprana del desarrollo puberal y del crecimiento, alcanzando, habitualmente, una talla acorde con su contexto familiar.

La PA, aunque en principio no se considera patológica, conlleva un riesgo de consecuencias negativas (auxológicas y psicosociales) que es intermedio entre una PP y una pubertad normal. Este riesgo es mayor cuando la pubertad es rápidamente progresiva o afecta a aquellas poblaciones, ya comentadas, con mayor riesgo de afectación de la talla adulta o a pacientes con alteraciones cognitivas. Por ello, aunque no existen criterios que permitan establecer que pacientes podrían beneficiarse, en algunos casos muy individualizados, la PA podría ser susceptible de tratamiento.

Clasificación y epidemiología

El incremento de ES, que es lo que determina la aparición y desarrollo de

los caracteres sexuales secundarios, puede tener distinto origen (Tabla I), lo que permite clasificar la PP en:

- **PP central (PPC).** Conocida, también, como PP verdadera, PP dependiente de gonadotropinas o PP dependiente de GnRH; ya que, el incremento de ES es el resultado de una reactivación secuencial normal, pero precoz, del eje HHG y, por ello, siempre es isosexual.
- **PP periférica (PPP).** Conocida, también, como pseudopubertad precoz o PP independiente de gonadotropinas o PP independiente de GnRH. La fuente de ES puede ser exógena o endógena, gonadal o extragonadal, pero, en cualquier caso, no es consecuencia de la activación del eje HHG. Dependiendo del ES aumentado, las manifestaciones clínicas pueden ser isosexuales (apropiadas al sexo del niño) o contrasexuales (contrarias al sexo del niño).
- **PP mixta (PPM).** Se la conoce, también, como PP combinada o PPC secundaria; ya que, resulta de una mezcla o combinación de una PP periférica y central. La exposición prolongada a ES, provocada por una PPP, aceleraría el crecimiento, la edad ósea y la maduración de los centros hipotalámicos implicados en el inicio del desarrollo puberal, causando la reactivación precoz del eje HHG y el desarrollo secundario de una PPC.

La PP es una patología infrecuente, con una incidencia difícil de establecer; no obstante, la mayoría de los estudios sugieren una incidencia de 1:5.000-10.000 niños⁽²⁾ y, al contrario de lo que ocurre con la pubertad retrasada, con un claro predominio en niñas (relación que oscila entre 3:1 y 23:1 según las series; 10:1 en el estudio español de 2008). Más del 90% de los casos corresponden a formas de PPC y la gran mayoría son de etiología idiopática. En el caso de pacientes con trastornos o lesiones del SNC (neurofibromatosis, hidrocefalia, mielomeningocele...), determinados síndromes (Beuren-Williams...) o, como ya ha sido comentado, procedentes de adopción internacional, la frecuencia de PPC es claramente superior a la del resto de la población.

Tabla I. Etiopatogenia de la pubertad precoz (PP)

<p>PP central</p> <p>Idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esporádica • Familiar • Tras adopción internacional <p>Genética</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones activadoras en <i>KISS1</i> • Mutaciones activadoras en <i>KISS1R (GPR54)</i> <p>Secundaria a alteraciones del SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores: <ul style="list-style-type: none"> – Hamartoma hipotalámico – Craneofaringioma – Otros: astrocitoma, glioma, ependimoma, pinealoma, neuroblastoma, etc. • Anomalías congénitas: <ul style="list-style-type: none"> – Hidrocefalia – Mielomeningocele – Defectos del desarrollo del cerebro medio • Lesiones quísticas: <ul style="list-style-type: none"> – Quiste aracnoideo, glial o pineal – Quiste hidatídico • Infecciones: <ul style="list-style-type: none"> – Meningitis, encefalitis y abscesos • Irradiación craneal • Lesiones vasculares • Lesiones del SNC de otro tipo <p>Asociada a determinados cuadros sindrómicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis tipo I • S. de Russel-Silver • S. de Beuren-Williams • S. de Cohen • Disomía uniparental materna del cromosoma 14 <p>PP central tras exposición a ES (PP mixta)</p> <p><i>SNC: sistema nervioso central; S: síndrome; ES: esteroides sexuales; HCG: gonadotropina coriónica. G_sα: gen de la subunidad alfa de las proteínas G de membrana; LHR: gen del receptor para la LH; KISS1: gen de las kisspeptinas; KISS1R: gen del receptor de la kisspeptinas.</i></p>	<p>PP periférica</p> <p>Función gonadal autónoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • S. de McCune-Albright (gen <i>G_sα</i>) • PP familiar del varón o testotoxicosis (<i>LHR</i>) • Quistes ováricos <p>Tumores gonadales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ovario: <ul style="list-style-type: none"> – Células de la granulosa – Células de la teca – Celularidad mixta • Testículo: <ul style="list-style-type: none"> – Células de Leydig – Células de Sertoli (asociación a s. de Peutz-Jeghers) – Células de la granulosa – Otros: restos adrenales, etc. <p>Exposición o ingestión de ES exógenos</p> <p>Tumores secretores de HCG (sólo en varones)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoblastoma • Pinealoma • Germinoma • Coriocarcinoma • Teratoma <p>Patología suprarrenal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia suprarrenal congénita • Corticosuprarrenaloma (adenoma o carcinoma) <p>Hipotiroidismo primario severo (S. de Van-Wyk-Grumbach)</p> <p>Resistencia generalizada a los glucocorticoides</p>
---	---

Etiopatogenia y manifestaciones clínicas

Pubertad precoz central

La PPC se debe a una reactivación precoz del eje HHG y se caracteriza clínicamente por el desarrollo precoz de los caracteres sexuales secundarios, que siempre es isosexual y sigue la secuencia normal de aparición, así como por el aumento del tamaño y de la actividad de las gónadas.

La PPC se caracteriza clínicamente, en las niñas, por la aparición y desarrollo progresivo de la mama antes de los 8 años, que puede ser inicialmente unilateral, y por el incremento del vo-

lumen testicular por encima de los 4 ml en los varones antes de los 9 años, que es seguido, habitualmente y en ambos casos, por el desarrollo de la pubarquia y axilarquia. La edad ósea se adelanta, habitualmente, más de 2 SDS por encima de la edad cronológica y, en las niñas, la velocidad de crecimiento experimenta una rápida aceleración (estirón puberal) que coincide o incluso puede preceder a la aparición del botón mamario. En los varones, el estirón puberal es un fenómeno más tardío en el desarrollo puberal (estadio III-IV de Tanner) y no suele coincidir con el incremento inicial del volumen testicular; no obstante, en los casos de PPC, también tiende a

adelantarse (finales del estadio II o principio del III)⁽¹⁴⁾.

Es una patología con un claro predominio en niñas, en las que la etiología es habitualmente idiopática (Fig. 1); mientras que, en los niños, son más frecuentes las causas orgánicas. El motivo de estas diferencias entre ambos sexos es desconocida. Otro factor relacionado con la organicidad es la edad; de forma que, a menor edad de inicio puberal, mayor riesgo de organicidad.

Dentro de las formas idiopáticas de PPC, alrededor de un 30% son familiares⁽²⁾. Es probable que la mayoría correspondan a formas más o menos extremas de “aceleración constitucio-

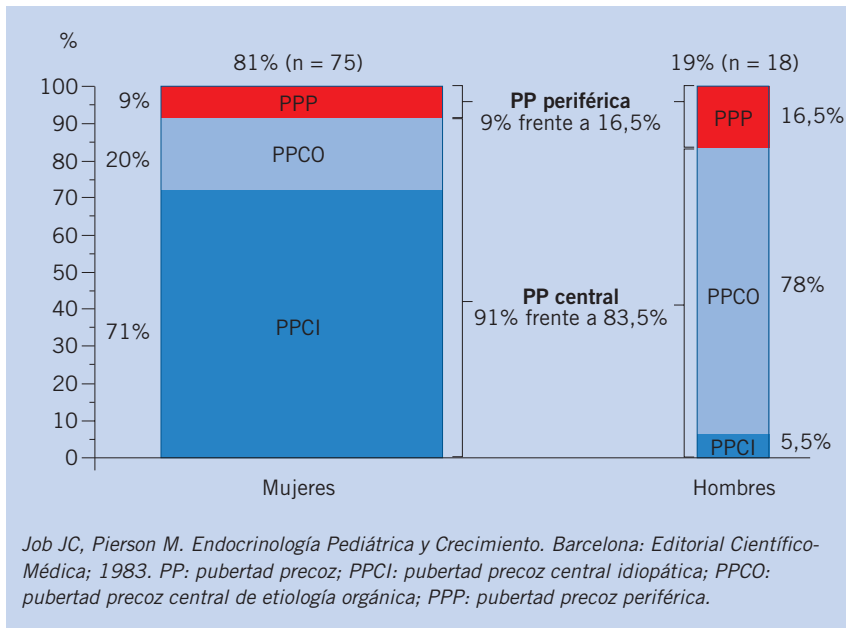


Figura 1. Distribución por categorías diagnósticas en varones y mujeres con pubertad precoz (PP). La figura muestra los resultados, en porcentajes, de una serie de 93 pacientes recogidos entre 1971 y 1977 en Francia

nal del crecimiento y de la pubertad”; no obstante, recientemente, se han descrito situaciones de PPC asociadas a determinadas mutaciones hereditarias en el sistema de las kisspeptinas⁽¹⁵⁾. Las kisspeptinas son un grupo de péptidos que resultan del proceso proteolítico del producto del gen *KISS1* (1q32), secretados por neuronas hipotalámicas, en los núcleos arcuato y anteroventral, y que se consideran como uno de los principales mediadores potenciales del inicio de la pubertad. Estos péptidos incrementan su secreción antes del inicio de la pubertad y se unen a un receptor ligado a las proteínas G de la membrana de las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH, denominado GPR54 (*GPR54* o *KISS1R* en 19p13.3), e incrementan considerablemente la amplitud de los picos secretorios de GnRH. Hasta la actualidad, se han descrito dos mutaciones activadoras en *KISS1*, una en homocigosis y otra en heterocigosis, y una mutación activadora en *KISS1R*, todas ellas asociadas a una PPC, aunque con expresividad familiar variable⁽¹⁶⁾.

Dentro de las causas orgánicas de PPC⁽¹⁷⁾, la más frecuente es el hamartoma hipotalámico, que puede encontrarse en un 2-28% de los casos de PPC. Estos tumores son malformaciones congénitas

benignas formadas por tejido nervioso desorganizado en el que se incluyen neuronas productoras de GnRH; si bien, el mecanismo responsable de la PPC no está plenamente aclarado. Típicamente, en la RM craneal, los hamartomas aparecen como una masa pedunculada que cuelga del hipotálamo, entre el *tuber cinereum* y los cuerpos mamilares, justo detrás del quiasma óptico. Pueden ser asintomáticos o asociarse a: PPC, crisis gelásticas (crisis comiciales de risa inmotivada), epilepsia secundariamente generalizada y alteraciones cognitivas y conductuales. La mayoría de estos tumores no crecen o lo hacen muy lentamente y responden al tratamiento habitual con análogos de GnRH; por lo que, la cirugía no suele estar indicada, salvo que condicionen una epilepsia intratable.

Otras múltiples alteraciones del sistema nervioso central (SNC), como: malformaciones, tumores, gliomas hipotalámicos o del quiasma en la neurofibromatosis tipo I, displasia septo-óptica, mielomeningocele e hidrocefalia, entre otras, pueden provocar una pubertad precoz (Tabla I). Se cree que estas lesiones alterarían las señales de inhibición tónica que recibe el hipotálamo, favoreciendo la reactivación del eje HHG.

La irradiación craneal, utilizada en el tratamiento de tumores del SNC o como tratamiento coadyuvante en otras patologías oncológicas, como la leucemia linfoblástica aguda, sobre todo cuando se administra a edades muy precoces, puede predisponer al desarrollo de una PA o PPC. Dosis bajas de radioterapia (18-24 Gy) a menudo se asocian a PPC en niñas; mientras que, dosis por encima de 25 Gy incrementan el riesgo de PPC en ambos sexos. Por encima de los 30 Gy es frecuente que, tras una pubertad temprana/precoz, desarrollen una deficiencia de gonadotropinas (hipogonadismo hipogonadotropo). Cuando se administran 50 o más Gy, no suele haber PP, sino una falta de desarrollo puberal secundaria a hipogonadismo hipogonadotropo⁽¹⁷⁾. El diagnóstico de la PPC secundaria a irradiación craneal puede retrasarse o dificultarse debido a sus peculiaridades clínicas: la ausencia/disminución del estirón puberal, por la frecuente deficiencia asociada de GH y, en el caso de los varones, el escaso o nulo incremento del volumen testicular por efecto de la quimioterapia recibida.

La neurofibromatosis, al igual que otros síndromes (Tabla I), en ausencia de gliomas del quiasma o hipotalámicos, se presenta, también, con mayor frecuencia que la población normal PPC o PA.

Pubertad precoz periférica

Es aquella PP en la que el incremento de ES responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios no es debido a una activación prematura del eje HHG. Por tanto, no es una verdadera pubertad, sino una pseudopubertad precoz, y los caracteres sexuales secundarios pueden, no sólo perder su secuencia de aparición habitual sino, en algunos casos, ser contrarios al sexo del paciente (contrasexuales).

Los ES implicados en el desarrollo de una PPP pueden ser andrógenos, estrógenos o una mezcla de ambos^(2,14), y su origen exógeno (fuentes externas alimenticias, tóxicas, orales o parenterales) o endógeno (suprarrenal o gonadal). El eje HHG no sólo no está activado, sino que suele estar completamente frenado por los ES circulantes, a través de los mecanismos normales de retrocontrol negativo. Las manifestaciones clínicas

de la PPP dependen, fundamentalmente, del tipo de ES responsable:

- En las niñas, la pérdida de la secuencia normal en la aparición de los caracteres sexuales secundarios supone que, por ejemplo, el primer signo de desarrollo puberal pueda ser una menstruación, sin un claro desarrollo mamario previo ni aceleración del crecimiento. La presencia de un sangrado vaginal en ausencia completa de telarquia es más sugerente de una causa local (agresión sexual, cuerpo extraño o tumor) que de una verdadera PP. Un acné severo, de rápida progresión y, especialmente, el agrandamiento del clítoris (virilización) debe hacernos sospechar la presencia de un tumor productor de andrógenos. El vello pubiano, que aparece precozmente y progresa lentamente, en ausencia de otros signos de virilización, no sugiere PPP, sino un incremento leve de la producción suprarrenal de andrógenos, habitualmente una adrenarquia prematura aislada.
 - En el caso de los varones, es muy característico de la PPP, el desarrollo progresivo de signos de virilización, como sería el incremento del tamaño del pene, sin aumento significativo del tamaño testicular. En algunos casos (testotoxicosis, restos adrenales testiculares, tumores productores de gonadotropina coriónica -HCG-...) el volumen testicular puede incrementarse ligeramente (4-8 ml), pero, en cualquier caso, es un volumen inadecuado para el grado de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Al igual que en las niñas, el vello pubiano moderado que aparece precozmente y progresa lentamente, en ausencia de agrandamiento testicular o del pene, no sugiere PPP, sino adrenarquia prematura aislada. El desarrollo de signos feminizantes (ginecomastia) es excepcional, pero puede producirse en el contexto de exposición a una fuente externa de estrógenos o en raros casos de tumores testiculares (tumor de células de Sertoli asociado al síndrome de Peutz-Jegher) o adrenales productores de estrógenos.
- Las causas que pueden determinar una PPP quedan reflejadas en la tabla

I. Los dos cuadros clínicos de PPP más característicos, aunque excepcionales, son: el síndrome de McCune-Albright y la testotoxicosis.

El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1:100.000-1.000.000, más frecuente en niñas, aunque puede darse en ambos sexos⁽¹⁸⁾. Originalmente, fue definido clínicamente por la tríada de: displasia fibrosa poliostótica, manchas de color "café con leche" de bordes irregulares ("en costa de Maine") y PPP, debida al desarrollo de quistes ováricos autónomos secretores de estrógenos. Posteriormente, se ha visto que otras endocrinopatías hiperfuncionantes pueden estar presentes, como: hipertiroidismo, gigantismo hipofisario, hipercortisolismo o raquitismo hipofosfatémico, entre otras. Se debe a una mutación activadora postcigótica en la subunidad alfa de las proteínas G de la membrana (Gs), que se produce temprano en la embriogénesis y determina un mosaicismo variable, que puede afectar a tejidos endocrinos (gónadas, tiroides, adrenales, hipófisis y paratiroides) y no endocrinos (timo, bazo, páncreas, corazón, etc.). Debido a ello, la expresividad clínica puede ser muy variable y el diagnóstico, en algunos casos, difícil.

La testotoxicosis o PP familiar del varón es una forma de PPP limitada a los varones, debida a una mutación activadora, de herencia autosómica dominante (esporádica o familiar) en el receptor de LH, que ocasiona una activación autónoma de las células de Leydig. Suele ponerse de manifiesto a los 2-4 años con la aparición de: signos puberales, virilización y aceleración del crecimiento que conduce a una talla final baja por cierre precoz de los cartílagos de crecimiento. En niñas, estas mutaciones no producen PP periférica; ya que, es necesaria la presencia de LH y FSH para la producción de estrógenos.

Los quistes foliculares ováricos secretan estrógenos de forma transitoria, lo que puede ocasionar desarrollo mamario y, en ocasiones, cuando la producción estrogénica cae, sangrado vaginal esporádico. Pueden ser recurrentes, lo que puede acelerar la maduración ósea y favorecer el desarrollo de una pubertad adelantada o una PPC secundaria. En

ocasiones, los quistes foliculares pueden alcanzar un tamaño relativamente grande, favoreciendo la torsión ovárica y la necesidad de tratamiento quirúrgico.

La exposición a ES exógenos (disruptores endocrinos) puede determinar una PPP iso o contrasexual, dependiendo de su acción hormonal. En niñas adoptadas de países en vías de desarrollo, se han encontrado, frecuentemente, niveles elevados de pesticidas derivados del DDT (diclorodifenildicloroetano). Se ha propuesto que la exposición crónica a la actividad estrogénica de estos derivados del DDT podría madurar el hipotálamo al tiempo que suprimiría su actividad. La eliminación de esta exposición al migrar a países desarrollados, donde estos pesticidas están prohibidos, supondría el incremento de la liberación de GnRH y el inicio de la pubertad.

El hipotiroidismo primario severo y de larga duración puede, aunque raramente, presentarse como una PP (síndrome de Van Wyk-Grumbach) a través de mecanismos no completamente aclarados, pero que podrían afectar tanto a la hipófisis como a la gónada. Desde el punto de vista clínico, su peculiaridad es que, a diferencia de otras formas de PP, cursa con enlentecimiento del crecimiento y retraso de la edad ósea.

La hiperplasia suprarrenal congénita, en su forma clásica o no clásica, si está insuficientemente tratada, puede producir un PPP isosexual en el varón y contrasexual en la niña. De forma característica, en el varón, el tamaño testicular permanece prepuberal; no obstante, en algunos casos, pueden existir restos (habitualmente, bilaterales) de tejido adrenal en los testículos y crecer por el efecto de la ACTH aumentada, requiriendo diagnóstico diferencial con una PPC (test de LHRH) o con tumores testiculares de otra extirpe anatomopatológica.

Tumores ováricos, testiculares o adrenales productores de ES son causas raras de PPP iso o contrasexual. Los tumores ováricos (sobre todo los de células de la granulosa/teca) frecuentemente causan síntomas locales (dolor, distensión, ascitis, efecto masa, etc.) y suelen secretar estrógenos, aunque en ocasiones producen andrógenos y virilización. El diagnóstico en las formas típicas se basa en el hallazgo ecográfico de una masa sólida o sólido-quística en

el ovario, con niveles séricos elevados de estradiol y suprimidos de LH/FSH. Los tumores testiculares más frecuentemente asociados a PPP son los derivados de las células de Leydig, que suelen ser benignos en la infancia y presentarse con signos de virilización, incremento del tamaño de uno de los testículos (nódulo, frecuentemente palpable) y niveles séricos elevados de testosterona. Los tumores adrenales (adenomas y adenocarcinomas) suelen producir andrógenos (virilización) y cortisol (síndrome de Cushing); si bien, excepcionalmente, pueden producir también estrógenos y feminización.

La resistencia congénita a glucocorticoides, una rara enfermedad autosómica dominante, conlleva el aumento compensador de las concentraciones de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en circulación, que incrementa la producción de esteroides adrenales con actividad mineralocorticoide y/o androgénica, e incrementa la excreción urinaria de cortisol libre sin ninguna evidencia clínica de hipercortisolismo.

Tumores productores de HCG, de efecto biológico similar a la LH, inducen en los niños la producción por las células de Leydig de testosterona y un incremento moderado del volumen testicular⁽¹⁷⁾. En las niñas estos tumores no producen PP; ya que, es necesaria la presencia de ambas gonadotropinas, LH y FSH, para el desarrollo de los folículos ováricos. Los hepatoblastomas son los tumores más frecuentes productores de HCG, pero ésta puede también ser producida por: pinealomas, germinomas intracraneales, coriocarcinomas o tumores de células germinales (testiculares o extratesticulares). El hallazgo de un tumor extratesticular de células germinales, especialmente mediastínico, obliga a descartar un síndrome de Klinefelter, donde la frecuencia de este tipo de tumores es 50 veces mayor que en el resto de la población. La presencia de marcadores tumorales (alfa-fetoproteína y β -HCG) puede ser útil en el diagnóstico de este tipo de tumores.

Pubertad precoz mixta o combinada

Se habla de PP mixta o combinada cuando una PPP desencadena secundariamente una PP central.

La PP central se produce, habitualmente, después de que el tratamiento de la PP periférica haya disminuido o hecho desaparecer los niveles séricos elevados de ES. El mecanismo responsable en estos casos de la activación del eje HHG es desconocida; si bien, se ha hipotetizado que los ES impregnarían el hipotálamo, causando la maduración del eje HHG. En la mayoría de los casos, la PP central sólo se inicia si la edad ósea es superior a 10 años.

Evaluación diagnóstica

La aparición antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños de los caracteres sexuales secundarios puede ser la manifestación de una variante normal, benigna, no progresiva, de pubertad (telarquia prematura, adrenarquia prematura...) o, por el contrario, de una verdadera PP que, a su vez, puede ser de origen central o periférico y de causa orgánica o idiopática. La evaluación de estos pacientes incluiría:

- **Anamnesis detallada.** Debe interrogarse sobre la edad y orden de aparición de los caracteres sexuales secundarios, así como sobre las características de su progresión (rápida, lenta, cíclica). En las niñas, el desarrollo cíclico de la telarquia es muy sugerente de quistes foliculares recurrentes. La aparición precoz de vello pubiano y/o axilar sin otros signos de virilización (clitoromegalia o aumento del tamaño del pene, hirsutismo, marcada aceleración de la maduración ósea, aumento de la masa muscular...) sugiere adrenarquia prematura (variante de la normalidad) y no PP, y puede acompañarse de otros signos de androgenización leve-moderada, como: aceleración de la edad ósea de 1-2 años, olor corporal de características puberales, presencia de comedones o acné leve y aumento de grasa en el pelo). Deben recogerse y llevarse a la gráfica de crecimiento los datos de evolución de la talla, el peso y, sobre todo, de la velocidad de crecimiento. Debe interrogarse, también, sobre posibles signos de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos o trastornos visuales) sugerentes de patología orgánica endocraneal.

Los antecedentes familiares (padres, hermanos y familiares próximos) de pubertad adelantada o precoz, así como de patologías hereditarias que puedan modificar el tempo normal de la pubertad deben ser recogidas (hiperplasia suprarrenal congénita, testotoxicosis, resistencia a glucocorticoides...).

- **Exploración física.** Se deben recoger cuidadosamente los parámetros antropométricos (talla, peso y proporciones corporales), el estadio puberal de Tanner, así como otros datos sugerentes de desarrollo puberal, virilización o feminización: olor corporal, acné, ginecomastia, galactorrea, pigmentación areolar, estrogenización de la mucosa vaginal, leucorrea, volumen y simetría testicular, tamaño del clítoris, etc. Debe recogerse, también, la presencia, localización y características de manchas cutáneas sugerentes de neurofibromatosis o síndrome de McCune-Albright.
- **Edad ósea (EO).** Suele ser la primera prueba a realizar ante la sospecha de una PP ya que, en condiciones normales, el grado de desarrollo puberal se correlaciona mejor con la edad ósea ($r = 0,82$) que con la edad cronológica ($r = 0,72$). Así, por ejemplo, en las niñas, el desarrollo mamario se inicia a una EO media de 10,75 años y la menarquia se produce a una EO media de 13 años, con una varianza para la EO que es la mitad de la correspondiente a la EC. Además, trastornos que aceleran la EO (hiperplasia suprarrenal congénita...) se asocian a pubertad adelantada y los que la retrasan (deficiencia de GH, hipotiroidismo, patología crónica...), a pubertad retrasada. En las PP centrales idiopáticas, la EO es, típicamente, dos o más años superior a la cronológica y, en el caso de las niñas, próxima a los 10-11 años. Por el contrario, en las PP de causa orgánica, la aceleración de la maduración ósea es más variable y depende de la duración y grado de exposición previa a los ES. También la EO es útil para realizar predicciones de talla adulta, tanto en el momento del diagnóstico como a lo largo del seguimiento del pacien-

te, con o sin tratamiento; no obstante, cuando la maduración ósea está muy acelerada, la fiabilidad de las predicciones es menor y tienden a sobrevalorar las expectativas de talla adulta.

- **Determinaciones hormonales.** La presencia de niveles séricos elevados de estradiol o testosterona sería, lógicamente, lo primero a demostrar ante una sospecha de PP; sin embargo, su determinación puede no ser de mucha utilidad en las fases iniciales de la pubertad, ya que se sitúan con frecuencia por debajo del límite de detección de los inmunoanálisis convencionales, especialmente en el caso del estradiol.

La determinación en suero de andrógenos suprarrenales o de sus precursores, especialmente: sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), Δ^4 -androstendiona y 17-OH-progesterona, puede ser de utilidad en aquellas situaciones clínicas sugerentes de incremento de andrógenos de posible origen adrenal, como sería el caso de tumores suprarrenales o de la hiperplasia suprarrenal congénita; en este último caso, puede ser necesaria la estimulación previa con ACTH (test de ACTH) para descartar formas de presentación tardía.

La prueba hormonal más importante en el diagnóstico de PP es la determinación de los niveles séricos de gonadotropinas (LH y FSH) tras estímulo con 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de LHRH (test de LHRH) o con un análogo de GnRH (GnRHa)⁽¹⁶⁾. Esta prueba nos permitiría distinguir, al menos teóricamente, una PPC (patrón de respuesta puberal: claro incremento de LH y FSH, con predominio de LH) de una variante de la pubertad no progresiva (patrón de respuesta prepuberal: escaso o nulo incremento de LH y FSH con predominio de FSH) o de una PPP (secreción de LH/FSH inhibida). No obstante, su interpretación no siempre es sencilla, ya que los puntos de corte diagnósticos (pico de LH o cociente LH/FSH) no son claros y dependen en gran medida de la sensibilidad y fiabilidad del inmunoanálisis empleado. Por otra parte, en la situa-

ción más frecuente en la práctica clínica, como es el caso de las niñas con inicio de desarrollo mamario entre los 7 y 8 años (70% de las telarquias prematuras), la diferenciación entre una PPC idiopática (susceptible de tratamiento) y una telarquia prematura aislada (variante de la normalidad que no precisa tratamiento) puede ser muy difícil y, a veces, sólo un seguimiento estrecho puede diferenciarlas. En estos casos, es frecuente el hallazgo de un patrón de respuesta de gonadotropinas a LHRH intermedio entre lo que hemos denominado puberal y prepuberal (incremento moderado en los picos de secreción de LH y FSH con predominio de FSH o sólo un claro incremento de FSH); de hecho, algunos autores consideran que estas formas de telarquia prematura (regresan, se mantienen sin progresar o progresan lentamente), serían parte de un continuum en la activación del eje HHG y que entre un 15-20% de las telarquias prematuras terminan evolucionando hacia una pubertad precoz.

En los últimos años, la disponibilidad de inmunoensayos más sensibles y fiables para la determinación de gonadotropinas ha hecho que se plantee la posibilidad de determinar sólo los niveles basales de gonadotropinas, en concreto de LH, para el diagnóstico o, al menos, el cribado de una PPC. No obstante, el solapamiento en los resultados entre los pacientes prepuberales y aquellos que se sitúan en fases iniciales de la pubertad, la escasez de datos disponibles y la multiplicidad de inmunoanálisis utilizados desaconsejan, al menos de momento, semejante práctica⁽¹⁹⁻²¹⁾.

- **Pruebas de imagen.** Si se demuestra una activación del eje HHG, debe realizarse una RM craneal para evaluar la anatomía de la región hipotálamo-hipofisaria y descartar patología orgánica, especialmente en varones, donde el riesgo es mayor. En las niñas, cuando la pubertad se inicia entre los 6 y 8 años, sin sintomatología neurológica, el riesgo de patología orgánica es muy escaso (2-7%), aunque la mayoría de los

centros continúan realizando la RM craneal.

La ecografía abdomino-pélvica puede, además de descartar la presencia de tumoraciones (suprarrenales, ovario, hígado, etc.), permitirnos, en el caso de las niñas, valorar el tamaño ovárico y el uterino. Un volumen ovárico (longitud x anchura x altura x 0,5233) de < 1 ml es prepuberal, pero los límites para considerarlo puberal varían entre 1 y 3 ml, según los autores. La presencia de pequeños quistes (< 9 mm), en ocasiones múltiples (2 a 4), es un hallazgo frecuente y normal en niñas prepuberales (50-80%). Típicamente, no suelen producir cantidades significativas de estrógenos; aunque, en ocasiones, pueden elevar transitoriamente sus niveles séricos, determinando desarrollo mamario transitorio. Un incremento del volumen o de la longitud uterina, una relación cuerpo/cuello mayor de 1 o la presencia de línea endometrial, son signos sugerentes de niveles elevados de estrógenos circulantes y, por tanto, de inicio puberal.

Una ecografía testicular puede ser de utilidad en varones con pubertad precoz periférica, especialmente si existe asimetría testicular, para detectar tumores, en ocasiones no palpables.

- **Otros estudios.** Dependiendo del caso y de los resultados previos, otros estudios pueden estar indicados: función tiroidea (hipotiroidismo en el síndrome de Van-Wyck-Grumbach o posible hipertiroidismo en el síndrome de McCune-Albright), mapa óseo (lesiones de displasia fibrosa), marcadores tumorales (β -HCG, alfa-fetoproteína), estudios moleculares (detección de mutaciones conocidas), etc.

Tratamiento

El tratamiento de la PP lo que pretende es, según los casos, revertir, detener o, al menos, enlentecer el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, conservar el potencial de crecimiento y evitar las consecuencias psicosociales y conductuales de una pubertad temprana.

Tabla II. Criterios para ayudar a diferenciar entre formas de pubertad precoz (PP) progresiva (PP central verdadera) y formas no progresivas (variantes normales de la pubertad) en niñas*

Criterios	PPC progresiva	Pubertad precoz no progresiva
Clínicos		
Progresión a través de estadios puberales	Progresión de un estadio al siguiente en 3-6 meses	Estabilización o regresión de los signos puberales
Velocidad de crecimiento	Acelerada (≥ 6 cm/año)	Habitualmente, normal para la edad
Edad ósea	Avanzada, habitualmente ≥ 1 año	Normal o avanzada < 1 año
Predicción de talla adulta	Inferior a talla diana o se reduce en las predicciones de talla seriadas	Dentro del rango de la talla diana
Ecográficos		
Ecografía pélvica	Volumen uterino > 2 ml, longitud > 34 mm, forma de pera o presencia de línea endometrial	Volumen uterino ≤ 2 ml, longitud ≤ 34 mm, forma tubular prepuberal
Hormonales		
Estradiol	Niveles séricos aumentados con el avance del desarrollo puberal	Niveles séricos indetectables o próximos al límite de detección
Test de LHRH o de GnRHa	Patrón puberal	Patrón prepuberal

*Modificado de referencia 21.

Pubertad precoz central

En este caso, el tratamiento busca frenar o suprimir la activación del eje HHG. El tratamiento de elección son los análogos de GnRH (GnRHa) de liberación sostenida (depot). En los casos en los que exista una causa orgánica, deberá hacerse tratamiento etiológico si es posible, aunque éste rara vez tiene efecto sobre la evolución de la pubertad.

La administración de GnRHa de larga duración produce una breve estimulación de la liberación de gonadotropinas, seguida de una prolongada desensibilización de los receptores hipofisarios de GnRH, con inhibición de la secreción de LH/FSH y, como consecuencia, de la producción y liberación de ES. Los más utilizados en el momento actual son la triptorelina *depot*, a la dosis de 80-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, y el acetato de leuprolerina, a la dosis de 150-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, que se administran, ambos, por vía intramuscular cada 25-28 días. Más recientemente, se han introducido preparados *depot* de una duración de 3 meses, pero la experiencia en su utilización en la PPC es todavía escasa y no se han aprobado en nuestro país para esa indicación.

El principal problema que plantea el tratamiento con GnRHa es su propia indicación en los casos de PPC idiopática con inicio a una edad próxima a

los límites considerados normales. En estos casos, los efectos beneficiosos del tratamiento sobre la talla final son, en la mayoría de los pacientes, escasos o nulos. Por ello, no existe un consenso internacional⁽²⁰⁾ y la indicación de tratamiento se establece de forma individualizada, teniendo en consideración factores psicosociales (repercusión psicológica, familiar, social y conductual) y auxológicos (expectativas de crecimiento, edad ósea, rapidez de progresión de la edad ósea y de los caracteres sexuales secundarios). Si se decide iniciar el tratamiento, debe hacerse cuanto antes; ya que, la mayoría de los estudios indican que, cuando se alcanza una edad ósea de 12 años en las niñas y de 14 años en los varones, el tratamiento con GnRHa no mejora las expectativas de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento y, habida cuenta de la existencia de variantes normales de pubertad no progresivas (Tabla II), debe comprobarse durante, al menos, 3-6 meses, la progresión de los caracteres sexuales secundarios y la activación del eje HHG.

La monitorización de la respuesta al tratamiento se lleva a cabo mediante la valoración clínica y auxológica cada 3-6 meses (detención o regresión de los caracteres sexuales secundarios, disminución de la VC y enlentecimiento del ritmo de progresión de la EO). La

supresión de la actividad del eje HHG debe ser también comprobada mediante la realización de un test de GnRH justo antes de la 3 dosis del GnRHa y, posteriormente si se observan signos sugerentes de reactivación puberal. Si la supresión del eje no es completa, ésta suele lograrse incrementando la dosis del GnRHa o reduciendo su intervalo de administración.

Tras el inicio de la terapia, la VC puede disminuir considerablemente. En estos casos, algunos estudios han sugerido que la adición de GH al tratamiento con GnRHa podría mejorar la VC y las expectativas de talla final; no obstante, no existen suficientes estudios controlados que demuestren la seguridad y eficacia de esta asociación, para poder establecer una clara indicación.

Otro aspecto controvertido sería el momento más adecuado para suspender el tratamiento con GnRHa. Aunque no existe consenso, en el caso de las niñas, se recomienda que se haga a una edad cronológica de ≈ 11 años y ósea de $\approx 12-12,5$ años; ya que, por encima de estas edades podría no sólo no mejorar, sino incluso empeorar las expectativas de talla adulta. En los varones, la experiencia es muy escasa, aunque suele recomendarse, sin mucha base científica, la suspensión del tratamiento alrededor de los 12 años de edad cronológica y

los 13-13,5 años de edad ósea⁽¹⁶⁾. Pocas semanas o meses después de la suspensión, la pubertad progresa y se recupera la respuesta puberal al estímulo con GnRH. En las niñas, la menarquia se produce, habitualmente, entre 6 y 18 meses después.

Los resultados del tratamiento con GnRH sobre la talla final varían de unos pacientes a otros; aunque, en general, la mayoría de ellos alcanzan una talla final en el rango bajo de su talla diana y con escasos efectos secundarios locales (abscesos estériles, infecciones...) y generales (cefalea, sofocos...).

Pubertad precoz periférica

Los objetivos del tratamiento de la PPP son similares a los de la PPC si bien, en este caso, los GnRH son ineficaces y lo que se utilizan son fármacos que inhiben directamente la producción de ES o su acción sobre los órganos diana.

El tratamiento de la PPP será etiológico en aquellos casos en los que sea posible: quirúrgico (extirpación del tumor ovárico, testicular, suprarrenal o productor de HCG) o médico (tratamiento con hidrocortisona en la hiperplasia suprarrenal congénita, quimioterapia en los suprarrenomas malignos metastásicos, etc.). En el resto de los casos, el tratamiento será sintomático, con fármacos que, como: ketoconazol, acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida, testolactona, letrozole y anastrozole, entre otros, son capaces, por diferentes mecanismos, de reducir o inhibir la producción de ES o de bloquear su acción en los órganos diana. En general, estos tratamientos no son demasiado eficaces, rara vez se alcanza con ellos una detención completa en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y una adecuada talla final y, en algunos casos, sus efectos secundarios son importantes.

Pubertad retrasada (PR)

Concepto y morbilidad

No existe un consenso internacional que establezca con claridad el concepto de PR; de hecho, el término engloba varios conceptos: PR propiamente dicha, pubertad detenida y ausencia de pubertad o infantilismo sexual⁽²²⁾.

Se considera la “pubertad retrasada” cuando no se ha iniciado el desarrollo puberal a una edad 2 SDS por encima de la edad media de su aparición en la población de referencia. A efectos prácticos, la ausencia de telarquia en las niñas a una edad de 13 años y la ausencia de incremento del volumen testicular (≥ 4 ml) a los 14 años. Se habla de “pubertad detenida” cuando la pubertad, iniciada tardíamente o no, no llega a completarse y transcurren más de 4-5 años entre su inicio y el desarrollo gonadal completo en los varones o la menarquia en las mujeres. Por último, se habla de “ausencia de pubertad” o “infantilismo sexual”, cuando la pubertad no llega a iniciarse.

La PR, especialmente en los varones, aunque sea únicamente un retraso puberal simple, puede conllevar importantes repercusiones psicosociales que son, con frecuencia, el motivo por el que el paciente acude a la consulta. En una época de extremada sensibilidad y labilidad psicológica, donde la imagen corporal es muy importante para la autoestima del sujeto, la falta de desarrollo puberal y la talla baja, que frecuentemente acompañan al retraso puberal, les hace con frecuencia objeto de burlas y vejaciones por parte de sus compañeros de edad, al tiempo que son relegados de las actividades deportivas y sociales, especialmente de aquellas que conllevan una interrelación con el otro sexo. Como consecuencia, es frecuente que los pacientes desarrollen una mala imagen de sí mismos, baja autoestima, conductas depresivas y tendencia al aislamiento y a una cierta agresividad, alteraciones que, en ocasiones, pueden desembocar en fracaso escolar y en problemas familiares y sociales graves. Por otra parte, las proporciones corporales pueden modificarse (extremidades más largas con relativo acortamiento del segmento superior) y la masa ósea reducirse como resultado del retraso en la aparición de los ES. Por último, por motivos desconocidos, un pequeño porcentaje de estos pacientes con PR y talla baja pueden no alcanzar una talla adulta adecuada a su contexto familiar⁽²³⁾.

Etiopatogenia y clínica

Las causas que pueden provocar una PR son múltiples; no obstante, pueden

ser fácilmente divididas en cuatro categorías (Tabla III):

- **Retraso puberal simple.** Englobaría aquellos retrasos temporales en el inicio puberal debidos a factores constitucionales o genéticos, lo que se conoce como “retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad” (RCCP).
- **Retraso puberal secundario a enfermedades crónicas.** Sería el resultado de trastornos funcionales en el eje HHG secundarios a múltiples patologías crónicas o endocrinopatías (hipogonadismo hipogonadotropo funcional o transitorio).
- **Hipogonadismos hipogonadotropos (HHipo).** Serían aquellos pacientes que fracasan en su desarrollo puberal por anomalías en los mecanismos de control hipotálamo-hipofisario de la pubertad.
- **Hipogonadismos hipergonadotropos (HHiper).** Serían aquellos pacientes que fracasan en su desarrollo puberal por fallo gonadal primario.

La PR es una situación frecuente, aunque su incidencia real es difícil de establecer. Estadísticamente, debería afectar, al menos, a un 2-3% de la población. También, debería tener una incidencia similar en ambos sexos, pero, y al contrario de lo que ocurre con la PP, se presenta especialmente en varones ($\approx 70\%$). En ambos sexos, la causa más frecuente es el simple retraso en su inicio, de etiología familiar o idiopática (RCCP), que representaría alrededor del 60% de los casos de PR en varones y del 30% en mujeres (Fig. 2). Es importante destacar, en las niñas, la gran importancia porcentual de los HHipo, ligada a la elevada incidencia del síndrome de Turner (45, X0 y sus variantes) y, en ambos sexos, el incremento, en las últimas décadas, de los retrasos puberales secundarios a patología crónica, resultado de que los avances diagnóstico-terapéuticos han permitido que un mayor número de pacientes con múltiples patologías alcancen la edad puberal. Los hipogonadismos, dependiendo de la causa, de que sean parciales o totales y del momento de su aparición, pueden determinar manifestaciones clínicas variables: retraso puberal, detención del

Tabla III. Etiopatogenia de la pubertad retrasada

Retraso puberal simple (RCCP)

- Familiar
- Esporádico/idiopático

Retraso puberal 2º a patologías crónicas (Tabla IV)**Hipogonadismos hipogonadotropos (HH)**

- **Congénitos aislados:**
 - HH con anosmia (S. Maestre de S. Juan-Kallmann):
 - Mutaciones en: *KAL1* (KS1), *FGFR1* (KS2), *PROKR2* (KS3), *PROK2* (KS4), *CHD7* (KS5) y *FGF8* (KS6)
 - Idiopático
 - HH sin anosmia (mutaciones) en:
 - *GnRH1* (GnRH),
 - *GnRHR* (receptor de GnRH)
 - *KISS1R* (receptor de las kisspeptinas)
 - *LEP* y *LEPR* (leptina y su receptor)
 - *PC1* (prohormona convertasa-1),
 - *TAC3* y *TAC3R* (neurokinina B y receptor)
 - *NROB1* (HH asociado a hipoplasia hipofisaria)
 - *LHB* y *FSHB* (subunidad B de LH y FSH)
 - Idiopático
- **Congénitos asociados a otras def. hipofisarias:**
 - Mutaciones en *LHX3*, *LHX4*, *PROP1* y *POU1F1*
 - HH asociado a anomalías congénitas en el SNC:
 - . Esporádicas
 - . Asociadas a cromosopatías o defectos génicos (*HESX-1*, *ZIC-2*)
 - HH asociado a cuadros sindrómicos (Prader-Willi, CHARGE, Bardet-Beidl, etc.)
- **Adquiridos:**
 - Tumores selares o extraselares (craneofaringiomas, germinomas, gliomas, etc.)
 - Histiocitosis/sarcoidosis
 - Hemocromatosis
 - Hipofisitis autoinmune
 - Apoplejía hipofisaria
 - Lesiones postinfecciosas (meningitis, tuberculosis, etc.)
 - Lesiones postquirúrgicas o postraumáticas
 - Lesiones postradiación

Hipogonadismos hipergonadotropos

- **Congénitos:**
 - Varones:
 - S. de Klinefelter (XXY)
 - Disgenesia gonadal (XO/XY)
 - Defectos de la biosíntesis/acción de T1
 - . Errores innatos en la síntesis de T1
 - . Déficit de 5 alfa-reductasa
 - . SIPA parcial
 - Hipoplasia/agenesia de las c. de Leydig
 - Mutaciones en los genes del FSHR y LHR
 - Anorquia (S. testículos evanescentes)
 - S. polimalformativos (S. Noonan, distrofia miotónica, etc.)
 - Mujeres:
 - S. Turner (XO)
 - Disgenesia gonadal (XO/XY o XX)
 - SIPA completa (S. Morris)
 - S. polimalformativos
- **Adquiridos:**
 - Varones:
 - Orquitis bilateral (parotiditis, etc.)
 - Mujeres:
 - Fallo ovárico precoz autoinmune
 - Galactosemia
 - Ambos:
 - Hemocromatosis
 - Castración quirúrgica o traumática
 - Torsión gonadal bilateral
 - Radioterapia/quimioterapia

T1: testosterona; SIPA: síndrome de insensibilidad periférica a los andrógenos; FSHR: receptor de FSH; LHR: receptor de LH; LHB: subunidad B de la LH; FSHB: subunidad B de la FSH; S: síndrome; SNC: sistema nervioso central.

desarrollo puberal, infantilismo sexual, ambigüedad genital, infertilidad, amenorrea secundaria, etc.

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

El retraso puberal simple de etiología idiopática o familiar (RCCP) es la causa más frecuente de PR y asociado o no a un componente de talla baja familiar, la causa más frecuente de talla baja en la infancia.

El RCCP es más frecuente en varones (Fig. 2), que llegan a consultar por este problema en proporciones de 9:1. Se considera una variante cronológica de la normalidad y, aunque puede presentarse de forma esporádica o idiopática, lo hace habitualmente (60-90% de los casos) en un contexto familiar de maduración tardía. Serían niños normales con un patrón madurativo familiar más lento que la media de la población.

El cuadro clínico se caracteriza por un hipoprecimiento de inicio postnatal,

con un patrón de crecimiento característico, que se acompaña de un retraso en la maduración ósea y en el inicio de la pubertad de 2 a 4 años. Son niños que, hasta los 12-18 meses de edad, crecen normalmente. A partir de ese momento y hasta los 3-4 años, se produce una caída en el ritmo de crecimiento que hace que el niño cruce las líneas de percentiles de talla hacia abajo hasta situarse en un carril de crecimiento próximo o por debajo del percentil 3, dependiendo de su componente familiar de talla. La talla

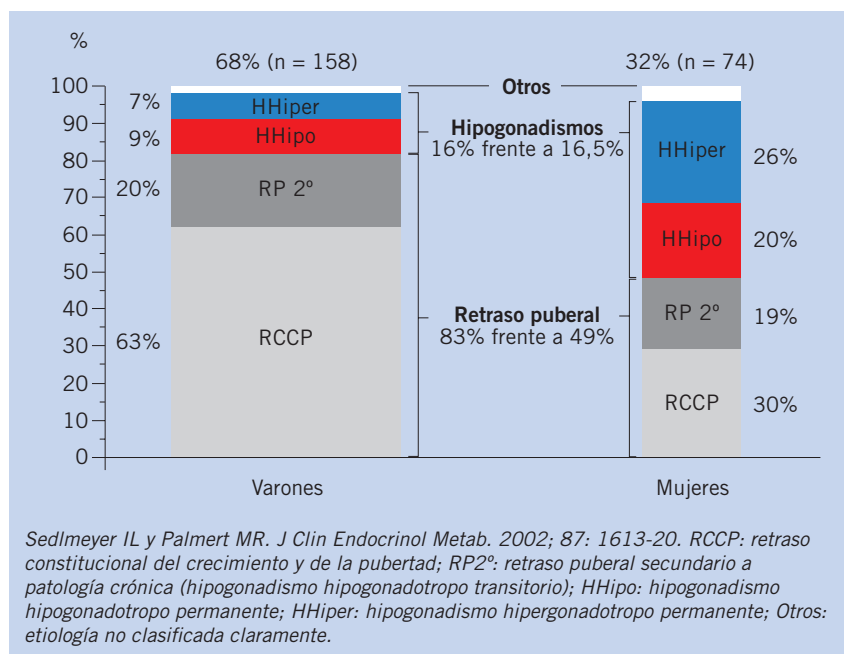


Figura 2. Distribución por categorías diagnósticas en varones y mujeres con pubertad retrasada. La figura muestra los resultados, en porcentajes, de una serie de 232 casos, recogidos en Boston, EE.UU.

durante la infancia puede ser normal, pero siempre es inferior a la que le correspondería para su contexto familiar y, cuando existe un componente familiar importante de talla baja, el hipocrecimiento puede ser muy severo, con tallas por debajo de -3 SDS. A partir de los 3-4 años, los niños crecen a un ritmo normal, aunque habitualmente por debajo del percentil 50 de VC, y tienden a mantener el percentil de talla. Cuando alcanzan la edad en la que habitualmente se produce la pubertad, se observa un nuevo periodo de desaceleración del ritmo de crecimiento, lo que se conoce como “depresión prepuberal de la VC”, que los aleja nuevamente de los percentiles normales hasta que se inicia el estirón puberal. Éste se produce de forma normal aunque tardíamente y el pico de VC suele ser menor; de forma que, es un estirón menos aparente y se ganan menos centímetros que cuando éste se produce a una edad media o temprana, compensándose así el mayor número de años de crecimiento. La talla final se alcanza también tardíamente y suele ser acorde con el contexto familiar aunque, en alrededor del 15% de estos pacientes, por causas desconocidas, la talla final se sitúa por debajo de lo esperable para su contexto familiar.

Retraso puberal secundario a patología crónica

Prácticamente todas las enfermedades crónicas, si son lo suficientemente importantes en gravedad y duración, repercuten de un modo negativo sobre el crecimiento y la maduración (Tabla IV).

Los mecanismos fisiopatológicos que median el retraso puberal en las patologías crónicas son múltiples y varían dependiendo de la enfermedad y de la terapia empleada⁽²⁴⁾. En la mayoría de los casos, un cierto componente de malnutrición (exceso de pérdidas, disminución de ingesta o aumento de necesidades) suele estar presente, lo que condiciona unas modificaciones hormonales de adaptación que afectan, sobre todo, al eje GH-IGF-I (resistencia parcial a la acción de la GH, retraso de crecimiento y de la maduración ósea) y al eje HHG (retraso puberal secundario a hipogonadismo hipogonadotropo funcional transitorio). Ambos fenómenos, el hipocrecimiento y la PR, se consideran como mecanismos de adaptación a la escasez, absoluta o relativa, de nutrientes. Otros mecanismos fisiopatológicos implicados en la PR dependen de la enfermedad responsable, como son, entre otros: trastornos hidroelectrolíti-

cos, hipoxia crónica, citoquinas inflamatorias, disfunciones hormonales, problemas psicopatológicos y tratamientos crónicos (corticoterapia, transfusiones repetidas, quimioterapia...).

En la mayoría de los casos, el cuadro clínico remeda clínica y hormonalmente el RCCP (hipocrecimiento con retraso de la maduración ósea y del inicio puberal con niveles bajos de gonadotropinas y ES). En otras ocasiones, cuando la enfermedad se manifiesta una vez iniciada la pubertad, puede condicionar una “pubertad detenida” (p. ej.: anorexia nerviosa), con posterior progresión de los caracteres sexuales secundarios si la enfermedad mejora. Más raramente, algunas patologías crónicas, por la propia enfermedad (hemocromatosis, galactosemia) o por la terapia empleada (quimioterapia, radioterapia, cirugía), pueden a la larga determinar hipogonadismos hipo o hipergonadotropos definitivos con ausencia de desarrollo puberal.

Dentro de endocrinopatías que pueden asociar retraso puberal, la deficiencia aislada de GH, sobre todo parcial, puede remedar y requerir diagnóstico diferencial con el RCCP; ya que, ambas situaciones presentan importantes similitudes clínicas (hipocrecimiento y retraso en la maduración ósea), sobre todo durante el periodo peripuberal, cuando en el RCCP la VC disminuye, como consecuencia de una marcada depresión prepuberal de la VC, y es frecuente observar respuestas patológicas a los test de GH (“deficiencia transitoria de GH”), que se suponen debidas al retraso en el incremento de ES.

Hipogonadismos hipogonadotropos (HHipo)

Los HHipo son responsables de alrededor del 10% de los retrasos puberales. Se caracterizan por niveles muy disminuidos o ausentes de gonadotropinas circulantes, LH y FSH. Pueden ser debidos a defectos congénitos o adquiridos y presentarse aislados o asociados a otras deficiencias hormonales (Tabla III).

Los HHipo adquiridos son los más frecuentes y, en su mayoría, debidos a procesos tumorales o infiltrativos que afectan a la región hipotálamo-hipofisaria y que originan deficiencias hipo-

Tabla IV. Principales patologías crónicas responsables de retraso puberal

- **Malnutrición**
- **Infecciones recurrentes/Infestaciones crónicas**
- **Inmunodeficiencias:**
 - Congénitas
 - SIDA
- **Enfermedades gastrointestinales:**
 - Malabsorción:
 - Enfermedad celíaca
 - Infestación por *Giardia lamblia*
 - Fibrosis quística
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Hepatopatías crónicas
- **Enfermedades renales:**
 - Nefropatías glomerulares
 - Tubulopatías congénitas
 - Nefropatías intersticiales
 - Síndrome nefrótico
 - Insuficiencia renal crónica
- **Enfermedades respiratorias:**
 - Asma crónico
 - Fibrosis quística
- **Enfermedades hematológicas:**
 - Anemias crónicas
 - Histiocitosis
 - Hemocromatosis
- **Endocrinopatías:**
 - Deficiencia de la hormona de crecimiento
 - Hipotiroidismo/hipertiroidismo
 - Diabetes mellitus tipo 1 mal controlada
 - Hiperkortisolismo
 - Hiperprolactinemia
- **Trastornos de la conducta alimentaria:**
 - Anorexia nerviosa
 - Bulimia nerviosa
- **Ejercicio excesivo (amenorrea atlética)**
- **Patología oncológica**
- **Miscelánea:**
 - Enfermedades inflamatorias del tejido conectivo
 - Enfermedades neurológicas
 - Estrés psicológico
 - Enfermedad de Gaucher
 - Cardiopatías crónicas
 - Consumo de marihuana

fisarias múltiples. La causa más frecuente son los tumores, bien por invasión tumoral directa del área hipotálamo-hipofisaria, o bien como consecuencia de su extirpación quirúrgica o de la radioterapia aplicada para su tratamiento. El más frecuente de estos tumores en la infancia es el craneofaringioma, pero otros tumores, como: germinomas, gliomas o prolactinomas, pueden determinar manifestaciones clínicas similares. La dosis de radioterapia recibida por el hipotálamo o la hipófisis necesaria para producir un HHipo no está claramente establecida, aunque suele ser mayor de 40 Gy. Dosis de 30-55 Gy pueden determinar, inicialmente, una pubertad precoz o adelantada y, más adelante, por el efecto progresivo de la radiación, conducir a un HHipo. Procesos infiltrativos (histiocitosis, sarcoidosis, hemocromatosis), traumatismos craneales, procesos infecciosos o inflamatorios (hipofisitis autoinmune) que afecten al área hipotálamo-hipofisaria son otras posibles causas de HHipo. La hemocromatosis, por acúmulo de hierro en hipotálamo-hipofisitis, puede provocar un HHipo y, por acúmulo gonadal, un HHiper.

La prevalencia de HHipo congénitos se estima en alrededor de 1:10.000 personas y la mayoría son casos esporádicos⁽²⁵⁾. Las formas familiares pueden heredarse con carácter auto-

sómico dominante, recesivo o recesivo ligado al X. Los HHipo congénitos pueden presentarse aisladamente, asociados a otras deficiencias hipofisarias o en el contexto de otros cuadros sindrómicos complejos (Tabla III).

- **HHipo aislados.** Clásicamente y desde una visión clínica, estas formas de hipogonadismo se han clasificado como “HHipo congénitos con y sin alteraciones del olfato”. La asociación de HHipo congénito por deficiencia de GnRH y alteración del olfato (anosmia o hipoosmia) secundaria a aplasia/hipoplasia de los bulbos olfatorios es lo que se conoce como síndrome de Maestre de San Juan-Kallmann o, simplemente, síndrome de Kallmann (SK). Este síndrome supone alrededor de un 15% de los HHipo y es cinco veces más frecuente en varones que en mujeres. La asociación de HHipo y anosmia tiene su explicación en el origen embriológico común de las neuronas productoras de GnRH y de las neuronas olfatorias. Estas neuronas se forman en la placoda olfatoria y experimentan un proceso de migración común, a partir de la sexta semana de gestación. Los pacientes con SK pueden mostrar, además de los trastornos del olfato, de los que frecuentemente no

son conscientes, alteraciones muy variadas, entre ellas: agenesia renal unilateral, defectos atriales septales, ceguera para los colores, hipoacusia neurosensorial, sincinesias de los dedos y lesiones de línea media (labio-paladar hendido, agenesia de uno o más dientes y agenesia del cuerpo calloso). Los casos esporádicos son los más frecuentes. El primer gen responsable del SK, el gen *KAL1* (Xp22.3), responsable de las formas hereditarias ligadas al X, se descubrió en 1992 y codifica para una proteína, la anosmina, que facilita el crecimiento y la migración neuronal. Desde entonces, se han descrito un total de 6 genes diferentes asociados al síndrome que serían responsables en conjunto de sólo un 25-35% de los SK y con patrones hereditarios diferentes (autosómico dominante, recesivo y ligado al X): *KAL1* (KS1), *FGFR1* (KS2), *PROKR2* (KS3), *PROK2* (KS4), *CHD7* (KS5) y *FGF8* (KS6). Las bases genéticas de los HHipo congénitos aislados sin anosmia, al igual que ocurre con los SK, son sólo parcialmente conocidas. Algunos de los genes que se han asociado a cuadros de HHipo sin anosmia son: *GnRH1* (GnRH), *GnRHR* (receptor de GnRH), *KISS1R* (receptor de las kisspeptinas), *LEP* (leptina), *LEPR*

(receptor de leptina), PC1 (prohormona convertasa-1), TAC3 (neurokinitina B), TAC3R (receptor de TAC3), NROB1, LHB (subunidad β de la LH) y FSH β (subunidad β de la FSH). Las mutaciones en LEP, LEPR y PC1 cursan con obesidad de inicio temprano y las mutaciones en NROB1, más conocido como DAX1, se asocian a hipoplasia suprarrenal congénita. Sorprendentemente, algunas de estas formas de HHipo aislado congénito, tanto con como sin anosmia, pueden experimentar cierto grado de reversibilidad espontánea⁽²⁶⁾.

- **HHipo asociados a otras deficiencias hipofisarias.** Son debidas a anomalías congénitas en el desarrollo del SNC (displasia septoóptica, holoprosencefalia, etc.) de base genética conocida o no, como sería el caso de algunas formas de displasia septo-óptica asociadas a mutaciones en HEX1, o a mutaciones en factores de transcripción implicados en el desarrollo de las diferentes líneas de células hipofisarias: LHX3, LHX4, PROP1 y POU1F1 (Pit1). El gen más frecuentemente afectado es PROP1, cuyas mutaciones determinan una deficiencia combinada de: GH, Prl, LH, FSH, TSH y, frecuentemente, pero de forma más tardía, también de ACTH.
- **HHipo asociados a cuadros sindrómicos.** Determinados síndromes pueden asociar cuadros clínicos de HHipo, como es el caso de los síndromes de: Noonan, Prader-Willi, CHARGE y Bardet-Biedl, entre otros.

Las manifestaciones clínicas de los HHipo son variables dependiendo de su etiopatogenia, como sería el caso de: trastornos del olfato, rasgos sindrómicos o síntomas debidos a otras deficiencias hipofisarias (GH, ADH, ACTH...). En general, las formas congénitas, dado que la diferenciación sexual está controlada por una hormona placentaria (HCG), no provocan ambigüedad genital, aunque sí pueden condicionar una criptorquidia bilateral con micropene o una hipoplasia de labios menores debido a su acción en la fase final de la gestación. Durante el periodo prepupal, el crecimiento y la maduración ósea suelen ser normales pero, al llegar a la edad puberal,

la ausencia de ES determina que no se desarrollen los caracteres sexuales secundarios (puede aparecer vello pubiano escaso por acción de los andrógenos suprarrenales) y se retrase el cierre de los cartílagos de crecimiento, lo que favorece el desarrollo de proporciones corporales eunucoideas (aumento de las extremidades con incremento de la braza y disminución del cociente segmento superior/segmento inferior).

Hipogonadismos hipergonadotropos (HHiper)

Este tipo de hipogonadismos son debidos a fallo gonadal y se caracterizan por niveles séricos elevados de gonadotropinas y disminuidos de ES. Pueden ser congénitos o adquiridos (Tabla III). La incapacidad de la gónada para producir adecuadas cantidades de ES e inhibina determina la falta de retroinhibición de estos sobre el hipotálamo y la hipófisis, incrementándose la secreción pulsátil de GnRH y, por tanto, de LH y FSH.

Las dos causas más frecuentes de HHiper congénito son dos cromosomopatías congénitas: el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Turner.

El síndrome de Klinefelter o síndrome de disgenesia de los túbulos seminíferos (47, XXY y sus variantes) es la causa más frecuente de hipogonadismo en el varón (1:500-1.000 niños nacidos vivos). La función de los túbulos seminíferos y de las células de Leydig está alterada y la espermatogénesis ausente. Dependiendo de los niveles de testosterona, la pubertad puede retrasarse o empezar a una edad normal, aunque sin una adecuada progresión. Las manifestaciones clínicas son variables, pero la talla suele ser alta y, en la pubertad y edad adulta, los testes son pequeños y duros y la ginecomastia es frecuente. Otras anomalías asociadas incluirían: retraso mental, dificultades en el lenguaje, problemas de conducta, incremento en la incidencia de determinados tumores (cáncer de mama y tumores de células germinales de localización mediastínica, retroperitoneal y pineal) y alteraciones tiroideas, entre otras.

El síndrome de Turner (45, X0 y sus variantes) es la causa más frecuente de HHiper en la mujer (1:1.500-2.500 niñas nacidas vivas). Sus manifestaciones

clínicas resultan de la ausencia de genes que escapan a la inactivación del X. Estas niñas pueden presentar diferentes alteraciones y anomalías, incluyendo: hipocrecimiento, fallo gonadal, rasgos sindrómicos (pterigium colli, linfedema, tórax en coraza, hipoplasia areolar, cubitus valgo, alteraciones ungueales, acortamiento de metacarpiños, implantación baja del cabello y de las orejas, boca de pez, nevus múltiples, etc.), cardiopatía, malformaciones del sistema urinario, etc. Los síntomas más constantes son: el hipocrecimiento (95%) y el fallo gonadal (90%). Pese a ello, un 30% son capaces de iniciar espontáneamente la pubertad, aunque sólo un 2-5% llegan a completarla y a tener reglas espontáneas (menopausia precoz con amenorrea secundaria).

Las causas adquiridas de HHiper son relativamente infrecuentes: torsión gonadal bilateral (testicular u ovárica), castración quirúrgica (tumores), traumatismos severos en el escroto y testículos, orquitis bilaterales (p. ej.: parotiditis) y, en el caso de las mujeres, galactosemia o fracaso ovárico precoz de etiología idiopática o autoinmune. El tratamiento del cáncer, debido a la quimioterapia y radioterapia, con frecuencia aplicadas conjuntamente, es una causa creciente de HHiper adquirido.

Evaluación diagnóstica

Las causas que pueden provocar un retraso puberal son múltiples. Una valoración básica inicial incluiría: una cuidadosa historia médica, personal y familiar, una exploración física completa y una serie de pruebas complementarias que pueden variar en función de los hallazgos de la historia y de la exploración.

- **Anamnesis detallada.** Una historia familiar de PR está presente en la gran mayoría de los casos de RCCP. Un interrogatorio cuidadoso puede poner de manifiesto la presencia de síntomas sugerentes de patologías concretas (anosmia, galactorrea, hipotiroidismo, etc.) o de patologías crónicas inadvertidas, así como un exceso de ejercicio o un trastorno de la conducta alimentaria. Los antecedentes de criptorquidia, quimioterapia, radioterapia gonadal o craneal y la administración crónica

o prolongada de medicamentos que puedan interferir en la función gonadal debe ser, también, recogida. La reconstrucción de la gráfica de crecimiento y peso puede ser de utilidad. El hipocrecimiento es un hallazgo habitual en: RCCP, malnutrición, patología crónica o Turner; mientras que, en la mayoría de las formas de HHipo, la talla suele ser normal o incluso alta. Un bajo peso para la talla puede indicar trastornos nutricionales o enfermedad crónica inadvertida; mientras que, hipotiroidismo, exceso de glucocorticoides, deficiencia de GH o determinados síndromes (Prader-Willi, Turner, etc.) suelen tener un claro o moderado incremento del peso para la talla.

- **Exploración física.** Debe ser completa, analizando especialmente: signos de malnutrición o patología crónica, estigmas sindrómicos (síndrome de Turner, Klinefelter...) y signos neurológicos sugerentes de patología intracraneal (fondo de ojo, campimetría y estudio del olfato pueden ser necesarios). Debe realizarse una cuidadosa valoración del estadio de desarrollo puberal; ya que, signos incipientes de desarrollo puberal, pueden pasar inadvertidos para los pacientes o alteraciones en la secuencia normal de la pubertad pueden sugerir patología. En las niñas con desarrollo puberal normal, pero sin menarquia, deben descartarse causas anatómicas de amenorrea (himen imperforado, septum transverso vaginal o disgenesia mülleriana -síndrome de Rokitansky-), mediante una adecuada exploración ginecológica y ecográfica.
- **Edad ósea (EO).** El RCCP, la patología crónica, las endocrinopatías y los hipogonadismos presentan, habitualmente, un retraso de edad ósea de 1 a 4 años. Una talla normal-baja, con ralentización reciente y EO inferior a 11 años en una niña y a 13 años en un varón es muy sugerente de retraso puberal simple; por el contrario, la ausencia de signos puberales a una edad ósea de más de 11 años en las niñas y de más de 13 años en los niños es muy sugerente de hipogonadismo⁽²⁷⁾.

- **Otras pruebas complementarias.** Su realización dependerá de la historia, exploración y edad ósea. En pacientes en los que la historia clínica o la exploración física sugieran la presencia de patología crónica subyacente, debe realizarse una evaluación individual orientada a la sospecha clínica. Esta puede incluir: hemograma y bioquímica básica, marcadores de enfermedad celíaca, TSH, T4 libre, prolactina y marcadores de deficiencia de GH (IGF-I, IGFBP-3). La sospecha de una deficiencia de GH puede obligar a realizar test de GH precedidos de la administración de ES (primación) para diferenciar una deficiencia real de GH de una deficiencia transitoria asociada a RCCP. La realización de un cariotipo estaría indicada ante la presencia de estigmas sindrómicos, gonadotropinas elevadas, niñas con talla baja de etiología incierta o varones con testes pequeños e inadecuados para el grado de desarrollo puberal.

Un aspecto fundamental de la evaluación del retraso puberal, pero especialmente compleja, es la valoración del eje HHG. Los niveles séricos de testosterona y estradiol son de escasa utilidad en las fases iniciales de la pubertad; ya que, sus niveles séricos se sitúan, con frecuencia, por debajo del límite de detección de la mayoría de los inmunoanálisis. A partir de los 10-11 años de edad ósea, a veces incluso antes, es frecuente observar en los HHiper niveles séricos elevados de LH y FSH basales o tras estímulo con GnRH. El diagnóstico de los HHipo completos también es sencillo cuando la edad ósea supera, al menos en un año, la edad ósea en la que habitualmente la pubertad se inicia. Se observan, en este caso, niveles séricos disminuidos de LH y FSH tras estímulo con GnRH.

El principal problema de diagnóstico diferencial se plantea entre el RCCP y el HHipo (sobre todo si es parcial, aislado e idiopático) cuando la edad ósea del paciente está retrasada por debajo de las edades en que normalmente se inicia la pubertad. En estos casos, existe un considerable solapamiento entre la pobre respuesta de los pacientes con RCCP y la observada en pacientes con HHipo.

En muchos casos, sólo el tiempo y la evolución espontánea de la pubertad permitirán excluir o confirmar, definitivamente, el hipogonadismo.

Tratamiento

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

El RCCP se considera una variante de la normalidad; por consiguiente, en la gran mayoría de los casos, una clara explicación al paciente y a los padres, junto con un adecuado control y apoyo psicológico, son suficientes. Sólo aquellos casos en los que el retraso sea más severo y existan graves repercusiones psicológicas y sociales (depresión, baja autoestima, fracaso escolar, etc.) serán susceptibles de tratamiento.

En los varones, suele administrarse testosterona, a dosis baja, en forma de preparados depot de ésteres de testosterona (enantato o cipionato), en una inyección intramuscular mensual de 50-100 mg, y a partir de los 12 años de edad ósea o de los 14 de edad cronológica. Por debajo de esa edad, rara vez es necesario desde el punto de vista psicológico y el riesgo de acelerar la maduración ósea y comprometer la talla definitiva es mayor. La testosterona acelera la VC, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y, posiblemente también, favorece el desarrollo espontáneo de la pubertad; de hecho, en la mayoría de los pacientes el volumen testicular aumenta, lo que constituye un buen indicador de la ausencia de hipogonadismo. Se recomienda realizar ciclos de 3-6 meses, alternando con periodos similares de observación durante los cuales se vigila la progresión espontánea de la pubertad.

La incidencia de RCCP en niñas es muy inferior a la de los varones y la experiencia menor. Se recomienda que el tratamiento no se inicie antes de los 13 años de edad cronológica y de los 11-12 años de edad ósea y que se utilicen estrógenos (estrogenos conjugados o etinil-estradiol) a dosis muy bajas, al objeto de no acelerar en exceso la maduración ósea y comprometer la talla final.

En pacientes con RCCP con malas expectativas de talla adulta se ha sugerido la posibilidad de emplear otro tipo

de tratamientos, como sería el caso de la GH; sin embargo, al menos con las pautas utilizadas, la GH no parece ser capaz de mejorar significativamente la talla final en estos pacientes. Otros estudios más recientes sugieren que los inhibidores de la aromataza de 3ª generación (letrozol y anastrozol) asociados a andrógenos podrían acelerar la VC, enlentecer la progresión de la maduración ósea y mejorar las expectativas de talla final y, todo ello, sin efectos secundarios reseñables; no obstante, los estudios al respecto son todavía muy preliminares como para poder establecer una indicación terapéutica.

Retraso puberal secundario a patología crónica

El tratamiento y la prevención del retraso puberal en pacientes con patologías crónicas se basa en el tratamiento óptimo y precoz de la enfermedad de base, junto con una adecuada nutrición (aporte suficiente de macro y micronutrientes). Las pautas para inducir y mantener el desarrollo puberal no difieren, en general, de las empleadas en el RCCP o en el hipogonadismo.

Hipogonadismos

En los hipogonadismos es necesario inducir o completar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y, posteriormente, establecer una pauta crónica de reemplazamiento de ES. La elección de la terapia debe ser individualizada; si bien, en general, lo más adecuado es remedar, en lo posible, tanto el momento de inicio como el ritmo de progresión de una pubertad normal, evitando comprometer la talla adulta.

Una propuesta aceptable sería inducir el desarrollo puberal alrededor de los 11 años de edad ósea en las niñas y de los 12 años en los varones e incrementar lentamente los niveles séricos de ES para conseguir un desarrollo puberal completo en un periodo de 3-4 años. Cuando la talla final está comprometida (deficiencia de GH, Turner), puede ser necesario retrasar deliberadamente la inducción de la pubertad, al objeto de lograr unas mejores expectativas de talla adulta.

En varones, la forma más sencilla de inducir el desarrollo puberal es la administración de preparados depot de testos-

terona de acción prolongada (enantato o cipionato) por vía intramuscular. La dosis inicial será de 25-50 mg cada 4 semanas y se incrementará en 50 mg, cada 6-12 meses, para, a lo largo de un periodo de 3-4 años, alcanzar la dosis de sustitución de un adulto, que oscilaría entre 200-250 mg cada 10-14 días. Un inconveniente de esta terapia es que el volumen testicular no aumenta. En los niños con HHipo en los que se desee incrementar el volumen testicular, la terapia intramuscular o subcutánea con gonadotropinas o la administración pulsátil, mediante bomba, de bolos de GnRH, por vía intravenosa o subcutánea, puede ser una alternativa⁽²²⁾. Una vez completado el desarrollo puberal, la terapia de mantenimiento en los varones se realiza, habitualmente, con testosterona. Aunque en este caso puede administrarse por diferentes vías, las más utilizadas son: la intramuscular (200-250 mg de enantato de testosterona cada 10-14 días o 1.000 mg de undecanoato de testosterona c/2-3 meses) y la transdérmica (parches de testosterona).

En niñas, la inducción de la pubertad se realizará con estrógenos y con dosis iniciales muy bajas; ya que, los estrógenos son un potente inductor de la fusión epifisaria. Los regímenes más habitualmente empleados incluyen la administración oral de: estrógenos conjugados equinos (0,15 mg/día o 0,3 mg a días alternos), etinil-estradiol (2,5-5 µg/día) o 17 β-estradiol (5 µg/kg/día). Esta dosis inicial se incrementará lentamente, cada 6-12 meses, durante un periodo no inferior a 2-3 años, hasta alcanzar la dosis diaria de sustitución estrogénica de una mujer adulta, que correspondería a 0,6-1,2 mg de estrógenos conjugados equinos, 10-20 µg de etinil-estradiol o 1-2 mg/día de 17 β-estradiol. Si se produce sangrado menstrual, pequeños manchados o cuando se lleven 6 meses de tratamiento con una dosis de estrógeno oral equivalente a 0,6 mg de estrógenos conjugados equinos, debe añadirse un progestágeno cíclico (12-14 días de cada mes) para la protección uterina y establecer ciclos menstruales regulares mensuales. Una vía alternativa para inducir la pubertad en las niñas son los parches transdérmicos de 17 β-estradiol que liberan 25 µg/día y de composición matricial. Este tipo de preparado permite su fragmentación y la administración de dosis bajas y progresi-

vamente crecientes de 17 β-estradiol. La vía transdérmica tiene la ventaja sobre la vía oral de evitar el paso inicial por el hígado, minimizando así la influencia de los estrógenos sobre el metabolismo hepático; si bien, a las dosis utilizadas en la inducción de la pubertad, esta influencia es escasa. Una vez completado el desarrollo puberal, es necesario establecer una terapia sustitutiva a largo plazo. En la mayoría de los casos debe administrarse una combinación continua o cíclica de estrógenos progestágenos, habitualmente por vía oral o transdérmica. Una gran variedad de preparados combinados de estrógenos-progestágenos están disponibles en el mercado en forma de píldoras orales anticonceptivas y pueden ser empleados. Deben elegirse, si están disponibles, aquellos que contengan estrógenos naturales y, si no es posible, los de menor contenido estrogénico (15-20 µg de etinil-estradiol). La opción a la vía oral es la administración transdérmica continua de estrógenos-progestágenos que, habitualmente, aportan una dosis diaria de 50 µg/día de estradiol. Los parches se cambian cada 3,5 días (dos por semana), durante 3 semanas, transcurridas las cuales se suspende una semana el tratamiento, durante la cual se produce la regla.

Funciones del pediatra de Atención Primaria (AP)

El pediatra de Atención Primaria es el profesional que se enfrenta inicialmente a este tipo de situaciones y debe ser capaz de realizar un enfoque diagnóstico adecuado, diferenciar aquellas variantes normales del desarrollo de las que no lo son, orientar a los padres y al paciente y, en aquellos casos que considere necesario, derivar al paciente a un servicio de Endocrinología Pediátrica. Transmitir a los padres una información veraz sobre la amplia variabilidad normal en el tempo de la pubertad, las escasas o nulas repercusiones que estas variaciones normales tienen sobre la talla adulta y la inconveniencia de llevar a cabo tratamientos, por innecesarios, contraindicados es, muchas veces, suficiente para tranquilizar a los padres y a los pacientes. Por el contrario, derivar precozmente aquellos a pacientes sospechosos de patología puede permitir el diagnóstico precoz de patologías orgánicas, potencialmente graves y que el

tratamiento evite o, al menos, minimice, las repercusiones auxológicas y psicosociales de estas patologías.

Bibliografía

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

- 1.* Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: The neuroendocrine regulation of puberty: is time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology*. 2006; 147: 1166-74.
- 2.** Nakamoto JM, Franklin SL, Geffner ME. Puberty. En: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, eds. *Pediatric Practice Endocrinology*. New York: Mc Graw Hill Medical; 2010. p. 27-298.
- 3.* Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2ª edición. Oxford, UK: Blackwell Scientific; 1962.
- 4.*** Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003; 24: 668-93.
- 5.* 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.
- 6.** Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US Puberty-Timing Data from 1940 to 1994 for Secular Trends: Panel Findings. *Pediatrics*. 2008; 121: S172-91.
- 7.** Özen S, Darcan S. Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *J Clin Res Ped Endo*. 2011; 3: 1-6.
- 8.*** Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4305-13.
- 9.* 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. *Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics*. 1999; 104: 936-41.
- 10.** Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update*. 2004; 10: 135-47.
- 11.* Johansson T, Ritzzen EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev*. 2005; 8: 126-36.
- 12.* Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4953-60.
- 13.* Golub MS, Collman GW, Foster PM, et al. Public Health implications of altered puberty timing. *Pediatrics*. 2008; 121 (Suppl 3): S218-30.
- 14.** Barrio R, Carcavilla A, Martín M. Pubertad precoz y retrasada. *InfTer Sist Nac Salud*. 2006; 30: 95-107.
- 15.** Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 709-15.
- 16.** Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 336-43.
- 17.** Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011; 2011: 184502.
- 18.** Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 12.
- 19.* Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. 2009; 123: e1059-63.
- 20.*** Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, on behalf of the members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123: e752-62.
- 21.** Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2366-77.
- 22.* Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. *Horm Res*. 2003; 60(suppl 3): 35-48.
- 23.** Moreno L, Ibáñez L. Pubertad retrasada. En: Cruz-Hernández M, ed. *Tratado de Pediatría*. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 1094-100.
- 24.** Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16 (1): 73-90.
- 25.** Busiah K, Belien V, Dallot N, et al. Diagnostic des retards pubertaires. *Arch Pediatr*. 2007; 14: 1101-10.
- 26.* Root AW. Reversible isolated hypogonadotropic hypogonadism due to mutations in the neurokinin B regulation of gonadotropin-releasing hormone release. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2625-9.
- 27.* Edouard T, Tauber M. Retard pubertaire. *Arch Pediatr*. 2010; 17: 195-200.

Bibliografía comentada

- Cruz-Hernández M. En: *Tratado de Pediatría*. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 1077-107.

La nueva edición (10ª) del *Tratado de Pediatría* del Prof. Cruz, un texto básico en la formación de todo pediatra, revisa y actualiza en diferentes capítulos a lo largo de la obra la pubertad normal y sus variantes, así como la pubertad precoz y la retrasada. De obligada lectura.

- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, on behalf of the members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123: e752-62.

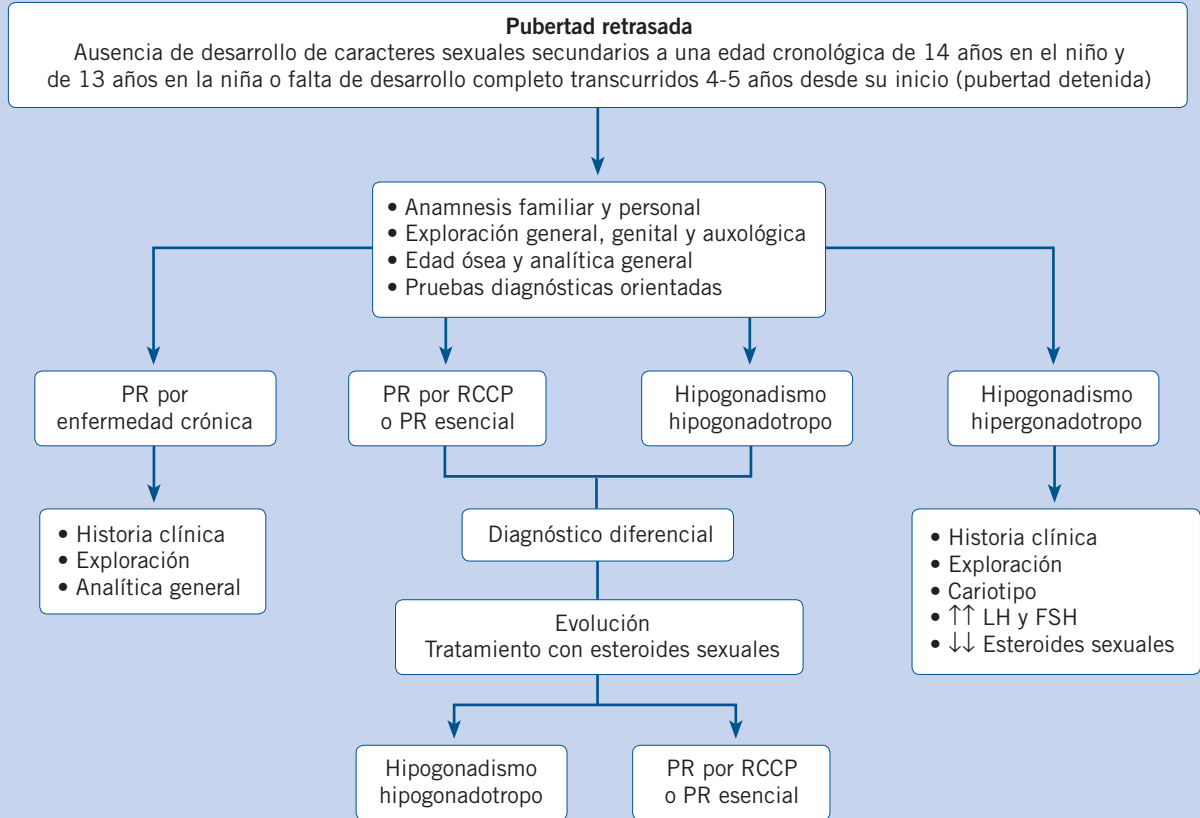
Este trabajo es el fruto de un reciente consenso de las principales sociedades internacionales de Endocrinología Pediátrica sobre un tema tan controvertido como es la utilización de los análogos de GnRH en niños. Además de su empleo en la pubertad precoz central (principal indicación de estos fármacos), se revisa su empleo en otras situaciones (talla baja, hiperplasia adrenal congénita...). El trabajo reúne las conclusiones de estos expertos a la luz de los datos disponibles en la literatura. La revisión corta, pero muy esclarecedora, es muy recomendable, no sólo para endocrinólogos infantiles, sino también para todos los pediatras interesados en temas de pubertad y crecimiento.

Caso clínico

Niña de 6 años y 6 meses adoptada a la edad de 4 años, de origen nepalí. Es remitida por desarrollo mamario desde hace 3 meses. Refiere, asimismo, flujo vaginal blanquecino y espeso y un crecimiento más rápido que la ha hecho pasar de un percentil 25 de talla a un percentil 75. No se

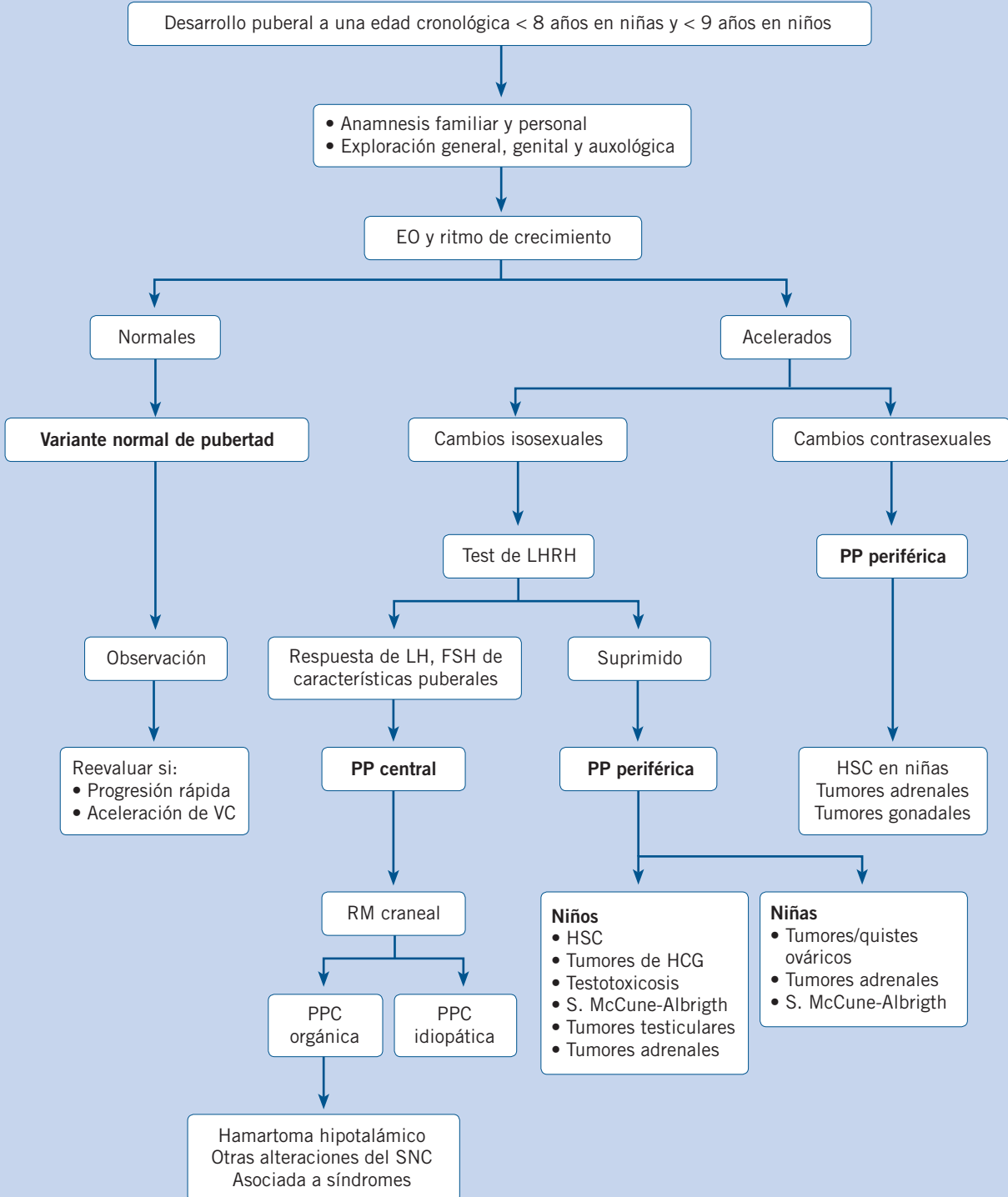
dispone de antecedentes familiares. En la exploración física presenta un peso de 23 kg (P50-75) y una talla de 120 cm (P75), telarquia grado 3, sin pubarquia ni axilarquia. La exploración neurológica, así como el resto de la exploración, fueron normales.

Algoritmo 1. Orientación diagnóstica de la pubertad retrasada (PR)



*RCCP: retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad; E: esteroides.

Algoritmo 2. Orientación diagnóstica de la pubertad precoz (PP)



*EO: edad ósea; VC: velocidad de crecimiento; PPC: pubertad precoz central; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; HCG: gonadotropina coriónica.

Talla baja

J. Pozo Román

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



Resumen

El crecimiento es el proceso fisiológico más característico de la edad pediátrica. Aunque la talla adulta y la edad a la que ésta se alcanza están, en cada sujeto, determinadas genéticamente, el resultado final puede variar dependiendo de la compleja interacción a lo largo de todo el periodo de crecimiento de factores genéticos y ambientales. La talla baja supone un motivo de preocupación para los padres y es una causa muy frecuente de consulta en Pediatría y en Endocrinología Pediátrica; si bien, en la gran mayoría de los casos se tratará de variantes normales de talla baja que, salvo una adecuada información, no requerirán tratamiento. El conocimiento de las características normales del crecimiento y de los factores implicados en su regulación en los distintos periodos de la vida es una condición imprescindible para poder valorar la normalidad o anormalidad en el crecimiento de un niño. En esta revisión, se intenta resumir de forma sencilla, los aspectos básicos que, desde el ámbito de la Atención Primaria, permitan al pediatra: 1) valorar si el crecimiento de un niño es normal o no; 2) conocer las causas que con más frecuencia pueden provocar su alteración; 3) saber cómo orientar el diagnóstico y cuándo remitir al especialista (a partir de la historia clínica, de la edad ósea y, en algunos casos, de un reducido número de pruebas complementarias fácilmente disponibles); y 4) conocer las opciones terapéuticas disponibles.

Abstract

Growth is the most characteristic physiological process of the pediatric age. Although adult stature and age at which this is reached are genetically determined in each subject, the final result may vary according to the complex interaction of genetic and environmental factors over the growth period. Short stature causes concern for the parents and is a very frequent cause for consultation in Pediatrics and Pediatric Endocrinology. However, in most of the cases, this is due to normal variants of short stature which, except for adequate information, do not require treatment. Knowledge of the normal characteristics of the growth and of the factors involved in its regulation in the different periods of life is an essential condition to be able to evaluate the normality or abnormality in the growth of a child. In this review, an attempt is made to give a simple summary of the basic features which, from a community setting, allow the pediatrician to: 1) evaluate if the growth of a child is normal or not; 2) know the causes that most often may cause its alteration; 3) know how to orient the diagnosis and when to send the patient to the specialist (based on the clinical history, bone age and, in some cases, on a reduced number of easily available complementary tests); and 4) know the available therapeutic options.

Palabras clave: Talla baja; Crecimiento; Hipocrecimiento; Fracaso de crecimiento.

Key words: Short stature; Growth; Deficient growth; Growth failure.

Pediatr Integral 2011; XV(6): 544-566

Introducción

La talla baja es un motivo habitual de preocupación para los padres, de consulta al pediatra de Atención Primaria y de derivación a consultas de Endocrinología Infantil; pese a ello, la mayoría de los niños que consultan por talla baja son niños normales en los que la utilización de tratamientos intempestivos no conlleva beneficios significativos y sí potenciales efectos secundarios. De ahí, la importancia de ser riguroso en el diagnóstico y en la información que se transmite a los padres.

El crecimiento es el proceso biológico más característico de la edad pediátrica y se extiende desde el mismo momento de la concepción hasta la finalización de la maduración esquelética y sexual. Conlleva, no sólo un incremento de masa, sino una progresiva maduración que lleva al sujeto a adquirir la plena capacidad funcional.

La talla y el ritmo madurativo de un sujeto concreto están determinados por una multitud de mecanismos genéticos y epigenéticos que interactúan a lo largo de todo el proceso de crecimiento con factores ambientales intrínsecos y extrínsecos; de forma que, para que el potencial genético de crecimiento de un determinado sujeto no se vea limitado, es imprescindible una buena nutrición, un entorno psicosocial adecuado, un medio interno normal y un funcionamiento normal, no sólo de las estructuras físicas que lo llevan a cabo, sino también de los mecanismos biológicos que lo regulan. Estudios de asociación genómica han podido identificar, al menos, 200 genes asociados con la talla, que sólo explicarían un 10% de su varianza. Esta multiplicidad de genes y factores implicados (“todo debe funcionar bien”) hace que la valoración del crecimiento de un niño constituya un indicador sensible de su estado de salud y bienestar, deba ser objeto de un estrecho seguimiento por parte del pediatra y forme parte de los programas de prevención de la salud en los niños (“control del niño sano”).

El problema de la talla baja tiene una doble vertiente, médica y social, que condiciona el que sea un motivo frecuente de consulta y de preocupación para los padres⁽¹⁾. Desde el punto de vista médico, el hipocrecimiento

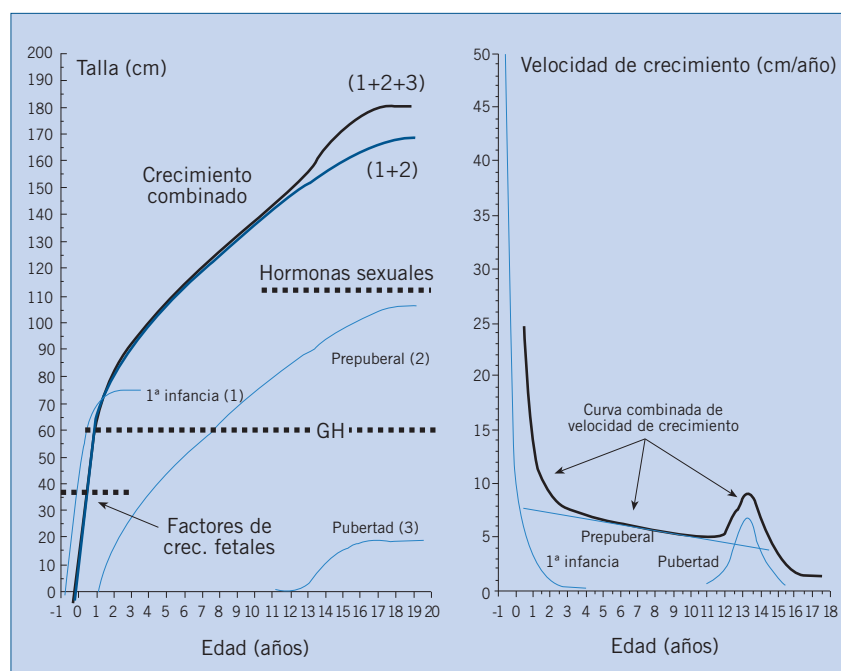


Figura 1. Gráfica de Kalberg, donde se ponen de manifiesto los tres componentes de la curva normal de crecimiento humano: 1) fetal-primer infancia, 2) prepuberal o segunda infancia, y 3) puberal, así como los principales mecanismos hormonales que regulan el crecimiento en estas tres etapas de la vida: factores de crecimiento, hormona de crecimiento y hormonas sexuales (Ref. 4).

puede ser la manifestación inicial o principal de muchas patologías, en ocasiones graves, y la ausencia de un diagnóstico precoz y correcto puede retrasar el inicio de un tratamiento y, en ocasiones, condicionar definitivamente la talla adulta. Desde el punto de vista social, no sólo la talla baja es considerada como una causa de estrés psicosocial para el niño y un factor limitante de su éxito social y profesional en la edad adulta, especialmente en el caso de los varones, sino que los medios de comunicación y, en ocasiones, los propios médicos, hemos transmitido a la sociedad el concepto erróneo de que toda talla baja puede y debe ser tratada. La consecuencia es que, la mayoría de los niños que consultan por talla baja, son niños normales que no requieren tratamiento y en los que la utilización de tratamientos intempestivos, además de suponer un coste económico elevado, no conlleva beneficios significativos y sí potenciales efectos secundarios que en algunos casos podrían ser graves. De ahí, la importancia de establecer un diagnóstico correcto y de transmitir a los padres una información adecuada y veraz.

Bases fisiopatológicas del crecimiento normal

El conocimiento de las características normales del crecimiento de un niño y de sus factores reguladores es la base para poder detectar situaciones patológicas. No es posible valorar si el crecimiento de un niño es normal o patológico si no se conocen las características normales del proceso, los principales factores que lo regulan y cómo la variabilidad normal o determinadas patologías pueden modificar el patrón de crecimiento.

Patrón de crecimiento

La curva que representa el crecimiento humano normal muestra una morfología sigmoide característica^(2,3), formada por dos periodos de crecimiento muy rápido, prenatal-dos primeros años y puberal, separados por un periodo de crecimiento más lento y estable, entre los 3 años y el inicio del estirón puberal (*growth spurt*).

A finales de la década de los ochenta, Kalberg⁽⁴⁾ propuso un modelo matemático de la curva de crecimiento humana (Fig. 1) que intenta relacionar sus distintos componentes con los factores

biológicos responsables. Su objetivo, al menos teórico, sería detectar precozmente la alteración de uno de estos factores biológicos reguladores del crecimiento, mediante la detección de la ausencia o del retraso en la aparición del componente de la curva dependiente de él, lo que permitiría una más rápida orientación diagnóstica de las distintas patologías. Según este modelo, conocido como “modelo ICP” (*fetal-infancy, childhood, puberty*), la curva de crecimiento normal estaría formada por la suma y solapamiento de tres componentes matemáticos-biológicos: 1) **fetal-primera infancia**, representado por una función exponencial; 2) **prepuberal o de la segunda infancia**, representado por una función polinomial de segundo grado; y 3) **puberal**, representado por una función logística.

Componente fetal-primera infancia

El crecimiento fetal, en ausencia de anomalías genéticas, no depende prácticamente del genotipo, sino que está limitado por el espacio disponible para crecer (tamaño uterino y materno) y por la nutrición, que depende, a su vez, de la función placentaria (aporte de oxígeno y nutrientes).

El componente fetal-primera infancia se extendería desde la media gestación hasta aproximadamente los 2-3 años. Durante el periodo fetal, la VC es muy rápida (62 cm/año entre la 12 y 24 semanas de gestación) y continúa siéndolo durante los tres primeros años de vida postnatal; si bien, la deceleración de la VC en el periodo postnatal es clara respecto a la vida intrauterina: 25 cm el 1^{er} año, 10-12 cm el 2^o año y 8 cm el 3^o año.

El crecimiento fetal, en ausencia de anomalías genéticas, no depende prácticamente del genotipo, sino que está limitado por el espacio disponible para crecer (tamaño uterino y materno) y por la nutrición, que depende, a su vez, de la función placentaria (aporte de oxígeno y nutrientes). Después del nacimiento y durante los primeros meses de vida, pese a que la nutrición continúa siendo el principal factor determinante del crecimiento, la influencia del genotipo sobre el patrón y la VC se va poniendo progresivamente de manifiesto; como consecuencia de

ello, se incrementa significativamente la correlación (r) entre la talla del niño y la talla media parental (TMP) o la talla adulta, que pasa de 0,2-0,3 en el momento del nacimiento a 0,7-0,8 a los 3 años de edad. También, es consecuencia de la influencia del genotipo el que los niños, en función de su potencial de crecimiento (talla familiar alta, media o baja) y/o ritmo de maduración (rápido, normal o lento), rasgos ambos determinados genéticamente, experimenten, en el caso de las tallas altas familiares o de los maduradores rápidos, un periodo de aceleración (*catch-up growth*) o, en el caso de las tallas bajas familiares o de los maduradores lentos, de deceleración del ritmo de crecimiento (*catch-down growth*), que les llevará a establecer su propio canal de crecimiento (fenómeno de “canalización”), habitualmente, entre el 2^o y 3^{er} año de vida.

La deceleración normal en el ritmo de crecimiento que experimentan los niños con talla baja familiar o maduración tardía, entre aproximadamente los 1-3 años de vida, es responsable de que numerosos niños sean remitidos innecesariamente a la consulta de Endocrinología Pediátrica por fracaso del crecimiento.

Regulación hormonal

Los mecanismos hormonales que regulan el crecimiento fetal son, en gran medida, desconocidos⁽⁵⁾; no obstante, en los últimos años, se ha podido establecer la importancia capital del sistema de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs –*insulin-like growth factors*–), especialmente de la insulina y de los IGFs números 1 y 2 (IGF-I e IGF-2). Tanto los niveles de IGFs como los de sus proteínas específicas de transporte, las IGFbps (*IGFs binding proteins*), son estrechamente regulados en cada tejido dependiendo de su estado de desarrollo y son influenciados significativamente por el estado de nutrición. El IGF-2 sintetizado en los tejidos parece ser el principal factor regulador del crecimiento embrionario; mientras que, en la gestación tardía, el principal factor regulador sería el IGF-I producido por el feto en el hígado y en otros tejidos. Al contrario de lo que ocurre en la vida postnatal, la producción de IGF-I fetal no es dependiente de GH,

sino que parece estar regulada por la insulina, cuya secreción estaría regulada, a su vez, por la disponibilidad de glucosa por el feto. Aunque la hormona de crecimiento (GH), el principal regulador del crecimiento postnatal, no es determinante en el crecimiento fetal, sí tiene un mínimo impacto en el final de la gestación; así, los pacientes con deficiencia congénita de GH o insensibilidad completa a su acción tienen, a menudo, longitudes al nacimiento normales, pero ligeramente disminuidas respecto a la media. Esta situación se mantiene durante los primeros meses de vida extrauterina, aunque la influencia de la GH en el control del crecimiento se va poniendo de manifiesto de forma gradual y progresiva y está claramente presente a los 6 meses de vida.

Componente prepuberal o de la segunda infancia

El principal determinante del componente prepuberal es el genotipo y su principal regulador el eje GH-IGFs, aunque otras hormonas y factores de crecimiento locales contribuyen también al control normal del crecimiento. La diferencia en la VC a lo largo de todo el periodo prepuberal es la principal responsable de la diferencia de talla adulta entre los sujetos con talla familiar alta o baja.

La deceleración de la VC, observada en condiciones normales desde el momento del nacimiento, continúa durante todo el periodo prepuberal, pero de forma mucho más lenta, debido a la suma del componente prepuberal (Fig. 1). Este se pone de manifiesto, habitualmente, entre los 6 y 12 meses (media de 10 meses y excepcional por encima de los 12 meses), como un incremento del ritmo de crecimiento o, mejor dicho, como una disminución de la deceleración previa del crecimiento, y se extiende hasta la finalización del crecimiento; de forma que, entre los 6 meses y los 3 años, la curva de crecimiento normal resultaría del solapamiento y suma de los componentes fetal-primera infancia y prepuberal y entre el inicio de la pubertad y la finalización del crecimiento de la de los componentes prepuberal y puberal. El retraso en la aparición del componente prepuberal puede tener repercusiones

negativas sobre la talla adulta. Así, en los países en vías de desarrollo y como consecuencia de la malnutrición crónica (binomio infección-malnutrición), suele aparecer tardíamente (entre los 12 y 24 meses) y es la causa principal de la diferencia de talla media adulta entre los países desarrollados y en vías de desarrollo (la diferencia se inicia alrededor de los 4-6 meses y alcanza unos 7-8 cm al finalizar el 2º año de vida).

La reducción progresiva del ritmo de crecimiento que mantiene la VC entre 5-7 cm/año durante la mayor parte del periodo prepuberal persiste hasta el inicio del estirón puberal, momento en que se alcanza el nadir de VC (4,5 y 5 cm/año). Este fenómeno, conocido como “depresión prepuberal de la VC”, es especialmente manifiesto en los sujetos que maduran tardíamente, que llegan a alcanzar, en las fases inmediatamente previas al estirón puberal, VC de 2-3 cm/año. Durante el periodo de crecimiento estable y alrededor de los 7 años, se observa, en ocasiones, un ligero incremento transitorio de la VC que afecta preferentemente a los miembros y que coincide con la adrenarquía (*mid-childhood growth spurt*).

Durante el periodo prepuberal, el principal regulador del crecimiento es el genotipo; de ahí, las importantes variaciones que experimenta la VC en función del potencial de crecimiento y del ritmo madurativo de cada niño. Así, los niños con talla familiar baja o maduración lenta tienden a crecer con una VC media inferior al percentil 50; mientras que, los niños con talla familiar alta o maduradores rápidos tienden a hacerlo con una VC media por encima del percentil 50. Esta diferencia en la VC, mantenida a lo largo de todo el periodo prepuberal, es la principal responsable de la diferencia de talla adulta entre los sujetos con talla familiar alta o baja. Por el contrario, las diferencias de VC entre maduradores rápidos y lentos no suelen afectar significativamente a la talla adulta; ya que, se compensan, al menos parcialmente, gracias a un mayor o menor número de años de crecimiento prepuberal.

Regulación hormonal

El principal regulador de la VC durante el periodo prepuberal y, en general en el periodo postnatal, es el eje GH-

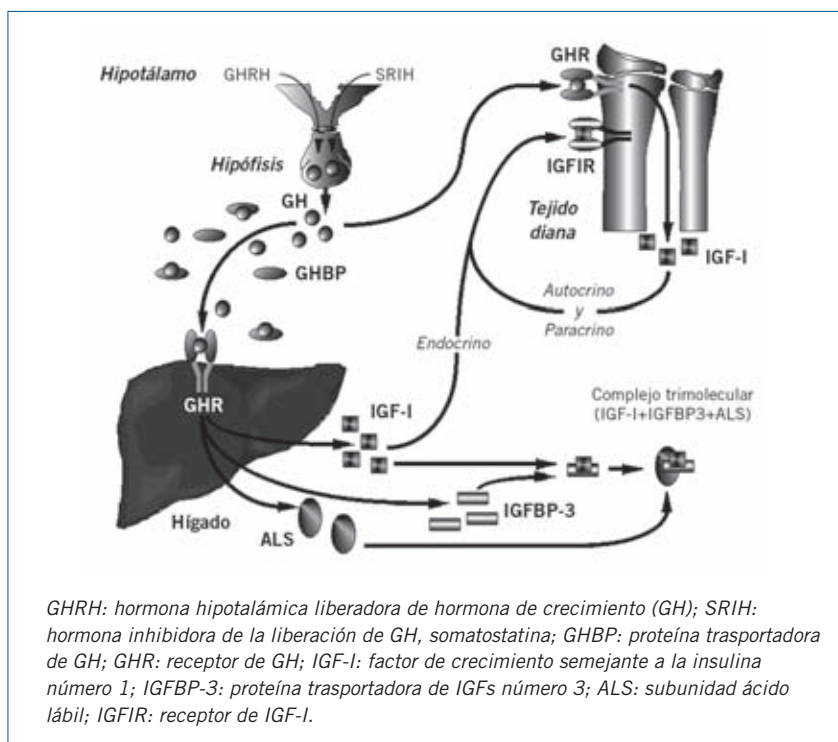


Figura 2. Representación esquemática del sistema GH-IGFs. Se representan las acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas de IGF-I, así como la formación del complejo trimolecular de alto peso molecular, formado por IGF-I, IGFBP-3 y ALS

IGFs, aunque otras hormonas [insulina, hormonas tiroideas, andrógenos suprarrenales (responsables del *mid-childhood growth spurt*), glucocorticoides, leptina, paratohormona, vitamina D...] y factores de crecimiento locales contribuyen también a la regulación del crecimiento, con frecuencia a través de interacciones con el eje GH-IGFs.

Dada la importancia en el control del crecimiento postnatal y la complejidad de sus posibles alteraciones, es necesario conocer, al menos someramente, las características principales de sus componentes y mecanismos de acción (Fig. 2). La GH es sintetizada y secretada, de forma pulsátil (4-6 pulsos secretorios/día) y con un predominio nocturno, por las células somatotropas de la adenohipófisis⁽⁶⁾. Posee acciones directas estimulantes del crecimiento, pero la mayoría de ellas son mediadas por los IGFs y especialmente por el IGF-I. La GH circula en la sangre unida (50%) a una proteína de transporte específica, la GHBP (*growth hormone binding protein*), cuyos niveles séricos son un indicador indirecto del número de receptores de GH (RGH); ya que, la GHBP

es idéntica a la porción extracelular del receptor, del que deriva por rotura proteolítica. Cuando la GH se une al RGH, éste debe dimerizar para poder transmitir el mensaje al interior de la célula, que no es otro que inducir la expresión de determinados genes, como es el caso del IGF-I, a través de diferentes vías intracelulares, de las cuales, la vía MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), la STAT (*signal transducers and activators of transcription*) y la PI3-K (*phosphatidylinositol 3-OH kinase*) son las mejor caracterizadas.

Los IGFs (IGF-I e IGF-2), previamente conocidos como somatomedinas⁽⁷⁾, son péptidos de estructura similar a la insulina producidos en el hígado y en los tejidos periféricos, especialmente en hueso y músculo que, de forma endocrina (IGFs circulantes) o paracrina-autocrina (IGFs sintetizados en los tejidos), ejercen acciones mitogénicas y anabolizantes sobre la mayoría de las células.

- El IGF-I es el más relacionado con la GH, sus niveles séricos se mantienen relativamente constantes a lo largo del día, disminuyen en las situaciones de deficiencia/resisten-

cia a la GH y aumentan en las de hipersecreción. Fisiológicamente, son muy bajos en el RN y se incrementan lentamente a lo largo de la infancia hasta alcanzar durante la pubertad valores semejantes a los observados en la acromegalia. En la práctica clínica, sus niveles séricos se utilizan como un reflejo indirecto de la secreción de GH, aunque su interpretación no siempre es sencilla; por ejemplo, durante los 3-4 primeros años de vida, así como en situaciones de malnutrición (causa por sí misma de hipocrecimiento), sus concentraciones séricas son muy bajas y pueden ser indistinguibles de las encontradas en situaciones de deficiencia/resistencia a la GH.

- IGF-2 es un factor de crecimiento fundamental en la vida intrauterina, pero su función en el crecimiento postnatal parece ser menor y, en cualquier caso, peor conocida. Es menos dependiente de GH que IGF-I y, aunque sus niveles séricos disminuyen en situaciones de deficiencia de GH, no se incrementan en las de hipersecreción y, en general, no se utilizan clínicamente.

Aproximadamente, el 99% de los IGFs circulantes lo hacen unidos a proteínas de transporte específicas, las IGFBPs (IGFs binding proteins). La más importante, al menos desde el punto de vista clínico, es la IGFBP-3, que se une al 75-90% de los IGFs circulantes y forma junto con otra proteína, la ALS (subunidad ácido-lábil), un complejo trimolecular de alto peso molecular que limita la salida de los IGFs a los tejidos, aumentando su vida media y su concentración sérica, al tiempo que evita sus efectos hipoglucemiantes, derivados de su similitud molecular con la insulina. Tanto IGFBP-3 como ALS son proteínas producidas en el hígado por estímulo directo de la GH. La determinación de los niveles séricos de cualquiera de ellas puede, al igual que ocurre con los de IGF-I, utilizarse como reflejo indirecto de la secreción de GH. La más utilizada clínicamente ha sido la determinación de IGFBP-3 que, teóricamente, presenta algunas ventajas sobre la de IGF-I: concentraciones séricas más elevadas (preferible en niños menores de 3 años), menor variación con la edad y el de-

sarrollo puberal y menor impacto del estado nutricional; sin embargo, la mayoría de los estudios no han demostrado claras ventajas de ninguna de ellas en el diagnóstico de la deficiencia de GH. En la práctica clínica, su determinación combinada puede mejorar la especificidad diagnóstica y disminuir los posibles errores de laboratorio.

Componente puberal

La aparición del componente puberal está determinada por el genotipo y condicionada por la presencia de los esteroides sexuales, que actúan sinérgicamente con la GH provocando el estirón puberal, el cierre de los cartílagos de crecimiento y la finalización de este. Una maduración normal, pero adelantada o retrasada respecto a la media, modifica la edad a la que se alcanza la talla final, pero no la magnitud de ésta.

El componente puberal se suma al prepuberal a una edad variable, que es determinada por el genotipo, responsable del ritmo de maduración individual y del momento en que se inicia la pubertad. Su aparición se manifiesta por una clara inflexión en la curva de crecimiento, el llamado “estirón puberal”.

En las niñas, la aparición del botón mamario (estadio II de Tanner) marca el inicio puberal, a una edad media de 10,5-11 años, y suele coincidir con el inicio del “estirón puberal”. La menarquia es un fenómeno tardío que se produce alrededor de 2 años después del inicio puberal (estadio IV de Tanner), cuando el estirón está prácticamente finalizado. El crecimiento postmenarquia es muy variable, entre 4 y 11 cm (media de 6-7 cm).

En los varones, el inicio de la pubertad lo marca el incremento del volumen testicular (≥ 4 ml), que se produce a una edad media de 11,5-12 años. A diferencia de las niñas, el estirón puberal no coincide con el inicio de la pubertad, sino que se inicia más tardíamente, aproximadamente un año después (12,5-13 años), en un estadio III de Tanner y, aproximadamente, 2 años más tarde que en las niñas.

El crecimiento cesa en los varones y mujeres a una edad media de 21 y 17 años, respectivamente. La ganancia de talla, desde el inicio del estirón hasta

la finalización del crecimiento, supone unos 25-30 cm en los varones y unos 23-27 en la mujeres (15-20% de la talla adulta) y predomina proporcionalmente el aumento del tronco sobre el de extremidades. La magnitud del estirón puede ser algo mayor en los sujetos con talla familiar alta, pero contribuye poco a la diferencia de talla entre sujetos con talla familiar alta o baja. En lo que al ritmo de maduración se refiere, los maduradores rápidos no sólo crecen a un mayor ritmo durante el periodo prepuberal, sino que tienen un estirón puberal más potente que los maduradores normales y estos, a su vez, mayor que el de los maduradores tardíos, compensándose así el mayor o menor número de años de crecimiento prepuberal. Los dos años más de crecimiento prepuberal que tienen los niños (8-10 cm) y la mayor amplitud de su estirón puberal (3-5 cm) determinan los 12,5-13 cm de diferencia entre la talla adulta de ambos sexos, así como la mayor longitud proporcional en ellos de las extremidades respecto al tronco (mayor crecimiento prepuberal).

Regulación hormonal

La responsabilidad de la aparición del componente puberal de la curva de crecimiento corresponde a los esteroides sexuales, no sólo porque poseen acciones anabolizantes directas sobre el cartílago de crecimiento sino, también, porque incrementan la secreción de GH; de forma que, la actuación sinérgica de esteroides sexuales (especialmente, estradiol) y GH sería la responsable del estirón puberal, pero también del cierre de los cartílagos de crecimiento y de la finalización de éste.

Fenómenos de “crecimiento de recuperación”, “canalización” y “programación”

La capacidad de recuperación de la talla perdida tras la curación o mejoría de una enfermedad crónica fue observada a principios del siglo XX en animales de experimentación, en los que una restricción nutricional mantenida provocaba un retraso de crecimiento que se corregía cuando ésta se suspendía. Prader y cols. (1963) denominaron a este fenómeno “crecimiento de recuperación” (catch-up growth) y puede definirse como: el incremento en el ritmo de

crecimiento por encima de los límites normales para la edad y/o el grado de maduración de un sujeto, que se produce durante un tiempo limitado después de un periodo de detención del crecimiento y que permite recuperar, total o parcialmente, el crecimiento perdido⁽⁸⁾. En general, cuanto más precoz, grave y prolongada sea la enfermedad, menos posibilidades hay de que pueda recuperarse completamente. Se pueden distinguir tres tipos de “crecimiento de recuperación”, cada uno de los cuales puede ser completo o incompleto, según el mecanismo compensador que actúe: sólo un incremento transitorio de la VC tras la finalización de la actuación de la noxa responsable (tipo I, el más clásico), sólo una prolongación del tiempo de crecimiento (tipo II) o una mezcla de los dos anteriores (tipo III).

La existencia del “crecimiento de recuperación” presupone la existencia en cada persona de una tendencia a mantenerse dentro de un estrecho carril de crecimiento, fenómeno que se conoce, desde Waddington (1942), como “**canalización del crecimiento**”. Según esta hipótesis, cuando un sujeto, como resultado de la acción de una determinada noxa, se desvía, hacia arriba o hacia abajo, de su canal de crecimiento, el organismo es capaz de percibirlo; de forma que, cuando esa noxa desaparece o se corrige, tiende a recuperar el carril de crecimiento que mantenía previamente a su aparición. Los mecanismos fisiológicos que median el fenómeno de la “canalización” del crecimiento son poco conocidos. Existen dos hipótesis que intentarían explicarlo, pero los datos experimentales que sustentan ambas son todavía insuficientes y cabe la posibilidad de que ni ninguna sea cierta o de que ambas coexistan en mayor o menor medida⁽⁸⁾:

- **Hipótesis neuroendocrina.** Postula (Tanner, 1963) que los tejidos en crecimiento producirían una sustancia inhibidora que liberaría a la sangre; de forma que, sus niveles séricos reflejarían el tamaño del organismo y actuarían a modo de “retrocontrol negativo” sobre un área, probablemente cerebral (“somatostato”), capaz de reconocer a partir de esta sustancia el tamaño del cuerpo y poner en marcha mecanismos capaces de normalizarlo.

- **Hipótesis de la placa de crecimiento.** Según esta hipótesis (Baron, 1994), el “crecimiento de recuperación” sería una propiedad intrínseca de la placa de crecimiento.

En cualquier caso, no siempre que una noxa altera el crecimiento se produce un crecimiento de recuperación. Se ha postulado la existencia de “**periodos críticos**” o “**de ventana**”⁽²⁾, durante los cuales, la actuación de una noxa, como podría ser la malnutrición, durante un periodo relativamente corto de tiempo, podría alterar definitivamente la talla adulta. Estos periodos críticos, de alta vulnerabilidad, corresponderían a los momentos de máximo crecimiento, como es el caso de la pubertad y, especialmente, del periodo fetal y primer año de vida, cuando los fenómenos de proliferación celular son más intensos. Esta hipótesis, denominada como “**programación**” (Alan Lucas, 1991), conlleva una repercusión mucho más amplia que la afectación aislada del crecimiento; ya que, según ella, la actuación de la noxa durante ese periodo crítico sería capaz de inducir cambios permanentes, morfológicos y funcionales (expresión génica, replicación celular, estructura y función de órganos, composición corporal, secreción/acción de hormonas y factores del crecimiento...), que modificarían la susceptibilidad al desarrollo en la vida adulta de determinadas enfermedades degenerativas (**hipótesis de Baker o del origen fetal de las enfermedades del adulto**), como sería el caso de: obesidad, síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares⁽⁹⁾.

Concepto y epidemiología del hipocrecimiento

No existe un consenso internacional que establezca el concepto de **talla baja/hipocrecimiento**. En la práctica clínica, dentro del concepto, debemos englobar tanto la **talla baja** como el **fracaso en el crecimiento**⁽¹⁰⁾, dos conceptos íntimamente relacionados, pero que no siempre van unidos.

- **Talla baja.** Según se analice la talla como dato aislado o en el contexto individual y familiar de un paciente, podemos considerar como tallas bajas:

- 1) Las tallas por debajo de -2 SDS (percentil 2,3) para la edad, sexo y etnia del sujeto. En la clínica, solemos utilizar con más frecuencia el percentil 3, equivalente a -1,88 SDS (\approx -2 SDS), que es el representado habitualmente en las gráficas de crecimiento. Una talla inferior a -2 SDS no siempre es patológica; de hecho, la mayor parte de ellas se consideran “variantes de la normalidad”. En cualquier caso: “cuanto más alejada esté una talla de la media, mayor será el riesgo o la probabilidad de que obedezca a una causa patológica”.
 - 2) Las tallas que, aun estando entre ± 2 SDS, se encuentran más de 2 SDS por debajo del carril de crecimiento correspondiente a su talla genética o talla diana (TD).
 - 3) Las tallas que, incluso siendo altas en un momento determinado, tienen una expectativa de talla adulta (PTA: predicción de talla adulta) más de 2 SDS por debajo de su TD.
- **Fracaso de crecimiento.** Cuando la VC, independientemente de la talla, se mantiene persistentemente disminuida. Al igual que ocurre con la talla, no existe un consenso que establezca con claridad qué es una VC disminuida, aunque suele considerarse como “potencialmente” patológica una VC inferior a -1 SDS (\approx percentil 25) para su edad y sexo, mantenida durante más de 2-3 años.

Es difícil establecer la incidencia o la prevalencia del hipocrecimiento en un momento dado; habida cuenta de la aparición a lo largo de la infancia de nuevos casos (patología crónica, alteraciones hormonales...) y de la recuperación de otros (pequeños para su edad gestacional que se recuperan, patologías que se curan o tratan...). Si consideramos aisladamente el concepto estadístico de hipocrecimiento, como una talla por debajo de -2 SDS, el 2,3% de la población entraría en el concepto hipocrecimiento; no obstante, el número de sujetos que se miden en los estudios poblacionales es insuficiente para

determinar con fidelidad los extremos de la curva de Gauss que representa la distribución de la talla y, dado que es más factible que el crecimiento sea severamente frenado que fuertemente acelerado, teóricamente es probable que el porcentaje de tallas bajas sea mayor que el 2,3%. Si consideramos, además, las otras posibles definiciones de hipocrecimiento, el porcentaje aumentaría aún más; por lo que es posible que, el número de niños afectados de hipocrecimiento sea superior al 3-5%.

Etiopatogenia y clasificación de los hipocrecimientos

Dentro de los hipocrecimientos, clásicamente, se han diferenciado dos grandes grupos etiopatogénicos: los hipocrecimientos normales o variantes normales de talla baja (VNTB) y los hipocrecimientos patológicos. En la actualidad (Tabla I), tienden a clasificarse más como: hipocrecimientos de causa conocida e hipocrecimientos de causa desconocida o idiopáticos (TBI).

Hipocrecimientos de causa conocida

Representan alrededor del 20% de los hipocrecimientos⁽¹¹⁾ y serían la consecuencia de trastornos patológicos que alterarían la capacidad de crecimiento intrínseca de los tejidos (osteochondrodisplasias, alteraciones del metabolismo óseo, retrasos de crecimiento intrauterino, cromosomopatías y síndromes dismórficos), sus mecanismos reguladores (hipocrecimientos de causa endocrinológica) o el ambiente interno (malnutrición y patología crónica en diferentes órganos y sistemas) y emocional del niño (hipocrecimiento psicosocial). Desde un punto de vista etiopatogénico y diagnóstico (Tabla I), pero también terapéutico⁽¹⁰⁾, es útil diferenciar, dentro de los hipocrecimientos, el momento de su inicio (pre o postnatal) y si se conservan o no las proporciones corporales normales (armónico o disarmónico).

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 periodo de vida intrauterino. En lo que se refiere al mantenimiento o no de la armonía

Tabla I. Clasificación etiopatogénica de los hipocrecimientos

Hipocrecimientos de etiopatogenia conocida

Disarmónicos

- Congénitos: osteochondrodisplasias (pueden ser de inicio pre o postnatal)
- Adquiridos: secundarios a malformaciones, radioterapia...

Armónicos de inicio prenatal (RNPEG)

- 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...)
 - Patología cardíaca y vascular
 - Infecciones congénitas (TORCH)

Armónicos de inicio postnatal

- Malnutrición:
 - Malnutrición calórico-proteica
 - Déficit de 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, displasia broncopulmonar, apnea obstructiva, secuestro pulmonar...)
 - Metabólicas (DM mal controlada, EIM...)
 - Hematológicas (anemia crónica severa, hemocromatosis)
 - Neoplásicas (leucemias, linfomas, tumores del SNC, 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
 - Hiper cortisolismo
 - Pubertad y pseudopubertad precoces
 - Pseudohipoparatiroidismo
 - Raquitismos hereditarios (hipocalcémicos e hipofostáticos)
 - Diabetes mellitus mal controlada
 - Diabetes insípida no tratada
- Deprivación psicosocial

Hipocrecimientos de etiopatogenia desconocida (talla baja idiopática)

Variantes normales de talla baja

- Talla baja familiar (TBF)
- Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)
- Asociación de TBF y RCCP

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; RNPEG: recién nacidos pequeños para su edad gestacional. SNC: sistema nervioso central.

corporal, los hipocrecimientos disarmónicos son siempre patológicos y pueden ser congénitos (osteochondrodisplasias) o, menos frecuentemente, adquiridos (radioterapia espinal); por el contrario, los armónicos pueden ser normales o patológicos.

Hipocrecimientos de inicio prenatal

Son conocidos como RNPEG (recién nacidos pequeños para su edad gestacional) y el 80-90% experimentan un crecimiento de recuperación, parcial o total, durante el primer o segundo año de vida y alcanzan una talla dentro de la normalidad (entre ± 2 SDS).

Se suele considerar a un recién nacido (RN) como RNPEG cuando su peso (PRN) y/o su longitud al nacimiento (LRN) se encuentran, al menos, 2 SDS por debajo de la media para su edad gestacional (≤ -2 SDS). En los países desarrollados, sólo el 4-7% de los RN son RNPEG; sin embargo, es una de las causas más importantes de talla baja, ya que, el antecedente de RNPEG se encuentra en el 20% de los adultos con talla baja⁽¹²⁾.

El patrón de crecimiento de los RNPEG suele ser bastante característico⁽¹⁰⁾. El 80-90% experimentan un crecimiento de recuperación, parcial o total, durante el primer o segundo año de vida y alcanzan una talla dentro de la normalidad (entre ± 2 SDS). El 10-20% restante mantienen la talla baja después de los 2 años y en, al menos, un 50% de estos, la talla final será baja. La edad ósea (EO) suele estar retrasada, pese a lo cual la pubertad se inicia habitualmente a una edad normal o incluso ligeramente adelantada, corrigiéndose rápidamente el retraso en la maduración ósea y alcanzando una talla final baja, que, en la mayoría de los casos, es similar en SDS a la talla prepuberal. Cuando el RN presenta una disminución combinada del PRN y de la LRN (RNPEG armónico), el riesgo de alcanzar una talla adulta baja es mayor que cuando solo se afecta el PRN (RNPEG disarmónico).

Desde el punto de vista etiopatogénico, una tercera parte de los RNPEG se deberían a factores fetales (cromosomopatías, anomalías congénitas y síndromes dismórficos) y las otras dos terceras partes a factores maternos (malnutri-

ción, infecciones, tóxicos...) y uterino-placentarios (malformaciones uterinas, arteria umbilical única...); no obstante, hasta en un 40% de los casos no se identifica ninguna causa patológica.

En general y en comparación con los RN de peso adecuado a su EG, los RNPEG presentan una elevada morbilidad perinatal, así como una serie de secuelas frecuentes a largo plazo, como son, entre otras: la disminución del rendimiento intelectual y psicológico, el hipocrecimiento postnatal y el desarrollo de anomalías hormonales (pubarquia prematura e hiperandrogenismo ovárico) y metabólicas en la edad adulta (resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular).

Multitud de cuadros sindrómicos (Russell-Silver, Seckel, Cornelia de Lange, Noonan, Prader-Willi...), muchos de ellos de causa genética (mutaciones, deleciones, disomías uniparentales...), al igual que ocurre en la mayoría de las cromosomopatías, presentan, como una de sus principales manifestaciones clínicas, talla baja, con frecuencia, pero no siempre, de inicio prenatal. El hipocrecimiento se asocia frecuentemente, además de a rasgos dismórficos más o menos específicos y marcados, a malformaciones en diferentes órganos y a un grado variable de retraso mental; de ahí, la importancia de buscar sistemáticamente, en la exploración de todo niño con talla baja, la presencia de rasgos sindrómicos que orienten hacia este tipo de diagnósticos.

Entre las cromosomopatías, merecen especial mención por su frecuencia: el síndrome de Down (trisomía 21; 1:600 RN vivos) y el síndrome de Turner (45, X0, y sus variantes; 1:2.500-3.000 RN vivos). Las características fenotípicas del síndrome de Down hacen que su diagnóstico se realice, habitualmente, en el periodo neonatal; por el contrario, el diagnóstico del síndrome de Turner suele hacerse más tardíamente. Sus rasgos sindrómicos característicos (baja implantación posterior del cabello y en forma de "M", pterigium colli, acortamiento de metacarpianos, cúbito valgo, tórax en coraza...) pueden ser poco manifiestos o pasar desapercibidos, aunque el fracaso de crecimiento, sobre todo a partir de

los 2-3 años (sólo un 16% son RNPEG), es prácticamente constante; tanto es así, que: "en cualquier niña con talla baja de causa desconocida, aun en ausencia de cualquier rasgo sindrómico, es obligada la realización de un cariotipo".

Osteochondrodisplasias

La desproporción entre los distintos segmentos corporales (hipocrecimiento disarmónico) debe hacer pensar en la existencia de una displasia ósea u osteochondrodisplasia; no obstante, no siempre la disarmonía corporal es claramente evidente, lo que hace que determinadas displasias óseas entren a formar parte del diagnóstico diferencial de los hipocrecimientos armónicos.

Las osteochondrodisplasias representan anomalías primarias del hueso y del cartílago, de base genética y herencia variable, que, habitualmente, dan lugar a una talla baja disarmónica. Individualmente son entidades raras, pero colectivamente integran un grupo numeroso (2-5:10.000 RN) y, en función de sus características clínicas, radiológicas y forma de herencia, se distinguen más de 300 tipos diferentes⁽¹³⁾. El hipocrecimiento y la desproporción entre miembros y tronco pueden ser debidos a un acortamiento preferentemente de los miembros (acondroplasia, hipocondroplasia, discondrosteosis de Leri-Weill, condrodisplasia metafisaria...), del tronco (mucopolisacaridosis, displasia espondiloepifisaria...) o de ambos (displasia metatrópica...), y puede o no estar presente en el momento del nacimiento.

En los últimos años, se ha producido un considerable avance en el conocimiento de las bases moleculares de las condrodisplasias. Ahora sabemos que, aunque son muchos los genes implicados, si dejamos aparte las mutaciones del gen SHOX, que no siempre dan lugar a hipocrecimientos disarmónicos, mutaciones en sólo dos loci son responsables de las formas más frecuente de displasia ósea y, por consiguiente, de la mayoría de los casos: COL2A1 (gen del colágeno tipo 2 en 12q13.1-q13.3), responsable de la mayoría de las displasias espondiloepifisarias; y FGFR3 (gen del receptor tipo 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos en 4p16.3), responsable de

acondroplasia (la osteocondrodisplasia más frecuente y conocida; 1: 15.000-40.000 RN vivos), hipocondroplasia, displasia de SADDAN y displasia tanatofórica.

El diagnóstico genérico de “ostecondrodisplasia” es relativamente sencillo ante un paciente con marcada disarmonía corporal; sin embargo, un diagnóstico más preciso puede ser difícil incluso para expertos en este tipo de patologías debido a la multitud de cuadros clínicos y a su variable expresividad clínica. Por otra parte, en algunas osteocondrodisplasias, la disarmonía corporal puede ser poco manifiesta; de forma que, con facilidad, pueden ser incluidas entre los hipocrecimientos armónicos de etiología incierta o idiopática. 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 variantes normales de talla baja, se encontrarían la hipocondroplasia y la haploinsuficiencia del gen *SHOX* (*short stature homeobox-containing gen*)⁽¹⁴⁾. 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 hipocrecimientos armónicos, englobados habitualmente en el grupo de TBI⁽¹⁵⁾; no obstante, estos resultados no han sido posteriormente confirmados.

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*), no se han descrito familias en las que coincidan ambas entidades. La mutación responsable más frecuente 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

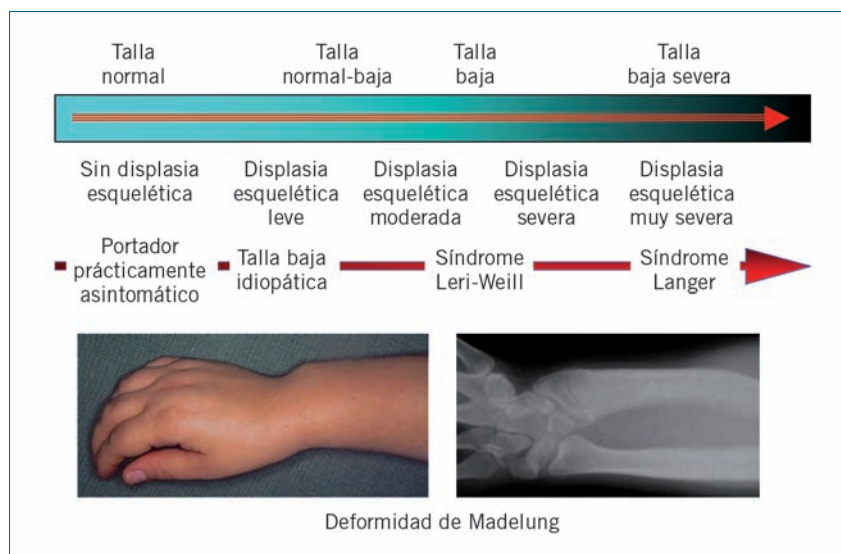


Figura 3. Esquema donde se representa la variable expresividad clínica y fenotípica de la insuficiencia del gen *SHOX* que viene a ser un *continuum* que abarca desde formas muy severas de talla baja desproporcionada a formas muy leves de talla baja o normal, armónica o disarmónica, con o sin otras anomalías clínicas y radiológicas

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.

Síndromes por deficiencia del gen SHOX

El gen *SHOX*, localizado en la región PAR1 (región pseudoautosómica 1) en el extremo distal de Xp e Yp, 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. Su patrón de expresión, en el área media de los miembros y en el 1º y 2º arcos faríngeos, explicaría las manifestaciones clínicas más características de su haploinsuficiencia: hipocrecimiento mesomélico (acortamiento de antebrazos y parte inferior de las piernas), cubitus valgo, deformidad de Madelung (acortamiento e incurvación del radio con subluxación dorsal del extremo distal del cúbito, triangularización de los huesos del carpo y fusión prematura de las

epífisis), acortamiento de metacarpianos y metatarsianos, paladar ojival, desarrollo anormal de las orejas, micrognatia y cuello corto. Estas manifestaciones clínicas son más marcadas en mujeres y después de la pubertad pero, en cualquier caso, muestran una marcada variabilidad fenotípica, incluso entre los miembros de una misma familia con idéntica alteración molecular (falta de correlación genotipo-fenotipo); de hecho, el fenotipo clínico es un *continuum* (Fig. 3) que abarca desde formas muy severas de talla baja desproporcionada a formas muy leves de talla baja o normal, armónica o disarmónica, con o sin otras anomalías clínicas y radiológicas⁽¹⁴⁾. Así, en lo que se refiere a la talla adulta, ésta es de, aproximadamente, 145 cm en mujeres y 155 en varones; si bien, alrededor del 50% de los pacientes muestran una talla en los límites de la normalidad. Al comparar con los hermanos no afectados, la pérdida de talla supone, de media, unos 14,4 cm (2,4 SDS) en mujeres y unos 5,3 cm (0,8 SDS) en varones.

Las mutaciones o deleciones en homocigosis o heterocigosis compuesta del gen *SHOX*⁽¹⁴⁾ son excepcionales y serían responsables de una forma severa de osteocondrodisplasia, la llamada **displasia mesomélica de Langer** (déficit medio de talla de -6,2 SDS con aplasia de cúbito y peroné entre otras alteraciones).

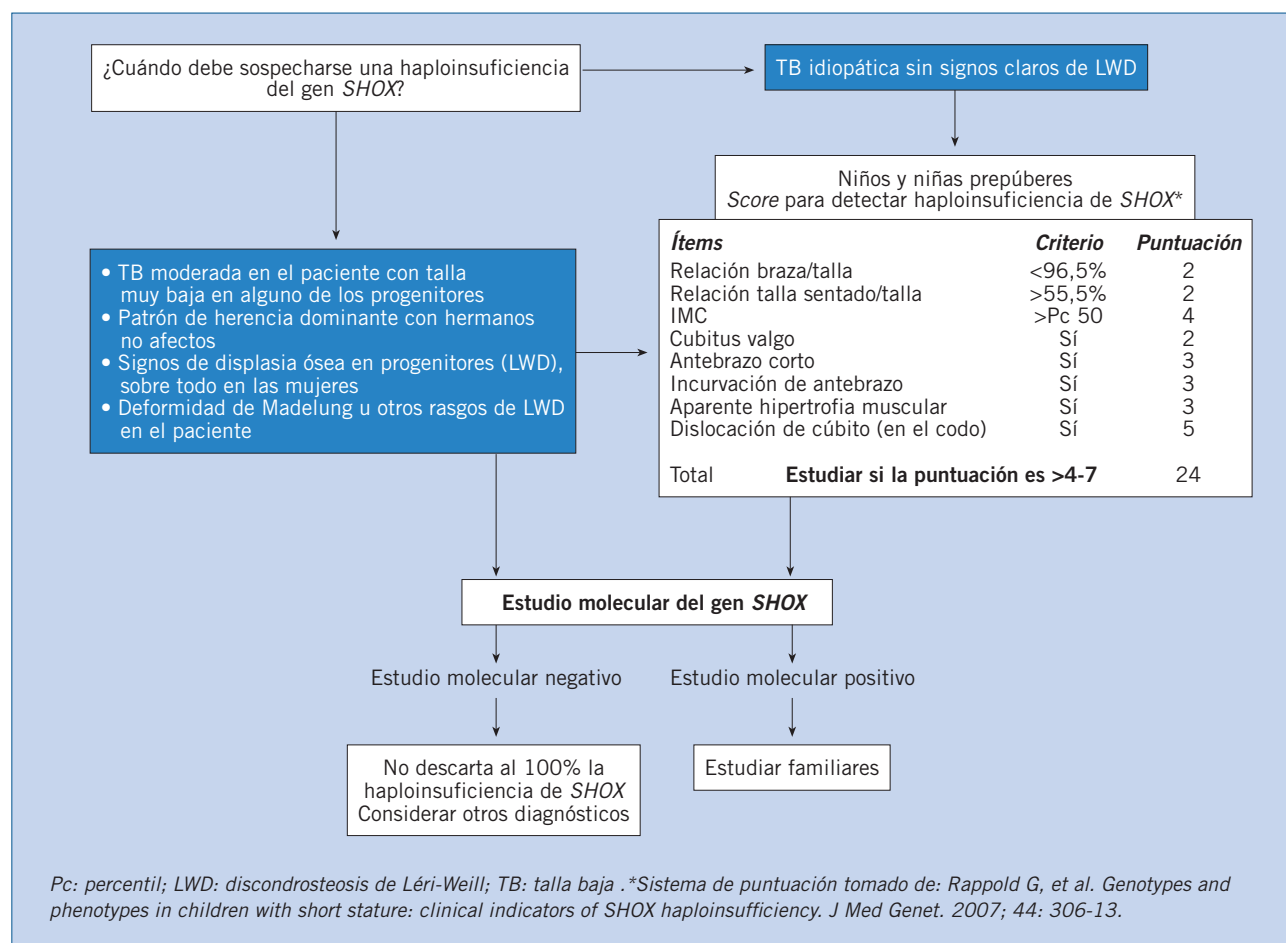


Figura 4. Esquema donde se representan aquellas circunstancias clínicas y antropométricas que deben hacer sospechar una haploinsuficiencia del *SHOX* y solicitar estudio genético

Por el contrario, las mutaciones o deleciones en heterocigosis (heredadas con carácter pseudoautosómico dominante) en *SHOX*/*PAR1*, aunque su incidencia no está plenamente establecida, parecen ser frecuentes (1:1.000-2.000) y serían responsables de la mayoría de los casos de **discondrosteosis de Léri-Weill** (60-80%), así como de alrededor del 2-5% de las tallas bajas aparentemente armónicas, consideradas *a priori* como **talla baja idiopática**⁽¹⁶⁾. También, algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner serían atribuibles a la haploinsuficiencia del *SHOX*. Recientemente, se ha desarrollado un sistema de puntuación basado en los hallazgos clínicos y antropométricos (Fig. 4), que permitiría optimizar la selección de pacientes en los que debería excluirse una haploinsuficiencia del *SHOX* y que no presentan las manifestaciones clínicas características del síndrome de Léri-

Weill, como la clásica deformidad de Madelung.

La incidencia de mutaciones o deleciones en heterocigosis en *SHOX*/*PAR1* parece ser muy 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 en este gen representarían la causa monogénica más frecuente de talla baja en la especie humana.

Malnutrición

En los países en vías de desarrollo, la malnutrición, junto con los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente gastrointestinales, actúan de manera sinérgica (binomio infección-malnutrición) en la génesis del fracaso de crecimiento.

En los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, el binomio infección-malnutrición (Fig. 5) es con mucho la causa más frecuente de hipocrecimiento⁽¹⁰⁾. En los países desarrollados, la escasez de alimentos es un situación excepcional y los hipocrecimientos de causa nutricional suelen ser secundarios a: patologías crónicas, dietas inadecuadas en su cantidad (ejercicio excesivo) o composición (vegetarianas estrictas, macrobióticas...) o trastornos más o menos severos de la conducta alimentaria (anorexia nerviosa, síndrome del miedo a la obesidad, fallo de medro...). En cualquier caso, el resultado final de todas estas situaciones es un aporte insuficiente de macro (malnutrición calórico-proteica) o de micronutrientes (minerales y vitaminas).

En la malnutrición calórico-proteica, una pérdida o inadecuada ganancia

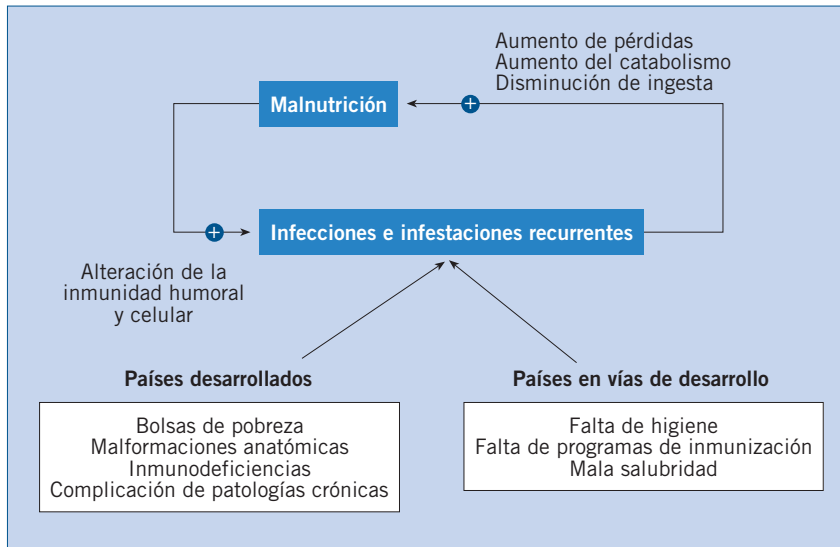


Figura 5. Esquema en que se refleja la interacción entre malnutrición e infección-infestación recurrente en la génesis del hipocrecimiento. La malnutrición (asociada a la pobreza, a enfermedades crónicas, a dietas inadecuadas...) determina alteraciones en la inmunidad humoral y celular favoreciendo los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente gastrointestinales, lo que a su vez induce una mayor malnutrición (incremento de pérdidas y catabolismo con disminución de aportes), cerrando así el círculo vicioso del binomio malnutrición-infección

ponderal suele acompañar o preceder a la alteración del crecimiento en uno o dos años; si bien, no siempre es así, y el fracaso de crecimiento, acompañado de retraso de la maduración ósea y de la pubertad, puede ser el mecanismo de adaptación a la disminución de nutrientes, sin que se altere la relación peso/talla u otros marcadores clínicos/bioquímicos de malnutrición⁽¹⁷⁾. En este proceso adaptativo, todo el sistema hormonal está implicado, pero son de especial importancia las alteraciones en el eje GH-IGFs (resistencia a la GH, con niveles séricos normales o elevados de GH y disminuidos de IGF-I y de IGFBP-3).

En lo referente a los déficit aislados de micronutrientes, se ha demostrado que, además de las deficiencias de calcio y fósforo, algunos oligoelementos, como: yodo, hierro, cobre, cromo y cinc⁽¹⁸⁾, son capaces de provocar cuadros de retraso de crecimiento en humanos. 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.

Infecciones e infestaciones recurrentes

Son características de los países subdesarrollados, donde los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente gastrointestinales, actúan de manera sinérgica con la malnutrición en la génesis del fracaso de crecimiento⁽¹⁰⁾. En los países desarrollados, las infecciones recurrentes son poco frecuentes pero, cuando alteran el crecimiento, suelen reflejar la existencia de malformaciones anatómicas (renales, pulmonares...) o inmunodeficiencias subyacentes (SIDA...) y contribuir al fracaso de crecimiento asociado a otras patologías crónicas. La malnutrición parece ser el principal mecanismo fisiopatológico implicado en estas formas de hipocrecimiento; ya que, la alimentación suplementaria durante los periodos de infección parece evitar o, al menos, disminuir sus repercusiones negativas sobre el crecimiento.

Enfermedades crónicas

Cualquier patología crónica (gastrointestinal, renal, cardíaca, pulmonar, hematológica...), si es lo suficientemente grave y prolongada, puede provocar un hi-

poecrecimiento. Cuanto más precoz, grave y prolongada sea la enfermedad, menos posibilidades hay de que pueda recuperarse completamente.

El fracaso en el crecimiento y la talla baja consiguiente son hallazgos habituales en los niños que padecen enfermedades crónicas (revisión en 10); de hecho, prácticamente, cualquiera de ellas puede producirlo si es lo suficientemente intensa y duradera (Tabla I). El porcentaje de hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas resulta difícil de establecer, pero se calcula que supone alrededor de un 10-15%; no obstante, es probable que este porcentaje esté infravalorado y, además, que se incremente en los próximos años como consecuencia de la mayor supervivencia en muchas de las enfermedades crónicas.

Los factores etiopatogénicos implicados en el fracaso del crecimiento asociado a las enfermedades crónicas son múltiples y varían dependiendo de la enfermedad de base, pero suelen estar en relación con: malnutrición, alteraciones metabólicas, efectos secundarios de la terapia, infecciones sobreañadidas y, posiblemente también, con los trastornos psicológicos que acompañan al padecimiento de una enfermedad crónica. Dentro de ellos, la malnutrición, a la que se puede llegar por múltiples mecanismos (disminución de aportes o incremento de pérdidas o demandas), es uno de los factores más importantes y constantes.

En lo que se refiere a las manifestaciones clínicas, las específicas de la enfermedad de base serán, en la mayoría de los casos, las predominantes en el cuadro clínico y el fracaso del crecimiento será solo un síntoma más. No obstante, en determinadas patologías, como: el hipocrecimiento nutricional, la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal o la acidosis tubular renal, entre otras, el hipocrecimiento puede ser, durante años, 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 un enlentecimiento más o menos marcado del ritmo de crecimiento que suele acom-

pañarse de un retraso simultáneo de la maduración ósea y del desarrollo puberal. En caso de curación o mejoría significativa, se producirá una “crecimiento de recuperación” 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”.

Enfermedades endocrinológicas

El porcentaje de retrasos de crecimiento de origen endocrinológico es muy escaso (5%) y, en concreto, las deficiencias de GH suponen menos de un 1-2% de los hipocrecimientos⁽¹⁰⁾.

Deficiencia de GH

Su incidencia oscila entre 1:3.500-1:10.000 RN vivos. El déficit de GH puede presentarse de forma aislada o asociado a otras deficiencias de hormonas hipofisarias (hipopituitarismos) 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 tendrían una base genética, bien por mutaciones en el gen de GH (deficiencia o GH biológicamente inactiva) o de GHRH (hormona hipo-

talámica 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, LHX3, LHX4, POU1F1, PRO1...) que condicionarían deficiencias hipofisarias múltiples⁽⁶⁾.

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 IGFBP-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 periabdominal de la grasa, manos y pies pequeños, disminución de la masa muscular... Clásicamente, el déficit congénito de GH se ha asociado a complicaciones perinatales (sufrimiento fetal, presentación podálica, fórceps, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia conjugada), 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 definiría 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 a la GH es una situación clínica relativamente frecuente; ya que, se asocia a patologías crónicas y, especialmente, a la malnutrición calórico-proteica. Por el contrario, la formas de insensibilidad congénita a la GH, por anomalías en el receptor de GH (RGH), salvo en determinadas poblaciones con alto grado de consanguinidad, son extraordinariamente infrecuentes⁽⁶⁾. En la mayoría de los casos, se trataría de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta, de herencia autosómica recesiva, que darían lugar a una insensibilidad total a la acción de la GH. El hipocrecimiento en estos casos es severo y el fenotipo

característico (síndrome de Laron), similar en muchos aspectos al de la deficiencia completa de GH. Los niveles séricos de GH son normales o elevados, variables los de GHBP (habitualmente, disminuidos) y disminuidos los de IGF-I e IGFBP-3. Se han descrito, también, formas congénitas de insensibilidad parcial a la GH, debidas a mutaciones en heterocigosis del RGH, que darían lugar a formas de hipocrecimiento menos severas. Asimismo, se han descrito recientemente situaciones excepcionales de insensibilidad total o parcial a la GH por alteración de los mecanismos post-receptor encargados de la transmisión del mensaje de GH (mutaciones en STAT-5b), así como por deficiencia de ALS (mutaciones en el gen de ALS), deficiencia de IGF-I (mutaciones en el gen de IGF-I) o resistencia a IGF-I (mutaciones en el receptor de IGF-I).

Hipotiroidismo

Representa, en la actualidad, menos de un 1% del total de hipocrecimientos, gracias a la aplicación generalizada del *screening* neonatal, al mejor control en las áreas de bocio endémico y a la mejoría, en general, en el diagnóstico y tratamiento de los hipotiroidismos adquiridos (tiroiditis linfocitaria crónica, lo más frecuente). El hipocrecimiento y el retraso en la EO y en el inicio de la pubertad son hallazgos habituales en las situaciones de hipotiroidismo prolongado.

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. 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. La utilización de glucocorticoides en terapia a días alternos, si es posible, puede minimizar, al menos parcialmente, sus efectos deletéreos sobre el crecimiento.

Exceso de esteroides sexuales

La pubertad y la pseudopubertad precoces son una forma muy especial de hipocrecimiento; ya que, el exceso de esteroides sexuales durante la fase prepuberal determina una aceleración anormal de la VC y de la EO y, por tanto, un hipercrecimiento transitorio; sin embargo, la estimulación desproporcionada de la maduración epifisaria conduce, simultáneamente, a un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento y a una talla final baja. Estos efectos son el resultado de una acción directa de los esteroides sexuales sobre la placa de crecimiento, pero también de un incremento de la secreción de GH. El incremento de esteroides sexuales durante la infancia puede obedecer a numerosas causas y puede resultar de una activación precoz, idiopática o de causa orgánica, del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (pubertad precoz verdadera) o puede producirse independientemente de las gonadotropinas hipofisarias (pseudopubertad precoz), como sería el caso, entre otros, de la hiperplasia suprarrenal congénita.

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 $1-25(\text{OH})_2$ vitamina D ni de hiperfosfatúria. Muchos de estos pacientes presentan, además, un fenotipo peculiar (talla baja, obesidad, cara redonda, retraso mental leve-moderado) y anormalidades óseas (osteodistrofia hereditaria de Albright). Estas incluirían, fundamentalmente: acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, radio curvo, cúbito valgo, coxa vara y genu valgo.

tipo peculiar (talla baja, obesidad, cara redonda, retraso mental leve-moderado) y anormalidades óseas (osteodistrofia hereditaria de Albright). Estas incluirían, fundamentalmente: acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, radio curvo, cúbito valgo, coxa vara y genu valgo.

Hipocrecimiento 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”⁽¹⁹⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos que median esta forma de hipocrecimiento son desconocidos, aunque en algunos casos se han implicado alteraciones en el eje de la GH-IGFs. Su diagnóstico es difícil y requiere un alto índice de sospecha.

Hipocrecimientos de causa desconocida (talla baja idiopática)

El concepto de TBI agruparía situaciones normales y patológicas de hipocrecimiento de inicio postnatal, cuyo único denominador común es nuestra incapacidad para alcanzar un diagnóstico etiopatogénico. Se estima que, aproximadamente, el 80 % de los niños que consultan por talla baja podrían ser diagnosticados de TBI.

La definición de TBI (*idiopathic short stature* en la terminología anglosajona) es el resultado del reciente consenso entre expertos de las Sociedades Americana (*Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*) y Europea de Endocrinología Pediátrica (*European Society for Paediatric Endocrinology*), así como de la *Growth Hormone Research Society*, reunidos en Santa Mónica (California) en octubre de 2007⁽²⁰⁾. En esta reunión, se definió la TBI como: una condición en la que la talla de un individuo se encuentra más de 2 SDS por debajo de 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 con VNTB y excluye, específicamente, a 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.).

Las VNTB serían hipocrecimientos armónicos de inicio postnatal que resultarían de la variabilidad normal tanto de la talla como del ritmo madurativo que existe en la especie humana⁽¹⁰⁾. Nuestro desconocimiento de los mecanismos fisiológicos que subyacen al control genético del crecimiento y del ritmo madurativo, así como nuestra incapacidad para predecir con fiabilidad la talla adulta de un niño, han condicionado su inclusión en el grupo de TBI. Dentro de las VNTB se incluyen: la **talla baja familiar (TBF)**, el **retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)** y la frecuente asociación de ambos patrones de crecimiento (Tabla II). El término de TBF hace referencia a un grupo de individuos con talla baja, por otro lado sanos, que maduran a un ritmo normal y cuyos familiares más próximos son de talla baja. Por su parte, los pacientes con RCCP serían sujetos sanos que, como consecuencia de un ritmo de maduración más lento que la media de la población (alrededor del 60% tienen antecedentes familiares de maduración tardía), presentan durante la infancia una talla baja, inadecuada para su contexto familiar, retraso de la maduración ósea (2-3 años), inician la pubertad tardíamente y alcanzan la talla adulta a una edad superior a la media de la población. En ambas situaciones, la talla final es acorde con el contexto familiar, aunque este resultado no es exclusivo de las variantes normales; dado que, existen hipocrecimientos patológicos hereditarios susceptibles de condicionar una talla final acorde con el contexto familiar.

El concepto de TBI es controvertido, artificial y heterogéneo; ya que, incluye situaciones normales y patológicas, cuyo único denominador común es nuestra incapacidad para alcanzar un diagnóstico etiopatogénico. Se estima que, aproximadamente, el 80% de los niños que consultan por talla baja podrían ser diagnosticados de TBI. La inmensa mayoría de estos niños (80-85%) corresponderían a VNTB y un pequeño porcentaje

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

Características clínicas	TBF	RCCP	TBF + RCCP
• PRN y LRN	Normal	Normal	Normal
• Antecedentes familiares	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	Entre 1-4 años
		Peripuberal	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.

(15-20%) a patologías en las que, por desconocimiento o dificultad diagnóstica, no se llega a alcanzar un diagnóstico, como sería el caso de: hipocrecimientos nutricionales, hipocrecimientos psicosociales, alteraciones infrecuentes o menores en el eje GH-IGFs, así como osteocondrodisplasias, cuadros sindrómicos o alteraciones genéticas (microdeleciones, duplicaciones, disomías uniparentales...) de escasa expresividad clínica, entre otras posibles causas. Por consiguiente, las bases del diagnóstico de TBI serían: la definición de talla baja, las patologías que deben ser excluidas y la sistemática y pruebas complementarias mínimas que deben llevarse a cabo antes de establecer dicho diagnóstico (véase apartado de "Diagnóstico"). Por consiguiente, a medida que nuestros conocimientos y métodos de diagnóstico, sobre todo moleculares, mejoren y puedan aplicarse en estos pacientes, muchos de estos niños diagnosticados de TBI deberán ser reclasificados a otros grupos de patología conocida.

Orientación diagnóstica y pruebas complementarias

La valoración del crecimiento de un niño exige un amplio conocimiento por parte del pediatra de las características del crecimiento normal, de cómo recoger con precisión e interpretar los parámetros auxológicos básicos y de la forma en que las distintas patologías alteran el crecimiento; ya que, si consideramos la multiplicidad de posibles etiologías, el diagnóstico diferencial de los hipocrecimientos es uno de los más amplios de la Pediatría.

La evaluación inicial (Tabla III) de todo paciente que consulta por hipocrecimiento incluirá, como en cualquier otra patología, una historia clínica exhaustiva y un examen clínico completo, al que debe añadirse una valoración auxológica básica (véase apartado de "Regreso a las bases" en este mismo número de *Pediatría Integral*), la determinación de la maduración ósea (edad ósea) y, si es posible, el análisis del patrón de crecimiento a partir de los datos aportados por los padres o acumulados en la historia del niño⁽²¹⁾. 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 (véase algoritmo diagnóstico).

Si el hipocrecimiento es disarmónico, prenatal o postnatal

Si la talla baja se asocia con unas proporciones corporales anormales, debe remitirse al especialista y considerarse como una osteocondrodisplasia, aunque no se llegue a un diagnóstico preciso. Éste va a depender en gran medida de la experiencia del especialista y del radiólogo; ya que, el estudio radiológico de todo el esqueleto es la prueba diagnóstica más importante, al permitir determinar qué partes del esqueleto están más afectadas y la búsqueda de signos específicos de determinadas osteocondrodisplasias. A menudo y, dada la aparición tardía de las deformidades y 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. El estudio anatomopatológico del cartílago y del hueso puede ser también de utilidad en algunos casos, aunque rara vez se lleva a cabo. Cuando existe la sospecha clínica de un osteocondrodisplasia de base genética conocida y la metodología está disponible (acondroplasia, hipochondroplasia, mucopolisacaridosis, haploinsuficiencia de SHOX, entre otras), pueden realizarse estudios bioquímicos o moleculares que confirmen el diagnóstico, lo que permitirá un adecuado consejo genético y un diagnóstico prenatal precoz.

Si el hipocrecimiento es armónico y de inicio prenatal

Si el hipocrecimiento es armónico y de inicio prenatal, debe observarse la evolución del niño y, si este no recupera su carril de crecimiento en el primer o segundo año de vida, debería remitirse al especialista, habida cuenta de la escasa posibilidad de recuperación espontánea del crecimiento a partir de esa edad y la posibilidad de tratamiento con GH a partir de los 4 años.

Si no existe constancia de patología materna o placentaria que justifique el inicio prenatal del hipocrecimiento, 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 y la remisión

Tabla III. Puntos de especial interés en la anamnesis y exploración de un niño que consulta por talla baja o hipocrecimiento**Historia familiar**• **Componente familiar de talla:**

- Talla de padres, hermanos u otros familiares próximos (árbol genealógico)
- Presencia de hipocrecimiento disarmónico en familiares

• **Ritmo madurativo familiar:**

- Pubertad adelantada o retrasada en padres, hermanos u otros familiares próximos
- Edad de la menarquia o estirón puberal en padres, hermanos u otros familiares próximos

• **Consanguinidad:** incrementa mucho el riesgo de trastornos genéticos recesivos• **País de origen, etnia y generación en el país:** determina qué gráficas de crecimiento utilizar• **Enfermedades hereditarias**• **Enfermedades endocrinológicas, autoinmunes...**• **Rasgos fenotípicos anormales en familiares:** riesgo de cuadros sindrómicos hereditarios• **Ambiente familiar (económico/cultural/social)****Historia personal**• **Gestacional:**

- Bienestar fetal y crecimiento intrauterino
- Ganancia ponderal y nutrición
- Inicio de movimientos fetales
- Patología gestacional (hemorragias, tóxicos...)

• **Perinatal:**

- Edad gestacional, PRN, LRN y PC
- Parto (instrumental, presentación, SFA...)
- Hipoglucemia/ictericia prolongada

• **DPM, rendimiento escolar y alt. de conducta** (retraso mental, síndromes, hipocrecimiento psicosocial...)• **Nutrición y ganancia ponderal** (hipocrecimientos nutricionales y enfermedades crónicas)• **Enfermedades previas y tratamientos** (hipocrecimientos asociados a patología crónica):

- Corticoterapia (dosis, continua/alterna, duración)
- Quimioterapia (medicamento, dosis, duración, edad...)
- Radioterapia (edad, dosis, localización...)
- Fracturas (posibilidad de maltrato y de hipocrecimiento psicosocial)

• **Anamnesis por aparatos:** signos o síntomas que puedan sugerir patología crónica de escasa expresividad (hipotiroidismo, celiacía...)• **Patrón de crecimiento y de ganancia ponderal:** reconstruir curvas de peso y talla• **Desarrollo puberal:** inicio y progresión de los caracteres sexuales secundarios. Menarquia**Exploración física completa**• **Búsqueda de rasgos sindrómicos** (Turner, Noonan, Silver-Rusell, Prader-Willi...)• **Búsqueda de signos de patología crónica inadvertida** (malnutrición, hábito malabsortivo, obesidad y distribución de la grasa corporal, hipertensión arterial, tiroidomegalia, hepatoesplenomegalia...)• **Signos de negligencia, abuso o privación emocional**• **Medición de parámetros antropométricos:** valoración auxológica básica:

- Talla, peso, perímetro cefálico e índice de masa corporal
- Velocidad de crecimiento
- Valorar armonía/disarmonía (brazo, talla sentado, cociente segmento superior/segmento inferior...)

• **Desarrollo puberal:**

- Estadios de Tanner/volumen testicular
- Presencia de micropene y/o criptorquidia

PRN: peso al nacimiento; LRN: longitud al nacimiento; PC: perímetro cefálico al nacimiento; DPM: desarrollo psicomotor; SFA: sufrimiento fetal agudo.

al especialista. Existe un número considerable de cuadros sindrómicos en los que el hipocrecimiento, de inicio prenatal o postnatal, es una de sus principales

características. Muchos de ellos tienen una base genética, pero la mayoría 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 meto-

dología está accesible (síndromes de Prader-Willi, Noonan, Cornelia de Lange...), es recomendable 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. En caso de que las características clínicas del paciente no orienten hacia un diagnóstico concreto, se puede considerar, en colaboración con el genetista clínico, la posibilidad de realizar lo que se conoce como “estudios de asociación a lo ancho del genoma” o GWAS (*genoma-wide association studies*). Dentro de estos estudios, los más utilizados en la detección de estas patologías son: los *arrays*-SNP (SNP: *single nucleotide polymorphism*), que permiten detectar cientos o miles de SNPs (variaciones de una sola base en el ADN), que son el tipo de polimorfismo más frecuente; y los *arrays*-CGH (CGH: hibridación genómica comparada) que permiten detectar variaciones en la dosis o número de copias del genoma (microdeleciones, microduplicaciones o disomías uniparentales). En cualquier caso, la interpretación de los GWAS no es fácil; ya que, si bien sirven para indicarnos genes que podrían estar implicados en una enfermedad, no establecen una relación causa-efecto, lo que debe comprobarse y no siempre es fácil. Así, por ejemplo, un reciente estudio⁽²²⁾ realizado con *array*-CGH en 95 pacientes sindrómicos no diagnosticados, permitió detectar imbalance genético en 30 pacientes (31%), que, en al menos 16 de ellos (17%), parecía estar relacionado con el fenotipo anormal y en 8 de ellos no había sido descrito previamente.

Si el hipocrecimiento es armónico y de inicio postnatal

Si la talla no está severamente afectada, entre -2 y -3 SDS, existen antecedentes familiares de TBF o de RCDP y no existen datos sugerentes de hipocrecimiento patológico (véase algoritmo diagnóstico), en la mayoría de los casos se tratará de una VNTB. Estos hallazgos, junto con un patrón de crecimiento característico y una predicción de talla adulta acorde con la talla familiar, permitirán establecer un diagnóstico provisional de VNTB. La constatación, a los 6 y 12 meses, de la existencia de una VC normal, prácticamente con-

firmará el diagnóstico. Si, por el contrario, la VC es patológica, se deberá reconsiderar el diagnóstico y valorar la realización de estudios complementarios o la remisión del paciente al especialista.

Si la afectación de la talla es severa, por debajo de -3 SDS, o existen otros datos sugerentes de patología (véase algoritmo diagnóstico), deberán realizarse pruebas complementarias. En muchos de los casos, la valoración inicial nos permitirá establecer un diagnóstico de sospecha y orientar estas pruebas hacia una patología específica (nutricional, gastrointestinal, respiratoria...). Si no existen datos sugerentes de patología específica, será necesario practicar, junto con un seguimiento estrecho de la evolución clínica y auxológica del paciente, una serie de pruebas de laboratorio que permitan descartar aquellas enfermedades en las que el hipocrecimiento pueda ser la manifestación inicial o que, por su escasa expresividad clínica, puedan pasar desapercibidas:

- **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 enfermedad renal, 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 inmuno-

globulina es imprescindible para la interpretación de los niveles de anticuerpos específicos. No obstante, aunque estos 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.
- **IGF-I:** es una proteína dependiente de GH y un marcador sensible de su posible deficiencia/insuficiencia; no obstante, su especificidad es menor y puede encontrarse disminuida en situaciones 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.
- **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. También estaría indicado en pacientes con talla baja asociada a retraso psicomotor o rasgos dismórficos.
- **Rx de mano y muñeca izquierda (EO):** la EO se utiliza en el cálculo de la PTA 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, pseudo-hipoparatiroidismo...), en cuyo caso, al igual que ocurre cuando el hipocrecimiento es disarmónico, debería realizarse un estudio radiológico del resto del esqueleto.

Estas pruebas básicas son las propuestas en la mayoría de los protocolos nacionales e internacionales de talla baja idiopática, pero pueden ampliarse o completarse en función de la historia clínica, de la evolución o de los resultados de las pruebas previas, con otros estudios:

- **Prealbúmina, fólculo, proteína transportadora de retinol** (sospecha de malnutrición y malabsorción).
- **Estudio en heces de sangre, grasa o parásitos** (sospecha de malabsorción, lambliasis).
- **Iones en sudor** (sólo si hay malnutrición, patología respiratoria recivante y sospecha de fibrosis quística).
- **Cortisol libre en orina** (sólo si obesidad con sospecha de hipercortisolismo).
- **Mapa óseo** (sólo si hay disarmonía y sospecha de osteocondrodisplasias).
- **Estudio del eje de GH-IGF-I:** es necesario descartar una deficiencia/insensibilidad a la GH para poder establecer el diagnóstico de TBI. La determinación de los niveles séricos de IGF-I carece de la sensibilidad y especificidad suficientes para establecer o descartar una alteración en el eje de la GH; de hecho, alrededor del 25-50% de las TBI presentan niveles séricos de IGF-I por debajo de -2 SDS y pacientes deficitarios de GH pueden presentar niveles séricos de IGF-I dentro del rango bajo de la normalidad. La mayoría de los autores está de acuerdo en que, si los niveles séricos de IGF-I son claramente 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. 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, estos deberían llevarse a cabo⁽²³⁾. No

existe un acuerdo sobre qué y cómo deberían realizarse estos estudios de valoración del eje GH-IGF-I (test de estimulación farmacológica con/sin primación, qué test, estudios de secreción espontánea, test de generación de IGF-I, niveles séricos de ALS, GHBP, 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.

- **Estudio de otros ejes hormonales hipofisarios:** si existen datos sugerentes de patología o se diagnostica una deficiencia de GH, sobre todo si existe lesión de línea media o anomalías en la RM craneal.
- **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 (lesiones de línea media, 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, displasia septo-óptica, entre otras. El hallazgo de anomalías, especialmente el llamado síndrome de sección del tallo hipofisario, puede ser relevante para confirmar el diagnóstico de deficiencia de GH.
- **Estudios genéticos:** representan el paso final en los estudios de hipocrecimiento y deberían estar orientados a genes concretos, en función del diagnóstico y los hallazgos clínicos y hormonales: deficiencia aislada de GH con historia familiar positiva (GHI, GHRH...), deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (LHX3, LHX4, PROP1, HESX1...), deficiencia primaria de IGF-I (GHR, STAT5b, IGF-I, IGF1ALS...), resistencia a IGF-I (IGF1R...), etc. También podemos realizar estudios GWAS en pacientes con TBI, sin otras alteracio-

nes, en cuyo caso la posibilidad de detectar deleciones, duplicaciones o disomías uniparentales podría oscilar entre un 5 y un 10%⁽²⁴⁾.

Opciones terapéuticas en la talla baja

La talla baja no es una enfermedad, sino un síntoma. Por ello, en muchos casos, el tratamiento, salvo una adecuada información al niño y a sus padres, no será necesario; en otros, consistirá únicamente en el tratamiento de la enfermedad responsable; y, por último, en un pequeño número de pacientes, puede ser necesaria la utilización de tratamientos específicos para estimular o mejorar el crecimiento.

Orientación general

En la práctica, 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⁽¹⁰⁾.

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...)⁽²⁵⁾. 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, diaria, habitualmente 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: epifisiolisis de la cabeza femoral y pseudotumor cerebri (hipertensión intracraneal benigna), con una frecuencia aproximada, en ambos ca-

sos, de 1:1.000 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 en España desde 2008. Estaría indicado es la resistencia genética a la acción de la GH (anomalías en el receptor de GH o en sus vías de señalización intracelular) o bien por mutaciones en el gen de IGF-I⁽²⁷⁾. La dosis recomendada es de 0,04-0,08 mg/kg/día (máximo: 0,12 mg/kg/día), repartida en dos dosis y administrada, cada 12 horas, por vía subcutánea, preferentemente antes de una comida para prevenir hipoglucemias.

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: anastrozole y letrozole), 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 prepupal. 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 relativamen-

te 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

Retrasos de crecimiento intrauterino

El 80-90% de los hipoprecrecimientos prenatales alcanzan una talla en los 2-4 primeros años de vida dentro de la normalidad y no requieren tratamiento. En el 10-20% que no lo hace, estaría indicado el tratamiento con GH que 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 síndromicos y cromosomopatías

El hipoprecrecimiento asociado a los cuadros síndromicos y cromosomopatías carece, 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 (*Food and Drug Administration*) norteamericana ha aprobado, también, la utilización de la GH en el síndrome de Noonan⁽²⁶⁾.

Osteocondrodisplasias

El tratamiento de la mayoría de las osteocondrodisplasias es sintomático y ortopédico. Si el hipoprecrecimiento 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 hipoprecrecimientos por haploinsuficiencia del SHOX está aceptada la utilización de la GH (0,045-0,050 mg/kg/día), aunque la experiencia a talla final es todavía muy escasa, así como sus potenciales efectos secundarios.

Hipoprecrecimientos secundarios a enfermedades crónicas

Cuando el hipoprecrecimiento es el resultado de una enfermedad crónica (insuficiencia renal, fibrosis quística, ma-

labción...), los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse a mejorar la nutrición 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 reumatoide 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.

Talla baja idiopática

Las VNTB englobadas dentro del concepto de TBI 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 norteamericana y posteriormente otros países han aprobado el uso de la GH (0,035-0,050 mg/kg/día) en pacientes con TBI. Pocas veces, una indicación de tratamiento ha generado y sigue generando, tanta polémica y tanto papel gastado en consideraciones clínicas, éticas, económicas y de toda índole. En resumen, los dos principales argumentos para esta aprobación fueron: 1) que la talla baja sería responsable de problemas psicosociales tanto en la infancia como en la edad adulta que condicionarían un menor estatus social y una menor calidad de vida; y 2) que desde 1993, se han ido aprobando indicaciones para la GH en situaciones no deficitarias basándose sólo en la talla baja y en su repercusión psicológica. Por consiguiente, la etiología de la talla baja no debería ser moralmente relevante en la decisión de quién debe o no ser tratado con GH; ya que, el objetivo del tratamiento sería corregir las consecuencias psicosociales negativas de la talla baja.

En España y en el resto de Europa, la situación es distinta y, aunque multitud de tratamientos en esta indicación se están realizando desde las consultas privadas en un marco legal, digamos poco claro, la indicación de GH en la TBI no ha sido todavía aceptada por la Agencia Europea del Medicamento por múltiples motivos. En primer lugar, por-

que los estudios más recientes indican que la talla baja, aunque puede conllevar alguna situación de estrés emocional, no se asocia a problemas psicopatológicos, ni a menor estatus social, ni a menor calidad de vida. En segundo lugar, porque la relación coste-beneficio es mala: elevado coste económico (10.000-15.000 €/año de tratamiento) con discretos efectos beneficiosos sobre la talla final (1-1,5 cm/año de tratamiento). Por último porque, aunque los efectos secundarios a corto-medio plazo son escasos, existe un cierto grado de incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo.

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.

Funciones del pediatra de Atención Primaria (AP)

Aunque no existe un consenso establecido sobre cuándo el pediatra de Atención Primaria debe iniciar un estudio por talla baja, qué pruebas debe realizar y qué criterios debe emplear para remitir a un paciente a una consulta especializada, un intento de aproximación a cuál debería ser su papel en esta patología queda reflejado en el algoritmo diagnóstico. En cualquier caso, en mi opinión, podríamos resumirlas en:

- Monitorizar el crecimiento y desarrollo de todos los niños a lo largo de la infancia y adolescencia, lo que forma parte de los programas de prevención de la salud infantil desde que estos se pusieron en marcha hace más de cien años y permite detectar precozmente situaciones de fracaso de crecimiento y talla baja.
- Realizar los pasos iniciales en la orientación diagnóstica de estos pacientes: historia clínica, exploración, valoración auxológica y pruebas complementarias básicas, disponibles en prácticamente cualquier Centro de Salud, estableciendo el diagnóstico, en muchos casos y decidiendo, en otros, la necesidad de derivación al especialista.
- Realizar el seguimiento de la gran mayoría de los hipocrecimientos, como sería el caso de las VNTB, pero también de otras causas de talla baja que no requieran tratamientos especializa-

dos y siempre con la potencial colaboración del especialista, si lo considera necesario en función de la evolución del paciente o de las circunstancias individuales de cada caso.

- Por último, y no por ello menos importante, es su labor de tranquilizar e informar a los padres y al niño, transmitiéndoles una información veraz y realista de las expectativas de crecimiento de sus hijos y de las opciones terapéuticas disponibles en cada caso, evitando crear falsas expectativas respecto a la bondad de tratamientos cuyos efectos sobre la talla final son discretos o escasamente probados y cuyos efectos secundarios a largo plazo son inciertos y, en algunos casos, potencialmente graves.

Bibliografía

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

- 1.** Pozo J. Retraso del crecimiento; talla baja. En: del Pozo J, Redondo A, Gancedo MC, Bolívar V, eds. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. 2ª edición. Tomo I). Madrid: Ergon; 2011. p. 603-22.
- 2.** Tojo R, Leis R. Crecimiento normal. En: Cruz-Hernández M, ed. Tratado de Pediatría. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 885-96.
- 3.** Hernández M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España SAU; 2009. p. 152-74.
- 4.* Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. Acta Paediatr Scand. 1989; (Suppl. 350): 70-94.
- 5.** Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine regulation of feto-placental growth. Horm Res. 2009; 72: 257-65.
- 6.** Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. En: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. 3ª edición. Philadelphia (USA): Saunders Elsevier; 2008. p. 254-334.
- 7.*** Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. Growth Horm IGF Res. 2003; 13: 113-70.
- 8.** Boersma B, Wit JM. Catch up growth. Endo Rev. 1997; 18: 646-61.
- 9.* Barker DJP. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. Nutrition. 1997; 13: 807-13.
- 10.** Pozo J, Argente J. Hipocrecimiento armónico. En: Cruz-Hernández M, ed. Tratado de Pediatría. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 916-31.
- 11.*** Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res. 2008; 18: 89-110.
- 12.** Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. CONSENSUS STATEMENT: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 804-10.
- 13.* Bueno-Sánchez M, Ramos-Fuentes FJ. Hipocrecimiento disarmónico: displasias esqueléticas. En: Cruz-Hernández M, ed. Tratado de Pediatría. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 916-31.
- 14.** Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr. 2011; 75: 81-9.
- 15.* Olney RC, Bükülmez H, Bartels CF, Pricke TCR, Espiner EA, Potter LR, Warman ML. Heterozygous Mutations in Natriuretic Peptide Receptor-B (NPR2) Are Associated with Short Stature. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 1229-32.
- 16.* 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.
- 17.* Lifshitz F. Nutrition and growth. J Clin Res Paediatr Endocrinol. 2009; 1: 157-163.
- 18.** Suskind DL. Nutritional deficiencies during normal growth. Pediatr Clin North Am. 2009; 56: 1035-53.
- 19.* Pozo J, Argente J. Retraso de crecimiento de causa psicosocial. En: Pombo M, et al. eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2009. p. 199-203.
- 20.** Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 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.
- 21.** Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. Horm Res. 2009; 72: 206-17.
- 22.* Krepischi-Santos AC, Vianna-Morgante AM, Jehée FS, et al. Whole-genome array-CGH screening in undiagnosed syndromic patients: old syndromes revisited and new alterations. Cytogenet Genome Res. 2006; 115: 254-61.
- 23.** Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res. 2008; 18: 89-110.
- 24.* Wit JM, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25: 1-17.
- 25.** Pozo J, Argente J. La hormona de crecimiento (GH) en Pediatría. Rev Horm Crecim. 2007; X(2): 108-32.
- 26.** Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 573-9.
- 27.* Collett-Solberg PF, Misra M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 10-8.
- 28.** Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue. Mol Cell Endocrinol. 2006; 254-255: 226-33.
- 29.** 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: e975-83.

Bibliografía recomendada

- Cruz-Hernández M, ed. Tratado de Pediatría. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 916-31.

La nueva edición (10ª) del Tratado de Pediatría del Prof. Cruz, de reciente aparición, revisa y actualiza en diferentes capítulos a lo largo de la obra el crecimiento normal, su valoración y por supuesto las alteraciones del crecimiento.

- Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res. 2008; 18: 89-110.
- Wit JM, Reiter EO, Ross JL, Saenger PH, Savage MO, Rogol AD, Cohen P. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. Growth Horm IGF Res. 2008; 18: 111-35.

Estos dos trabajos recogen las reflexiones de expertos de reconocido prestigio internacional, norteamericanos y europeos, reunidos en el año 2007 en Santa Mónica, California, para analizar los diferentes aspectos de la talla baja idiopática (TBI), lo que representa alrededor del 80% de los hipocrecimientos. Fueron la base del consenso internacional sobre el diagnóstico y tratamiento de la TBI publicado posteriormente, en el año 2008 (referencia 20 de la bibliografía). Son dos amplias revisiones que analizan en profundidad todos los aspectos de la TBI y, por ende, de la talla baja en general. Su lectura detenida es muy recomendable para todos aquellos que quieran profundizar en este tema tan controvertido.

Caso clínico

Motivo de consulta

Niña de 6 años y 9 meses remitida por talla baja, desde aproximadamente el año de vida.

Antecedentes familiares

Madre: 39 años, sana; talla: 150,2 cm (-1,9 DE), con hábito corporal armónico; menarquia a los 12 años; G/AV: 3/0/3. Padre: 45 años, sano; talla: 154,4 cm (-3,5 DE), impresión de disarmonía corporal con acortamiento mesomélico de extremidades (deformidad de Madelung en ambos antebrazos); edad de desarrollo puberal, al parecer normal. Sin antecedentes de consanguinidad. Dos hermanos varones de 19 años y 18 años, con talla 142 cm (-5,6 DE); y 164,7 cm (-1,8 DE), respectivamente. Abuelos maternos con talla normal. El abuelo paterno tiene una talla \approx 145 cm (-5,0 DE) y la abuela paterna de \approx 145 cm (-2,8 DE).

Antecedentes personales

Embarazo, parto y periodo neonatal: normales con PRN: 2.660 g (-1,6 DE), LRN: 48 cm (-0,7 DE) y PC: 34 cm (P50); Pruebas metabólicas: normales. Alimentación: normal, sin alergias ni intolerancias digestivas. Desarrollo psicomotor: normal. Enfermedades anteriores: dos episodios de infección urinaria a los 4 años. Resto sin interés.

Exploración

Edad: 6 años y 9 meses. Talla: 102 cm (-3,4 DE). Peso: 18,4 kg (P10); velocidad de crecimiento: 4,6 cm/año (-1,5



Figura 6. Aunque la afectación esquelética en esta paciente es leve, en la radiografía de mano y muñeca de la paciente se observa la triangulación carpal característica de este cuadro clínico, así como su empeoramiento con la edad y el desarrollo puberal

DE); IMC: 17,7 kg/m² (+0,5 DE); braza: 95 cm. Talla sentado: 60 cm. Buen estado general. Impresión de discreto acortamiento de extremidades, sobre todo de antebrazos, con leve deformidad dorsal de la extremidad distal de ambos antebrazos sugerente de deformidad de Madelung. Cuello normal sin bocio. Abdomen blando, depresible sin masas ni visceromegalias palpables. Auscultación cardiopulmonar:

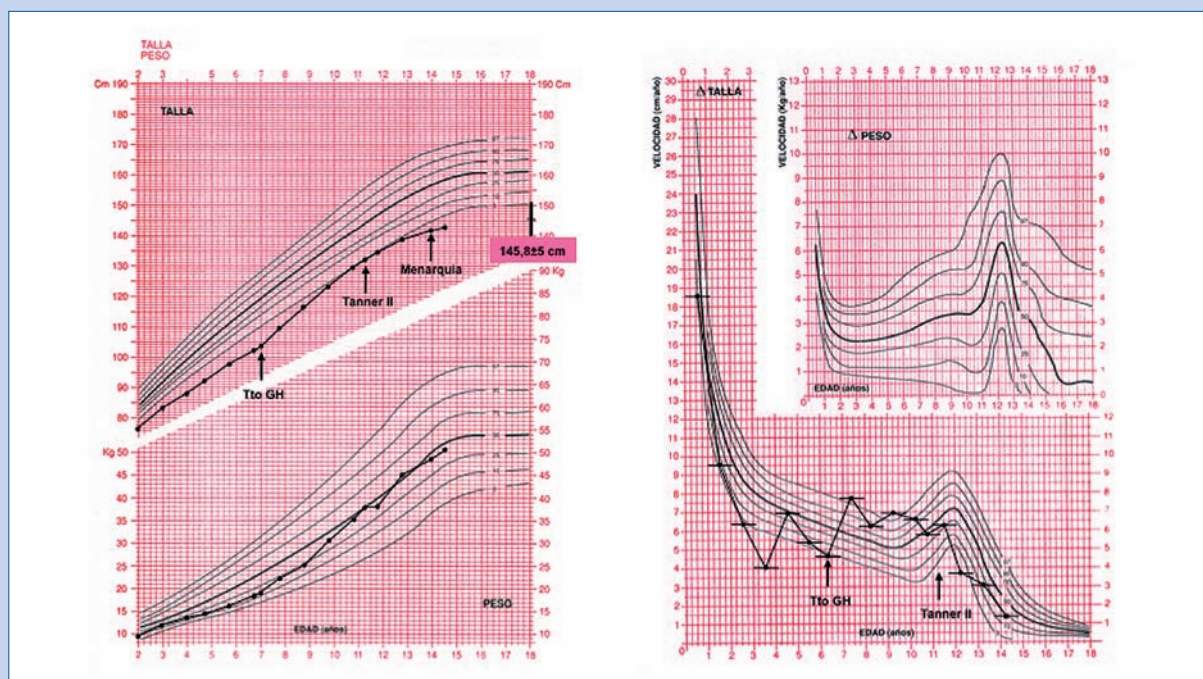


Figura 7. Gráficas de talla, peso y velocidad de crecimiento de la paciente, antes y después del tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

Caso clínico

normal. Genitales externos femeninos normales en estadio I de Tanner (T1, P1, Aa). Valoración de la armonía corporal: Talla – Braza = 7 cm (VN <4 cm); relación Braza/Talla: 93% (VN: $\geq 96,6$ %); relación Talla sentado/Talla en bipedestación: 58,8% (VN $\leq 55,5$ %).

Pruebas complementarias

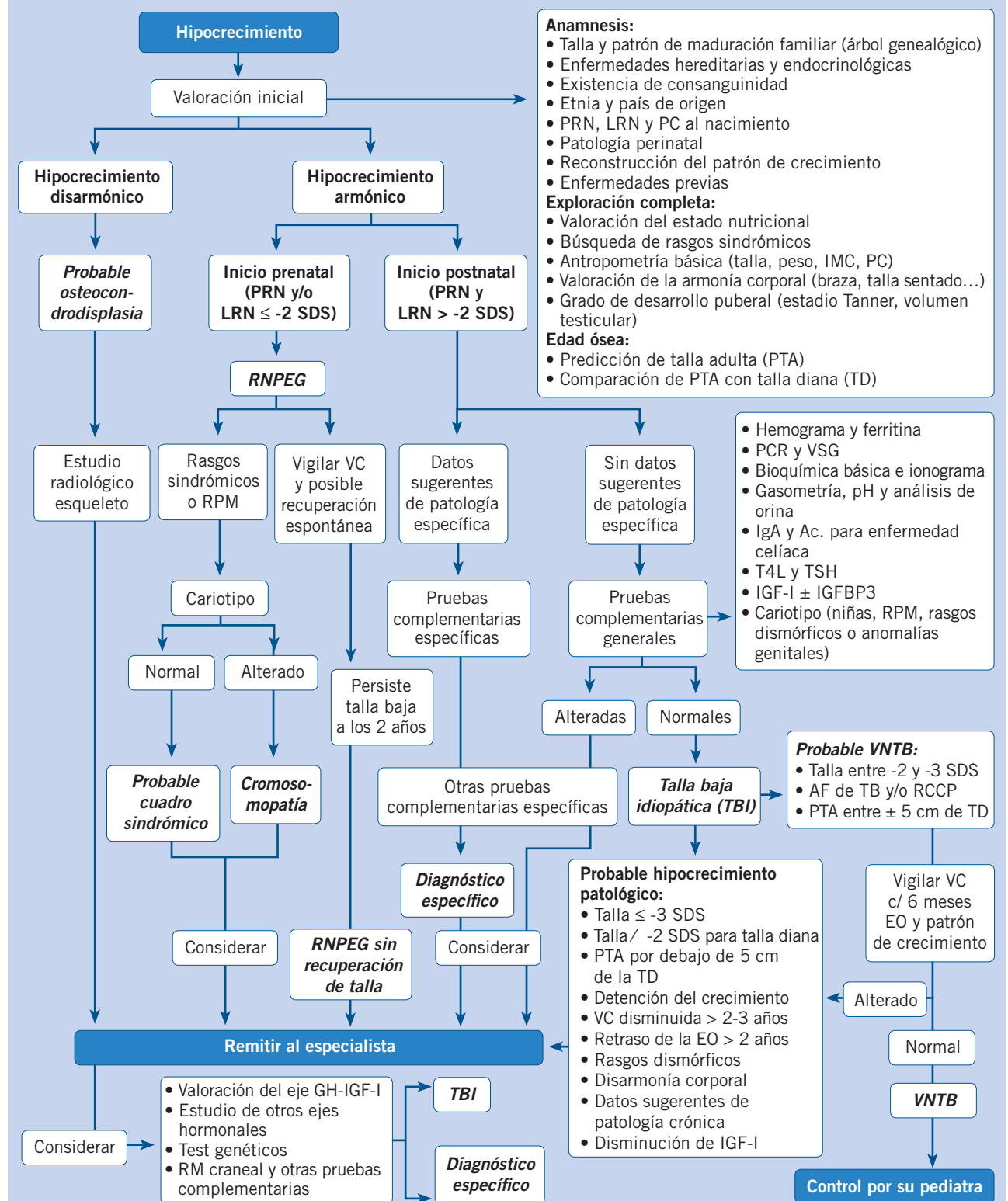
- Hemograma, Fe y ferritina: normales.
- Bioquímica básica: normal.
- Inmunoglobulinas: normales.
- Anticuerpos para enfermedad celíaca: negativos.
- Función tiroidea (T4L y TSH): normal.
- IGF-I: 102 ng/ml (-0,58 DE); IGFBP-3: 1,86 mg/l. (-1,36 DE).

- Edad ósea: 5 años para una edad cronológica de 6 años y 9 meses (Fig. 6).
- Cariotipo: femenino normal (46, XX).
- Mapa óseo: normal, salvo leve triangulización del carpo con incurvación del antebrazo y ensanchamiento de la distancia cúbito-radio, sugerente de deformidad de Madelung.

Evolución y tratamiento

La paciente recibió tratamiento con hormona de crecimiento a la dosis de 0,053 mg/kg/día con aceptable respuesta terapéutica pero sin que se haya logrado normalizar la talla adulta (Fig. 7). La talla casi final, a los 14 años y 6 meses, fue de 142,4 cm (-2,4 DE).

Algoritmo



Cociente SS/SI: cociente segmento superior/segmento inferior; EO: edad ósea; GH: hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina nº 1; IGFBP-3: proteína transportadora de IGFs nº 3; IMC: índice de masa corporal; LRN: longitud al nacimiento; PC: perímetro cefálico; PCR: proteína C reactiva; PRN: peso al nacimiento; RCCP: retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad; RNPEG: recién nacido pequeño para la edad gestacional; RPM: retraso psicomotor; T4L: tiroxina libre; TB: talla baja; TBF: talla baja familiar; TBI: talla baja idiopática; TD: talla diana; TSH: hormona tirotrópica; VC: velocidad de crecimiento; VNTB: variante normal de talla baja; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Obesidad en la infancia y en la adolescencia



M.T. Muñoz Calvo, M.I. Hidalgo Vicario*

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Profesora Asociada de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid. *Pediatra. Doctora en Medicina. Acreditada en Medicina de la Adolescencia. Centro de Salud Barrio del Pilar. SERMAS. Madrid

Resumen

La obesidad se considera en la actualidad un problema de salud pública mundial debido al constante aumento de su prevalencia asociado a los cambios en los estilos de vida de la población, que incluyen la inactividad física y el incremento en el ingreso de calorías. Además, existe una baja percepción del problema por parte de las familias, sobre todo de aquellas que tienen más riesgo. La prevalencia actual en nuestro país se estima en un 14%. Determinados sujetos pueden tener una mayor predisposición genética a aumentar de peso, y los genes pueden no expresarse totalmente hasta la etapa adulta. En este artículo, se abordarán: la etiopatogenia y su clasificación, la elevada comorbilidad asociada, así como el abordaje diagnóstico y terapéutico. La base fundamental del tratamiento es la instauración de un programa multidisciplinar a largo plazo que asocie educación nutricional, aumento de la actividad física, restricción dietética y modificaciones de la conducta de la población. Se debe iniciar la prevención en edades precoces; ya que, los hábitos de salud se establecen en la infancia y, posteriormente, será muy difícil modificarlos. El pediatra tiene un gran protagonismo detectando los factores y poblaciones de riesgo, ejerciendo una acción educadora a nivel de las familias, sus hijos, la escuela y los ámbitos sociales y políticos.

Abstract

Obesity is now considered a global public health problem due to the constant increase in its prevalence associated with changes in the population's lifestyles, including the reduction in physical inactivity and an increase in caloric intake. There is also a low awareness of the problem in families, especially those at higher risk. The current prevalence in Spain is estimated at 14%. Certain individuals may have a greater genetic predisposition to gain weight, and genes may not be fully expressed until adulthood. This article addresses: pathogenesis and its classification, high comorbidity associated with obesity and its diagnostic and therapeutic approach. The basis of the treatment is to establish a multidisciplinary program that combines a long-term nutritional education, an increase in physical activity, a dietary restriction and certain behavioral modifications in the population. Prevention should be initiated at earlier ages, since health habits are established during childhood and are very complicated to change afterwards. Pediatricians play a major role in detecting factors and segments of the population at risk, ensuring the education in families, their children and in schools and other social and political environments.

Palabras clave: Obesidad infantil; Sobrepeso; Alimentación saludable; Actividad física; Prevención; Estrategias comunitarias.

Key words: Childhood obesity; Overweight; Healthy eating; Physical activity; Prevention; Community strategies.

Pediatr Integral 2011; XV(6): 567-579

Introducción

La obesidad ha aumentado de forma alarmante en los últimos años, constituyendo en la actualidad un problema de salud pública.

La obesidad infantojuvenil constituye un importante problema de salud en nuestro país debido a su prevalencia ascendente, su persistencia en la edad adulta y su asociación con otras enfermedades, además del enorme impacto económico que supone⁽¹⁾. Cuando se inicia en la segunda década de la vida, es un factor predictivo de obesidad adulta⁽²⁾ y, si continúa en el tiempo, se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de muerte⁽¹⁻³⁾. En mayo de 2004, la 57ª Asamblea Mundial de Salud declara a la obesidad como la **epidemia del siglo XXI**.

La obesidad (OB) es el trastorno nutricional más frecuente en la población infantojuvenil y tiene su origen en una interacción genética y ambiental-conductual, siendo esta última la más importante, ya que establece un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. El desarrollo del sobrepeso (SP) y, posteriormente, la OB gira en torno a vivir en "la sociedad de la abundancia" donde, junto a una importante oferta de alimentos hipercalóricos, coexisten cambios en los estilos de vida, como el sedentarismo, e inadecuados hábitos alimentarios, con una ingesta basada en las características organolépticas de los alimentos y un desconocimiento de sus características nutricionales.

En los últimos años, se han adquirido conocimientos en los mecanismos reguladores del peso y de la composición corporal, descubriéndose nuevas hormonas, genes y vías reguladoras, pero el tratamiento de la OB sigue siendo uno de los problemas más difíciles de resolver en la práctica clínica. Los pilares del tratamiento son: modificar la conducta alimentaria, estimular la actividad física y motivar al paciente; en la infancia, se añade, además, la influencia familiar, ya que los niños aprenden por imitación y los hábitos que se establecen en la infancia tienden a mantenerse en la edad adulta. Es preciso un tratamiento multidisciplinar que puede ser coordinado por el pediatra quien, además de identificar a las poblaciones y factores de

riesgo, debe educar e instaurar medidas preventivas, y saber cómo abordar a los pacientes y a sus familias. Serán precisas, además, intervenciones en el ámbito escolar, sanitario y comunitario⁽¹⁾.

Concepto de sobrepeso y obesidad

La cuantificación del contenido graso corporal en el niño y en el adolescente se realiza mediante la determinación del Índice de Masa Corporal (IMC), que muestra buena correlación con el contenido graso, teniendo algunas limitaciones, como la escasa información entre los diferentes depósitos grasos corporales. Se acepta que un niño presenta OB 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⁽⁴⁾.

Para la edad pediátrica, la *International Obesity Task Force* (IOTF) propone utilizar las gráficas de Cole y cols. para definir el SP y la OB⁽⁵⁾. 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 SP y OB. Los niños y adolescentes con SP se corresponden con un percentil 85 y la OB con el percentil 95.

La Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-Juvenil⁽⁶⁾ considera los criterios para definir el SP y la OB, los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos para edad y sexo, referido a los datos y curvas de Hernández y cols., del año 1988.

Epidemiología

En los últimos años, se han triplicado las cifras de obesidad infantil en nuestro país. Se estima actualmente una prevalencia del 14%, con predominio en los varones sobre las mujeres.

En los países occidentales, se ha señalado un rápido aumento de la prevalencia de OB en los últimos años, afectando por igual a ambos sexos, a todos los grupos de edad, a distintos grupos raciales y a familias con alto y bajo nivel económico, tanto en el medio rural como en el urbano.

La prevalencia de la OB infantil en nuestro medio es difícil de precisar. En parte, debido a los distintos criterios empleados en los diferentes estudios efectuados. El estudio enKid (utilizando las gráficas de Hernández y cols.), desarrollado de forma multicéntrica entre los años 1998 y 2000, arroja cifras de prevalencia de OB del 12% para las niñas y del 15,6% en el caso de los niños, así como del 13% respecto al SP, si bien la distribución de los pacientes incluidos no era uniforme, predominando la franja infantil⁽³⁾.

A través de los estudios: Paidos'84 donde el 4,9% de los niños de 6-12 años eran obesos, Ricardin-1995 y EnKid-1998-2000⁽³⁾, se observa que se han triplicado las cifras y que el IMC medio ha ido aumentando un 0,7 kg/m² y 2,7 kg/m² en niños de 10 y 13 años, respectivamente. Todo ello condiciona que las expectativas de futuro para la población adulta sean muy negativas. Durante el periodo 1979-2001, el estudio GALLNUT también demostró un incremento significativo de la media del IMC.

El estudio AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes), desarrollado en varias ciudades españolas en el 2000-2002, demuestra una prevalencia de SP más OB en adolescentes de 13 a 19 años del 25,69% y 19,13% en varones y mujeres, respectivamente⁽⁷⁾. Según el estudio transversal español de crecimiento, 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 adolescencia, valores superiores a los de los percentiles 80 y 85 podrían utilizarse, respectivamente, para definir el SP en varones y mujeres, y que valores superiores al percentil 97 definirían OB en ambos sexos⁽⁸⁾.

El Ministerio de Sanidad, en el año 2006, publicó los datos nacionales correspondientes a la última Encuesta Nacional de Salud de España, en población de 2 a 17 años, donde observan una prevalencia de OB del 8,9% y de SP del 18,7%⁽⁹⁾.

En Europa, la tasa de OB en niños y jóvenes ha aumentado considerablemente en las dos últimas décadas y en la actualidad son los países del sur de Europa los que expresan las cifras más elevadas, con tasas de sobrecarga ponderal entre el 20% y el 35%, frente al 10%-20% en países nórdicos^(1,3). Estudios realizados en Estados Unidos estiman que la prevalencia de OB en algunos grupos de edad de este colectivo se ha duplicado en relación con las tasas de los años setenta. En la población adolescente americana, se estima un aumento de la tasa del 5%⁽³⁾.

En la tabla I, se recoge la tasa o prevalencia de OB en la población infantil y adolescente en diferentes países.

Etiología. Factores de riesgo

Es preciso identificar el papel que juegan los diferentes factores genéticos y ambientales en el disbalance energético para plantear posteriormente estrategias preventivas.

La etiología de la OB es compleja y multifactorial. Se tendrán en cuenta factores individuales y biológicos (metabólicos y genéticos), así como los conocimientos, actitudes y comportamientos. Las influencias biológicas contribuyen entre un 30-70% en la determinación de la obesidad⁽¹⁰⁾; y las ambientales modulan su manifestación y el grado de OB. También, se considerará el balance energético positivo por una mayor ingesta de alimentos ricos en grasas, pobres en agua y fibra y el incremento del tamaño de las raciones. Igualmente, las causas que originan una disminución del consumo de energía que favorecen la inactividad física y el ocio. El ambiente económico, político y sociocultural facilitará las causas anteriores.

Los factores de riesgo (FR) de obesidad se exponen a continuación.

Factores genéticos

Diversos estudios han encontrado asociación entre el IMC de los padres

y de los hijos a partir de los 3 años. Si uno de los padres es obeso, el riesgo se triplica; si son ambos, se multiplica por 10. También, se hereda el patrón de distribución de la grasa, de la masa magra y otros FR cardiovasculares. Es difícil diferenciar el origen genético y el ambiental por la gran influencia de los estilos de vida similares entre padres e hijos⁽¹⁰⁾.

Exposición durante el periodo fetal

La hipótesis de Barker establece que una agresión *in utero* produce una programación anormal del desarrollo de órganos y aparatos que se manifestará en etapas tardías de la vida⁽¹¹⁾. Por ejemplo, la exposición al tabaquismo durante el embarazo y el sobrepeso en la infancia, se explica por la pérdida de apetito materno por la nicotina y una vasoconstricción y compromiso en la circulación útero-placentaria, además de exposición a mayores niveles de CO₂; de esta forma, disminuye el aporte de O₂ al feto, se produce una afectación de su crecimiento y desarrollo, con impronta metabólica y efectos sobre su salud a corto, medio y largo plazo⁽¹¹⁾.

Peso al nacimiento

Varios estudios han observado una asociación positiva entre macrosomía (peso superior a 4 kg al nacimiento) y padecer OB en la infancia y edad adulta^(10,12). También, se ha observado una relación entre el bajo peso al nacimiento y el síndrome metabólico, observándose un mayor riesgo para la OB central⁽¹⁰⁾. Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional que ganan rápidamente peso durante los primeros meses de vida son los que presentan más riesgo de desarrollar OB en la adolescencia tardía⁽¹²⁾.

Alimentación en el primer año de vida. Protección de la lactancia materna (LM)

Los lactantes alimentados con LM tienen menor riesgo de desarrollar OB que los alimentados artificialmente^(10,12) y podría incrementarse con la duración de la LM. Además, son más capaces de autorregular su alimentación que los lactados con fórmula. Los lactantes en los que se introduce alimentación complementaria antes de los 4-6 meses de vida presentan

Tabla I. Prevalencia de obesidad en distintos países desarrollados

Países	%
EE.UU.	22,5
Reino Unido	17,0
España	13,9
Francia	12,7
Portugal	12,0
Italia	12,0
Hungría	11,0
Alemania	9,0
Suiza	8,7
Países Bajos	8,0
Suecia	5,0
Finlandia	5,0

Fuente: *The International Association for the Study of Obesity 2004. Obesity Reviews; 5(Suppl. 1): 86-97.*

una mayor ganancia ponderal y se asocia con menor duración de LM⁽¹²⁾.

Precocidad del rebote adiposo

En las curvas del IMC se ha identificado un crecimiento en el primer año de vida que decrece posteriormente, llegando a valores mínimos entre los 5-6 años, momento en que se produce un nuevo aumento hasta la edad adulta. Esto se ha llamado "rebote adiposo" y, cuando se produce precozmente, antes de los 5 años de edad, conduce a una elevación rápida del IMC y se asocia con mayor riesgo de OB en la edad adulta^(10,12).

Etapas de la adolescencia y maduración sexual precoz

La adolescencia es una etapa de riesgo, ya que la probabilidad de que un niño obeso se convierta en adulto obeso aumenta del 20% a los 4 años de edad a un 80% en la adolescencia. Diversos estudios han observado que la aparición precoz de la menarquía (< o igual a 11 años) incrementa el riesgo de OB en la época adulta.

Sexo y edad

Diferentes estudios han observado una prevalencia de obesidad superior en los varones. En el estudio Enkid, en los varones era del 15,6% y en mujeres del 12,0%, y también para el SP (14,3 vs. 10,5%, respectivamente). Por edades, la OB fue superior de los 6 a los 13 años⁽³⁾.

Nivel socioeconómico (NSC)

El NSC elevado es un FR de OB en los países pobres y en los de transición⁽¹⁰⁾. En el estudio Enkid⁽³⁾, la OB fue mayor en niveles socioeconómicos y de instrucción más bajos (15,1 y 15,2%, respectivamente).

Distribución geográfica

El medio rural parece ser un factor de protección de la OB en los países pobres y de transición nutricional; sin embargo, en estudios en países desarrollados se ha identificado como de riesgo⁽¹⁰⁾.

Estilos de vida

- **Tipo de alimentación.** En el estudio Enkid⁽³⁾, se evidenciaron como factores protectores para la OB, además de la LM durante tres o más meses, el consumo de 4 o más raciones de frutas y verduras al día, un consumo graso menor del 35% del aporte energético total, el fraccionamiento de la ingesta diaria en 3 o más comidas al día y un estilo de vida activo. Por el contrario, el consumo elevado de productos de bollería, refrescos azucarados y embutidos; un perfil dietético con un 38% o superior de la ingesta energética a partir de las grasas, la ausencia de la ración del desayuno y una baja actividad física, dedicando 3 o más horas al día a ver TV aumentaba la probabilidad de ser obeso.
- **Actividad física.** La actividad física moderada se identifica como un factor protector de OB⁽¹⁰⁻¹²⁾. A partir de la Encuesta Nacional de Salud⁽⁹⁾, se estimó que los niños pasan una media de 2 horas y media al día viendo la TV, a lo que hay que sumar media hora adicional jugando con el ordenador o videojuegos.
- **Sueño.** Varios estudios han encontrado relación entre la menor duración del sueño y la OB infantil. En el estudio Enkid⁽³⁾, la prevalencia de OB fue inferior en el grupo que dormía una media de 10 horas en relación con los que dormían menos de 7 horas. Por otro lado, el 47% de los niños obesos tienen problemas respiratorios del sueño moderados-intensos.

Clasificación

La obesidad más frecuente es la exógena de etiología multifactorial.

Obesidad exógena

Es la más frecuente de las causas de OB, siendo la etiología multifactorial. La acumulación del exceso de energía en forma de tejido adiposo es debida a la existencia de una inadecuada nutrición así como una disminución de la actividad física. Estos factores ambientales actuarían sobre una base poligénica que determinarían el desarrollo de un fenotipo obeso.

Estudios recientes han asociado polimorfismos del gen FTO (masa grasa y obesidad asociada) con incremento del IMC y peso en niños obesos.

Obesidad monogénica

El hipotálamo es un órgano clave en el control del metabolismo energético. Por una parte, es responsable de la sensación de hambre y saciedad y, por tanto, del ingreso energético; y, por otra parte, mediante la modulación del sistema nervioso simpático, interviene en la termogénesis adaptativa y, por tanto, en el gasto energético. Ambas funciones son controladas por diferentes neuropéptidos. En el núcleo arcuato, existen dos estirpes neuronales funcionantes antagonicas; por un lado, el neuropéptido Y, que genera estímulos orexigénicos y, por otro, la proopiomelanocortina (POMC), encargada de señales anorexigénicas.

En la actualidad, se conocen al menos 20 enfermedades monogénicas, cuya manifestación fenotípica más importante es la instauración de una OB de comienzo temprano, por mutaciones en los genes de **leptina, receptor de leptina, POMC y del receptor 4 de la melanocortina (MC4R)**.

La deficiencia congénita de leptina (OMIM: 164160) genera OB de inicio temprano (durante los tres primeros meses de vida) junto a un hipogonadismo hipogonadotropo⁽¹³⁾.

Las mutaciones en el receptor de leptina (OMIM: 164160) y de POMC (OMIM: 176830) presentan OB de inicio antes de los 6 meses de vida con un peso al nacer normal. Las primeras, asocian deficiencia de TSH, hormona de crecimiento e hipogonadismo hipogonadotropo⁽¹⁴⁾.

Las mutaciones en el MC4R (OMIM: 155541) es la causa más frecuente de OB monogénica (2,6%). La mayoría de las mutaciones son heterocigotas heredadas de forma dominante. Clínicamente cursan con OB e hiperfagia⁽¹⁵⁾.

Obesidad asociada a síndromes polimalformativos

Entre los múltiples síndromes dismorfológicos pediátricos en los que se puede observar el desarrollo de un mayor o menor grado de OB a lo largo de su curso evolutivo cabe destacar:

- **Síndrome de Prader-Willi** (OMIM: 176270). La secuencia clínica que presentan los pacientes afectados de este síndrome puede comenzar ya a lo largo del periodo fetal, con la presencia de polihidramnios y la escasez, en número e intensidad, de los movimientos fetales. Tras el parto, destaca la intensa hipotonía que presentan estos pacientes y que llega a causarles dificultades para la succión, comprometiendo su ganancia ponderal durante los primeros meses de vida; y, desde los 12 a 18 meses, se desarrolla una hiperfagia incontrolable⁽¹⁶⁾. Son típicos determinados rasgos fenotípicos, como los ojos de forma "almendrada" y el hipogonadismo hipogonadotropo, retraso mental e hipotonía muscular. Se desconoce el mecanismo por el que se ocasiona la OB en estos pacientes, debido a la falta de expresión de copias paternas de genes improntados en la región 15q11.2q13, fundamentalmente del gen SNRPN (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N) (OMIM: 182279) y también del gen NDN (OMIM: 602117). Puede estar causado por deleciones en el cromosoma paterno, disomía uniparental materna o mutaciones que afecten a la impronta de la región
- **Síndrome de Alstrom** (OMIM: 203800). Los pacientes encuadrados en esta entidad nosológica comparten con aquellos afectados del síndrome de Bardet-Biedl la presencia de defectos neurooftalmológicos, la presencia de OB y la instauración frecuente de diabetes mellitus tipo 2 (en la 2ª o 3ª década de la vida). Sin embargo, se distinguen por la ausencia de retraso mental y de las

Tabla II. Obesidad genética: semiología clínica

- Talla baja
- Obesidad grave refractaria
- Obesidad de comienzo precoz (antes de los 2 años)
- Rasgos dismórficos
- Microcefalia
- Dificultad de aprendizaje
- Hipotonía
- Hipogonadismo
- Alteraciones oculares
- Alteraciones esqueléticas
- Sordera neurosensorial
- Alteraciones renales
- Alteraciones cardíacas

Fuente: Rudolf MCJ. *The obese child.* Arch Dis Child Ed Pract. 2004; 89: 57-62.

**Figura 1.**

alteraciones digitales, así como por la existencia del rasgo más distintivo de este síndrome, como es la presencia de miocardiopatía de inicio a muy temprana edad⁽¹⁷⁾. En estos pacientes, es frecuente la aparición, a largo plazo, de alteraciones metabólicas, tales como la hiperuricemia y la hipertrigliceridemia.

El gen considerado responsable de esta entidad se denomina AMLS1 (2p13.1). (OMIM: 203800).

- **Síndrome de Bardet-Biedl** (OMIM: 209900). Las características cardinales de este síndrome son: la existencia, prácticamente constante, de retraso mental (más acusado en aptitudes verbales que manipulativas), alteraciones digitales (sobre todo, polidactilia postaxial), distrofia retiniana y alteraciones renales, tanto funcionales como anatómicas. En estos pacientes, la OB (más acusada en el subtipo 4 y mucho menos en el subtipo 2), comienza a instaurarse en torno a los 2 ó 3 años de vida. Hay que señalar que el síndrome de Laurence-Moon (OMIM: 245800), con el que compartió denominación desde el año 1925, se diferencia de éste por la ausencia de alteraciones digitales y la presencia, prácticamente constante, de paraplejia espástica y de la característicamente descrita retinitis pigmentaria. En la actualidad, se conocen varios subtipos diferentes de este síndrome (asociados a mutaciones en diferen-

tes localizaciones genéticas), algunos de los cuales se presentan debido a la asociación de mutaciones en diferentes locus cromosómicos, por lo que se les ha definido como ejemplo de una posible herencia trialélica⁽¹⁸⁾.

En la tabla II, puede verse la semiología clínica que indica que la obesidad puede ser el resultado de un síndrome genético.

Obesidad secundaria

Las lesiones del SNC que afectan a la región hipotalámica pueden cursar con OB, ya sean secundarias a traumatismos, a tumores (gliomas, hamartomas, disgerminomas), a secuelas de infecciones o a cierto grado de hipertensión endocraneal crónica compensada (portadores de válvulas de derivación en las hidrocefalias).

Las endocrinopatías que cursan con OB son principalmente: el hipercortisolismo primario (síndrome de Cushing) o secundario al uso terapéutico de glucocorticoides, el hipotiroidismo, el déficit de hormona de crecimiento y el hiperinsulinismo, entre otros.

Determinados fármacos (antipsicóticos, antiepilépticos y esteroides) pueden producir OB.

Evaluación diagnóstica

La evaluación diagnóstica de la obesidad se realiza mediante una completa historia clínica, exploración física y determinadas pruebas complementarias.

Historia clínica

Ante un paciente con sospecha de OB, nos interesa realizar una historia clínica detallada y conocer los antecedentes personales, tales como: la edad gestacional, el peso y la longitud al nacimiento, tipo de lactancia, edad de introducción de los alimentos sólidos, así como conocer la edad del inicio de la ganancia ponderal y el grado de actividad física. Es importante conocer la distribución de las comidas a lo largo del día, el número de comidas fuera de las comidas principales y la presencia o no de ingesta compulsiva. Asimismo, en las adolescentes, se debe investigar la presencia de oligomenorrea o alteraciones del ciclo menstrual. El estilo de vida sedentario puede valorarse por parámetros como las horas de ver televisión o jugando con ordenadores, fácilmente registrados con cuestionarios sencillos.

Entre los antecedentes familiares, es importante conocer la etnia y país de origen, el peso y el IMC de los padres y hermanos, y los hábitos dietéticos de la familia, utilizando principalmente encuestas nutricionales. Se debe valorar la historia familiar de: hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y OB de distribución central.

Examen físico

En el examen físico valoraremos:

- **Estudio auxológico:** peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura (IDF 2004) (Fig. 1).

- **Distribución de la grasa:** obesidad abdominal.
 - **Rasgos dismórficos faciales:** implantación del cabello y de los pabellones auriculares, paladar ojival o hendido, aplanamiento de la raíz nasal.
 - **Piel:** *acantosis nigricans*, estrías, xantomas, hirsutismo...
 - **Desarrollo psicomotor.**
 - Presencia de **alteraciones ortopédicas** compensatorias (genu valgo), alteraciones de la marcha.
 - Registro de la **tensión arterial**.
Las **pruebas complementarias** a realizar serán:
 - Hemograma y bioquímica completa con transaminasas.
 - Lipidograma: colesterol total, triglicéridos, C-HDL y C-LDL.
 - Función tiroidea: T4 libre y TSH.
 - Glucemia e insulina basal (cálculo de índice de sensibilidad para la insulina: HOMA: [glucemia en ayunas (mmol/L) x insulina en ayunas (μU/ml)/22,5].
 - **Se debe realizar una sobrecarga oral de glucosa (SOG):**
 - Ante una obesidad moderada-grave.
 - Si los niveles de glucemia son >100 mg/dl.
 - Si los niveles de insulina son >15 μUI/ml.
 - Antecedentes familiares de DM2 en 1º y 2º grado, etnia (hispanos y afroamericanos), hipertensión arterial, dislipemia y signos de resistencia a la insulina (*acantosis nigricans*, síndrome de ovario poliquístico).
- Según la *American Diabetes Association (ADA) 2011*, se considera:
- Alteraciones de la glucemia en ayunas (AGA), cuando los niveles son >100 mg/dl.
 - Intolerancia a los hidratos de carbono: glucemia a las 2 horas de la SOG entre 140 y 199 mg/dl.
 - Diabetes mellitus: glucemia en ayunas >126 mg/dl o a las 2 horas de la SOG >200 mg/dl, repetidas en dos ocasiones.
 - Niveles de hemoglobina glicosilada como marcador de prediabetes: 5,7-6,4%, y diabetes >6,5% (ADA 2010).
- **Rx de mano-muñeca izquierda:** en general, los niños obesos presentan

Tabla III. Comorbilidades asociadas a la obesidad

- **Gastro-intestinales:** esteatohepatitis no alcohólica, litiasis biliar, estreñimiento
- **Cardiovasculares:** disminución de la frecuencia y el gasto cardíaco, arritmias, hipertensión arterial, arteriosclerosis, patología coronaria
- **Respiratorias:** tendencia a la hipoventilación (hipoxemia e hipercapnia). Infecciones respiratorias, disnea de esfuerzo. SAHS
- **Ortopédicas:** pie plano, genu valgo. Epifisiolisis de la cabeza femoral. Enfermedad de Blount
- **Hormonales:**
 - *Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal:* incremento en la producción de cortisol, adrenarquia prematura y maduración esquelética avanzada
 - *Eje somatotropo:* edad ósea y pubertad adelantada
 - *Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal:* disminución de SHBG (mayor biodisponibilidad de testosterona y estradiol). Incremento de aromatización de andrógenos a estrógenos (adelanto puberal en niñas; retraso puberal y ginecomastia en niños). SOP en niñas adolescentes (acné, hirsutismo, irregularidades menstruales, resistencia a insulina)
- **Psicológicas:** rechazo de la imagen corporal y alteraciones de la socialización. Ansiedad, estrés, depresión. Ingesta compulsiva
- **Alteraciones dermatológicas:** estrías, *acantosis nigricans*
- **Trastornos del sueño:** menor duración, apneas...
- **Otras comorbilidades:** *Pseudotumor cerebri*, colecistitis, pancreatitis, proteinuria por glomerulopatía secundaria a la obesidad

ACTH: hormona corticotropa; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; HC: hidratos de carbono; HDL: lipoproteína de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IHC: intolerancia a los hidratos de carbono; LDL: lipoproteína de baja densidad; RI: resistencia a la captación de glucosa inducida por insulina; SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño; SHBG: proteína transportadora de esteroides sexuales; SOP: síndrome de ovario poliquístico; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

una edad ósea acelerada respecto a su edad cronológica, pero adecuada a la talla del niño.

- El estudio de las concentraciones de **adipoquinas** y el estudio de las **mutaciones monogénicas** no están indicadas de forma sistemática.

Comorbilidad

La comorbilidad asociada a la OB puede verse en la tabla III.

La OB 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

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 normogluce-mia, pero con los años este mecanismo compensador irá fallando y se producirá

la intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes tipo 2. La hiperglucemia traerá como consecuencia glucotoxicidad con incremento del potencial aterogénico⁽¹⁹⁾.

La determinación de la glucemia y la insulina en ayunas son necesarios 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 a sujetos con resistencia a la insulina.

Síndrome metabólico (SM)

Es el conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que están relacionadas con la resistencia a la insulina y la OB abdominal, ejes centrales del síndrome que se desarrollaría en individuos metabólicamente susceptibles. 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 paí-

ses desarrollados como en algunos en transición económica y nutricional. Será abordado en el siguiente capítulo.

Tratamiento

La base fundamental del tratamiento es la instauración de un programa multidisciplinar a largo plazo que asocie educación nutricional, aumento de la actividad física y modificaciones de la conducta de la población.

Para iniciar el tratamiento, hay que asegurarse de que tanto el paciente como su familia desean hacerlo y conocer cuál es la dinámica familiar. La base fundamental del tratamiento es la instauración de un programa multidisciplinar a largo plazo que asocie: reorganización de los hábitos alimentarios, realización de actividad física y tratamiento conductual.

Reorganización de los hábitos alimentarios

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 producen mayor sensación de saciedad y que disminuye la ingesta energética. Respecto a la ingesta de líquidos, la bebida habitual será la leche (requerimientos diarios) y el agua, evitando las bebidas azucaradas.

En los niños prepúberes, en general, se deben recomendar dietas normocalóricas mientras se van desarrollando. En OB 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 20-25%

de las calorías recomendadas al niño de la misma edad y sexo. Se distribuirá el total de las calorías en tres comidas principales y dos secundarias (media mañana y merienda), evitando periodos de ayuno prolongado y evitando una ingesta rápida de comida, favoreciendo así la sensación de saciedad.

Existe otro grupo de dietas no aconsejables, tales como dietas muy restrictivas, sustitución por componentes líquidos o purificados de proteínas o dietas heterodoxas, donde no se aconseja su empleo en la edad pediátrica, debido a las posibles deficiencias nutricionales y complicaciones médicas asociadas.

Incremento de la actividad física

El ejercicio aumenta el gasto energético, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la lipogénesis. 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. Asimismo, se aconseja la retirada de la TV y/u ordenador de las habitaciones de los niños y adolescentes, y limitar el tiempo dedicado a estos juegos.

Tratamiento conductual

Tanto el paciente como la familia, deben tomar conciencia de las conductas que han conducido al exceso de peso, y deben ser capaces de introducir cambios en la alimentación y en los estilos de vida a medio y largo plazo. Se aconseja diseñar un plan de vida diario para toda la familia.

Los padres deberán aprender a controlar el entorno del hogar: tipos de alimentos que se compran, cómo se preparan, cómo se puede controlar el tiempo dedicado a la televisión, entre otros. El paciente irá aprendiendo a descubrir las situaciones, pensamientos o sensaciones que actúan de desencadenantes,

incitándole a comer y también cómo se siente cuando cumple los objetivos. Se le darán pautas de comer sentado, masticar despacio y no utilizar la comida para recompensas.

Se tendrán en cuenta los aspectos emocionales. Se evitarán las críticas o la estigmatización. Con frecuencia son las sensaciones de tristeza o baja autoestima las que actúan como desencadenantes para ingerir alimentos. Se debe favorecer la imagen positiva de la alimentación, del ejercicio y del propio cuerpo, ayudando a construir y reforzar la autoestima.

Es necesario proporcionar instrumentos para afrontar las situaciones estresantes o desencadenantes, mediante el entrenamiento en habilidades para manejar el estrés, autoinstrucciones y formulación de objetivos. Se recomienda el apoyo psicológico con terapia conductual o cognitivo-conductual en menores y adolescentes (evidencia B). Hay que esperar recaídas, para las que se deben tener soluciones.

La entrevista motivacional permite ayudar al paciente a descubrir sus deseos, emociones y motivaciones. Al centrarse en el paciente, permite que vaya descubriendo por sí mismo las barreras y dificultades, y lograr objetivos poco a poco, diseñando nuevas estrategias de superación adaptadas a cada situación.

Frente a la intervención paciente-profesional que con el tiempo aumenta el riesgo de fracaso terapéutico por desgaste de ambos, se encuentra el tratamiento grupal que, aunque tienen algunas dificultades (perfiles de los profesionales a incluir, los contenidos adecuados a cada edad, el número de sesiones, el tiempo de seguimiento, etc.) parece que ofrece buenas expectativas.

Tratamiento farmacológico

La indicación del tratamiento farmacológico de la OB no debe utilizarse como terapia aislada, sino de forma complementaria a las terapias básicas de reeducación alimentaria, actividad física y tratamiento conductual.

El Comité de Expertos para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantil de la Academia Americana de Pediatría plantea su uso en la adolescencia, cuando no se hayan alcanzado los objetivos de pérdida de peso con los

cambios en los estilos de vida y presenten comorbilidad severa.

Actualmente, sólo está comercializado un fármaco con indicación aprobada para el tratamiento de la OB: el **orlistat** en mayores de 12 años⁽²⁰⁾. En los últimos años, se ha retirado la sibutramina (aprobada por la FDA en EE.UU.) indicada para adolescentes mayores de 16 años. La metformina no está indicada en la obesidad, pero sí en el tratamiento de la resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.

El **orlistat** es un potente inhibidor de la lipasa pancreática, que disminuye la absorción de grasa, pero presenta importantes efectos secundarios, como: flatulencia, deposiciones grasas/oleosas 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. Un ensayo clínico realizado en el año 2005 con orlistat, de un año de duración en una población de 539 adolescentes obesos, demostró una reducción significativa en el IMC y del perímetro de cintura. Aproximadamente, un 50% de los pacientes presentaron efectos secundarios de moderada intensidad⁽²⁰⁾.

Tratamientos en fase de desarrollo

Actualmente, hay numerosos ensayos clínicos dirigidos a establecer la eficacia y la seguridad de diferentes sustancias, fármacos y hormonas que participan de manera directa o indirecta en la regulación del peso corporal. Destacan: los antagonistas del receptor del neuropéptido Y, la oxintomodulina, los agonistas del receptor 1 de la melanocortina, los antagonistas de la ghrelina, el péptido PYY 3-36 y los anticuerpos anti-células adipocitarias⁽²¹⁾.

Tratamiento quirúrgico

La Asociación Americana de Cirugía Pediátrica ha realizado unas recomendaciones para la práctica de cirugía bariátrica en adolescentes con OB mórbida (Tabla IV).

La técnica quirúrgica recomendada en la edad pediátrica es el **bypass gástrico** mediante Y de Roux, más utilizada en EE.UU. Diferentes estudios en adolescentes obesos consiguieron pérdidas de peso de hasta un 50%. Sus principales

Tabla IV. Indicaciones del tratamiento quirúrgico de la obesidad (*American Pediatric Surgical Association*)

- Ausencia de pérdida de peso tras 6 meses de tratamiento coordinado por un equipo multidisciplinar
- Estadio puberal Tanner IV-V
- Obesidad grave IMC >40 kg/m² + comorbilidades graves
- Obesidad extrema (>50 kg/m²), a pesar de cambios en los estilos de vida
- Exclusión de causas genéticas
- Evaluación psicológica para establecer la competencia y estabilidad familiar
- Los pacientes deben tener capacidad para tomar decisiones informadas (>13 años)

complicaciones son: vómitos, diarreas, síndrome de dumping, estenosis de la anastomosis gastroeyunal y síndrome de intestino corto.

Otras técnicas, como la **banda gástrica** mediante abordaje por laparoscopia, es una técnica restrictiva con colocación de una banda de silicona que circunda la parte proximal del estómago. La implantación endoscópica de un **balón intragástrico** por periodos máximos de 6 meses, produce una reducción ponderal leve y sus efectos secundarios más importantes son náuseas, vómitos, así como perforación o migración intestinal.

Prevención

El mejor tratamiento de la obesidad infantil es la prevención ya que es muy difícil tratar la obesidad una vez establecida.

Para luchar contra el SP y la OB infantil es fundamental la **prevención primaria o universal**; ya que, es muy difícil tratar la enfermedad una vez establecida. Debe ser parte de una política nacional de salud pública para mejorar la alimentación y el ejercicio físico de la comunidad, disminuyendo el riesgo de enfermedades crónicas, mejorando la salud y la calidad de vida.

La intervención se basa en realizar consejos educativos a toda la población, con especial enfoque hacia las familias, la población infantil y los distintos ámbitos sociales que les rodean: guarderías, escuelas, centros de salud, comunidad, legislativas y medios de comunicación⁽²³⁾ (Tabla V).

Los consejos forman parte del estilo de vida sana, se adaptará a la edad del paciente, y se tendrán en cuenta las características socioculturales. El objetivo

es promover y modelar actitudes positivas hacia la alimentación y la actividad física, sin centrarse en el peso corporal para evitar efectos adversos, como los trastornos de la alimentación. Se realizarán en los controles de salud programados y también de forma oportunista.

Se iniciará en la 1ª visita con la promoción y apoyo a la lactancia materna. También, se realizará intervención prenatal sobre factores relacionados con el peso elevado al nacimiento. El peso pregestacional y la ganancia de peso neta en el embarazo son la principal fuente de información sobre las reservas nutricionales disponibles y del aporte nutritivo al feto⁽¹²⁾. Se evitará culpabilizar y estigmatizar al paciente y a las familias.

La **prevención secundaria** (cribado) se centrará en los niños con factores de riesgo para el SP y la OB. Aquí, es esencial la actuación médica identificando y dirigiendo a estos pacientes.

Aunque no existe suficiente evidencia para recomendar el cribado anual^(6,10), dada la importancia del problema a prevenir, sí se recomienda monitorizar de forma periódica el peso, la talla y el IMC, que deben quedar reflejados, no solo en la historia clínica, sino sobre las gráficas de crecimiento, para observar la tendencia. Además, hay suficiente evidencia que relaciona las técnicas de cribado con la detección del problema de salud^(6,10).

Una vez detectados los niños con FR, se deben evaluar la alimentación, los conocimientos y actitudes hacia ésta y la actividad física, así como los estilos de vida. El consejo se adaptará a la edad del paciente, aprovechando las actitudes y puntos fuertes; y se valorará el IMC anualmente^(6,10).

Tabla V. Estrategias para la prevención de la obesidad**Embarazo/prenatal**

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

Lactancia

- Abogar por la 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 y 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 de salud periódicas en la infancia y adolescencia 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

La OMS y otros organismos han llamado la atención sobre la necesidad urgente de poner en marcha planes de acción. En 2004, aprobó la Estrategia Global sobre Dieta y Actividad Física e instaba a los estados miembros a la implantación de planes nacionales de actuación. Las estrategias de prevención frente a la OB infantil deben realizarse, como ya se ha comentado, a todos los niveles⁽²³⁾: familia, colegio, profesionales de la salud, industria, medios de comunicación y gobierno. En nuestro país, desde 2004, el Ministerio de Sanidad y Consumo lleva a cabo la estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Obesidad) con un programa específico dirigido de manera prioritaria a la intervención en el medio escolar, como es el Programa PERSEO (Programa Educativo de Referencia para la Salud, Ejercicio Físico y contra la Obesidad).

Otros programas: **Niñ@s en movimiento**, es un programa multidisciplinario dirigido a niños de 7-12 años de edad con SP y/u OB y a su entorno familiar. Centra su atención en la salud general del niño, y no sólo en el peso y la alimentación. También, utiliza técnicas cognitivo-conductuales y afectivas. El estudio Evasyon es un programa educacional (nutricional y de actividad física) multidisciplinar, útil dirigido específicamente a adolescentes con SP y OB a partir de los resultados obtenidos con el estudio AVENA.

En el ámbito internacional, destacan el proyecto HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) y el proyecto HBSC (Health Behaviour in School-aged Children) o estudio sobre las conductas saludables de jóvenes escolarizados, es un proyecto auspiciado por la OMS

en el que participan más de 40 países occidentales.

Otras medidas adoptadas en nuestro país incluyen el código de autorregulación de la publicidad de alimentos y bebidas (PAOS) y cambios en el etiquetado de los alimentos e información a los consumidores. El código PAOS pretende proteger a los menores de 12 años de la presión excesiva de la publicidad de alimentos y bebidas.

Actividades del pediatra de Atención Primaria

El pediatra tiene un gran protagonismo en el sobrepeso y la obesidad con la detección precoz, el tratamiento y la instauración de medidas de promoción y prevención en los diferentes ámbitos familiar, escolar y social.

La OB constituye un reto para los pediatras por la alta prevalencia, la poca sensibilidad por parte de las familias hacia la enfermedad, la dificultad para conseguir cambiar los hábitos de forma permanente, su poca formación en técnicas de consejo y entrevista motivacional y la necesidad de controles y seguimiento a largo plazo, entre otras. Las actividades a realizar están basadas en las recomendaciones de las diferentes guías de práctica clínica^(6,24-26).

1. **Detección precoz de FR.** Investigar factores personales: peso al nacer (elevado o bajo para la edad gestacional), ausencia de LM y rapidez en la ganancia de peso durante el primer año y el rebote adiposo precoz. Los periodos críticos de OB en la edad pediátrica son el primer año, antes de los 6 años y la adolescencia. Igualmente, los antecedentes familiares.
2. **Promover y favorecer la LM.** Se hará de forma general, con mensajes claros sobre la superioridad. Se pondrán alternativas al destete, en caso de enfermedad de la madre o del hijo, ingesta de fármacos, cirugía o el retorno de la madre al trabajo. La duración de la LM debe ser la que decida la familia. Se recomienda LM exclusiva los 6 primeros meses por sus grandes beneficios⁽⁶⁾. Además de las curvas de crecimiento del estudio español, se dispone de las curvas de crecimiento de la OMS basadas en lactantes amamantados. Se tendrá presente que la normalidad del peso es muy amplia, y que los percentiles son descriptores estadísticos, y no indicadores de salud.
3. **Favorecer una correcta alimentación en las diferentes edades.** Respetando los mecanismos de saciedad del lactante, evitando pautas rígidas, tanto en la LM como con fórmula artificial. La correcta introducción de la alimentación complementaria después de los 4 meses, adaptándola a la maduración psicomotriz del niño y favoreciendo las comidas tradicionales sobre los industriales. No se añadirá al biberón ni miel ni azúcar. La alimentación será equilibrada y variada, evitándose la sobrealimentación. El tamaño de las raciones se adaptará a la edad del

niño. Se explicará a las familias que la velocidad de crecimiento y las necesidades nutricionales disminuyen a partir de los 18-24 meses. La alimentación del preescolar, escolar y adolescente puede verse en el n° 4 (mayo) de *Pediatría Integral*.

4. **Evitar conductas que favorezcan una ganancia excesiva de peso.** Dedicar más de 2 horas/día a cualquier tipo de pantalla (con la TV se consume más cantidad y se asocia la influencia de los anuncios). Evitar comidas/bebidas con alto contenido en azúcares o grasas, picoteos, saltarse comidas, comidas rápidas, entre otras.
5. **Recomendar conductas protectoras de una ganancia excesiva de peso.** Alimentación saludable (pirámide nutricional) y comer en familia, incremento de la actividad diaria (juegos activos, usar escaleras, bici, tareas del hogar, caminar al colegio...) y una hora de actividad física vigorosa al día.
6. **Diagnóstico de SP y OB, así como de las comorbilidades asociadas.**
7. **Comunicación al paciente y a la familia.** Es importante la forma de comunicar el diagnóstico al paciente y a la familia para el seguimiento y colaboración posterior. Expresiones negativas o estigmatizantes desencadenarán rechazo; mientras que, una aproximación sensible, explorando conocimientos, actitudes y prácticas facilitará la colaboración. Detectar los puntos fuertes o conductas saludables que servirán de apoyo para iniciar los cambios. También, las dinámicas familiares, estilos educativos y factores psicopatológicos que pueden ser el origen de la OB (ansiedad, depresión).
8. **Tratamiento de la obesidad y seguimiento.** La familia debe colaborar siempre para no provocar rechazo. Llevará el peso del cumplimiento en los menores de 5 años. De los 5-10 se les dará cierta responsabilidad vigilada y controlada. En la adolescencia, la familia tiene poca influencia y es el propio paciente el que debe controlarse.
9. **Colaborar con otros profesionales, familias, escuelas y otros agentes sociales** en actividades de promoción y prevención.

10. Derivar a la atención especializada.

Si se asocian comorbilidades, sobre todo si son del área de salud mental; obesidades extremas y por debajo de los 2 años, y si hay necesidad de intervención farmacológica o quirúrgica.

Bibliografía

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

- 1.** Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Consensus statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1871-87.
- 2.** Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr.* 2000; 159(Suppl 1): S14-34.
- 3.*** Serra Majem L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, eds. *Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid.* Barcelona: Masson; 2001. p. 81-108.
- 4.** Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(11 Suppl 1): S31-6.
- 5.*** 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.
- 6.*** Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. *Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil.* Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25.
- 7.** 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.
- 8.** 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.
- 9.** 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>
- 10.*** Colomer Revuelta J. Prevención de la obesidad infantil. *PrevInfad (AEPap)*. 2004 [consultado el 20/05/2011]. Disponible en <http://www.aepap.org/previnfad/obesidad.pdf>
- 11.** Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walls B, et al. The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity*. 2006; 14: 529-644.
- 12.** Lama More RA, Alonso Franch A, Gil-Campos M, Leis Trabazo R, Martínez Suárez V, Moráis López A, et al.; Comité de Nutrición de la AEP Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría Parte I. Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 607-15.
- 13.** Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387: 903-8.
- 14.** Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007; 356: 237-47.
- 15.** Lubrano-Berthelier C, Dubern B, Lacorte JM, Picard F, Shapiro A, Zhang S, et al. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1811-8.
- 16.* Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4183-97.
- 17.* Li G, Vega R, Neims K, Gekakis N, Godnow C, McNamara P, et al. A role for Alsm1 in kidney ciliogenesis and cellular quiescence. *PLoS Genet*. 2007; 3: 9-20.
- 18.* Abu Safieh L, Aldahmesh M, Shamseldin H, Hashem M, Shaheen R, Alkuraya H, et al. Clinical and molecular characterization of Bardet-Biedl syndrome in consanguineous populations: The power of homozygosity mapping. *J Med Genet*. 2010; 47: 236-41.
- 19.* Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5189-98.
- 20.** 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.
- 21.** Iughetti L, China M, Berri R, Predieri B. Pharmacological treatment of obesity in children and adolescents: present and future. *J Obes*. 2011; ID: 928165.
- 22.* Inge TH, Krebs NF, García VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics*. 2004; 114: 217-23.
- 23.** Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007; 120(Suppl 4): S164-92.
- 24.*** American Dietetic Association (ADA), National Guideline Clearinghouse (NGC). Pediatric weight management evidence-based nutrition practice guideline. National Guideline Clearinghouse (NGC) 2007.
- 25.*** National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity. Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG43>. 2006.
- 26.*** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obesity. A national clinical guideline. 2010.
- Bibliografía recomendada**
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obesity. A national clinical guideline. 2010.
- Guía de práctica clínica que provee evidencia para la prevención y el tratamiento de la obesidad en la consulta clínica dirigida a niños, jóvenes y adultos. Se focaliza en la prevención primaria para individuos con peso saludable y/o sobrepeso para evitar o retrasar el inicio de la obesidad.
- Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25.
- Guía de práctica clínica de gran interés para la prevención y el tratamiento de la obesidad.
- Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75(1): 63.e1-23.
- Completa actualización de la obesidad desde la infancia a la adolescencia. Los autores resaltan la ausencia de una definición universalmente aceptada para la misma y señalan que es preciso un cambio de la mentalidad de los pediatras en el abordaje de estos pacientes, haciéndose necesaria la consideración de distintas "obesidades" o enfermedades diferentes que convergen en un mismo rasgo fenotípico, el aumento del peso corporal.
- Lama More RA, Alonso Franch A, Gil-Campos M, Leis Trabazo R, Martínez Suárez V, Moráis López A, et al.; Comité de Nutrición de la AEP Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría Parte I. Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 607-15.
- Consenso nacional que revisa la epidemiología y los periodos de riesgo en la edad pediátrica. Reconoce el importante papel del pediatra de Atención Primaria y ofrecen pautas de estilo de vida saludable teniendo en cuenta la oferta dietética y la actividad física a lo largo de la infancia, con el objetivo de conseguir una prevención del sobrepeso y obesidad.
- Aranceta Bartrina J. Obesidad infantil: Nuevos hábitos alimentarios y nuevos riesgos para la salud. Análisis de sus causas. En: Díaz Méndez C, Gómez Benito C, coord. Alimentación, consumo y salud. Colección Estudios Sociales, n.º 24. Barcelona: Obra Social Fundación "La Caixa"; 2008. p. 216-46.
- Estudio de referencia sobre los nuevos hábitos alimentarios de la población española, las causas y los problemas que conlleva para la salud.
- 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.
- Estudio transversal español de crecimiento, 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.

Caso clínico

Motivo de consulta

Niña de 11 años y 10 meses que consulta por incremento de peso y talla baja en los dos últimos años.

Antecedentes familiares

Padre sano, talla: 170 cm, desarrollo puberal normal. Madre sana, talla: 160 cm, menarquia a los 12 años. G-A-V: 2-0-2. Tío materno: infarto agudo de miocardio a la edad de 45 años. Abuela materna: diabetes tipo 2. Sin otros antecedentes de interés. Talla genética: 158 ± 5 cm.

Antecedentes personales

Embarazo controlado, normal. Parto a las 40 semanas, eutócico, vaginal. PRN: 2.800 g, LRN: 49 cm. Periodo neonatal normal. Pruebas metabólicas normales. Lactancia materna tres meses, sin intolerancias alimentarias.

Desarrollo psicomotor normal. Inmunizaciones correctas. Enfermedades anteriores: nada que reseñar.

Exploración física

Peso: 44,7 kg (P75), talla: 134,2 cm (P3), IMC: 24,9 (+2,3 DE). Perímetro de cintura: 75 cm (P 75-90). TA: 110/60 mmHg. Buen estado general. Coloración normal de piel y mucosas. Facies tosca. Piel áspera y seca. Hipertriosis en miembros superiores e inferiores. Obesidad de predominio central, sin estrías ni acantosis. Cuello normal, no se palpa bocio. ACP normal. Abdomen blando, depresible, sin visceromegalias. Genitales femeninos normales. Tanner I (telarquia 1, pubarquia 1, axilarquia a). Resto de la exploración: normal.

Estudios complementarios

Hemograma: fórmula y recuentos normales. Bioquímica general: normal.

Lipidograma: CT: 639 mg/dl (vn: 120-200); triglicéridos: 171 mg/dl (vn: <100); C-HDL: 67 mg/dl (vn: 35-75); C-LDL: 538 mg/dl (vn: 60-130); C-VLDL: 34 mg/dl (vn: 5-23); C-LDL/C-HDL: 8 (vn: <2,2); Apo A1: 160 mg/dl (vn: 100-160); Apo B: 73 mg/dl (vn: 85-135).

Hormonas tiroideas: TSH: >100 mUI/ml (vn: 0,5-6); T4 libre: 0,99 ng/dl (vn: 0,65-1,4).

Anticuerpos antitiroglobulina: 720 U/L; anticuerpos antiperoxidasa: 955 U/L.

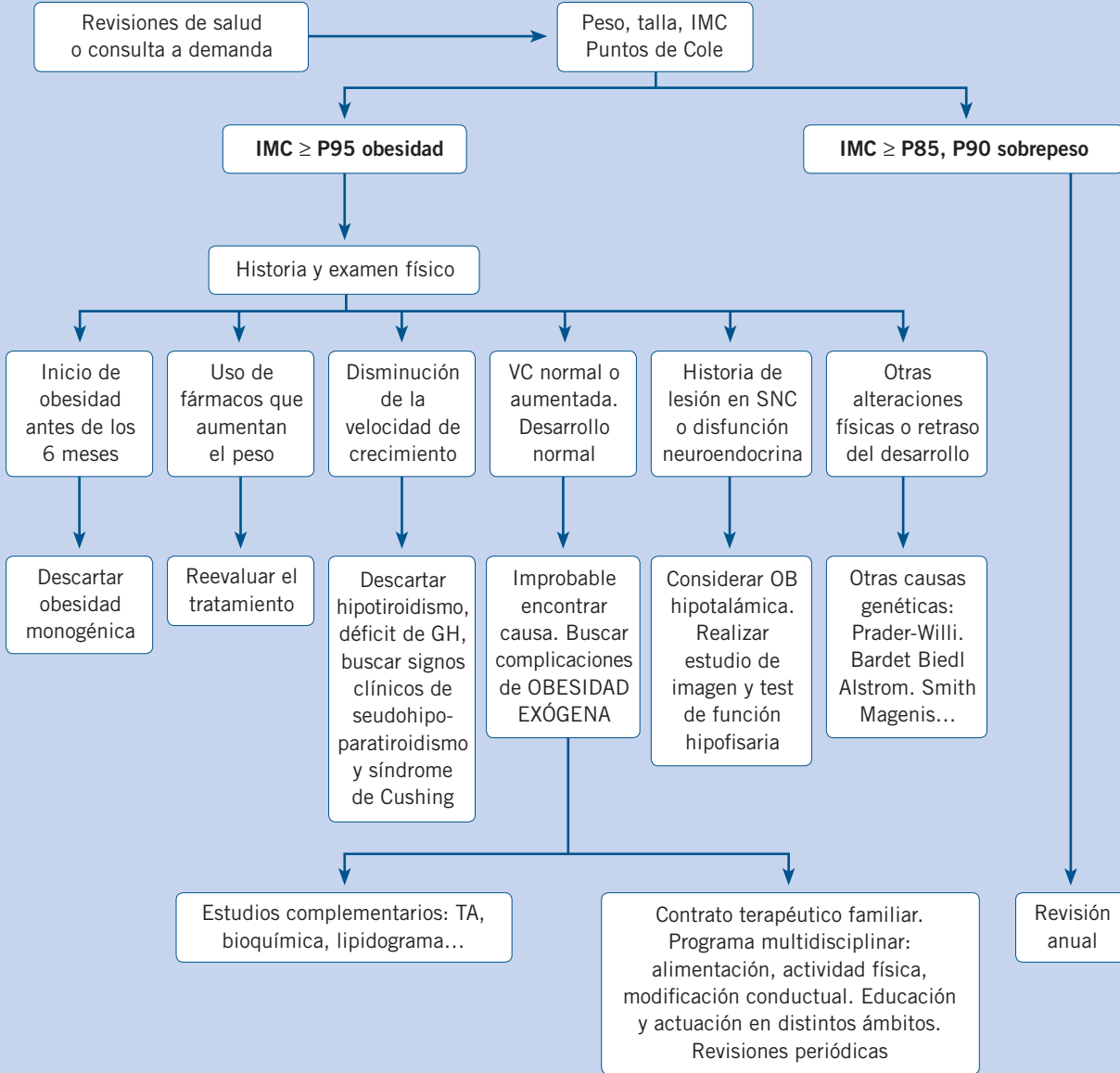
Edad ósea: 9 años y 6 meses para una edad cronológica de 11 años y 10 meses.

Evolución

Tras el tratamiento adecuado, comenzó el desarrollo puberal a la edad de 12 años, con una evolución normal, presentando la menarquia a los 14 años y 6 meses, posteriormente ciclos menstruales regulares. Asimismo, presentó una disminución progresiva de peso y del IMC, presentando a la edad de 12 años y 3 meses un peso de 35 kg (P 10-25) y una talla de 142 cm (P 10). Talla final: 160 cm, adecuada a su talla genética. *Analítica:* a los tres meses tras tratamiento: TSH: 1,3 mUI/ml; T4 libre: 0,88 ng/dl; anticuerpos antitiroglobulina: 581 U/L; anticuerpos antiperoxidasa: 417 U/L.

CT: 197 mg/dl (vn: 120-200); triglicéridos: 70 mg/dl (vn: <100); C-HDL: 54 mg/dl (vn: 35-75); C-LDL: 123 mg/dl; C-VLDL: 20 mg/dl; C-LDL/C-HDL: 2,2 (vn: <2,2).

Diagnóstico etiológico de la obesidad y actuación a seguir



Modificado de *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009; 38(3): 525-48. IMC: índice de masa corporal; VC: velocidad de crecimiento; SNC: sistema nervioso central; TA: tensión arterial.

Síndrome metabólico en la infancia y en la adolescencia

M.T. Muñoz Calvo, M. Güemes Hidalgo*

Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Profesora Asociada del Departamento de Pediatría de la UAM. CIBER Fisiopatología y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. *Médico Residente de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo



Resumen

El síndrome metabólico es el conjunto de factores de riesgo relacionados con la obesidad, dislipemia, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, y los estados inflamatorios, protrombóticos y aterogénicos, todos ellos predictores de enfermedad cardiovascular. La mayoría de los estudios demuestran que la prevalencia del síndrome metabólico es dependiente de las definiciones utilizadas. Los mecanismos fisiopatológicos en niños han sido poco investigados, siendo uno de los principales la resistencia a la insulina. La determinación de la glucemia y la insulina en ayunas son necesarios para identificar las alteraciones de la homeostasis de la glucemia y reflejan, fundamentalmente, la secreción de insulina y la sensibilidad hepática y periférica. 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 síndrome metabólico 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.

Abstract

The metabolic syndrome is a combination of risk factors related with obesity, dyslipidemia, high blood pressure, insulin resistance, and inflammatory, prothrombotic and atherogenic states, all of these predictors of cardiovascular disease. Most of the studies show that the prevalence of the metabolic syndrome is dependent on the definitions used. The pathophysiological mechanisms in children have not been demonstrated much, one of the principal ones being insulin resistance. Measurement of fasting glucose and insulin are necessary to identify the alterations of glucose homeostasis and fundamentally reflect insulin secretion and hepatic and peripheral sensitivity. Treatment includes, in the first place, adequate diet whose objective is to improve sensitivity to insulin and prevent or correct associated metabolic and cardiovascular disorders. In addition, it should be accompanied by regular physical exercise and adequate psychological support. Some drugs are available for their pharmacological treatment of severe obesity, their indications still being limited in adolescence. In glucose tolerability alterations, modifications of style of life improves spoke glucose and cardiovascular risk factors. It is often necessary to resort to drug treatment, since changes in style of life are sometimes complicated in adolescence. Finally, the strategies for the prevention of obesity on metabolic syndrome should be initiated in Primary Care, with programs aimed at the family environment of the child with risk of obesity and with programs developed in the school setting.

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

Key words: Obesity; Serum glucose; Triglycerides; Diabetes; Insulin.

Concepto

Se denomina síndrome metabólico (SM) la asociación de factores de riesgo relacionados con la obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, todos ellos predictores de enfermedad cardiovascular.

Fue descrito por primera vez en 1988 y los criterios diagnósticos en adultos están revisados recientemente, aunque, en relación con los pacientes pediátricos, no hay un consenso reconocido internacionalmente. Existen diferentes definiciones de síndrome metabólico entre las que cabe destacar la realizada por la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁾ 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⁽²⁾. Estos criterios han sido modificados para la utilización en adolescentes por Cook y cols.⁽³⁾, 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.

La International Diabetes Federation (IDF)⁽⁴⁾ postuló una modificación sobre los criterios ATP-III, 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, pero hay que tener en cuenta la existencia de comorbilidad y la historia familiar. 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 I, se exponen estos criterios diagnósticos.

Prevalencia

La mayoría de los estudios demuestran que la prevalencia de SM es dependiente de las definiciones utilizadas. El estudio NAHNES observa una prevalencia del 9,2% en el periodo 1988 a 1994, y del 12,7% de 1999 a 2000⁽⁵⁾. Utilizando los criterios de IDF, la prevalencia en población adolescente americana es

Tabla I. Síndrome metabólico: criterios IDF (Zimmet P y cols.⁽⁴⁾)

	6 - <10 años	10-16 años	>16 años
PC	$\geq P90$	$\geq P90$	≥ 94 cm en varones ≥ 80 cm en mujeres
TA	SD para SM	TAS ≥ 130 mmHg TAD ≥ 85 mmHg	TAS ≥ 130 mmHg TAD ≥ 85 mmHg
Triglicéridos	SD para SM	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
C-HDL	SD para SM	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres
Glucemia ayunas	SD para SM	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl

SD: sin definición; PC: perímetro de cintura; TA: tensión arterial; C-HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDF: International Diabetes Federation.

de un 4,5% y, en adolescentes finlandeses, de un 2,4%⁽⁶⁾.

La prevalencia en la infancia se incrementa en los niños y adolescentes obesos; tanto más, cuanto más obesos son.

Estudios en nuestro país en niños con moderada obesidad entre 4 y 18 años, se observa un 18% con SM (utilizando los criterios de Cook y cols.) y un 35% con resistencia a la insulina⁽⁷⁾. Otros estudios, utilizando los criterios de IDF, observan una prevalencia del 10,7% en niños y adolescentes obesos de 6 a 20 años, siendo la incidencia más elevada en pacientes obesos mayores de 16 años y del sexo masculino⁽⁸⁾. Por tanto, es necesaria una definición internacional para comparar los resultados de los diferentes estudios.

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos del SM en niños han sido poco investigados. Uno de los principales factores es la resistencia a la insulina, junto a otros como la diabetes tipo 2, la obesidad, la dislipemia y los estados inflamatorios, protrombóticos y aterogénicos.

Resistencia a la insulina

El trastorno inicial de la resistencia a la insulina (RI) parece centrarse 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 juegan un papel importante en el desarrollo de la RI, contribuyendo al estrés oxidativo, la inflamación y la reactividad vascular. 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⁽⁹⁾ (Fig. 1).

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 normogluemia pero, con los años, este mecanismo compensador irá fallando y se producirá la intolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes tipo 2. La hipergluemia 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⁽⁹⁾.

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional, en particular si han mostrado un rápido incremento del peso en los primeros meses de vida, asocian a un mayor riesgo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y aterosclerosis en la vida adulta.

La reducción del aporte de oxígeno y nutrientes determina una respuesta

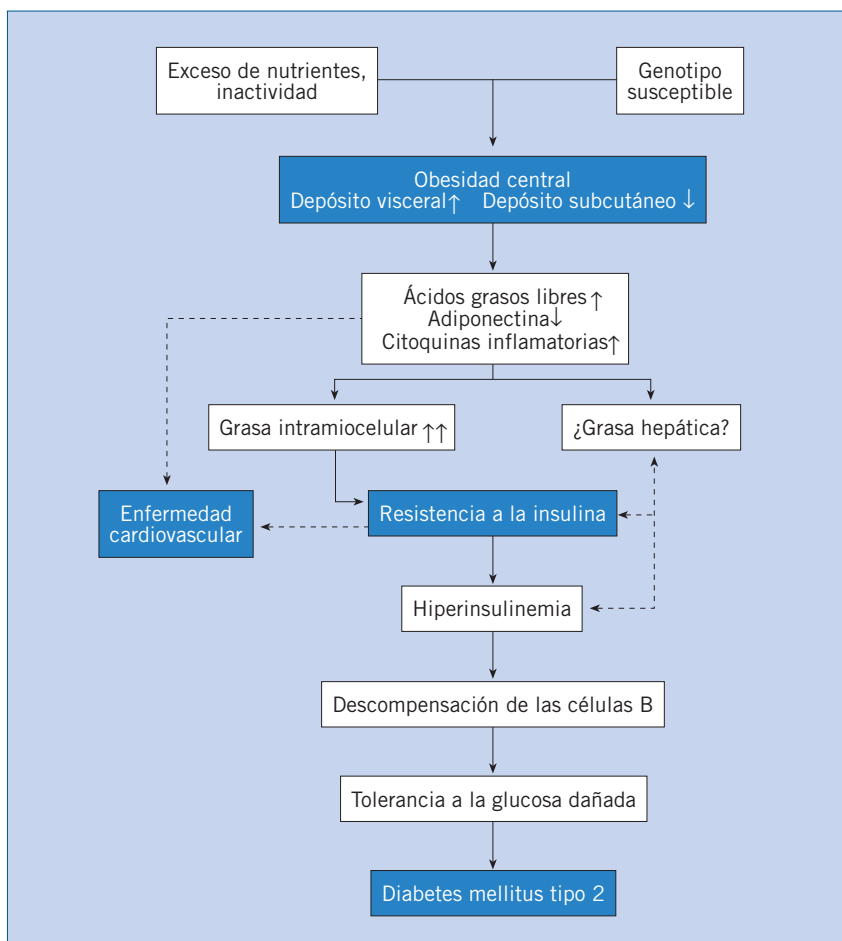


Figura 1. Mecanismos de influencia de la obesidad sobre la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus tipo 2

Tabla II. Resistencia a la insulina: métodos de estudio	
<i>Insulina en ayunas y tras SOG</i>	
Prepúberes	>10,5 μU/ml
Púberes	>15 μU/ml
SOG	Pico máximo >150 μU/ml y/o a los 120 minutos >75 μU/ml
<i>Índice HOMA-IR: insulina en ayunas (μU/ml) x glucemia en ayunas (nmol/L)/22,5</i>	
Índice HOMA-IR	P95
Prepúberes	>2,4
Púberes	>3

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)⁽¹⁰⁾. 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 observada de desarro-

llo del síndrome metabólico, con el consiguiente incremento de enfermedades cardiovasculares.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la *acantosis nigricans* se asocian a resistencia a la insulina. Diferentes estudios han demostrado que el 30% de las mujeres entre 14 y 19 años con SOP tienen alteraciones de la tolerancia a la glucosa⁽¹¹⁾. La *acantosis nigricans* es una al-

teración relacionada con la activación de los receptores de insulina en la piel por el exceso de insulina, y se encuentra presente en el 90% de niños y adolescentes con DM tipo 2.

La determinación de la glucemia y la insulina en ayunas son necesarias 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⁽¹²⁾ 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 basados en la medida de los niveles de glucemia e insulina en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa (Tabla II). Respecto a la prevalencia de insulinoresistencia en niños obesos en nuestro país, se observan valores que van del 35 al 45% de los estudiados⁽⁷⁾.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La etiología de la DM2 es multifactorial en niños y adolescentes, destacando los factores genéticos y los ambientales. El aumento de la incidencia de DM2 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.

En Europa y Sudamérica, la incidencia es menor. En Alemania, se observa que un 2,5% de los niños obesos presentan alteración de la tolerancia a la glucosa o diabetes. En Argentina, el 1,6% presentan DM2 y un 7% alteración de la tolerancia a la glucosa⁽¹³⁾. En nuestro país, Tapia y cols. observan que el 5,4% presentan intolerancia a la glucosa y un 1,1% DM2 en población obesa⁽¹⁴⁾. López-Capapé y cols. observan un 2,4%

Tabla III. Cribado de diabetes mellitus tipo 2 en niños y en adolescentes (ADA)**Criterios**

- Sobrepeso (IMC por encima del P85 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

con intolerancia a la glucosa y ningún caso de DM2 en población obesa⁽⁷⁾.

Los factores de riesgo para la DM tipo 2 incluyen: historia familiar de primer grado, etnia, obesidad y vida sedentaria. El riesgo de desarrollar DM tipo 2 es cinco veces más elevada en familiares de primer grado con esta patología.

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 III). El método de cribado recomendado es la determinación de la glucemia basal, aunque la mayoría de los centros prefieren utilizar la sobre-

carga oral de glucosa para aumentar la sensibilidad, especialmente si la glucemia basal es superior a 100 mg/dl.

Los criterios diagnósticos de la DM (ADA, 2011) son los siguientes:

- HbA1c $\geq 6,5\%$ (el método debe estar estandarizado con el DCCT), o
- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, o
- Glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl, o
- Síntomas de hiperglucemia con glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl.

Una vez diagnosticada, en la mayoría de los casos es fácil determinar el tipo de diabetes que presenta el niño o el 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 (Tabla IV). 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

Tabla IV. Características de la diabetes tipo 1 (DM1A), diabetes tipo 2 y MODY en el niño y en el adolescente

	DM1A	DM2	MODY
Historia familiar	5-10%	80%	100%
Edad	Variable	Puberal	MODY 2 en RN, otros en la pubertad
Comienzo	Agudo/severo	Lento/severo	Lento
Duración síntomas	Días o semanas	Semanas o meses	–
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	–
Obesidad	Como la población general	>90%	Infrecuente
Acantosis	No	Común	No
Hiperglucemia	Variable	Variable	En MODY 2: moderada en ayunas. En el resto más postprandial
Cetosis/ CA diagnóstico	Hasta el 40%	Hasta el 33%	Rara
HbA1c	Elevada	Elevada	Moderada elevación
Insulina/péptido C	Bajo (si hay diagnóstico precoz puede ser normal)	Normal/elevado	Normal/bajo
Sensibilidad insulina	Normal (<i>glucemia controlada</i>)	Disminuida	Normal
Autoinmunidad: (IA2, GAD, AAI, ICA)	Positivos 90%	Infrecuentes. A veces GAD (+)	Ausente
Proporción de la DM en edad pediátrica	80-90%	10-20%	5%

M: mujeres; V: varones; RN: recién nacido; CA: cetoacidosis; MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young.

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.

Obesidad

La obesidad en la infancia y la adolescencia ha experimentado un incremento progresivo en los últimos años en todos los países desarrollados.

En el capítulo 4 de esta revista, podemos revisar los aspectos más importantes de la obesidad, desde el concepto, la fisiopatología y el diagnóstico.

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 lipoproteína-lipasa. Como consecuencia de estas alteraciones, se produce un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y, por ello, de los triglicéridos plasmáticos⁽¹⁵⁾.

Estado proinflamatorio y protrombótico

El tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía; antes al contrario, se trata de un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica, que libera determinados péptidos y citoquinas a la circulación. Actualmente, se dispone de suficiente evidencia científica para afirmar la participación de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis. El fenómeno inicial es la disfunción endotelial, que provoca una respuesta inflamatoria de linfocitos y monocitos que termina en la aterosclerosis⁽¹⁶⁾.

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 interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) los que presentan una mayor correlación con las al-

teraciones que constituyen el síndrome metabólico. Los niveles circulantes de adiponectina 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⁽¹⁶⁾. Asimismo, el estado protrombótico observado en el SM produce cambios en la coagulación y en el sistema fibrinolítico, en los trombocitos y en la células endoteliales vasculares.

Otras componentes y SM

Disfunción endotelial

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 complejo 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⁽¹⁷⁾.

Estrés oxidativo

En adolescentes, se ha observado una asociación entre los niveles de hipertensión arterial y el estrés oxidativo, independientemente 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⁽¹⁸⁾.

SOP

Se asocia con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, y 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⁽¹⁹⁾.

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 la 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 adipocitoquinas proinflamatorias que, a nivel del hepatocito, causan apoptosis y necrosis por activación de la cascada inflamatoria, fundamentalmente del factor de necrosis tumoral alfa⁽²⁰⁾.

Tratamiento

Nutricional

Se deben realizar medidas preventivas, como cambios a estilos de vida saludables, incluyendo las medidas nutricionales y la actividad física, con el objetivo de mejorar la sensibilidad a la insulina, y prevenir o corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas (Tabla V).

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 disminuye la ingesta energética.

Tabla V. Recomendaciones del tratamiento del síndrome metabólico (modificado de Steimberg y cols.⁽²⁶⁾)

	Paso 1	Paso 2
Estilos de vida		
<i>Evaluación de la dieta</i>	Calorías adecuadas al crecimiento Grasa total 25-35%, saturada <7%, Grasa trans < 1%	
IMC P85-95	IMC <P85	
IMC >P95	Adolescentes: pérdida de 1-2 kg/mes para reducir el IMC	Referir dietista
IMC ≥P95 más comorbilidad	Adolescentes: pérdida de 1-2 kg/mes para reducir el IMC	Referir dietista + fármacos
<i>Actividad física</i>	≥1 hora juegos activos/día (juegos, TV, ordenador ≤2 h/día)	Referir a especialista ejercicio
Tensión arterial		
TAS/TAD P90-95	Pérdida de 1-2 kg/mes para reducir el IMC	Referir dietista
TAS/TAD >P95		Fármacos
Lípidos		
TG 150-400 mg/dl	Disminuir AGS y AGTrans	
TG 150-1000 mg/dl	Referir al dietista, bajar peso Ejercicio físico	TG 700-1.000 mg/dl Tratamiento fibratos
TG ≥1.000 mg/dl	Tratamiento fibratos	
Glucemia		
100-126 mg/dl	Pérdida de peso (1-2 kg/mes). Ejercicio físico regular	
<i>Repetir glucemia:</i>		
100-126 mg/dl	Referir al endocrinólogo	Insulino-sensibilizadores
Glucemia casual	Referir al endocrinólogo	
>200 mg/dl o glucemia Ayunas >126 mg/dl	Tratamiento diabetes	

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TG: triglicéridos.

Ejercicio físico

El ejercicio físico regular puede mejorar la sensibilidad a la insulina en un 40% y disminuir la lipogénesis. Además, mejora los niveles de C-HDL y la función endotelial. Es útil para mantener la pérdida de peso y debe ser individualizado, realizando 30-60 minutos de ejercicio aeróbico diario. Las actividades sedentarias deben realizarse menos de 2 horas al día.

Aspectos psicológicos

Se ha observado que los síntomas depresivos y el SM están unidos en ambas direcciones. Así, determinadas características psicológicas, como la depresión y la hostilidad, pueden incrementar el riesgo para el desarrollo de SM.

Tratamiento farmacológico (Tabla V)

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⁽²¹⁾.

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 (hipertensión arterial y dislipemia). A menudo hay que recurrir al tratamiento farmacológico, ya que los cambios en el 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 de la gluconeogénesis hepática, incremento de la sensibilidad a la insulina y mayor captación periférica de glucosa mediada por la insulina⁽²²⁾. 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. Un estudio controlado con placebo, de 6 meses de duración, en adolescentes obesos con un IMC > 30 con hiperinsulinemia basal e historia familiar de DM2, produjo un descenso significativo del IMC, del perímetro de cintura y de los niveles de glucemia e insulina⁽²²⁾.

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 en que la metformina no consiga un control metabólico adecuado, debe iniciarse tratamiento con análogo de insulina de acción prolongada (glargina o detemir), administrada en una única dosis nocturna de 0,1-0,2 UI/kg, antes de acostarse. 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 recomendado.

Dislipemias

La *American Heart Association* y la *AAP* han ofrecido unas recomendaciones dietéticas basadas en las nuevas pautas dietéticas para niños mayores de 2 años de edad y adolescentes. La ingesta calórica debe ser adecuada con la suficiente actividad física, para conseguir un peso adecuado. Se deben consumir más frutas, verduras, pescados, cereales integrales y productos lácteos desnatados. Se recomienda la disminución de zumos de frutas, bebidas y alimentos edulcorados con azúcar y sal. Además, recomiendan una ingesta de ácidos grasos *trans* (alimentos procesados y preparados) de <1% de las calorías totales.

Los estanoles y esteroides de plantas se añaden a las margarinas, zumos de naranja, yogur líquido, barras de cereales y suplementos dietéticos. Estos compuestos actúan disminuyendo la absorción intestinal de colesterol exógeno de origen alimentario, así como del colesterol endógeno de origen biliar, demostrándose en adultos una disminución del CT de un 10-15%, con

mínimos efectos adversos. La seguridad de estos compuestos no está suficientemente establecida, ya que pueden disminuir la absorción de vitaminas y betacarotenos solubles⁽²³⁾.

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. Entre los fármacos de que podemos disponer en la infancia y la adolescencia están los siguientes⁽²⁴⁾:

1. **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, carotenoides y vitamina E. Estas sustancias no tienen toxicidad sistémica, ya que no se absorben, por lo cual son potencialmente seguras en niños.
2. **Ezetimibe** se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe 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.
3. **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 rhabdomiólisis, y se han encontrado algunos casos de elevaciones *asintomáticas* de la CPK y enzimas hepáticas, que han rever-

tido 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 entre el 17-45% dependiendo de la estatina y de la dosis utilizada⁽²⁵⁾.

4. **Fibratos** son sustancias químicas derivadas del ácido fólico (ácido clorofenoxiisobutírico). Actúan estimulando los receptores nucleares denominados "receptores activados de proliferación de los peroxisomas" (PPAR), en concreto los alfa. Da lugar a un aumento del catabolismo de las partículas ricas en TG y a una disminución plasmática de las concentraciones de VLDL y triglicéridos. Producen un aumento de HDL-C y una disminución moderada del LDL-C. Los más utilizados son el bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozil. Los principales efectos adversos encontrados en adultos han sido leves y pasajeros, siendo los más frecuentes gastrointestinales (anorexia, sensación de opresión del estómago, náuseas, elevación de transaminasas), dermatológicos (erupción cutánea, prurito, urticaria), hematológicos, musculares (mialgias, debilidad muscular, calambres musculares y aumentos considerables de la CPK) y neurológicos (cefalea)⁽²⁴⁾. Hay aún escasos ensayos sobre su utilización en niños, si bien muy recientemente ha sido publicada una propuesta de manejo de la hipertrigliceridemia durante la infancia, en la que los fibratos juegan un papel primordial (Tabla V).

Hipertensión arterial

En la fase de pre-hipertensión (niveles de TA entre el percentil 90-95 o TA >120/80 mmHg en adolescentes), la recomendación es realizar cambios en los estilos de vida, principalmente si existe historia familiar de hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular prematura, con pérdida de 1-2 kg de peso/mes (Tabla V). Si existieran niveles de tensión arterial superiores al percentil 95, deberá iniciarse tratamiento farmacológico, aunque no hay consenso

sobre qué fármacos utilizar en niños y adolescentes, siendo el objetivo reducir la morbi-mortalidad cardiovascular a largo plazo ⁽²⁶⁾.

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.

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 insulina 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.

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 y refrescos), reducir el número de comidas fuera del hogar (hipercalóricas y ricas en grasa) hasta un máximo de una vez a la semana, acostumar 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 ⁽²⁷⁾.

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.

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

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

- 1.** 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.
- 2.** ATPIII. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-97.
- 3.** 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.
- 4.*** 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.
- 5.* Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and 5. Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009; 163: 371-7.
- 6.* Taylor AM, Peeters PH, Norat T, Vineis P, Romaguera D. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. Int J Pediatr Obes. 2010; 5(3): 202-13.
- 7.* 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: 313-9.
- 8.* Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad. An Pediatr (Barc). 2011; 75(2): 135.e1-135.e9 (doi: 10.1016/j.anepedi. 2011.03.025).
- 9.** Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. Metab Syndr Relat Disord. 2010; 8: 1-14.
- 10.* 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.
- 11.** Bekx MT, Connor EC, Allen DB. Characteristics of adolescents presenting to a multidisciplinary clinic for polycystic ovarian syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010; 23: 7-10.
- 12.*** Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 5189-98.
- 13.* Mazza CS, Ozuna B, Krochik AG, Araujo MB. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in obese Argentinean children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18(5): 491-8.
- 14.* Tapia L, López-Siguero JP, Jurado A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. An Pediatr (Barc). 2007; 67: 352-61.
- 15.*** Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics. 2008; 122: 198-208.
- 16.* Wärnberg J, Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. Curr Opin Lipidol. 2008; 19: 11-5.
- 17.* 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: H904-11.
- 18.* Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. J Cardiometab Syndr. 2006; 1: 248-52.
- 19.** Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Int J Obes (Lond). 2008; 32: 1035-41.
- 20.* 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.
- 21.** Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Bol-drin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA. 2005; 293: 2873-83.
- 22.** Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2074-80.
- 23.*** Kwtierovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 4200-9.
- 24.** Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B. Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. Curr Opin Pediatr. 2010; 22: 485-93.
- 25.* Leberthal Y, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H, Shamir R. Are treatment targets

for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 673-80.

- 26.** 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.

Bibliografía recomendada

- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and ado-

lescents – an IDF consensus report. *Ped Diabetes* 2007; 8: 299-306.

En el año 2007, la Federación Internacional de Diabetes publicó unos criterios diagnósticos para niños y adolescentes por grupos de edades, que pueden ser utilizados en la práctica clínica diaria.

- Halpern A, Mancini MC, Magalhães ME, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC, et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2: 55.

Documento realizado por el Departamento de Síndrome Metabólico de la Sociedad de Diabetes de Brasil, donde resalta la prevalencia elevada de obesidad asociada a síndrome metabólico en niños y adolescentes.

- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5189-98.

Recomendaciones de diferentes sociedades científicas sobre los criterios diagnósticos actuales de resistencia a la insulina.

- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Bol-drin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 2873-83.

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en adolescentes obesos de 9 a 18 años de edad, y de 6 meses de duración. Observan una disminución del IMC de $-1,26 \text{ kg/m}^2$, del perímetro de cintura de $-2,8 \text{ cm}$, así como de los niveles de glucemia e insulina basales.

- Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010; 122(16): 1604-11.

Identificar a pacientes pediátricos con síndrome metabólico es controvertido. Este estudio determina el síndrome metabólico como factor de riesgo para la aterosclerosis y diabetes tipo 2 en la vida adulta.

Caso clínico

Motivo de consulta

Varón de 12 años y 6 meses, de raza caucásica, que consulta por incremento de peso desde los tres años de edad.

Antecedentes familiares

Padre con obesidad y diabetes tipo 2 (en tratamiento con dieta e hipoglucemiantes orales), talla 175 cm, desarrollo puberal normal. Madre con obesidad e hipercolesterolemia (en tratamiento con dieta y esteroides vegetales), talla 165 cm, menarquia a los 12 años. G-A-V: 3-0-3. Tío paterno y abuela paterna: diabetes tipo 2. Tía materna hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, en tratamiento con estatinas. Talla genética: 176 ± 5 cm.

Antecedentes personales

Embarazo controlado, normal. Parto a las 39 semanas, eutócico, vaginal. PRN: 3.850 g, LRN: 51 cm. Periodo neonatal normal. Pruebas metabólicas normales. Lactancia materna tres meses, sin intolerancias alimentarias.

Desarrollo psicomotor: normal. Inmunizaciones correctas. Enfermedades anteriores: nada que reseñar.

Exploración física

Edad: 12 años y 6 meses. Peso: 65 kg (+ 2,9 DE), talla: 148 cm (P50), IMC: 29,6 (+4,2 DE). Perímetro de cintura: 92 cm (P>90). TA: 100/60 mmHg. Buen estado

general. Coloración normal de piel y mucosas. Obesidad central. Estrías de distensión en abdomen y cara interna de muslos. Acantosis en cuello. Cuello: no se palpa bocio. ACP: normal. Abdomen: blando, depresible, sin visceromegalías. Genitales masculinos normales. Tanner II (testes de 4 ml, en bolsas, pubarquia 1, axilarquia a). Resto de la exploración normal.

Estudios complementarios

Hemograma: fórmula y recuentos normales.

Bioquímica general: normal.

Lipidograma: CT: 280 mg/dl (vn: 120-200), triglicéridos: 220 mg/dl (vn: <100), C-HDL: 35 mg/dl (vn: 35-75), C-LDL: 210 mg/dl, C-VLDL: 34 mg/dl.

Función tiroidea: TSH: 4,5 mUI/ml (vn: 0,5-6), T4 libre: 0,99 ng/dl (vn: 0,65-1,4). Glucemia: 110 mg/dl (vn: 70-100). Insulina basal: μ UI/ml.

Sobrecarga oral de glucosa: glucemia basal: 110 mg/dl, a los 120 minutos: 188 mg/dl. Insulina basal: 30 μ UI/ml, pico: 290 μ UI/ml, a los 120 minutos: 180 μ UI/ml. HbA1c: 6,9%. Cortisol libre en orina de 24 horas: 35 μ g/24 h (vn: 30-243).

Edad ósea: 13 años y 6 meses para una edad cronológica de 12 años y 6 meses.

Ecografía hepática: signos de marcada esteatosis hepática.



Valoración auxológica del crecimiento I

J. Pozo Román

Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid



Pediatr Integral 2011; XV(6): 590-598

Introducción

La auxología (del griego *auxein* –crecimiento– y *logos* –ciencia–) es la ciencia que estudia el crecimiento y desarrollo⁽¹⁾. Ambos fenómenos han sido objeto de interés científico desde tiempos remotos; no obstante, en la Antigüedad y también en el Renacimiento, el interés por las medidas corporales era, principalmente, estético⁽²⁾. Los primeros estudios sobre crecimiento con una orientación científica se remontan a finales del siglo XVII. En 1654, J. S. Elsholtz (1623-1688), un médico alemán, se gradúa en Padua con una tesis titulada *Anthropometria*⁽¹⁾. Es la primera vez que se utiliza esta palabra como sinónimo de “medida del hombre”. El instrumento que él usó para sus mediciones, y que denominó *anthropometron*, era una regla vertical con una pieza horizontal deslizante, muy semejante conceptualmente a los actuales estadiómetros.

El término “auxología” es mucho más reciente, fue introducido por un médico francés, Paul Godin (1860-1942), en un artículo publicado en 1919: *La méthode auxologique*. Durante los años 1930-1970 en EE.UU. y 1950-1980 en Europa, se desarrollaron varios estudios longitudinales de crecimiento. Gracias a ellos se han establecido gráficas de crecimiento de referencia para diferentes poblaciones, se han diseñado nuevos instrumentos antropométricos más fiables y se han desarrollado métodos para valorar el ritmo de maduración de un sujeto o para establecer fases en su desarrollo puberal. El campo y las técnicas que utiliza la auxología, como ciencia que estudia el crecimiento y desarrollo, son múltiples e imposibles de condensar en un trabajo de estas características; por ello, nos referiremos únicamente a aquellos aspectos cuya valoración e interpretación, a veces difícil, es más importante, desde el punto de vista clínico, para valorar el crecimiento y desarrollo de un niño y que son parte fundamental del quehacer diario del Pediatra de Atención Primaria.

Antropometría básica

El término “antropometría” hace referencia al estudio comparativo de las medidas del cuerpo humano. El número de medidas diferentes que puede realizarse es, teóricamente, infinito; sin embargo, el número de parámetros antropométricos útiles para valorar el crecimiento de un niño es relativamente escaso. Pese a ello, son los indicadores de crecimiento más importantes en la práctica clínica; de hecho, la medición de la talla, el peso y el perímetro cefálico constituyen una parte fundamental de la exploración pediátrica general. La utilización de los parámetros antropométricos en la valoración del crecimiento de un niño conlleva tres pasos sucesivos:

1. La medición o el cálculo, empleando una estricta metodología⁽³⁻⁵⁾, de una serie de parámetros antropométricos, entre los que la talla/longitud es el más importante, pero no el único (peso, relación peso/talla, perímetro cefálico, talla sentado, braza, velocidad de crecimiento...).
2. La comparación de los datos recogidos con estándares o modelos de referencia adecuados para la población estudiada (sexo, etnia, país de origen) y, si se dispone de ellos, para la patología específica que presente el paciente (síndrome de Turner, acondroplasia...). Esto nos permite determinar si el sujeto se encuentra o no dentro de los límites de la variación normal, lo que expresaremos, en el caso de parámetros de distribución normal (Fig. 1), como percentiles o desviaciones estándar de la media (SDS o Z-score). La SDS (Z) sería la diferencia entre el valor del parámetro que queremos calcular (X) y la media de ese parámetro para una determinada población (μ) dividida por la desviación típica o estándar (σ) de ese parámetro para la población dada: $Z = (X - \mu) / \sigma$.

Según las propiedades de una distribución normal: entre ± 1 desviación estándar (SDS) de distancia de la media se

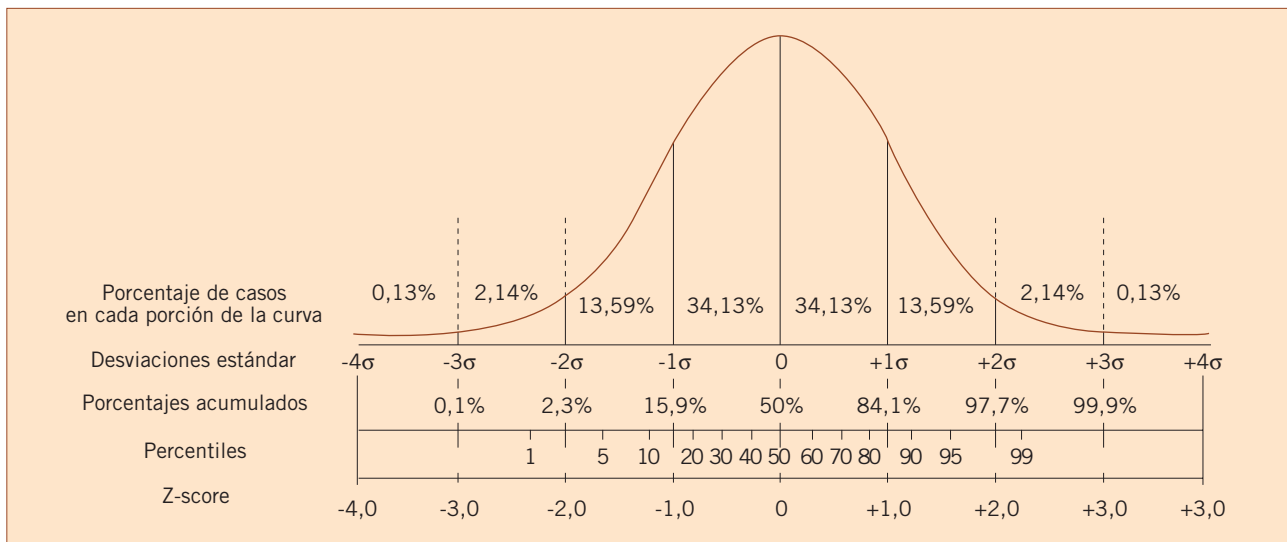


Figura 1. Propiedades de una distribución normal (curva de Gauss)

encontraría, aproximadamente, el 68% de la población; entre ± 2 SDS, aproximadamente, el 95% de la población; y entre ± 3 SDS, aproximadamente, el 99,7% de la población (Fig. 1). Como norma general: “cuanto más alejada esté una medición de la media, mayor será el riesgo o la probabilidad de que obedezca a una causa patológica”; por ello, consideramos, habitualmente, como probablemente patológicos a los sujetos que se alejan más de 3 SDS de la media (por debajo del percentil 1 o por encima del 99); mientras que, los situados entre 2 y 3 SDS por encima o por debajo de la media (aproximadamente entre percentiles 1-3 y 97-99) serían casos límite, en ocasiones patológicos, que requerirán, en cualquier caso, un seguimiento cuidadoso.

3. Su análisis e interpretación posterior en función de la historia familiar y personal del niño, de los datos aportados por la exploración general y de su ritmo o grado de maduración (correlación con la talla de los progenitores, predicción de talla adulta y comparación con sus expectativas genéticas...).

Fiabilidad de las mediciones antropométricas

Uno de los aspectos que más condiciona la utilidad clínica de la antropometría es la falta de fiabilidad de las mediciones. Toda medición antropométrica conlleva un margen de error que suele expresarse como: “error técnico de la medición” (ETM), que se obtiene tomando una serie de duplicados de la medida en un grupo de sujetos. Es importante recordar que, entre medida y medida, el sujeto objeto de la medición debe ser recolocado y que se requieren un mínimo de 50 duplicados para conseguir un margen de error aceptable. Cuando solo un observador realiza las mediciones, la ecuación para calcular el $ETM = \sqrt{\sum D^2 / 2n}$; es decir, la raíz cuadrada del sumatorio de las diferencias entre los duplicados (D) dividido por el número de individuos medidos (n) multiplicado por dos.

La fiabilidad de las mediciones requiere: 1) aparatos de medición apropiados, es decir, suficientemente precisos; 2)

personal entrenado en las técnicas auxológicas; y 3) controles periódicos y frecuentes de calidad, tanto del aparataje como del personal encargado de la recogida de los datos. Pese a que se cumplan estos requisitos, la reproductibilidad de las mediciones antropométricas es siempre escasa; ya que, los tres elementos de la medición: instrumento, observador y sujeto, son fuentes de error (Fig. 2) y la varianza de cada uno de ellos contribuye a la varianza total de la medición⁽¹⁾.

La talla y sus incrementos en el tiempo (velocidad de crecimiento -VC-) son los parámetros antropométricos más importantes en la valoración clínica del crecimiento de un niño y, por ello, nos vamos a referir especialmente a ellos a la hora de evaluar la fiabilidad de sus determinaciones. Los aparatos que se emplean para medir la altura de un sujeto pueden ser muy diferentes; no obstante, pueden incluirse en 3 grandes grupos (Fig. 2): estadiómetros (tableros verticales con una tabla horizontal contrapesada para ajustar a la cabeza), minimetros (cintas metálicas que cuelgan de un gancho fijado a la pared y que se bajan hasta ajustarse a la cabeza del niño) y tallímetros convencionales (escalas verticales con una barra horizontal móvil). La precisión de estos instrumentos fue analizada durante el *Wessex Growth Study* mediante la medición, en todos ellos, de una regla de aluminio de un metro de longitud⁽⁶⁾. Se comprobaron 230 aparatos de medición, agrupados según la clasificación ya comentada. En todos los grupos hubo un error de, al menos, ± 1 cm; si bien, como cabía esperar, el menor rango de error fue para los estadiómetros.

La disponibilidad de aparatos de medición precisos y el empleo de técnicas correctas de medición no son suficientes para conseguir una buena reproductibilidad. Mediciones repetidas del mismo niño, con el mismo aparato y por el mismo observador, raramente son iguales y menos aún si el observador es diferente. Más del 90% de la variabilidad intraobservador parece ser achacable al niño. Éste, al contrario de lo que ocurre con un objeto rígido, tiene una medida que varía ligeramente de un momento a otro. La variabili-

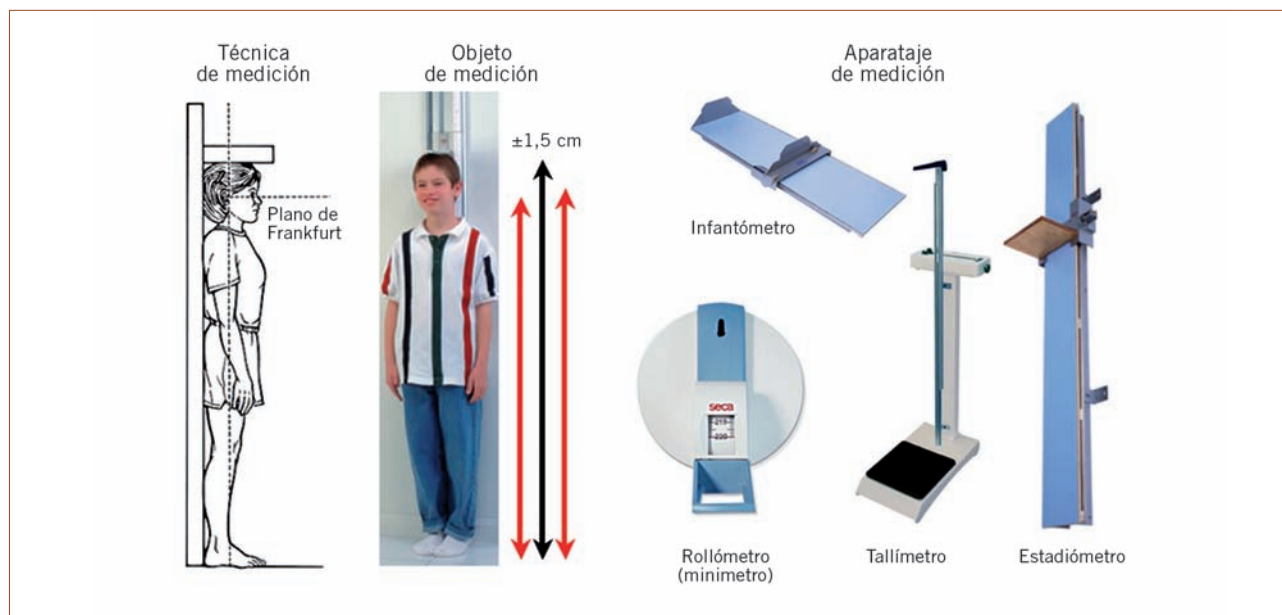


Figura 2. Fuentes de error en la medición de la talla/longitud y, en general, en cualquier parámetro antropométrico

dad interobservador depende de pequeñas variaciones de la puesta en práctica de las técnicas de medición (posición de la cabeza, mayor o menor tracción, grosor del cabello, etc.); así, entre observadores experimentados, midiendo al mismo niño, con segundos de diferencia y en el mismo aparato, pueden encontrarse diferencias de talla tan grandes como de 1,5 cm. Considerando todas estas fuentes de variación, un buen observador podría mantener su ETM para la talla por debajo de 2,5-3 mm. Esto quiere decir que, en el 95% de los casos, la medición que haga de un sujeto estará entre ± 5 -6 mm del valor real.

Cuando el parámetro antropométrico que medimos requiere de mediciones separadas en el tiempo, como es el caso del incremento de talla (VC), la imprecisión aumenta; ya que, se suman dos errores de medición. El ETM_{vc} (ETM de la medición de VC) $= \sqrt{2} \times ETM_{talla} = ETM_{talla} \times 1,41$. Un buen observador con un ETM para la talla de 2,5 mm tendría un ETM_{vc} de unos 3,5 mm/año; por lo que, en el 95% de los casos, la medición que haga de la VC de un sujeto estará entre ± 7 mm/año del valor real. Si la medición la realizan dos observadores diferentes, el error podría ser considerablemente mayor.

Parámetros auxológicos básicos

Talla/longitud

Los niños, desde el nacimiento hasta la edad de 2 años, deben medirse en decúbito supino (longitud) y, a partir de entonces, en bipedestación (talla). La diferencia media entre ambas mediciones en un niño de más de 20 meses es de unos 1-2 cm a favor de la talla en decúbito.

A la hora de evitar errores en la recogida de este dato, es más importante la técnica de medición correcta que el instrumento de medición; si bien, un buen equipo antropométrico (estadiómetro para talla en decúbito e infantómetro

tro/neonatómetro para la talla de niños y recién nacidos en decúbito) es importante para que la fiabilidad de la medición sea alta. Durante la medición (Fig. 2), el niño debe apoyar los talones, las nalgas, la espalda y el occipucio contra un soporte vertical (horizontal en niños < 2 años) y el plano definido por el margen superior del orificio del conducto auditivo externo y el borde óseo inferior de la órbita (plano de Frankfurt) debe estar paralelo al suelo (perpendicular al suelo en niños < 2 años). La talla/longitud suele expresarse en percentiles para la edad y sexo; no obstante, cuando este parámetro se sitúa fuera de los límites considerados normales, es preferible su conversión a desviaciones estándar (SDS), lo que nos aporta una idea más clara de cuánto se aleja dicho parámetro de la normalidad. En el caso de los recién nacidos, especialmente en el caso de los prematuros (edad gestacional < 37 semanas), para poder establecer si un recién nacido es pequeño, adecuado o grande, el cálculo de la longitud y el peso deben realizarse en relación con la edad gestacional y el sexo; para lo que se dispone de patrones de referencia específicos.

Un aspecto importante en la valoración del crecimiento de un niño es el análisis de la evolución de la talla a lo largo del tiempo, es decir, la construcción o reconstrucción, a partir de los datos aportados por los padres, de la gráfica de talla para la edad; ya que, además de que muchas patologías presentan un patrón de crecimiento más o menos característico, puede permitir establecer el momento de inicio de la alteración y su posible relación con algún factor etiopatogénico. La evolución de la curva de peso, a menudo olvidada, debería ser también recogida sistemáticamente. En los pacientes con hipocrecimiento de causa nutricional, la caída en la curva de peso suele preceder a la disminución de la velocidad de crecimiento, permaneciendo, en la mayoría de los casos, la relación peso/talla dentro de los límites normales.

	1 ENE	2 FEB	3 MAR	4 ABR	5 MAY	6 JUN	7 JUL	8 AGO	9 SEP	10 OCT	11 NOV	12 DIC
1	000	085	162	247	329	414	496	581	666	748	833	915
2	003	088	164	249	332	416	499	584	668	751	836	918
3	005	090	167	252	334	419	501	586	671	753	838	921
4	008	093	170	255	337	422	504	589	674	756	841	923
5	011	096	173	258	340	425	507	592	677	759	844	926
6	014	099	175	260	342	427	510	595	679	762	847	929
7	016	101	178	263	345	430	512	597	628	764	849	932
8	019	104	181	266	348	433	515	600	685	767	852	934
9	022	107	184	268	351	436	518	603	688	770	855	937
10	025	110	186	271	353	438	521	605	690	773	858	940
11	027	112	189	274	356	441	523	608	693	775	860	942
12	030	115	192	277	359	444	526	611	696	778	863	945
13	033	118	195	279	362	447	529	614	699	781	866	948
14	036	121	197	282	364	449	532	616	701	784	868	951
15	038	123	200	285	367	452	534	619	704	786	871	953
16	041	126	203	288	370	455	537	622	707	789	874	956
17	044	129	205	290	373	458	540	625	710	792	877	959
18	047	132	208	293	375	460	542	627	712	795	879	962
19	049	134	211	296	378	463	545	630	715	797	882	964
20	052	137	214	299	381	466	548	633	718	800	885	967
21	055	140	216	301	384	468	551	636	721	803	888	970
22	058	142	219	304	386	471	553	638	723	805	890	973
23	060	145	222	307	389	474	556	641	726	808	893	975
24	063	148	225	310	392	477	559	644	729	811	896	978
25	066	151	227	312	395	479	562	647	731	814	899	981
26	068	153	230	315	397	482	564	649	734	816	901	984
27	071	156	233	318	400	485	567	652	737	819	904	986
28	074	159	236	321	403	488	570	655	740	822	907	989
29	077		238	323	405	490	573	658	742	825	910	992
30	079		241	326	408	493	575	660	745	827	910	995
31	082		244		411		578	663		830		997

Un niño, nacido el 13 de mayo de 2005, el 15 de junio de 2009 mide 98 cm y el 1 de febrero de 2010 mide 101 cm. La fórmula para el cálculo de la velocidad de crecimiento (previa transformación de las fechas a cifras decimales, según la tabla) sería:

$$VC = (talla\ actual - talla\ previa) / (fecha\ actual - fecha\ previa) = (101-98) / (2010.085 - 2009.452) = 3\ cm/0,63\ años = 4,76\ cm/año$$

Figura 3. Tabla para el cálculo de los intervalos decimales y ejemplo de cómo calcular el intervalo decimal entre dos fechas y la velocidad de crecimiento

Velocidad de crecimiento (VC)

La VC es el incremento de talla por unidad de tiempo y es, probablemente, el parámetro antropométrico más difícil de interpretar. Se expresa en cm/año y se aplica a la edad intermedia entre las edades en que se realizó la observación; por ejemplo: si un niño creció 8 cm entre los 4 y 5 años, se aplicarían esos 8 cm en la gráfica de VC y en el cálculo de la SDS a los 4,5 años de edad. El tiempo transcurrido entre las dos mediciones debe ser calculado con exactitud utilizando el intervalo decimal (Fig. 3) y extrapolando el crecimiento obtenido a un año, mediante una simple regla de tres; por ej.: si un niño ha crecido 6,3 cm en un intervalo de 0,89 años, su VC sería igual a 6,3/0,89, es decir, 7,08 cm/año. El

intervalo ideal de observación es de un año (entre 0,88-1,12 años) y en ningún caso inferior a 6 meses; ya que, el error se incrementaría como resultado de las grandes fluctuaciones que, en periodos más cortos de tiempo, puede experimentar el ritmo de crecimiento. El ejemplo más conocido de ello serían las variaciones estacionales de la VC, responsables de que la mayoría de los niños tiendan a crecer más en primavera y verano que en otoño e invierno.

La interpretación de una velocidad de crecimiento aislada, como normal o patológica, puede ser, en ocasiones, un problema arduo, incluso cuando el intervalo de tiempo transcurrido y la fiabilidad de las mediciones son, teóricamente, idóneos. Ello se debe, además de al ETM_{vc} (± 7 mm, en el mejor de los

casos), a las variaciones normales en la VC que hacen difícil establecer, en un momento dado, el rango de normalidad; de hecho, no se utiliza, habitualmente, la norma general (VC potencialmente patológica si ≤ -2 SDS \approx percentil 3), sino que se considera como patológica una VC ≤ -1 SDS (\approx percentil 25) sólo si se mantiene así durante 2 e incluso 3 años seguidos; un concepto que deriva del análisis, según el cual, si un niño mantiene de manera constante una VC ≤ -1 SDS, su talla definitiva será baja. Las variaciones normales en la VC, además de las estacionales, ya comentadas, dependen de⁽¹⁾:

- **Naturaleza cíclica del crecimiento.** Se ha observado que, durante el periodo prepuberal se alternan, con intervalos de aproximadamente dos años, periodos de crecimiento rápido y de crecimiento más lento. Así, en la mayoría de los niños se producirían tres picos de crecimiento durante el periodo prepuberal (Fig. 4), uno alrededor de los 4-5 años (*preschool growth spurt*), otro, el más conocido, alrededor de los 6-7 años (*mid-childhood growth spurt*) y, un tercero, alrededor de los 8,5 años en las niñas y de los 9,5 años en los niños (*late-childhood growth spurt*). En los niños que maduran pronto, el *late-childhood growth spurt* puede fundirse con el estirón puberal y, en algunos de los niños que maduran tardíamente, puede observarse un cuarto pico de crecimiento prepuberal, alrededor de los 10-11 años (*prepubertal growth spurt*).
- **Potencial genético de crecimiento y tiempo madurativo.** Los niños con talla baja constitucional (TBF) o tiempo madurativo lento, durante el periodo prepuberal, tienden a crecer de manera constante por debajo de la media de VC para la población, lo contrario de lo que sucede en los niños con talla alta constitucional (principal causa de la diferencia de talla adulta entre ambos grupos) o tiempo madurativo rápido. Además, los niños con TBF o tiempo madurativo lento disminuyen su VC y los niños con talla alta constitucional o tiempo madurativo rápido la aumentan desde los 12-18 meses de vida, descendiendo o ascendiendo, según el caso, en los percentiles de talla hasta alcanzar lo que será su carril de crecimiento a lo largo del periodo prepuberal, alrededor de los 3-4 años de vida (**fenómeno de canalización**). La suma de una VC menor en los pacientes con TBF y/o tiempo madurativo lento durante el periodo prepuberal a los periodos cíclicos normales de crecimiento más lento es la responsable de que en estos sea frecuente observar VC inferiores a -1 SDS y, con cierta frecuencia, a -2 SDS, sin que ello suponga una situación patológica. Por último, los niños con tiempo madurativo lento también pueden experimentar otra deceleración marcada, pero normal, en su ritmo de crecimiento, en el periodo inmediatamente previo al inicio del estirón puberal, que les puede hacer descender nuevamente de percentil de talla, es lo que se conoce como “**depresión prepuberal de la VC**”.

Clásicamente, se ha considerado la VC como el parámetro auxológico aislado más relevante en la valoración de los trastornos del crecimiento; ya que, al menos teóricamente, sería más sensible que la talla y permitiría un diagnóstico más precoz de las alteraciones del crecimiento. Sin embargo, la veracidad de este concepto está siendo, cada vez, más cuestionada; ya que, su menor fiabilidad (ETM_{vc}) y las dificultades

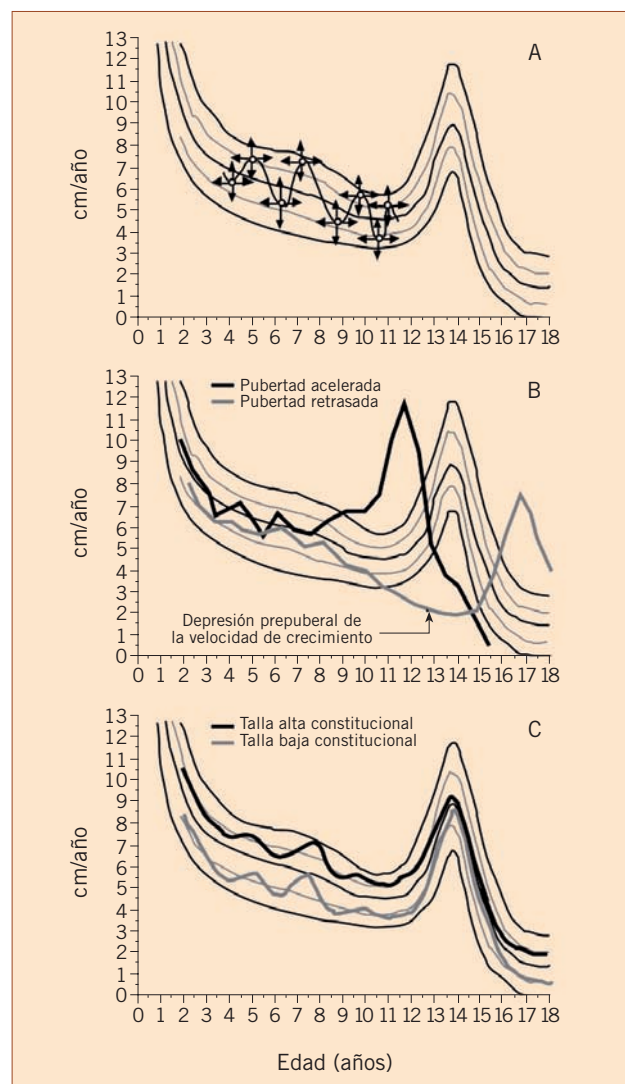


Figura 4. A) Variaciones cíclicas normales del ritmo de crecimiento (ver texto). B) Curvas de velocidad de crecimiento en varones con pubertad acelerada y pubertad retrasada. C) Curvas de velocidad de crecimiento en varones con talla alta y talla baja constitucional

que presenta su interpretación hacen que se requieran, al menos, 2-3 años de seguimiento para poder establecer con seguridad su anormalidad y, para entonces, la caída en los percentiles de talla suele ser evidente. Por otro lado, algunos pacientes con hipocrecimientos patológicos son capaces de mantener durante prolongados periodos de tiempo ritmos de crecimiento que pueden considerarse normales.

Perímetro cefálico o craneal (PC)

El PC es considerado uno de los parámetros de crecimiento más importantes durante los primeros años de vida; ya que, refleja de manera indirecta el volumen intracraneal y el crecimiento cerebral. En condiciones normales, su ritmo de crecimiento, máximo durante la vida fetal, disminuye rápidamente después del nacimiento; de forma que, la mayor parte de su crecimiento tiene lugar en los 4 años de vida postnatal y, especialmente, en el primer año.

El PC representa la máxima circunferencia de la cabeza^(1,3-5) que pasa, habitualmente, por la glabella (punto medio más saliente del frontal situado entre las cejas, aproximadamente sobre una línea tangente a los bordes superiores de las órbitas) y el opistocráneo (punto más alejado de la glabella en el punto medio sagital). Se mide con una cinta métrica inextensible, ajustándola lo más posible al cráneo para minimizar el error debido al cabello. Se consideran normales los valores de PC situados entre ± 2 SDS para la edad, sexo y etnia del sujeto. Errores en la medición pueden ser debidos a cabellos muy espesos o interposición de trenzas u orejas grandes, así como a anomalías o variaciones normales (un cráneo dolicocefalo presenta una mayor circunferencia que uno braquicefalo) o anormales en la morfología craneal, que, cuando son extremas, pueden hacer que el PC no refleje el volumen intracraneal.

Microcefalia y macrocefalia son los términos con los que, habitualmente, se describe una cabeza anormalmente pequeña o grande para la edad y son frecuentes en algunas osteocondrodismplasias, cuadros sindrómicos, retraso mental y alteraciones neurológicas; no obstante, microcefalia y macrocefalia no son, necesariamente, patológicas y tampoco son sinónimos de micro o megaencefalia, términos que describen un cerebro anormalmente pequeño o grande. De hecho, es importante considerar que existe un considerable componente genético en el tamaño de la cabeza (macro o microcefalia familiar) responsable de alrededor del 50% de estas alteraciones. Por eso, el PC de un niño debe ser comparado con la media del PC de los padres para poder establecer mejor el rango de normalidad o anomalía. Por último, otro factor a tener en cuenta en las alteraciones del PC es que debe tenerse en cuenta el tamaño general del niño; ya que, una micro o macrocefalia para la edad cronológica puede ser relativamente normocefálica si consideramos el tamaño del niño. Esta circunstancia puede ser analizada mediante la correlación del PC con la edad talla (edad en la que la talla actual del niño se encontraría en el percentil 50) y no con la edad cronológica.

Por último, un aspecto relevante en la valoración del PC son las peculiaridades del periodo neonatal y de los niños prematuros o pequeños para su edad gestacional (EG)⁽⁷⁾. La presentación y la vía de parto pueden determinar pequeñas modificaciones transitorias del perímetro craneal, así, por ejemplo, en un recién nacido con presentación de nalgas y marcado moldeamiento craneal; una vez resuelto este, el perímetro cefálico puede ser hasta 2 cm mayor que en su medición inicial. Los recién nacidos prematuros pueden experimentar una reducción del PC durante la primera semana de vida coincidiendo con una marcada pérdida de peso. En el seguimiento de los RN prematuros, la evaluación de cualquier parámetro de crecimiento exige ajustar la edad del niño para el grado de prematuridad [Edad corregida = edad cronológica - (40 semanas - EG al nacimiento)]. Existe un cierto desacuerdo en hasta cuándo se debe corregir la edad pero, en la práctica, el peso se suele corregir hasta los 24 meses, la longitud/talla hasta los 3,5 años y el PC hasta los 18 meses.

Antropometría nutricional

La antropometría nutricional tiene por objeto, a partir de la medición de diferentes parámetros corporales, determinar

la situación y las variaciones del estado nutricional, así como algunos aspectos de la composición corporal. Los parámetros antropométricos directos más importantes en la valoración del estado nutricional son, además de la talla y del perímetro craneal, ya comentados: el peso, el perímetro braquial y los pliegues cutáneos. Los hipocrecimientos debidos a estados crónicos de malnutrición subclínica son relativamente frecuentes en la infancia y la antropometría nutricional puede ser de ayuda para hacer el diagnóstico diferencial con hipocrecimientos constitucionales o por deficiencias hormonales, en los que los parámetros nutricionales se mantienen normales o, incluso, aumentados.

Peso

El peso se debe medir con el paciente desnudo o con la menor ropa posible en una báscula de precisión previamente equilibrada. El niño debe estar de pie sin tocar nada e inmóvil; ya que, ambas circunstancias pueden modificar la medida. En los recién nacidos y lactantes se utilizará una báscula que permita colocar al niño tumbado o sentado; si no se dispone de ella, puede utilizarse una báscula normal, pesando a un adulto solo y, posteriormente, con el niño en brazos^(1,3-5). El peso del niño será la diferencia entre ambos pesos. En los pacientes con amputaciones o alteraciones de los miembros, debería considerarse calcular el teórico peso del paciente en caso de no existir amputación, sumando al peso real un 5% más por miembro superior ausente o un 10% en el caso de que la ausencia corresponda a un miembro inferior⁽⁴⁾.

Relación peso/talla

El peso para la edad es, probablemente, el parámetro antropométrico nutricional más utilizado; sin embargo, como dato aislado tiene poca utilidad. Para aumentar su sensibilidad como indicador del estado nutricional debe relacionarse con la talla. Esta relación peso/talla permite diferenciar los cuadros de malnutrición aguda que afectan, preferentemente, al peso sin modificar la talla, de los hipocrecimientos nutricionales, en los que se alteran ambos parámetros, pudiendo, en ocasiones, permanecer normal su relación. La forma más sencilla de analizar esta relación es su comparación con **curvas percentiladas de relación peso/talla**; si bien, sólo pueden ser usadas durante el tiempo en que la distribución del peso para la talla es independiente de la edad, lo que ocurre, en condiciones normales, entre los dos años y el inicio de la pubertad. También, se utilizan diferentes índices que relacionan ambos parámetros; de ellos, el más empleado es el denominado **índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet** [peso (kg)/talla² (m)].

El IMC se correlaciona bien ($r \approx 0,8$) con los valores de masa grasa obtenidos mediante DXA (Dual-emission X-ray absorptiometry). Este índice experimenta marcadas variaciones con la edad; de forma característica, se incrementa durante el 1º año de vida, luego desciende hasta, aproximadamente, los 6 años, momento en que vuelve a aumentar (“rebote adiposo”), hasta estabilizarse en la edad adulta, donde sus valores se mantienen relativamente constantes. A partir de los 18 años, se pueden establecer puntos de corte para la definición de situaciones de malnutrición por exceso o defecto; así, se considera, habitual-

mente, como sobrepeso un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ y obesidad $> 30 \text{ kg/m}^2$. La OMS define, también, tres grados de delgadez: 1 (ligera), 2 (moderada) y 3 (severa), en función de que el IMC esté por debajo de 18,5, 17 y 16, respectivamente. En los niños, las marcadas variaciones del IMC con la edad, sexo y grado de desarrollo puberal hacen que estos criterios no sean utilizables y deban establecerse criterios por edad y sexo. Pese a que sus valores no presentan una distribución normal (la percentilación o aplicación del Z-score no sería matemáticamente correcta), percentiles y SDS para la edad y sexo son ampliamente utilizados para valorar el estado nutricional, así como el grado de sobrepeso o malnutrición (número de SDS que aleja al sujeto de la media); ya que, este grado de sobrepeso o malnutrición se ha relacionado con la aparición de distintas comorbilidades y es útil también en el seguimiento a corto y largo plazo del efecto de los diversos tratamientos. Las dificultades metodológicas y, especialmente, la epidemia de obesidad que asola los países occidentales, elevando en las gráficas de reciente construcción el nivel de los percentiles de IMC, ha condicionado que los puntos de corte (percentiles o SDS) utilizados para definir sobrepeso y obesidad o los distintos grados de delgadez o malnutrición en la infancia no estén claramente estandarizados [percentiles diferentes según los distintos países, distintas sociedades y organizaciones internacionales o la propuesta de Tim J. Cole⁽⁸⁾ de utilizar, como puntos de corte de las definiciones de sobrepeso y obesidad, los percentiles que adquieren los valores de 25 y 30, respectivamente, en la edad adulta]. En nuestro medio, la Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil⁽⁹⁾ postula, como criterios para definir el sobrepeso y la obesidad, los valores de los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC referido a los datos y curvas de Hernández y cols. del año 1988⁽¹⁰⁾.

Pliegues cutáneos

El peso y la talla, al igual que los índices de ellos derivados, no aportan ninguna información sobre la composición corporal, lo que impide determinar, por ejemplo, si el exceso de peso de un individuo es el resultado de un incremento del tejido graso (obesidad) o de tejido magro (constitución corporal atlética). Los pliegues cutáneos son parámetros antropométricos útiles para informar, aunque sea indirectamente, sobre la composición corporal; de hecho, la medida del espesor del pliegue cutáneo es uno de los mejores indicadores de la cantidad total de grasa subcutánea que es, aproximadamente, un 50% de la grasa corporal total. Se realiza con un calibre de espesor especial (Fig. 5), cuya característica fundamental es la de ejercer una presión constante de 10 g/mm^2 y cuya precisión es de 0,1-0,2 mm (*skinfold caliper*). El espesor del pliegue cutáneo puede medirse en diferentes zonas anatómicas (pliegue tricipital, subescapular, suprailíaco, bicipital, etc.), pero los pliegues más utilizados en la práctica clínica son: el tricipital y el subescapular izquierdos; ya que, permiten hacer una estimación de la distribución corporal de la grasa: generalizada (incremento de ambos pliegues) o de predominio troncular (incremento del pliegue subescapular).

La técnica de medición de los pliegues cutáneos es sencilla^(1,3-5), pero requiere mucho entrenamiento y cuidado



Figura 5. Dos modelos diferentes de medidor de pliegues cutáneos (*skinfold caliper*). Estos calibres tienen, como característica fundamental, la de ejercer una presión constante de 10 g/mm^2

para ser precisa y su reproductibilidad, incluso en condiciones idóneas, es escasa. El pliegue que se vaya a medir es pellizcado entre los dedos pulgar e índice de la mano izquierda del observador. El calibre se coloca, aproximadamente, 1 mm por debajo, perpendicular al pliegue. La mano derecha sostiene el calibre y la medida se lee cuando la aguja del medidor se estabiliza o, si no lo hace, a los 3 segundos de la aplicación:

- **El pliegue tricipital.** Se mide con el sujeto de pie y de espaldas al observador. Debe ser vertical, en el punto medio de la cara posterior del brazo izquierdo, mientras éste permanece extendido y relajado con la palma de la mano abierta y mirando a la cara lateral del muslo.
- **El pliegue subescapular.** Se mide, también, con el sujeto de pie y de espaldas al observador, con los hombros y brazos relajados e inmediatamente por debajo del ángulo inferior de la escápula izquierda. El pliegue puede ser vertical o ligeramente inclinado hacia abajo y hacia fuera, siguiendo la tendencia natural de la piel en esa zona.

A partir del peso y de los pliegues cutáneos, es posible estimar con bastante precisión y mediante simples fórmulas matemáticas la masa grasa e, indirectamente, la masa libre de grasa⁽¹¹⁾.

Perímetros

Los perímetros corporales pueden aportar información sobre el crecimiento y maduración de determinados órganos (perímetro craneal), pero también sobre la composición corporal (perímetros del brazo, pierna, torácico, abdominal, etc.). En este sentido, los que tienen posiblemente un mayor interés clínico son el perímetro braquial y el perímetro abdominal.

- **Perímetro braquial.** Se mide en lado izquierdo, con el brazo extendido y completamente relajado, con una cinta métrica inextensible, a una altura en el punto medio entre el acromion y el olécranon^(1,3-5). Estima, simultáneamente, el componente muscular y el graso, por lo que su disminución es un buen indicador de malnutrición calórico-proteica, pero tiene el inconveniente de estar mal normalizado. Por su sencillez y precisión, ha sido ampliamente utilizado como indicador nutricional en los países en vías de desarrollo. Un valor inferior al 75% de la media para la edad indicaría malnutrición grave, entre el 75 y el 80%, moderada, entre el 80 y el 85%, leve y, por encima del 85%, se consideraría normal.
- **Perímetro abdominal (PA).** En los adultos, se ha demostrado que la circunferencia de la cintura es un excelente

marcador de la cantidad de grasa abdominal, más sensible y específico que otros parámetros antropométricos que, como los pliegues cutáneos, son más difíciles de medir y de reproducir. Un PA en los adultos superior a los 102 cm en los hombres y a 88 cm en las mujeres, se considera como uno de los cinco parámetros del síndrome metabólico. Recientemente, se ha comenzado a estudiar el PA en los niños prepúberes y púberes de ambos sexos, habiéndose demostrado que, en ellos, la circunferencia de la cintura es también un buen indicador de la obesidad central, con utilidad clínica y epidemiológica como predictor de complicaciones metabólicas y de riesgo cardiovascular⁽¹³⁾ cuando sus valores se sitúan por encima del percentil 90. La medición del perímetro abdominal no está suficientemente estandarizada⁽¹⁴⁾, pero se ha sugerido que la medida, aproximadamente 4 cm por encima del ombligo, debería utilizarse hasta que la comparación de las distintas formas de medición con los resultados de la RM abdominal (mejor prueba disponible para la medición de la grasa visceral) establezca cuál es la metodología idónea.

Estándares de referencia

La talla de una población está influenciada por factores genéticos asociados a su origen étnico y por factores ambientales, entre los que los de mayor influencia son los factores socioeconómicos. De ahí que, lo ideal, no siempre posible, sería disponer de estándares desarrollados para la población y etnia del sujeto estudiado. En los últimos 150 años, en Europa y EE.UU., se ha observado un incremento progresivo en la talla de la población (1-1,5 cm/década) a expensas, fundamentalmente, de un mayor crecimiento de las piernas, así como una mayor precocidad en la edad de inicio puberal e incrementos en el IMC. Estos fenómenos, conocidos como “tendencia secular” del crecimiento y de la pubertad, obligan a que periódicamente deban actualizarse los estándares de referencia para estos parámetros.

En España, disponemos de varios estándares de referencia propios para los parámetros antropométricos más habituales: talla/longitud, VC, peso, perímetro cefálico, IMC, relación peso/talla, velocidad de incremento del peso, perímetro braquial, pliege tricípital, sobrescapular... (Hernández y cols., Carrascosa y cols. y Ferrández y cols., entre otros). En el año 2010, se han publicado los “Estudios Españoles de Crecimiento 2010” (EEC2010, disponibles libremente en la página web de la Asociación Española de Pediatría: <http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010>), resultantes de la fusión de los estudios transversales realizados en los últimos años en: Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Madrid, que ha permitido demostrar la ausencia de diferencias significativas entre las poblaciones de los diferentes estudios y obtener: a) valores de referencia de peso y longitud para recién nacidos de origen caucásico y gestación única (4.884 niños y 4.478 niñas) de 26 a 42 semanas de gestación; y b) un amplio estudio transversal desde el nacimiento a los 22 años (19.975 varones y 18.486 niñas) que refleja el crecimiento postnatal en sujetos sanos, caucásicos, de padres españoles. Además, se incorpora un estudio longitudinal desde el nacimiento a la talla adulta (259 varones y 281 mujeres), con datos recogidos entre 1980

al 2002, por el Centro Andrea Prader, de Zaragoza, que ha permitido, entre otros resultados, desarrollar gráficas de talla y velocidad de crecimiento en función del tiempo madurativo (maduradores tempranos, intermedios o tardíos).

En 2006, se ha publicado un estudio multicéntrico propiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a partir del llamado *Multicentre Growth Reference Study* (MGRS), realizado en 6 países, entre los 0 y 5 años, que plantea una orientación nueva en la forma de construir unas gráficas de crecimiento de referencia: gráficas que reflejen no “cómo crecen”, sino “cómo deberían crecer los niños” (disponibles libremente en la red en la página de la OMS: http://www.who.int/nutrition/media_page/en/). Su peculiaridad reside en: el empleo de la lactancia materna como norma, la ausencia de tabaco, la existencia de un ambiente socioeconómico favorable y la independencia del país o la étnica. El estudio viene a demostrar que: “las diferencias en el crecimiento infantil hasta los cinco años dependen más de la nutrición, las prácticas de alimentación, el medio ambiente y la atención sanitaria que de los factores genéticos o étnicos y, por tanto, podrían utilizarse para estudiar a los niños de cualquier lugar, independientemente de la etnia, la situación socioeconómica y el tipo de alimentación.

Como factores limitantes al uso generalizado de estas gráficas estaría el que no existe un consenso sobre la conveniencia o no de eliminar de los datos de referencia los de aquellos niños en circunstancias vitales no tan ideales y que, además, esta aproximación, probablemente, minusvalora las diferencias genéticas entre los distintos grupos étnicos, así como determinados aspectos ambientales que, como la nutrición, fuera del periodo de lactancia materna y pese a cumplir determinados estándares comunes, pueden ser muy diferentes entre sociedades culturalmente distantes.

Las principales diferencias entre las gráficas de la OMS y el EEC2010 se observan en el peso e índice de masa corporal, que son más altos en el estudio español que en las gráficas de la OMS. Ello obedece, además de a la metodología de construcción de las gráficas, a dos fenómenos ya conocidos: la menor ganancia ponderal en los lactados al pecho y la tendencia secular al incremento del IMC en los países desarrollados. Estas gráficas serían, en mi opinión, las idóneas para su aplicación en lactantes alimentados exclusiva o preferencialmente con leche materna y durante los primeros 6-18 meses de vida (especialmente, en lo que se refiere a la ganancia ponderal). Idoneidad que se iría perdiendo progresivamente, en la medida en que la lactancia materna, como elemento común, se va perdiendo y, a partir de los 6-12 meses, el componente genético se pone cada vez más de manifiesto y desaparece la homogeneidad ambiental y nutricional; no obstante, la comparación de los valores con los de nuestras gráficas indican que podrían utilizarse sin mayores problemas hasta los 5 años.

Un problema que se plantea, cada vez con mayor frecuencia, es qué valores de referencia utilizar en el caso de niños inmigrantes o adoptados de países en desarrollo. En un reciente consenso internacional, se ha recomendado utilizar en estos niños las gráficas del país de origen, y para los hijos de estos, las gráficas del país de adopción⁽¹⁴⁾. Otra posibilidad, aunque sólo disponible para la evaluación de niños menores de 5 años, es utilizar las gráficas de crecimiento de la OMS.

Tabla I. Referencias estándares de crecimiento para patologías específicas

• Talla baja idiopática	Rekers-Mombarg LTM, et al. Arch Dis Child. 1996; 75: 175
• Acondroplasia	Horton WA, et al. J Pediatr. 1978; 93: 435
• Hipocondroplasia	Appan S, et al. Acta Paediatr Scand. 1990; 79: 796
• Pseudoacondroplasia	Horton WA, et al. Am J Dis Child. 1982; 136: 316
• Displasia diastrófica	Horton WA, et al. Am J Dis Child. 1982; 136: 316
• Displasia espondiloepifisaria congénita	Mäkitie O, et al. J Pediatr. 1997; 130: 641
• Hipoplasia cartilago-pelo	Horton WA, et al. Am J Dis Child. 1982; 136: 316
• Síndrome de Brachmann-de Lange	Mäkitie O, et al. Pediatr Res. 1992; 31: 176
• Síndrome de Turner	Kline AD, et al. Am J Med Gen. 1993; 47: 1042
	Lyon AJ, et al. Arch Dis Child. 1985; 60: 932
	Ranke MB, et al. Eur J Pediatr. 1983; 141: 81
	Bernasconi S, et al. Acta Paediatr. 1994; 83: 292
	Ikeda Y, et al. Am J Med Gen. 1982; 12: 271
• Síndrome de Down	Cronk C, et al. Pediatrics. 1988; 81: 102
• Síndrome X frágil	Butler MG, et al. Pediatrics. 1992; 89: 1059
• Síndrome de Laron	Laron Z, et al. Arch Dis Child. 1993; 68: 768
• Síndrome de Noonan	Ranke NB, et al. Eur J Pediatr. 1988; 148: 220
	Witt DR, et al. Clin Gen. 1986; 30: 150
• Síndrome de Prader-Willi	Butler MG, et al. Pediatrics. 1991; 88: 853
• Síndrome de Rett	Schultz RJ, et al. Am J Dis Child. 1993; 147: 633
• Síndrome de Williams	Pankau R, et al. Eur J Pediatr. 1992; 151: 751
	Partsch CJ, et al. J Pediatr. 1999; 134: 82

Por último, disponemos de estándares de normalidad para un número limitado de patologías concretas (Turner, Down, acondroplasia...) que, además, en muchos casos, no son de la calidad suficiente como para poder ser utilizados como datos de referencia; no obstante, en los casos en que estén disponibles (Tabla I), su utilidad es evidente, ya que aportan una información más veraz de las expectativas y del patrón de crecimiento de estos pacientes que los patrones de referencia generales y ayudan a diagnosticar patologías asociadas que impliquen desviaciones del patrón de crecimiento específico de la enfermedad⁽¹⁾.

Bibliografía

- Pozo J, Argente J. Crecimiento: valoración auxológica. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia (2ª edición). Madrid: Doyma; 2000. p. 177-201.
- Tanner JM. A brief history of the study of human growth. En: Ulijaszek SJ, Johnston FE, Preece MA, eds. The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p. 3-12.
- Cameron N. The methods of auxological anthropometry. En: Falkner F, Tanner JM, eds. Human growth: a comprehensive treatise. 2ª edición. Vol. 3 (Methodology. Ecological, Genetic, and Nutritional Effects on Growth). New York and London: Plenum Press; 1986. p. 3-46.
- Lapunzina P, Aiello H. Manual de antropometría normal y patológica: fetal, neonatal, niños y adultos. Barcelona: Masson; 2002.
- Hall JG, Allanson JE, Gripp KW, Slavotinek AM. Handbook of physical Measurements. 2ª edición. Nueva York: Oxford University Press; 2007.
- Voss LD, Wilkin TJ, Bailey BJR, Betts PR. The reliability of height and height velocity in the assessment of growth (the Wessex Growth Study). Arch Dis Child. 1991; 66: 833-7.
- García-Alix A, Sáenz-de Pipaón M, Martínez M, Salas-Hernández S, Quero J. Utilidad del perímetro cefálico en el recién nacido para anticipar problemas en el neurodesarrollo. Rev Neurol. 2004; 39: 548-54.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ. 2000; 320(7244): 1240-3.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/25. Disponible libremente en la red (consultado el 1/07/2011): http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_452_obes_infantojuv_AATRM_compl.pdf
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbeagozo. Madrid: Editorial Garsi; 1988.
- Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurements. Arch Dis Child. 1971; 46: 182-4.
- Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Pozo J, Argente J. Clinical evaluation of the nutritional status. Present day aspects. En: Ghraf R, Aggett P, Lifschitz C, Walker-Smith J, Morán J, eds. Infant Nutrition in Special Situations. Madrid: Ergon; 1995. p. 175-83.
- Bassali R, Waller JL, Gower B, Allison J, Davis CL. Utility of waist circumference percentile for risk evaluation in obese children. Int J Pediatr Obes. 2010; 5: 97-101.
- Rudolf MC, Walker J, Cole TJ. What is the best way to measure waist circumference? Int J Pediatr Obes. 2007; 2: 58-61.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 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.



La motivación

J.A. Marina

Catedrático de Filosofía. Director de la Universidad de Padres (UP)



Pediatr Integral 2011; XV(6): 599-602

“Motivación” es un “constructo conceptual” que explica el inicio, la dirección y el mantenimiento de la acción (Reeve, 1994). Prefiero hablar de “fuerza de motivación” para subrayar su esencial dinamismo. Es un tema que por distintas razones interesa a todo el mundo, psicólogos, políticos, sacerdotes, empresarios, publicistas. Es el que más preocupa a los educadores (Dubet, 2002). Y por supuesto importa también a los médicos, que tienen con frecuencia que convencer a sus pacientes para que sigan conductas de prevención o los tratamientos adecuados (Mayor y Tortosa, 1995). Ahora, la motivación está de moda, por lo que resulta extraño que a finales de los 80 los editores de la serie *Nebraska Symposium on Motivation*, que es la biblia de la motivación, llegaran a pensar en prescindir de ese concepto, por la dificultad que entraña su definición. Pero en la edición de 1990 indicaron que volvían a aceptarlo en el circuito científico (Dienstbier, 1990). Una de las razones del descrédito en que cayó ese concepto fue la predominancia que tenía en ese momento la psicología conductista, que explicaba la conducta por la influencia de reforzadores (premios y castigos), y no necesitaba un “constructo íntimo” para explicar el comportamiento. La aparición de la “psicología cognitiva”, que tenía en cuenta la participación de los conocimientos y creencias en la conducta, y posteriormente el triunfo de la “inteligencia emocional” forzaron a ampliar el marco conductista. Es ese modelo complejo el que utilizo en los programas educativos de la Universidad de Padres (Marina, 2011).

La “fuerza de motivación” proporciona la energía y la dirección al comportamiento. Se compone de tres factores: deseos, incentivos y elementos facilitadores. Los deseos son un componente subjetivo: la conciencia de una necesidad o

la anticipación de un premio. El hambre, la sed, el impulso sexual, son deseos fisiológicos, que impulsan a la acción. El incentivo es el premio que se espera alcanzar, el objetivo, y también el estímulo que activa el deseo. Puedo beber porque tengo sed, o porque me han ofrecido una atractiva cerveza. Los estímulos sexuales pueden despertar el deseo o, al revés, el deseo buscar objetos sexuales. Los elementos facilitadores son aquellos que favorecen o simplifican la realización de una acción: el hábito, los costes de la acción, la dificultad, la esperanza de conseguir el objetivo, etc. (Marina, 1997). Así pues, la ecuación fundamental de la motivación es:

Fuerza motivadora = deseos + incentivos + facilitadores

Conviene mantenerla en la memoria, porque cuando queremos motivar a alguien o a nosotros mismos a realizar una acción, tendremos que intervenir sobre alguno de estos tres factores. Por ejemplo, puedo despertar el deseo de hacer algo variando el entorno. Si pongo unos aperitivos salados, estimularé el deseo de beber. Si suministro un diurético aumentaré el deseo de orinar. Puedo aumentar la fuerza de motivación haciendo más atractivo el incentivo. Es lo que intenta la publicidad. Y también haciendo más fácil la consecución del objetivo, por ejemplo mediante el entrenamiento.

Salvo en los casos de depresión o apatía, que son o rozan lo patológico, siempre estamos motivados para algo, aunque sea para estar tumbado en un sillón sin hacer nada. Tenemos que actuar, queramos o no queramos. Al educar, lo que tratamos es que un niño cambie sus motivaciones por las que a los adultos nos parecen deseables. Al niño le gusta jugar, no estudiar. Quiere correr, no estar sentado en el aula. Le horro-

Consultorio abierto

Envíe su consulta a: J.A. Marina. E-mail: jamarina@telefonica.net

riza tener que abandonar lo que está haciendo para ordenar su habitación. En una palabra: son iguales que nosotros, los adultos, que muchas veces olvidamos nuestras dificultades y nuestras limitaciones cuando juzgamos la conducta de un niño. En resumen, el problema práctico de la motivación es conseguir que alguien acepte como propios los motivos y las acciones resultantes que nos parecen más convenientes para él (o para nosotros). Es, pues, una **transformación de motivos**. No podemos inventar deseos nuevos, sino sólo introducir nuevos objetivos en las necesidades y expectativas fundamentales que el sujeto ya tiene. Se trata, pues, de una doble acción: 1) activar el sistema básico de deseos, lo que es importante en niños o adultos desanimados, pasivos, o deprimidos; y 2) en caso necesario, transferir la fuerza motivacional de un objetivo a otro. ¿Cómo podemos hacerlo?

Para poder sobrevivir en un mundo que desconocen, los niños nacen con un triple sistema de orientación: sistemas neuronales de premio y castigo, deseos básicos y emociones. Los sistemas de recompensa y castigo están muy bien estudiados, y se basan en la percepción del dolor y del placer (Rolls, 2005). Respecto a los deseos básicos, podemos agruparlos en tres grandes necesidades: **bienestar** (ausencia de dolor, placer, seguridad, satisfacción de necesidades fisiológicas, etc.), **vinculación afectiva** (necesidad de apego, sociabilidad, reconocimiento, amor, etc.) y **ampliación de posibilidades** (poder, sentimiento de progreso, autonomía, eficacia, etc.). Estos últimos deseos son una exclusiva humana y debemos tenerlos muy en cuenta en la educación (Pink, 2010). Por último, las **emociones** despiertan motivaciones nuevas: el miedo, la huida; la furia, el ataque; la ternura, la caricia, etc. (Marina, 2007). Siempre que queremos que alguien —o nosotros mismos— esté dispuesto a realizar una acción —por ejemplo, seguir una dieta de adelgazamiento o hacer ejercicio o dejar de fumar— tenemos que enlazar ese proyecto con alguno de nuestros deseos básicos, utilizar el sistema de recompensas y sanciones, o movilizar alguna emoción que nos conmueva. Así pues, ya podemos contestar a la pregunta que nos hacíamos al terminar el párrafo anterior. Para aumentar la fuerza de motivación hemos de actuar sobre los deseos, incentivos y facilitadores de la acción, y para introducir un nuevo objetivo debemos enlazar con las motivaciones ya presentes en el sujeto. Esta idea **constructivista** de la motivación ha estado olvidada, cosa que me resulta incomprensible cuando las teorías de aprendizaje conceptual insisten en el hecho de que sólo aprendemos un concepto nuevo a partir de los que ya poseemos.

La pedagogía de la motivación debe enseñarnos a alcanzar en cada caso concreto esos objetivos (activar y transferir). Las herramientas que tenemos para hacerlo ya se las expliqué en una entrega anterior. Son las incluidas en el “Kit de herramientas pedagógicas básicas”: el premio, la sanción, el ejemplo, el cambio de creencias y sentimientos, el razonamiento, la selección de información que el niño recibe y la repetición. Cada uno de esos instrumentos educativos debe aplicarse de manera diferente en cada caso y por regla general es preciso utilizar más de uno. Toda motivación está sobredeterminada.

Durante la infancia, hasta los diez años, resultan muy eficaces los sistemas de reforzamiento conductual; es decir,

los que se basan en las consecuencias de los actos, en el premio y el castigo. Ellos determinan la probabilidad de que se repita o no la acción. Siguen la vieja ley de Thorndike: todos tendemos a repetir las conductas que resultan premiadas y a evitar las que resultan castigadas. Este es el modelo conductista clásico (Skinner, 1970). Para aplicarle, hay que determinar bien qué conducta se quiere inducir o cambiar, y establecer el sistema de reforzadores positivos o negativos, teniendo en cuenta que el premio es más eficaz para promover acciones, y que las sanciones sólo inhiben y pueden, además, producir fenómenos de rechazo. Sin embargo, es imposible no introducir ningún tipo de sanción. La competencia educativa —la que debemos desarrollar todos los que tenemos funciones educativas— consiste en saber cómo usar los premios y sanciones en cada momento, qué recompensas y qué castigos. Por ejemplo, los premios no tienen por qué ser materiales. El niño siente como premio el elogio, la atención y el tiempo que le dedican los padres, su sentimiento de progreso, el disfrute que le puede producir la propia actividad, sobre todo si la comparte con otra persona. En estas edades puede resultar muy útil elaborar un “programa de recompensas”, por ejemplo mediante puntos o fichas, explicándose al niño, a partir de los tres años, porque eso le proporciona un incentivo externo —el premio—, pero también un incentivo interno: se siente eficaz, puede controlar su conducta y es consciente de que progresa, que es una experiencia fundamental para él. No olviden que todos los niños del mundo a esa edad dicen una frase maravillosa y reveladora: “Mamá, mira lo que hago” (Shiller, 2003).

¿Cómo hay que premiar?

1. Inmediatamente después de la acción, explicando al niño con claridad la conducta que deseamos de él.
2. Manteniendo una coherencia para que no reforcemos actos contradictorios (por ejemplo, reímos un día el comportamiento que queremos evitar otro, o lo que la mamá prohíbe el papá admite)
3. Perseverancia, porque se trata de ir formando un hábito.
4. Elegir aquellos premios que se basen en los deseos educativamente más interesantes (la vinculación social y el afán de progresar).

¿Cuándo debemos castigar? Ya he dicho que para hacer más probable una conducta es mejor utilizar el premio, pero la sanción es aconsejable en algunas situaciones particulares como las siguientes:

1. Cuando el problema de conducta que queremos sucede tan a menudo que apenas existe una buena conducta alternativa para recompensar. Por ejemplo, “Antonio siempre se está peleando con los demás y sólo sabe jugar a pelearse”.
2. Cuando la conducta del niño pone en peligro la seguridad del propio niño o de los demás. Por ejemplo: “Andrés se empeña en meter los dedos en los enchufes” o “Ana quiere coger a toda costa la sartén que está llena de aceite hirviendo”.
3. Cuando las recompensas que acompañan a la conducta problema del niño son más fuertes que las que se emplean para hacer que esta conducta sea sustituida por otra conducta más adecuada. Por ejemplo: “Elena le quita los

dulces a su hermano pequeño” (Carrolles y Pérez-Pareja, 2003).

Hay algunas recomendaciones prácticas: el castigo para ser eficaz tiene que aplicarse inmediatamente, siempre que utilicemos el castigo debemos dar al niño la oportunidad de realizar la conducta correcta, no se debe recompensar nunca la conducta que se castiga, nunca se debe castigar a un niño privándole o reduciéndole sus beneficios y recompensas que haya podido adquirir anteriormente por su buena conducta. Y hay que ser perseverantes.

Las técnicas conductistas tienen sus limitaciones. La primera de ellas es que, al actuar mediante las consecuencias, hay que esperar que al niño se le ocurra algún acto que vaya en la dirección querida, lo cual puede no ocurrir. Afortunadamente, viene en nuestra ayuda la capacidad de imitación que tiene el niño, que permite a los educadores utilizar al ejemplo, los modelos, las instrucciones. Nacen con unas predisposiciones claras para aprender ciertas cosas, por ejemplo el lenguaje. No esperan a que un ruido sea premiado, sino que hacen ruidos e imitan espontáneamente. La capacidad que tiene el niño de copiar comportamientos es una colosal herramienta educativa (buena o mala). Los niños copian a sus padres, pero también a los programas de televisión, a sus amigos, por lo que es importante seleccionar las experiencias que va a tener —mientras se pueda (Bandura, 1977). La pedagogía americana da mucha importancia a este tema y, por ejemplo, en las escuelas se insiste mucho en proporcionar ejemplos de conducta adecuados, por ejemplo, celebrar a los personajes relevantes para la sociedad, o recomendar que cada clase elija sus héroes. Es un modo de llamar la atención sobre la excelencia, recuperando la tradición secular de las “vidas ejemplares”.

La segunda limitación del conductismo es que no tenía en cuenta lo que sucedía en la intimidad del sujeto. Pero los niños nacen con sus propensiones temperamentales, y en su comportamiento influyen su modo de interpretar la experiencia, sus creencias y estilos afectivos. Las motivaciones de una persona son el resultado de un laborioso trabajo inconsciente. La psicología cognitiva descubrió que intervienen un conjunto de creencias y un estilo emocional. Es fácil comprobar que las creencias influyen en las motivaciones. En la mayoría de las culturas africanas, la mujer desearía estar gorda, porque eso es síntoma de salud y de riqueza. Las occidentales “creen” en otro modelo de belleza que las obliga a continuos sacrificios. Hasta hace muy poco tiempo, las mujeres deseaban estar pálidas, porque sólo estaban morenas las campesinas. Las creencias (modelos, prototipos, guiones) han cambiado y con ellas los deseos y motivaciones. Cuidar, por lo tanto, las creencias que el niño va aceptando es un modo de educar su motivación (Ellis, 2003).

El estilo afectivo del niño influye también. Necesitamos comprender sus emociones para descubrir sus conductas. Por ejemplo, un niño puede no estudiar para proteger su propia imagen. Si tiene miedo a fracasar, prefiere fracasar por propia voluntad (no estudiando) que arriesgarse a hacerlo por incapacidad (no soy inteligente) (Monteil, 2002). Hay tres estilos afectivos que interfieren mucho en los estudios: la ansiedad, la autodevaluación y la intolerancia a las frustraciones. Afortunadamente, disponemos de buenos métodos

para poder ayudar al niño en estas situaciones que bloquean su motivación escolar (Pleux, 2008).

Los educadores necesitamos ser capaces de despertar emociones en el niño, ayudarles a descubrir las cosas valiosas, contagiarles nuestros entusiasmos. En la UP animamos a los padres a que hablen a sus hijos de las cosas de sus aficiones, de las lecturas que les están apasionando, de sus sueños, que les ayude a vivir en un mundo interesante. Todos los docentes sabemos hasta qué punto es importante que los alumnos perciban nuestra pasión por lo que enseñamos. No hace mucho tiempo asistí a una reunión de antiguos compañeros de colegio, que no nos veíamos desde hacía más de 30 años. Entre ellos, había un número estadísticamente altísimo de personas que habían estudiado carreras que tenían que ver con las matemáticas. Al hablar sobre ello llegamos a la conclusión de que se debía a la influencia de nuestro profesor de matemáticas, que hablaba con pasión del frío lenguaje de los números.

Volviendo a la “fuerza de motivación”, la Nueva Ciencia Educativa que estamos intentando construir tiene que integrar los conocimientos que las neurociencias nos proporcionan. La motivación es el resultado de un gran trabajo de síntesis de nuestro cerebro, cuyos ingredientes he esbozado. Ese trabajo es inconsciente, por lo que la educación se revela, en una primera aproximación, como educación del inconsciente, en un sentido que nada tiene que ver con Freud (Hassin, Uleman, Bargh, 2005).

Las teorías aceptadas de la motivación tienen un grave defecto que hemos intentado resolver en los programas de la UNIVERSIDAD DE PADRES. Durante mucho tiempo, se ha considerado que si no se estaba “motivado”, es decir, si no se tenían ganas de hacer algo, no podía hacerse. Lo importante era disfrutar con la tarea, dejarse llevar por el flujo de la acción, por las motivaciones intrínsecas. Sin duda, esto es el ideal. Pero todos sabemos que hay muchas actividades que tenemos que hacer aunque no tengamos ganas de hacerlas, porque son nuestro deber. La motivación por el deber se ha olvidado en nuestras escuelas, por un optimismo absurdo que buscaba una satisfacción permanente. Eso olvidaba otro tipo de motivación, de excepcional importancia en la motivación tal como se estudia piensa que hay que hacer las cosas “con ganas”, disfrutando con ella y eso no se corresponde con la realidad. Hay cosas que tenemos que hacer sin ganas, por ejemplo, porque es nuestro deber. Creemos que el haber descuidado este tipo de motivación ha provocado muchos desastres educativos porque estaba promoviendo una visión hedonista de la realidad, que hacía al alumno incapaz de soportar el esfuerzo o de aplazar la recompensa (González Torres, 1997). Para evitarlo, recomendamos a los padres que introduzcan muy pronto la palabra “deber” en el vocabulario de los niños —nunca después de los cinco años—, explicándole que todos tenemos nuestros deberes, y que muchas veces no nos gusta hacerlo. A esa edad, el niño ya sabe ponerse en el lugar de los demás y comprende estas explicaciones.

Hasta este momento hemos hablado de la **motivación inicial**, es decir, de la que impulsa a realizar una acción. Pero igualmente importante es estudiar la **motivación para man-**

tenerla, la perseverancia. Todos sabemos que es relativamente fácil comenzar una dieta de adelgazamiento, e igualmente todos sabemos lo difícil que es continuarla. Trataremos este asunto en una próxima entrega.

Bibliografía

1. Bandura A. Social learning Theory. Englewood Cliffs: Prentice Hall; 1977.
2. Carroble JA. Escuela de padres. Madrid: Pirámide; 2003.
3. Dienstbier R. Nebraska Symposium on Motivation. University of Nebraska Press, Lincoln; 1990.
4. Dubet F. Le déclin de l'institution. París: Seuil; 2002.
5. Ellis A. Razón y emoción en psicoterapia. Bilbao: Desclée de Brouwer; 2003.
6. González Torres MC. La motivación académica. Pamplona: EUNSA; 1997.
7. Hassin RR, Uleman JS, Bargh JA. The New Unconscious. Nueva York: Oxford University Press; 2005.
8. Marina JA. El misterio de la voluntad perdida. Barcelona: Anagrama; 1997.
9. Marina JA. Aprender a vivir. Barcelona: Ariel; 2004.
10. Marina JA. Las arquitecturas del deseo. Barcelona: Anagrama; 2007.
11. Marina JA. Los secretos de la motivación. Barcelona: Ariel; 2011.
12. Mayor L, Tortosa F. Ámbitos de aplicación de la psicología motivacional. Bilbao: Desclée de Brouwer; 1995.
13. Monteil & Huguet. Réussir à l'école, une question de contexte. PUG; 2002.
14. Pink DH. La sorprendente verdad sobre qué nos motiva. Barcelona: Gestión 2000; 2010.
15. Pleux D. Peut mieux faire. París: Odile Jacob; 2008.
16. Rolls ET. Emotion explained. Nueva York: Oxford University Press; 2005.
17. Shiller VM. Reward for kids. Washington: American Psychological Association; 2003.
18. Skinner BF. Ciencia y conducta humana. Barcelona: Fontanella; 1970.
19. Reeve J. Motivación y emoción. Madrid: McGraw Hill; 1994.



El Rincón del Residente

El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos clínicos, imágenes y revisión bibliográfica. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

J. Rodríguez Contreras, J. Pérez Sanz,
D. Gómez Andrés (coordinadores)

Residentes de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid



Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico

A. Zarauza Santoveña, B. Fernández Caamaño,
Y. Mozo del Castillo

Residentes de Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Pediatr Integral 2011; XV(6): 603-608

Neonato de 5 días de vida con distrés respiratorio que presenta la siguiente radiografía (Fig. 1).

¿Cuál es el diagnóstico?

- a. Neumonía.
- b. Tórax hipoplásico.
- c. Enterocolitis necrotizante.
- d. Neumotórax.
- e. Neumopericardio.



Figura 1

Respuesta correcta

e. Neumopericardio.

Discusión

La clínica es en principio compatible con todas las respuestas, incluso con una enterocolitis necrotizante; si bien, no es su presentación habitual.

No existen infiltrados marcados o condensación neumónica evidente que permita diagnosticar una neumonía por la imagen. La morfología del tórax no corresponde a un tórax hipoplásico. El patrón radiológico del abdomen no corresponde a una enterocolitis necrotizante, cuyos signos típicos son la neumatosis y la “miga de pan”. En cuanto al neumotórax, en la imagen no se visualiza aire libre en la cavidad pleural.

La respuesta correcta es neumopericardio, en la imagen se observa aire libre en la cavidad pericárdica.

El neumopericardio es una patología relativamente frecuente en neonatos, especialmente en pretérminos (hasta un 2% de pretérminos con enfermedad de membrana hialina lo desarrollan), generalmente como complicación de la ventilación mecánica, a causa de la cual se produce ruptura alveolar y el aire diseca a lo largo de las vainas perivasculares y peribronquiales y penetra en el espacio pericárdico por un punto débil situado en la reflexión pericárdica en torno a los orificios de las venas pulmonares. Generalmente se asocian neumotórax y neumomediastino. También, existen casos de neumopericardio espontáneo, mucho más escasos, en los cuales se desconoce el mecanismo de producción.

La forma de presentación es variable (desde asintomático o dificultad respiratoria hasta taponamiento cardíaco), un hallazgo constante son los tonos cardíacos apagados a la auscultación.

Constituye la causa de taponamiento cardíaco más frecuente en neonatos y debe ser parte del diagnóstico diferencial en cualquier niño que sufra paro cardíaco repentino e inexplicado. Cuando hay taponamiento cardíaco se produce teóricamente pulso paradójico, pero resulta sumamente difícil apreciarlo en niños pequeños; sin embargo, sí puede detectarse

como equivalente un descenso de la presión arterial en pacientes sometidos a monitorización invasiva de este parámetro.

El diagnóstico es radiológico, mostrando la radiografía de tórax un halo oscuro en torno al corazón que no sobrepasa el borde superior del pericardio (nivel de los grandes vasos), lo que permite su diferenciación del neumomediastino, en el que se detecta aire en posición anterior con hiperlucencia detrás del esternón. La ecocardiografía está limitada por la interposición de aire, que origina una banda densa de ecos que imposibilita la recogida de la imagen cardíaca en cualquier proyección (este hallazgo debe alertar por sí mismo sobre la posibilidad de neumopericardio).

El tratamiento de este proceso depende del grado de afectación clínica que produzca. Así, en los casos con taponamiento debe realizarse inmediatamente punción y aspiración del aire y colocación de un drenaje pericárdico para evitar la reacumulación. En otros casos, no se producen complicaciones y el aire se reabsorbe espontáneamente, siendo suficiente la observación clínica estrecha.

En nuestro caso, se trata de un recién nacido pretérmino (35 semanas) con distrés respiratorio precoz y sospecha de sepsis neonatal precoz que precisa intubación y ventilación mecánica desde las 12 horas de vida. A los 5 días, presenta deterioro hemodinámico brusco, con hipotensión arterial, por lo que se practica la radiografía. Ante el hallazgo radiológico, se realiza pericardiocentesis evacuadora que resulta exitosa, sin recidiva posterior.

Bibliografía

1. Castro-García FJ, Guía-Torrent JM, et al. Neumopericardio espontáneo en un neonato sin otras anomalías. *An Esp Pediatr.* 1997; 46: 413-4.
2. Carey B. Neonatal air leaks: pneumothorax, pneumomediastinum, pulmonary interstitial emphysema, pneumopericardium. *Neonatal Netw.* 1999; 18(8): 81-4.
3. Mansfield PB, Graham CB, Beckwith JB, Hall DG, Sauvage LR. Pneumopericardium and pneumomediastinum in infants and children. *J Pediatr Surg.* 1973; 8: 691-9.
4. Berg RA. Pulsus paradoxus in the diagnosis and management of pneumopericardium in an infant. *Crit Care Med.* 1990; 18: 340-1.

A Hombros de Gigantes

Las revisiones de pediatría que te pueden interesar publicadas en las revistas internacionales más importantes.

D. Gómez Andrés

MIR. Hospital Universitario La Paz.
Trastornos del Desarrollo y Maduración Neurológica. IdiPaz-UAM



Pediatría general

★★★★★**Febrile urinary tract infections in children. N Engl J Med. 2011; 365(3): 239-50**

Magnífica revisión sobre la infección bacteriana grave más frecuente en la infancia. Tras un repaso histórico, se discute sobre diversos puntos candentes: ¿se asocian las infecciones del tracto urinario con enfermedad renal crónica o hipertensión en la vida adulta? ¿Cuál es el papel de la respuesta inmunológica del hospedador en la aparición de lesiones? ¿Cuál es la pauta antibiótica a utilizar en el tratamiento? ¿Sirve la profilaxis antibiótica en algún subgrupo de pacientes para prevenir la aparición de complicaciones? ¿Cuáles son las indicaciones del tratamiento quirúrgico o la utilidad de tratamientos alternativos como el zumo de arándanos o la circuncisión? ¿Qué papel tienen la ecografía, la cistouretrografía o el DMSA tras la primera ITU? Un artículo muy interesante, completo y dirigido hacia las áreas más polémicas y dudosas de un tema muy importante.

★★★★★**Easily missed? Congenital cataract. BMJ. 2011; 342: d3075**

Conciso y completo artículo sobre lo que todo pediatra debería saber del cribado, la importancia y la técnica diagnóstica (reflejo rojo) para la catarata congénita.

★★★★★**Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. BMJ. 2011; 342: d308**

Es una revisión de obligada lectura que reflexiona sobre la utilidad del hemograma, la proteína C reactiva y la procalcitonina en el manejo de los pacientes con fiebre sin foco.

★★★★★**The role of microbes in developmental immunologic programming. Pediatr Res. 2011; 69: 465-72**

La microflora con la que estamos en contacto en nuestra época prenatal y neonatal juega un papel determinante en la programación de nuestro sistema inmunológico, un hecho que tiene importancia capital en la aparición de enfermedades durante la infancia y la vida adulta. Durante la gestación, la exposición a determinados antígenos (alergenos

y bacterianos) parece tener un efecto protector sobre la futura aparición de inflamación de la vía aérea (posiblemente mediante la reducción de la reactividad de los linfocitos T y un mecanismo aún por conocer bien de las IgG maternas) y potencia los receptores del sistema inmune innato. Durante la época neonatal, el epitelio intestinal, rico en receptores TLR y NOD, parece intermediar entre el sistema inmune en desarrollo con una flora intestinal cambiante dependiente de cuándo se inicia la alimentación, el tipo de lactancia y la edad gestacional. Este fenómeno juega un papel bien conocido en la patogénesis de la enterocolitis necrotizante y la atopia y el mejor conocimiento del mismo permitirá prevenir el desarrollo de estas enfermedades a través de prebióticos y probióticos.

★★★★★**Children, adolescents, obesity and the media. Pediatrics. 2011; 128(1): 201-8**

Los medios, en particular la TV, juegan un papel importante en la etiología de la obesidad. Los autores nos proporcionan una buena revisión de los mecanismos que están detrás de este hecho y proporcionan una serie de recomendaciones respecto a los medios para los pediatras, los padres y los gobiernos.

★★★★★**The evidence base for interventions delivered to children in primary care: an overview of Cochrane Systematic Reviews. PLoS ONE. 2011; 6(8): e23051**

Esta revisión sistemática tiene como objetivo estudiar si existe una relación entre el número de consultas por grupo de enfermedad y el número de revisiones sistemáticas realizadas por la base de datos de la Cochrane relacionadas con la Atención Primaria pediátrica. Como primer resultado los autores señalan que el número de revisiones realizadas en Pediatría, y en particular en la Atención Primaria, crece de manera más lenta que el número total. Como segundo resultado los autores detectan una sorprendente falta de relación entre el número de revisiones y la carga asistencial por grupo de enfermedad. Por ejemplo, el asma está muy "sobrerrepresentada", mientras que las patologías dermatológicas están "infrarrepresentadas". Las neumonías y los traumatismos, importantes causas de mortalidad, están también "infrarrepresentados".

Gastroenterología y nutrición

★★★★★Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2011; 127(5): 925-35

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el tratamiento de elección de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en el adulto. Este hecho se ha trasladado a la Pediatría con pocos estudios específicos y aunque los IBP suelen ser bien tolerados, siguen teniendo efectos adversos (cefalea) y riesgos (aumento de las diarreas, de las infecciones respiratorias y del sobrecrecimiento bacteriano). Los autores realizan una revisión sistemática en pacientes por lo demás sanos de distintas edades. Como conclusiones, parece que los IBP no son eficaces para tratar los síntomas en lactantes y, en niños y adolescentes, el número de estudios es insuficiente para determinar su eficacia y su seguridad.

★★★★★Sports drinks and energy drinks for children and adolescents: are they appropriate? *Pediatrics*. 2011; 127(6): 1182-9

Tras una revisión de lo que son y de lo que tienen las bebidas deportivas (aquellas destinadas a la rehidratación y recuperación de electrolitos perdidos durante el ejercicio) y las energéticas o estimulantes (aquellas con estimulantes no nutritivos con el fin de mejorar la eficiencia en el desarrollo de actividades), los autores describen los efectos negativos en forma de “calorías basura” y erosiones dentales en ambos tipos y de problemas neuropsiquiátricos y trastornos del ritmo cardíaco de las bebidas estimulantes. Ante ello, proponen recomendaciones destinadas a mejorar el conocimiento sobre este tema, erradicar el consumo de bebidas estimulantes en niños y adolescentes y limitar el consumo de bebidas deportivas a aquellos que realicen ejercicios extenuantes promoviendo el agua como principal fuente de hidratación en el resto de los casos.

★★★★★Environmental pollution and lung effects in children. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(3): 314-8

Los autores señalan los potenciales efectos sobre la salud infantil a nivel pulmonar de la contaminación en el aire provocada sobre todo por el uso masivo del transporte particular. Exponen pruebas de que la contaminación área y/o la proximidad al tráfico se asocia con una incidencia mayor de nuevos diagnósticos de asma infantil, de sensibilización al polen, de sibilancias persistentes del lactante, de asma en la vida adulta, de exacerbaciones y de hospitalizaciones relacionadas con hiperactividad bronquial (estas dos últimas asociaciones son más fuertes en los meses cálidos). Discuten el papel de los hidrocarburos poliaromáticos, de las partículas derivadas del diesel, del ozono, del dióxido de nitrógeno y de sulfuro y de la materia particulada en cada una de estas relaciones junto al papel de polimorfismos genéticos que pueden alterar la predisposición a estos contaminantes. Evalúan el efecto de medidas de prevención primaria que consiguen mejorar la salud pulmonar de los niños y de medidas de prevención terciaria, como dietas y suplementos dietéticos con papel antioxidante. Es una revisión que sirve para informarse de una realidad que afecta nuestra práctica y a la que debemos empezar a prestar atención.

★★★★How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ*. 2011; 343: d3897

★★★★Non-alcoholic fatty liver disease in children. *BMJ*. 2011; 343: d4460

Dos destacables revisiones sobre la esteatosis hepática no alcohólica, un problema creciente tanto en frecuencia como en gravedad.

Genética y dismorfología

★★★★★Health supervision for children with fragile X syndrome. *Pediatrics*. 2011; 127(5): 994-1006

Excelente revisión sobre la forma de retraso mental heredable más frecuente. Aunque el fenotipo clínico es muy característico, no aparece hasta edades en las que el diagnóstico llega tarde. Por ello, en las niñas y, en especial, en los niños con retraso psicomotor debemos descartar la mutación del FMR1 molecularmente. También, se repasa el cuadro clínico de la premutación que es frecuente (1 de cada 260 mujeres y de cada 800 hombres) y que pasa sin diagnosticar. Los autores terminan proponiendo unas guías para decidir el estudio molecular del FMR1 y de seguimiento de los pacientes con X frágil desde la época prenatal hasta la vida adulta.

★★★Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. *Pediatrics*. 2011; 127(5): 936-48

La secuencia de Pierre-Robin consiste en la tríada de micrognatia, glosoptosis y obstrucción de la vía aérea. En esta revisión, se discute la patogenia de esta secuencia, su base genética (como su importante asociación a la delección 22q11.2 y al síndrome de Stickler), su cribado prenatal y las posibilidades terapéuticas no quirúrgicas (la posición en prono, el tubo nasofaríngeo y la intubación endotraqueal) y quirúrgica (glosopexia, osteogénesis por distracción mandibular y traqueotomía).

Infectología

★★★★★Question 1. How common is co-existing meningitis in infants with urinary tract infection? *Arch Dis Child*. 2011; 96(6): 602-6

De la siempre interesante sección “Archimedes”, sale esta valiosa revisión basada en la evidencia que intenta responder a un problema con el que nos enfrentamos con relativa frecuencia en el abordaje del paciente febril con regular o mal estado general. A pesar de ser una situación clínica relativamente frecuente, existen pocos estudios de alta calidad al respecto. Los autores concluyen que en pacientes menores de 3 meses, la coexistencia de meningitis ocurre en el 0-2% de los pacientes; mientras que, en pacientes mayores, no existen datos suficientes.

★★★★Clinical practice. The diagnosis of imported malaria in children. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(7): 821-9

Valiosa revisión sobre la malaria importada en niños, que representa el 10-15% de todos los casos y supone el principal grupo de riesgo para complicaciones graves (un número variable pero siempre alto acaba precisando cuidados intensivos). Existen dos grupos de niños que justifican la mayoría de los casos: los inmigrantes y refugiados y principalmente, los VFR (Visiting Friends

and Relatives). La forma de presentación de la malaria en niños es inespecífica y aunque la fiebre es la manifestación más frecuente, un 10-17% de los niños no tienen fiebre y presentan otros síntomas que también simulan otros cuadros, retrasando el diagnóstico en más de un tercio de los niños (en este retraso influyen tanto padres como médicos y laboratorios de microbiología). Además, el momento de aparición de los síntomas puede ser relativamente lejano respecto al viaje y depende de la especie. Existen diversos métodos diagnósticos para la malaria. Los tradicionales (gota gruesa y gota fina) dependen de la experiencia y habilidad del microbiólogo. Se han incluido alarmas para sospechar malaria en algunos analizadores automáticos de hematología. Ha aparecido la PCR que actualmente tiene un papel limitado para confirmar el diagnóstico y excluir infecciones mixtas y los muy interesantes tests rápidos de los que existen 80 modelos, pero ningún estudio para la malaria importada infantil.

★★★★**Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Arch Dis Child. 2011; 96(7): 688-93**

El síndrome hemofagocítico es un problema multisistémico en el que se pierde la regulación del sistema inmune provocándose una hiperinflamación y una hipercitoquinemia. Esta revisión nos habla sobre las causas primarias y secundarias (infecciones, sobre todo por el virus de Epstein-Barr, enfermedades autoinmunes, leucemias o linfomas e inmunosupresión). Nos recuerda los criterios diagnósticos y las formas de presentación pediátricas. Discute las dificultades del diagnóstico, proponiendo un algoritmo basado en las cifras de ferritina. Por último, nos proporciona un algoritmo terapéutico y discute futuros abordajes.

Neurología

★★★★**Contemporary management and recent advances in pediatric hydrocephalus. BMJ. 2011; 343: d4191**

Excelente y concisa revisión sobre la hidrocefalia en Pediatría. Repasa la forma de presentación, las diferentes opciones terapéuticas (las derivaciones y la ventriculostomía endoscópica), las posibilidades de cribado prenatal y el importante problema de la malfunción. Esta última parte es especialmente valiosa porque ofrece una visión general sobre las distintas formas clínicas, sus síntomas, el valor de las pruebas de imagen en el diagnóstico y los avances en la prevención de las complicaciones (neuroendoscopia, cirugía asistida con neuronavegación, incorporación de válvulas a la derivación o derivaciones impregnadas de antibióticos).

★★★★**Early autism detection: are we ready for routine screening? Pediatrics. 2011; 128(1): e211-7**

Artículo que responde a las siete preguntas de Cadman y cols. respecto a la adecuación, valor y posibilidad de realizar un cribado de autismo: 1) el cribado no ha demostrado ser eficaz en ensayos clínicos; 2) existen dudas de que un tratamiento precoz sea muy eficaz; 3) la carga de enfermedad es lo suficientemente alta; 4) aunque existen herramientas para realizar el cribado, ninguna ha demostrado tener eficacia en un estudio de base poblacional; 5) inicialmente, dada la estructura de los programas sanitarios, parece posible llegar a

la mayoría de los niños en riesgo; pero queda por determinar el impacto de los falsos positivos; 6) la estructura del sistema sanitario no está preparada para llevar a cabo este programa de cribado; y 7) los tratamientos precoces que parecen eficaces son caros y requieren mucho esfuerzo familiar por lo que se prevé una adherencia baja a los mismos.

★★★★**A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. Pediatrics. 2011; 127(5): e1312-21**

Los tratamientos médicos dirigidos a los síntomas comórbidos han sido evaluados en esta excelente revisión sistemática. Aunque muchos niños con estos trastornos se tratan con medicación, existe poca evidencia que apoye el beneficio de esta práctica y ésta se concreta en un número limitado de medicamentos. La risperidona y el aripirazol son antipsicóticos que se dirigen al comportamiento aberrante que presentan algunos de estos niños y aunque han demostrado ser eficaces para esta indicación y para el comportamiento repetitivo, presentan efectos adversos muy significativos. Los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) se dirigieron hacia los problemas compulsivos pero han demostrado tener escaso efecto en este capítulo. La fluoxetina ha demostrado beneficios para el comportamiento repetitivo pero no lo ha hecho el citalopram. Los ISRS parecen tener efectos adversos (disminución del sueño y aumento de la actividad en vigilia). Por último el uso de metilfenidato, originalmente dirigido al tratamiento de los síntomas tipo hiperactividad, se sustenta en datos de escasa calidad y parece que aumenta los síntomas de escasa sociabilidad que caracterizan a esta entidad.

Reumatología

★★★★**Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011; 337(9783): 2138-49**

Valiosa revisión de este grupo de enfermedades que en su conjunto supone la enfermedad reumatológica crónica más frecuente.

Pediatría de urgencias y cuidados intensivos

★★★★**Pediatric rapid fluid resuscitation. Curr Opin Pediatr. 2011; 23(3): 286-92**

La fluidoterapia es un pilar fundamental de la práctica en pediatría. La rehidratación rápida intravenosa (hasta 60 ml/kg en 1-2 horas) parece una técnica segura y eficaz en el manejo de diversas enfermedades. En el shock hipovolémico de los pacientes pediátricos, de muy diferente fisiopatología al de los pacientes adultos, existen pocos estudios; pero en el shock séptico, sabemos que bolos de 60 ml/kg/15 minutos (preferiblemente con presión manual o automática) hasta la mejora de la perfusión periférica han demostrado reducir la mortalidad 9 veces, hecho que se potencia con la ventilación mecánica precoz y el soporte inotrópico. En el más frecuente caso de la gastroenteritis, el tratamiento con bolos de 20 ml/kg hasta la mejora de la perfusión periférica parece una técnica segura y eficaz en la deshidratación grave y la sobrehidratación generalmente es secundaria a una estimación inadecuada del grado de deshidratación. En la deshidratación moderada, parece que bajo ciertas condiciones,

la rehidratación rápida (10 mg/kg en 4 horas) produce menos hiponatremias y que las complicaciones graves (mielinolisis central pontina, la mielinolisis extrapontina y el edema cerebral) que se atribuyen a la rehidratación rápida son excepcionales. También, se discuten las ventajas de la rehidratación oral (incluso con sonda nasogástrica) y de los antieméticos.

★★★★ **Appendicitis update. Curr Opin Pediatr. 2011; 23(3): 281-5**

Los autores realizan una revisión concisa y fácil de leer sobre las novedades diagnósticas y terapéuticas en la apendicitis pediátrica. Discuten las ventajas y limitaciones de las pruebas de imagen (ecografía, TC con y sin contraste y RM) y el valor diagnóstico de biomarcadores tradicionales (leucocitosis, neutrofilia o PCR) y de los derivados de tecnologías proteómicas (GSF, alfa-2-glicoproteína rica en leucina y riboleucogramas). En cuanto a las novedades en el tratamiento en la apendicitis no complicada, señalan varios estudios que analizan el papel del tratamiento médico y presentan el primer estudio que evalúa la laparoscopia umbilical de un solo orificio en niños. Respecto al manejo de la apendicitis perforada, se discute la utilidad de la apendicectomía precoz

respecto a la de intervalo y la posibilidad de adelantar el alta sustituyendo el tratamiento antibiótico intravenoso por uno por vía oral de manera precoz. En fin, un tema polémico con implicaciones importantes en la práctica habitual tratado de una forma bastante objetiva.

Vacunas

★★★★ **Development of newborn and infant vaccines. Sci Transl Med. 2011; 3(90): 90ps27**

Una parte sustancial de la morbilidad y la mortalidad entre los neonatos y los lactantes sigue debiéndose a las infecciones. A pesar de ello, existe un vacío de inmunizaciones tempranas hasta los dos meses y una ventana de vulnerabilidad hasta los 6 en nuestro calendario vacunal. Por ello, el desarrollo de nuevas vacunas, la mejora de las existentes y la inmunización de las embarazadas deberían constituir prioridades en la investigación sobre vacunas. Esta revisión nos provee de una descripción sobre los estudios que pretenden vacunaciones precoces junto a una valiosísima descripción de la ontogenia del sistema inmune que nos permite conocer mejor las limitaciones para esta estrategia.

+Pediatrí@

Esta nueva sección pretende dar a conocer aquellas tecnologías nuevas para la difícil (o imposible) tarea de enfrentarse a un ordenador para obtener información útil (es decir, de alta calidad, actualizada y completa pero no excesiva).

Los MeSH de Pubmed. Parte II

D. Gómez Andrés

MIR. Hospital Universitario La Paz. Trastornos del Desarrollo y Maduración Neurológica. IdiPaz-UAM

En el +Pediatrí@ anterior, se habló de los MeSH, el vocabulario controlado que utiliza Pubmed para clasificar sus artículos y que nos ayudaba a hacer búsquedas mejores.

Cuando uno entra en la página de un MeSH (por ejemplo, meningitis: <http://1.usa.gov/rfm6Oy>), aparecen varias cosas. Lo primero es una definición y lo siguiente es una lista de conceptos que Pubmed titula como *subheadings*. ¿Qué son estos *subheadings*? Pero, ante todo, ¿para qué sirven?

Si un MeSH fuera el capítulo de un libro sobre un tema concreto, los *subheadings* serían los **apartados del capítulo**. Por ejemplo, si nos fijamos en el ejemplo propuesto de la meningitis, habría apartados sobre el diagnóstico, el impacto económico, la virología... de la meningitis. Pubmed es un libro muy ordenado: todos los capítulos tienen siempre los mismos apartados porque todos los MeSH usan todos los *subheadings*.

Los expertos que asignan los MeSH (el tema del capítulo) usan los *subheadings* (el apartado del capítulo) para **describir de manera más concreta el artículo**. Por ejemplo: el artículo: *Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: a comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein* lo clasifican dentro de

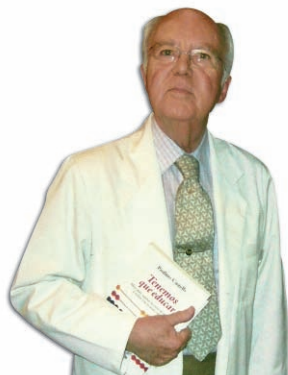
"Meningitis, Bacterial/blood". Así, no sólo sabemos que trata sobre meningitis bacteriana sino de lo que ocurre en la sangre (analítica, hemocultivo...) cuando hay una meningitis bacteriana.

Nosotros usaremos ese trabajo *subheadings* para **delimitar más y mejor nuestra búsqueda**. Por ejemplo, si quisiéramos buscar la significación de las analíticas sanguíneas en la meningitis, buscaríamos el MeSH "meningitis" y seleccionaríamos el *subheading* "blood" dentro de la lista.

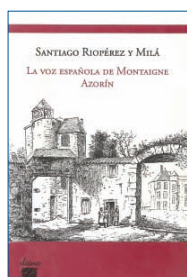
Existen unos detalles más que debemos conocer sobre los *subheadings*. Primero, son también un **vocabulario jerárquico** (por ejemplo, *surgery* está dentro del concepto *therapy*) y suele ser útil tener a mano la lista de jerarquías (<http://1.usa.gov/pcWDWo>). Segundo, la lista de *subheadings* que aparece en la página de cada MeSH es orientativa **ya que se puede hacer una búsqueda con cualquier MeSH y con cualquier subheading** (siguiendo el ejemplo: *meningitis[Mesh] AND blood[sh]*) utilizando entre corchetes "sh" para indicar que el término es un *subheading*. Tercero, a veces, uno usa un *subheading* mucho y quiere teclear menos; ahí va la **lista de abreviaturas**: <http://1.usa.gov/oEtrK>; en el ejemplo: *meningitis[mh] AND BL[sh]*.



Crítica de libros



Carlos Marina
Pediatra y Profesor de la
Universidad Europea de
Madrid (UEM)



La voz española de Montaigne: Azorín

Santiago Riopérez y Milá

Madrid: Ediciones 98, S.L.; 2011.

(Subvencionado por la Dirección Gral. del Libro, Archivos y Bibliotecas. M. de Cultura)

“El médico que sólo sabe Medicina, ni Medicina sabe”, afirmaba el insigne D. Gregorio Marañón, ejemplo máximo de variada y brillante actividad intelectual. Con este convencimiento, nos atrevemos a traer a esta sección de *Crítica de Libros*, dirigida a médicos, pediatras en este caso, el comentario entusiasta de un libro eminentemente literario. Circunstancias personales, incluso familiares, facilitan el feliz conocimiento y trato con un universitario excepcional: **Santiago Riopérez y Milá** (1931), ilustre abogado matrimonialista, defensor de la familia, prestigioso jurisconsulto, prolífico y culto escritor y el más competente y reconocido “azorinista” en la hora presente.

Para Santiago Riopérez no hay edad de jubilación. El paso de los años, plenos de estudio y experiencia, no hacen más que enriquecer su envidiable frescor intelectual. Acaba de publicar un libro extraordinario, cuyo comentario vamos a someter a la muy apreciada consideración de los lectores de esta revista pediátrica: *La voz española de Montaigne. Azorín*.

Se trata del feliz resultado de una auténtica labor titánica realizada por Santiago Riopérez con apabullante ímpetu juvenil. Relacionar el impacto personal y literario de la obra de un

filósofo y pensador francés del siglo XVI –**Michel de Montaigne** (1533-1592), autor de los *Ensayos* (arcano de sabiduría, cordura y sensatez)–, sobre la vida y obra de un eminente escritor y pensador español –**José Martínez Ruiz “Azorín”** (1873-1967)– ya en pleno siglo XIX y XX, parece una “misión imposible”. Pues **Santiago Riopérez** –inmejorable eslabón entre ambas egregias figuras– lo supera con éxito. Estamos ante un riguroso trabajo de *literatura comparada* –con auténtico aire de tesis doctoral– por su impecable estilo y gigantesca labor de seguimiento e investigación profunda de la vida y obra de estas dos figuras del pensamiento en tan diferente localización geográfica y cronológica.

La relación de Riopérez con *Azorín* fue intensa, llegando a disfrutar de su confianza y amistad personal durante los últimos años de vida de tan insigne miembro de la Generación del 98. Visitó repetidas veces la casa natal de Azorín en Monóvar (Alicante), investigando archivos y recuerdos de tan singular periodista y pensador. Publicó en 1979 la obra biográfica cumbre *Azorín íntegro*, calificada por Camilo José Cela como “la biografía más perfecta desde el principio al fin”.

Admirador personal de los *Ensayos* de **Michel de Montaigne**, Riopérez viaja en agosto de 2008 a Perigord (Burdeos), visitando pausada y fervorosamente la tierra natal del ilustre filósofo francés, quien llegó a ser Alcalde de Burdeos entre 1581 y 1585. Las páginas del libro que se comenta, dedicadas a tan inolvidable viaje y a la visita a la cuna de Montaigne son de una belleza y emoción insuperables. La condición de “orfébre de la escritura” de **Santiago Riopérez** se pone, una vez más, de manifiesto.

Plenamente identificados con el profundo conocimiento de ambas figuras por parte de nuestro ilustre anfitrión, a través de los siguientes capítulos vamos a ir comprobando de forma inequívoca –gracias a la exhaustiva labor investigadora del autor– cómo el pensamiento de Montaigne, a través de sus *Ensayos*, ha tenido en Azorín un eco poderoso y constante. Cómo Montaigne y Azorín persiguen un objetivo común: acercarse a la verdad con profundidad y cautela humanas. Cómo Montaigne, siempre fiel a su catolicismo familiar, rechaza la violencia generada por motivos religiosos, corrige el subjetivismo excesivo y propicia siempre la tolerancia, comprensión y perdón. Y cómo Azorín va evolucionando desde un inicial anarquismo juvenil, hacia la cordura y sensatez que le acompañarán el resto de su vida, siempre bajo el influjo de su admirado –aunque en ocasiones discutido– Michel de Montaigne.

Estamos ante un libro de imposible resumen, un libro con el que se disfruta leyendo página tras página. Al final de cada capítulo unas Notas, auténticas joyas bibliográficas, ilustran al interesado de todo lo publicado sobre el tema. Que la voz española de Montaigne es Azorín queda claro y comprobado. No creemos pecar de benignos al calificar a **Santiago Riopérez y Milá** con Sobresaliente *cum Laude* por la inmejorable labor de investigación y divulgación realizada con tan recomendable libro.

Visita nuestra web

Director: Dr. A. Redondo Romero



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral*.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de *Pediatría Integral*.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral

Volumen XV, Número 4

“Nutrición 1”

Editorial

J. Pellegrini Belinchón, C. Ortega Casanueva

1. Valoración del estado nutricional
M. Alonso Franch, P. Redondo del Río
2. La lactancia materna: técnica, contraindicaciones e interacciones con medicamentos
A. Viñas Vidal
3. Lactancia artificial
M. García-Onieva Artázcoz
4. Alimentación complementaria en el lactante
M. Perdomo Giraldi, F. De Miguel Durán
5. Nutrición del preescolar, escolar y adolescente
M.I. Hidalgo, M. Güemes

Regreso a las Bases

Balance energético en el niño

J.M. Marugán de Miguelsanz, P. Redondo del Río, B. de Mateo Silleras

Brújula para Educadores. El niño agresivo

J.A. Marina

El Rincón del Residente

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico

M.M. Romero López, J. Pérez Sanz, J. Martín Sánchez, F.J. Aracil Santos

A hombros de gigantes. + Pediatri@

D. Gómez Andrés

Volumen XV, Número 5

“Nutrición 2”

Editorial

M.I. Hidalgo Vicario

1. Fallo de medro
V. Martínez Suárez, S. Bueno Pardo
 2. Dietas vegetarianas y otras dietas alternativas
L. Padró, P. Cervera
 3. Vitaminas y oligoelementos
M.R. Benítez Rubio, C. Amorós Benítez
 4. Probióticos, prebióticos y simbióticos
I. Vitoria Miñana
 5. Dislipemias
M.J. Torregrosa Bertet, E. de Frutos Gallego
- Regreso a las Bases. Interpretación de una calorimetría indirecta
P. Redondo del Río, J.M. Marugán de Miguelsanz, B. de Mateo Silleras
- Brújula para Educadores. La educación del cerebro
J.A. Marina
- El Rincón del Residente. Caso Clínico MIR. Haz tu diagnóstico
M. González Gallardo, Y. de la Casa Ventura, M.I. de José Gómez, S. García

Temas de los próximos números

Volumen XV, Número 7

“Endocrinología 2”

1. Seguimiento del niño con diabetes tipo 1
C. Bezanilla López, I. González Casado
2. Hipotiroidismo congénito y neonatal
A. Rodríguez Sánchez, B. Huidobro Fernández, M.D. Rodríguez Arnao
3. Raquitismo carencial y otras formas de raquitismo
J.C. Silva Rico, N. Silva Higuero
4. Hiperplasia suprarrenal congénita
M.D. Rodríguez Arnao, M. Echeverría Fernández, A. Rodríguez Sánchez
5. Hiperandrogenismo
B. Roldán Martín, M. Echeverría Fernández, A. Rodríguez Sánchez

Volumen XV, Número 8

“Neurología”

1. Valoración del desarrollo psicomotor normal
P. Pérez Olarte
2. Manejo del retraso psicomotor en la infancia
P. Pérez Olarte
3. Exploración neurológica para pediatras de AP
J. Costa Sarri
4. Trastorno de atención por hiperactividad
P.J. Rodríguez Hernández
5. Seguimiento en AP del niño con parálisis cerebral
I. Lorente



Cuestionario de Acreditación

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

Para conseguir la acreditación de 3,6 créditos por número de formación continuada deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante todo el curso, desde enero-febrero de 2011 hasta el 28 de febrero de 2012, fecha en la que finalizará el curso y empezará el siguiente.

Pubertad normal y sus variantes

- En el varón la primera manifestación de desarrollo puberal es:
 - Aparición de pubarquia.
 - Aumento de la velocidad de crecimiento.
 - Aparición de acné.
 - Incremento del tamaño testicular.
 - Aumento del olor corporal.
- El estirón puberal se debe a la acción de:
 - Estado nutricional.
 - Andrógenos.
 - Hormona de crecimiento.
 - Esteroides sexuales.
 - Son ciertas c y d.
- En una niña con adrenarquia y aumento de olor corporal, con aceleración del ritmo de crecimiento y de la edad ósea, el diagnóstico más probable será:
 - Pubertad precoz central.
 - Tumor ovárico.
 - Hiperplasia suprarrenal congénita de presentación tardía.
 - Adrenarquia prematura.
 - Exposición a corticoides tópicos.
- En una niña de 2 años con telarquia de 10 x 10 mm, sin otros signos de desarrollo puberal, el diagnóstico más probable será:
 - Vulvovaginitis.
 - Traumatismo.
 - Pubertad precoz central.
 - Telarquia prematura.
 - Todas las anteriores.
- Un varón de 16 años de edad, en estadio IV de Tanner, con ginecomastia de 5 cm de diámetro, sin cambios en su tamaño, de 2 años de evolución, ¿cuál sería su tratamiento?
 - Esperar dos años más.
 - Tamoxifeno.

- Testolactona.
- Quirúrgico.
- Ninguna de las anteriores.

Caso clínico

- El caso clínico presenta:
 - Signos clínicos de hiperandrogenismo.
 - Edad ósea avanzada.
 - Talla alta para su talla genética.
 - Pubertad adelantada.
 - Todas las anteriores son ciertas.
- El diagnóstico más probable del caso que presentamos sería:
 - Pubertad precoz central.
 - Hiperplasia suprarrenal congénita de presentación tardía.
 - Pubertad adelantada.
 - Desarrollo puberal normal.
 - Son ciertas b y c.
- El tratamiento de la hiperplasia suprarrenal de presentación tardía será:
 - Análogos de GnRH.
 - Hormona de crecimiento.
 - Oxandrolona.
 - Hidrocortisona.
 - No precisa.

Pubertad precoz y retraso puberal

- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la pubertad precoz (PP) es cierta?
 - Es más frecuente en varones que en mujeres.
 - La PP periférica representa un 60% de los casos de PP en mujeres.
 - La causa más frecuente en las niñas es el síndrome de Turner.
 - La causa más frecuente de PP central es la forma idiopática.
 - Todas las anteriores son falsas.
- Un varón de 5 años se presenta en la consulta con signos inequívocos de pubertad precoz (incremento de

la longitud del pene, testículos de 8 ml de volumen, incremento de la velocidad de crecimiento, etc.). La madre refiere que, al poco de acostarle, suele oírle reír. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones al respecto es correcta?

- Se trataría de una PP periférica, dado el aumento del volumen testicular.
- No existe relación entre la PP y los episodios de risa del niño que, probablemente, obedecen a sueños divertidos.
- El diagnóstico más probable es el de hamartoma hipotalámico.
- Probablemente el tratamiento con análogos de GnRH sea ineficaz en este caso.
- Ninguna de las anteriores es correcta.

11. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la pubertad retrasada es correcta?

- La incidencia en mujeres es significativamente mayor que en los varones.
- La causa más frecuente en el varón es el síndrome de Klinefelter.
- La causa más frecuente es el retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad.
- La hiperplasia suprarrenal congénita es una causa frecuente.
- Ninguna de las anteriores es correcta.

12. ¿Cuál de las siguientes patologías endocrinológicas no se asocia a retraso puberal?

- Deficiencia de hormona de crecimiento.
- Deficiencia de hormona tirotrópica.
- Hiperprolactinemia.
- Hipercortisolismo.
- Hiperplasia suprarrenal congénita.

13. Respecto al tratamiento del retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad en el niño, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. Dado que es una variante normal de la pubertad, nunca estaría indicado un tratamiento farmacológico.
- b. La talla final de estos pacientes se sitúa siempre por debajo de su talla diana.
- c. El tratamiento con hormona de crecimiento mejora considerablemente las expectativas de crecimiento de estos pacientes.
- d. Cuando la afectación psicológica es importante, puede estar indicada la administración de andrógenos.
- e. Ninguna de las anteriores es correcta.

Caso clínico

14. La evolución clínica y los antecedentes personales de la niña sugieren como diagnóstico más probable:

- a. Telarquia prematura aislada (variante de la normalidad).
- b. Pubertad precoz central.
- c. Pubertad precoz secundaria a privación afectiva.
- d. Pubertad precoz periférica.
- e. Hiperplasia suprarrenal congénita de presentación tardía.

15. ¿Cuál de las siguientes pruebas no estaría indicado realizar?

- a. Edad ósea.
- b. Ecografía abdomino-pélvica.
- c. Niveles séricos de estradiol.
- d. Test de LHRH para valorar la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal.
- e. Test de ACTH para descartar hiperplasia adrenal congénita de presentación tardía.

16. En caso de que se tratara de una pubertad precoz central, ¿cuál sería la actitud más correcta?

- a. Observaría la evolución clínica; ya que, en sus países de origen, la pubertad se inicia más temprano y la mayoría no requieren tratamiento.
- b. Realizaría una resonancia nuclear magnética craneal para descartar patología orgánica y valoraría

iniciar tratamiento con análogos de GnRH.

- c. Le pautaría un anticonceptivo oral con el fin frenar la actividad ovárica y asociaría un antiandrógeno para evitar el desarrollo de la pubarquia.
- d. Le pautaría tratamiento con antiestrógenos para preservar la talla adulta.
- e. Ninguna de las anteriores respuestas es correcta.

Talla baja

17. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto al control del crecimiento es CIERTA?

- a. El efecto del genotipo sobre la talla adulta y el ritmo madurativo es muy escaso.
- b. El crecimiento fetal es independiente de la función placentaria.
- c. La hormona de crecimiento (GH) regula estrechamente el crecimiento prenatal.
- d. Los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs) intervienen de forma relevante tanto en el crecimiento fetal como en el postnatal.
- e. Los esteroides sexuales no modifican la secreción de GH, pero inducen el cierre de los cartílagos de crecimiento.

18. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones, respecto al eje GH-IGFs es CORRECTA ?

- a. Las concentraciones de GH en plasma se mantienen relativamente constantes a lo largo del día.
- b. Todas las acciones estimulantes del crecimiento de la GH son mediadas por los IGFs.
- c. Los niveles séricos de GHBP (proteína transportadora de GH) son un indicador indirecto de la secreción de GH.
- d. El hallazgo de niveles séricos basales de GH muy disminuidos en un paciente con talla baja es muy sugerente de deficiencia de GH.
- e. Todas las anteriores son falsas.

19. ¿Cuál de las siguientes respuestas, respecto a a los recién nacidos pequeños para su edad gestacional (RNPEG), es FALSA?

- a. Alrededor del 80-90% de los RNPEG alcanzan una talla entre ± 2 SDS entre el primer y segundo año de vida.
- b. Dado que el porcentaje de RNPEG es sólo del 4-7% en los países desarrollados, la importancia de los RNPEG como causa de talla baja adulta es muy escasa.
- c. El riesgo de que, en un RNPEG, la talla final sea baja es mayor cuando el hipoprecimiento prenatal es armónico (disminución combinada de peso y longitud al nacimiento) que cuando es disarmónico (sólo se afecta el peso al nacimiento).
- d. La maduración ósea a lo largo de la infancia suele estar retrasada.
- e. El tratamiento con hormona de crecimiento puede mejorar las expectativas de talla adulta en aquellos pacientes con escasas posibilidades de alcanzar su talla genética.

20. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la talla baja asociada a la enfermedad celíaca es CIERTA?

- a. La talla baja no es una forma monosintomática de presentación de enfermedad celíaca.
- b. La maduración ósea, en esta enfermedad, no suele retrasarse.
- c. Debe comprobarse la normalidad de los niveles séricos de IgA para que la determinación de anticuerpos antiendomio y antitransglutaminasa tenga valor como prueba de despistaje de enfermedad celíaca.
- d. La determinación de marcadores séricos de enfermedad celíaca ha hecho innecesaria la biopsia intestinal.
- e. Todas las anteriores son falsas.

21. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la deficiencia de hormona de crecimiento (GH) es CIERTA?

- a. Representa una de las causas, si no la causa, más frecuente de talla baja en la infancia.
- b. Las deficiencias congénitas de base genética conocida (mutaciones en GH1, GHRH...) representan, en la actualidad, la causa más frecuente de deficiencia de GH.

- c. En las formas de deficiencia congénita, la longitud al nacimiento está muy alterada; por debajo, habitualmente, de -3 SDS.
- d. La maduración ósea, al contrario de lo que ocurre en otras endocrinopatías, suele adelantarse por encima de 1 año respecto a la edad cronológica, lo que contribuye a las malas expectativas de talla adulta.
- e. Las formas congénitas o de aparición muy temprana presentan un fenotipo característico.

Caso clínico

22. ¿Los hallazgos en la historia y exploración de la paciente son sugerentes de:
- a. Talla baja familiar asociada a deficiencia de hormona de crecimiento.
 - b. Hipocrecimiento psicosocial.
 - c. Enfermedad crónica no diagnosticada.
 - d. Osteocondrodisplasia.
 - e. Enanismo de Laron (insensibilidad congénita a la hormona de crecimiento).
23. Con los datos disponibles, el diagnóstico más probable es el de:
- a. Acondroplasia.
 - b. Hipocondroplasia.
 - c. Haploinsuficiencia del gen SHOX (discondrosteosis de Leri-Weill).
 - d. Displasia espondiloepifisaria.
 - e. Ninguna de las anteriores.
24. En lo referente al tratamiento de esta paciente, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?
- a. El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) no está indicado en el caso de esta paciente.
 - b. Al tratarse de una anomalía en el receptor de GH, debería haber sido tratada con IGF-I recombinante.
 - c. El tratamiento ideal de esta paciente sería la administración de inhibidores de la aromataza, pero sólo cuando la pubertad se inicie y durante un periodo máximo de 3 años.
 - d. La asociación de GH e IGF-I ha demostrado, en el caso de estos pacientes, ser la opción terapéutica más efectiva.
 - e. Todas las respuestas son falsas.

Obesidad en la infancia y en la adolescencia

25. Con respecto a la obesidad en la población infantojuvenil, señale la respuesta falsa:
- a. La obesidad que aparece en la adolescencia se suele mantener de por vida.
 - b. La cuantificación del contenido corporal graso se realiza mediante la determinación del IMC.
 - c. Es importante utilizar las gráficas de Cole para definir la obesidad.
 - d. Según la Guía Práctica Clínica para la prevención y tratamiento de la obesidad infantil 2009, se considera obesidad un percentil mayor de P90 para su edad y sexo referidos a las curvas de Hernández y cols.
 - e. Todas son ciertas.
26. Respecto a la etiología de la obesidad, señale la respuesta correcta:
- a. Influyen diferentes factores individuales, genéticos y ambientales.
 - b. Cuando “el rebote adiposo” se produce precozmente, antes de los 5 años de edad, se asocia con mayor riesgo de obesidad en la edad adulta.
 - c. Los recién nacidos de bajo peso, que ganan rápidamente peso durante la lactancia, son los que presentan más riesgo de presentar obesidad posteriormente.
 - d. Los lactantes alimentados con lactancia materna tienen menos riesgo de desarrollar obesidad que los alimentados con fórmula.
 - e. Todas son correctas.
27. La obesidad se asocia con diferentes manifestaciones clínicas, excepto:
- a. Edad ósea adelantada.
 - b. Apnea y problemas del sueño.
 - c. Maduración sexual retrasada.
 - d. Hipertensión.
 - e. Hiperinsulinismo.
28. En la obesidad nutricional exógena, no es cierto:
- a. Se asocia talla normal o alta.
 - b. La dieta hipocalórica y el ejercicio forman parte del tratamiento.
 - c. Para la evaluación y actitud a seguir, es necesaria una buena historia clínica, exploración y exámenes complementarios que nos permitirán el cálculo del índice de sensibilidad a la insulina, Índice HOMA.

- d. Suele comenzar de forma precoz, antes de los 2 años.
- e. Se puede asociar con niveles de tensión arterial y triglicéridos elevados.

29. Respecto al tratamiento de la obesidad, se tendrá en cuenta todo lo siguiente excepto:

- a. Para iniciar el tratamiento hay que asegurarse que, tanto el paciente como su familia, desean hacerlo y ver cuál es la dinámica familiar.
- b. En los niños prepúberes, en general, se deben recomendar dietas normocalóricas mientras se van desarrollando.
- c. Tener en cuenta los aspectos emocionales evitando críticas y estigmatización. Es importante proporcionar instrumentos para afrontar situaciones estresantes o desencadenantes.
- d. El orlistat está permitido por la FDA a partir de los 12 años.
- e. En la obesidad moderada, se puede prescribir una dieta hipocalórica en función del peso.

Caso clínico

30. ¿Cuál de estas afirmaciones es correcta en el caso clínico? La paciente:
- a. Tiene una hipercolesterolemia de tipo familiar.
 - b. El desarrollo de la pubertad es patológico.
 - c. Presenta un mal pronóstico de talla.
 - d. Existe una alteración de la función tiroidea.
 - e. Tiene un hiperandrogenismo prepuberal.
31. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- a. Hipercolesterolemia primaria.
 - b. Obesidad exógena.
 - c. Tiroiditis autoinmune.
 - d. Hipocrecimiento.
 - e. Pubertad precoz.
32. ¿Qué tratamiento recomendaría?
- a. Hipolipemiantes.
 - b. Hormona de crecimiento.
 - c. Antiandrogénos.
 - d. Hormona tiroidea.
 - e. Metformina.

33. ¿Cuál es el diagnóstico definitivo?

- a. Tiroiditis autoinmune más obesidad exógena.
- b. Tiroiditis autoinmune con hipofunción tiroidea.
- c. Hipercolesterolemia secundaria a (b).
- d. Retraso puberal secundario a (b).
- e. Son ciertas b, c y d.

Síndrome metabólico en la infancia y en la adolescencia

34. ¿Cuál de los siguientes componentes del síndrome metabólico es el más importante para su definición?

- a. Glucemia en ayunas.
- b. Triglicéridos.
- c. Perímetro de cintura.
- d. C-LDL.
- e. Los tres primeros son ciertos.

35. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos del síndrome metabólico, ¿cuál es el principal?

- a. Obesidad.
- b. Hipertrigliceridemia.

- c. Diabetes tipo 2.
- d. Resistencia a la insulina.
- e. Alteración de la glucemia en ayunas.

36. Los factores de riesgo para la diabetes tipo 2 son:

- a. Etnia.
- b. Historia familiar de diabetes tipo 2.
- c. Sedentarismo.
- d. Obesidad.
- e. Todos los anteriores.

37. El síndrome de ovario poliquístico asocia:

- a. Obesidad central.
- b. Resistencia a la insulina.
- c. Dislipemia.
- d. Hiperandrogenismo.
- e. Todas las anteriores son ciertas.

38. La metformina actúa:

- a. Aumentando la captación de glucosa.
- b. Incrementando la sensibilidad a la insulina.
- c. Aumentando la producción hepática de glucosa.
- d. Las dos primeras son correctas.

- e. Todas las anteriores son correctas.

Caso clínico

39. ¿Cuál de estas afirmaciones es correcta en el caso clínico? La paciente:

- a. Tiene una hipertrigliceridemia de tipo familiar.
- b. Presenta signos de *acantosis nigricans*.
- c. No presenta antecedentes familiares de riesgo cardiovascular.
- d. Todas son correctas.
- e. Las dos primeras son correctas.

40. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- a. Síndrome metabólico.
- b. Obesidad exógena.
- c. Alteraciones de la glucemia.
- d. Resistencia a la insulina.
- e. Hipercolesterolemia.

41. ¿Qué tratamiento recomendaría?

- a. Dieta.
- b. Ejercicio físico regular.
- c. Metformina.
- d. Todas las anteriores son correctas.
- e. Las dos primeras son correctas.



**XXV CONGRESO NACIONAL DE LA
SOCIEDAD DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA
Y ATENCIÓN PRIMARIA**

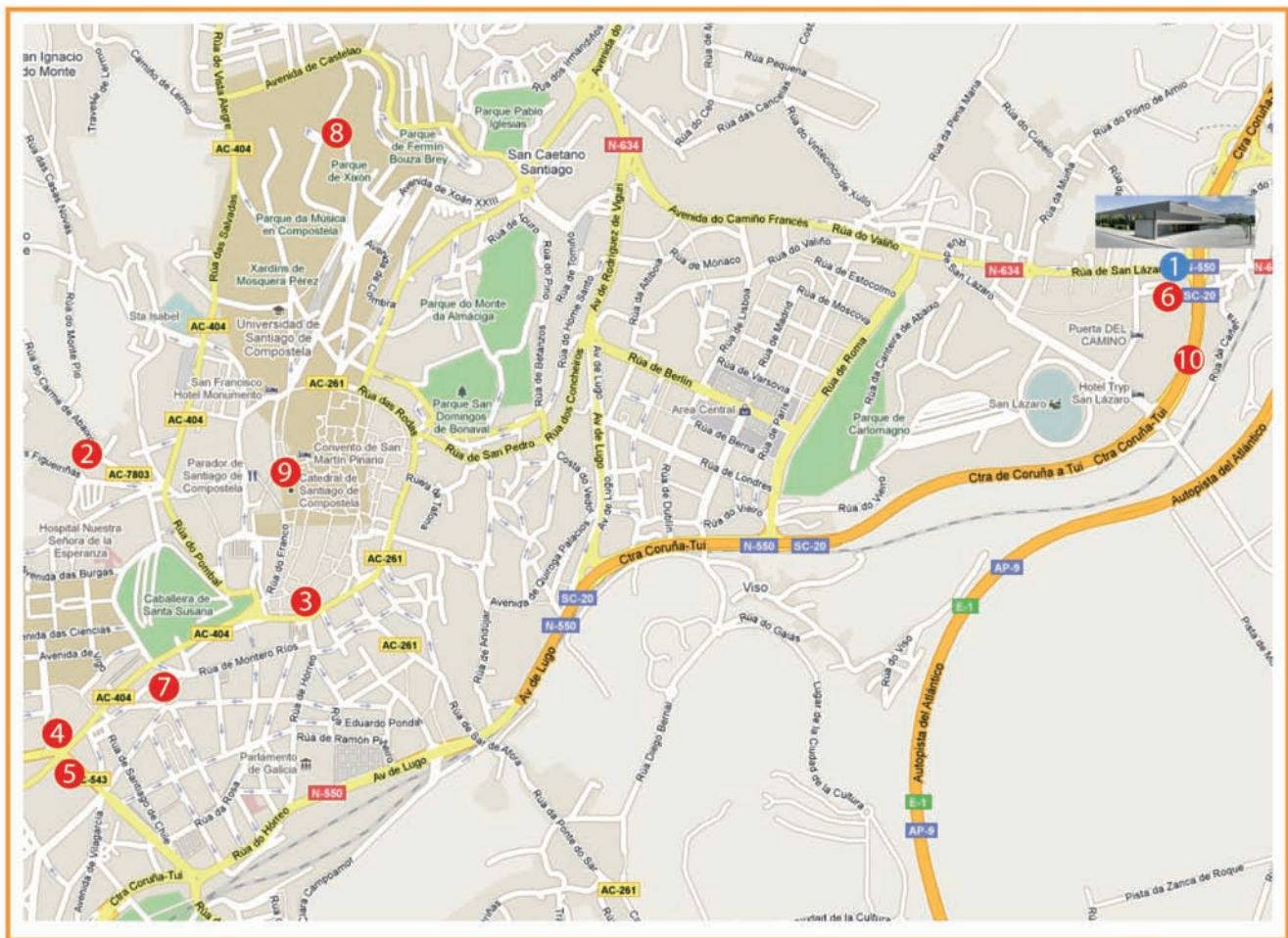
**Santiago de Compostela
13 - 16 Octubre 2011**

Secretaría Técnica: GRUPO PACÍFICO Marià Cubí, 4 08006 Barcelona Tel. 932 388 777 - Fax 932 387 488
E-mail: zsalcedo@pacifico-meetings.com



www.sepeap.org

XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria



- | | |
|--------------------------|--------------------------------------|
| 1. PALACIO DE CONGRESOS | 6. HOTEL PUERTA DEL CAMINO |
| 2. AC PALACIO DEL CARMEN | 7. MELI  ARAGUANEY |
| 3. COMPOSTELA | 8. PARADOR HOSTAL DOS REIS CATÓLICOS |
| 4. GRAN HOTEL SANTIAGO | 9. TRYP SAN LÁZARO |
| 5. HESPERIA PEREGRINO | |

Presentación

En 2011, un año después del último Año Santo Xacobeo, Santiago de Compostela tiene el honor y la enorme responsabilidad de acoger el **XXV Congreso de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP)**.

Han pasado casi veinte años desde que la SEPEAP visitase nuestra ciudad por última vez, con un Congreso de enorme éxito y repercusión. Esperamos que este XXV Congreso avive la memoria de aquel evento e incluso lo supere en resultados. Para la ciudad es un año especial, ya que la más que probable finalización de las obras de la Ciudad de la Cultura supondrá un hito en nuestra historia reciente y permitirá a los congresistas visitar una ciudad que, conservando y reforzando sus históricos atractivos (tanto culturales como humanos), se proyecta renovada en el siglo veintiuno.

Para la Pediatría es una etapa crítica y de especial responsabilidad. Todos somos conscientes de que la pediatría que conocemos sufre un riesgo vital derivado de una serie de medidas organizativas, por todos conocidas. Por ello, las sociedades científicas pediátricas han puesto en marcha diversas iniciativas para concienciar a los ciudadanos y recordar a los organismos oficiales los riesgos de cambiar un modelo asistencial que ha contribuido a que los niños disfruten del mayor nivel de salud conocido en nuestra historia.

Las aportaciones de la Pediatría a la salud infanto-juvenil son indiscutibles y deben mantenerse adaptándose a las nuevas necesidades. En este sentido, una vez superada la “vulnerabilidad biológica” de nuestros niños, debemos hacer frente a su creciente “vulnerabilidad psico-social” a todas las edades, pero en especial durante la adolescencia.

Intentaremos que el Congreso constituya el marco ideal para debatir éstos y otros temas relevantes para los niños, la Pediatría y los pediatras. Para ello, hemos diseñado el contenido su Programa Científico, con el propósito de que la temática resulte atractiva, fomente la participación activa de la mayoría de los asistentes y genere debates constructivos y con repercusiones positivas y duraderas para la asistencia a los niños sanos y enfermos.

¡Os esperamos ilusionados en Santiago! Animaos a acudir al Congreso; estamos seguros de que aprovecharéis al máximo vuestra estancia en Compostela, tanto en lo científico como en lo cultural y de que comprobaréis por vosotros mismos que Galicia, es una tierra con una más que merecida fama de hospitalidad y acogida a los que aquí llegan como peregrinos o viajeros.

Dr. Luis Sánchez Santos
Presidente del Comité Organizador

XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatria Extrahospitalaria y Atención Primaria



Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría

Presidente:	S. Málaga Guerrero
Vicepresidente 1º:	A. Nieto García
Vicepresidente 2º:	F. Malmierca Sánchez
Secretaría General:	Á. Carrasco Sanz
Tesorera:	S. Gallego Melcón
Presidente de la Fundación Española de Pediatría:	L. Madero López
Presidente del Comité Científico:	A. Jurado Ortiz
Presidente Soc. Esp. Cirugía Pediátrica:	L. Bento Bravo
Editor Jefe de Anales de Pediatría:	E. González Pérez-Yarza
Director Página Web:	J.J. Cuervo Valdés

Representantes de las Soc./Secc. de Especialidades

L. Bento Bravo	M. Ibero Iborra
R. Bermúdez-Cañete Fernández	R. Jiménez González
J.L. Bonal Villanova	J.P. López Sigüero
I. Calvo Penadés	J.B. López Sastre
F. Carratala Marco	C. Luaces i Cubells
J. Casado Flores	I. Martínez León
G. Castellano Barca	M.J. Mellado Peña
J.A. Díaz Huertas	A. Navajas Gutiérrez
B. Domínguez Aurrecoechea	J.L. Pedreira Massa
V.M. García Nieto	L. Peña Quintana
E. Guillén Navarro	M. Sánchez Solís de Querol
D. González-Lamuño Leguina	

Presidentes de las Sociedades Regionales

H. Miguel Armas Ramos	V. Molina Morales
F. Domínguez Ortega	A. Muñoz Hoyos
T. Hidalgo Salazar	M. Domínguez Cunchillos
F. Lorente Toledano	J. Ortíz Tardío
A. Martorell Aragonés	R. Pèlach Pániker
J.I. Montiano Jorge	J. Rodríguez Caamaño
M.T. Muñoz Calvo	J. Sánchez Lastres

XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatria Extrahospitalaria y Atención Primaria



Junta Directiva de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Presidente:	J.L. Bonal Villanova
Vicepresidente:	V. Martínez Suárez
Secretaria:	M.C. Gancedo García
Tesorero:	L. Sánchez Santos
Vocales:	C. Coronel Rodríguez C. Ferrández Gomariz J. García Pérez

Vocales de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria en las Sociedades Regionales de la AEP

Andalucía Occidental y Extremadura:	J. García Palomeque
Andalucía Oriental:	V. Bolívar Galiano
Aragón, La Rioja y Soria:	M.Á. Learte Álvarez
Asturias, Cantabria y Castilla-León:	J.C. Silva Rico
Canarias (Secc. Las Palmas):	Á. Cansino Campuzano
Canarias (Secc. Tenerife):	A. Hernández Hernández
Galicia:	M. Sampedro Campos
Sureste-Murcia:	A.M. Rodríguez Fernández

XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatria Extrahospitalaria y Atención Primaria



Junta Directiva de la Sociedad de Pediatría de Galicia

Presidente:	J.M. Sánchez Lastres
Vicepresidente primero:	J.M. Tabarés Lezcano
Vicepresidente segundo:	M. Sampedro Campos (Atención Primaria)
Vicepresidente tercero:	M. Silveira Cancela (Pediatria hospitalaria)
Vicepresidente de Especialidades:	F. Álvez González
Vicepresidente de Cirugía Pediátrica:	D. Vela Nieto
Secretaria:	C. Losada Pazo
Vicesecretario:	L. Redondo Collazo
Tesorero:	J.A. Couceiro Gianzo
Vocales:	Por Coruña: A. López Silvarrey-Varela Por Lugo: M.A. San José González Por Ourense: C. García Rodríguez Por Pontevedra: J. Regueiro Martínez Por Ferrol: E. Maside Miño Por Vigo: J.J. Loira Costas Por Santiago: J. Pena Nieto

Comité Organizador

Presidente:	L. Sánchez Santos
Vicepresidente:	M. Sampedro Campos
Tesorera:	C. Losada Pazos
Secretario:	A. Iglesias Vázquez
Vocales:	E. Cid Fernández M.B. Collarte Rodríguez A. Meiriño García P. Messeguer Yebra J. Pena Nieto

Comité Científico

Presidente:	J.M. Martín Sánchez
Vicepresidente:	J.M. Sánchez Lastres
Secretario:	A. Rodríguez Núñez
Vocales:	J. Couceiro Gianzo J. Eiris Puñal M.A. San José González J.M. Tabarés Lezcano

XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatria Extrahospitalaria y Atención Primaria

Programa científico

JUEVES 13 DE OCTUBRE DE 2011

15:00 h	ENTREGA DE DOCUMENTACIÓN
17:00-18:00 h	COMUNICACIONES ORALES- PRESENTACIÓN DE POSTERS
18:00-18:15 h	Descanso
18:15-19:45 h	MESA REDONDA PLENARIA Intervención familiar y promoción de la salud
Moderador:	J. García Pérez (Madrid)
Ponente:	– El buen trato R. Amaya Martínez González (Oviedo)
Ponente:	– Prevención del acoso escolar J.C. Iglesias Muñiz (Avilés)
20:00 h	INAUGURACIÓN OFICIAL
21:30 h	COCKTAIL DE BIENVENIDA

VIERNES 14 DE OCTUBRE DE 2011

09:00-10:30 h	SEMINARIOS Confidencialidad y aspectos médicos legales en pediatría
Moderador:	J.L. Bonal Villanova (Granada)
Ponente:	– La historia clínica electrónica: Accesibilidad versus confidencialidad Prof. E. Villanueva Cañadas (Granada)
Ponente:	– Consentimiento informado, informes a terceros, de la teoría a la práctica Representante Ministerio de Sanidad y Política Social
Moderador:	Controversias en asma J.C. Silva Rico (Valladolid)
Ponente:	– Asma del lactante F. Ariza Hevia (Coaña)
Ponente:	– Tratamiento de fondo: tópico versus sistémico M. Sánchez Solís de Querol (Murcia)
10:30-10:45 h	Descanso

10:45-12:15 h	TALLERES SIMULTÁNEOS
Expertos:	1. Diagnóstico y tratamiento del asma en pediatría extrahospitalaria J. Pellegrini Belinchón (Salamanca) C. Ortega Casanueva (Salamanca)
Moderador:	J. Martín Ruano (Salamanca)
Experto:	2. Cardiología para pediatras de Atención Primaria F. Rueda Núñez (A Coruña)
Experto:	3. El sueño y sus trastornos G. Pin Arboledas (Valencia)
Expertas:	4. Educación terapéutica en diabetes M. Rodríguez Rigual (Zaragoza) M. Aliaga Marín (Pamplona)
Experto:	5. Ortopedia Exploración clínica y patologías más frecuentes de la cadera en el niño A.D. Delgado Martínez (Jaén)
Experto:	6. Endocrinología pediátrica Actualización y manejo de la criptorquidia J.M. Donate Legaz (Cartagena)
Experto:	7. Vendajes funcionales J. Caeiro Rey (A Coruña)
Experto:	8. Prevención del burnout en pediatría J.A. Flórez Lozano (Oviedo)
Experto:	9. Manejo de psicofármacos en Atención Primaria P.J. Rodríguez Hernández (S. Cruz de Tenerife)
Experto:	10. Otitis serosa: impedanciometría y otoscopia neumática I. Arán González (Pontevedra)
Experta:	11. Habilidades de comunicación en pediatría M. Riquelme Pérez (Madrid)
12:15-13:45 h	SIMPOSIOS INDUSTRIA
14:00-15:30 h	Almuerzo de trabajo
15:30-17:00 h	MESA REDONDA PLENARIA Alergias en la edad pediátrica
Moderador:	V. Martínez Suárez (Oviedo)
Ponente:	– Alergias medicamentosas más frecuentes en Atención Primaria. Claves, detección y diagnóstico M.A. Martín Mateos (Barcelona)

	– Alergia alimentaria: cómo realizar un diagnóstico preciso y estrategias para inducir la tolerancia	13:30-14:30 h	ENCUENTRO CON EXPERTOS Niños crónicamente enfermos y su entorno
Ponente:	E. Lebrero Alonso (Madrid)	Moderador:	J.M. Martín Sánchez (S. de Compostela)
17:00-17:15 h	Descanso	Ponente:	– El niño hospitalizado en su domicilio M. Fernández Sanmartín (S. de Compostela)
17:15-17:30 h	ENTREGA DE PREMIOS	Ponente:	– Las asociaciones civiles y niños crónicamente enfermos: modelos de colaboración e integración C. Barca (S. de Compostela)
17:30-18:15 h	CONFERENCIA EXTRAORDINARIA NESTLÉ Adopción internacional y privación afectiva	Ponente:	– El niño en su comunidad C. Ferrández Gomariz (S. Cruz de Tenerife)
Moderador:	J.L. Bonal Villanova (Granada)	14:30-15:45 h	Almuerzo de trabajo
Ponente:	J. Eirís Puñal (S. de Compostela)	16:00-17:30 h	MESA REDONDA PROFESIONAL Sobrecarga asistencial y accesibilidad desmedida: el fracaso del éxito
18:30 h	ASAMBLEA DE SOCIOS	Moderadora:	C. Gancedo García (Madrid)
	SÁBADO 15 DE OCTUBRE DE 2011	– La pediatrodependencia y la limitación de la calidad de la asistencia R. Jiménez Alés (Sevilla)	
09:00-10:30 h	MESAS REDONDAS SIMULTÁNEAS Odontopediatría integral	Experto:	– Pediatría extrahospitalaria para el niño del siglo XXI F. Malmierca Sánchez (Salamanca)
Moderadora:	A. Cansino Campuzano (Las Palmas)	Experto:	
Ponente:	– Prevención mordida cruzada. Una hipótesis de 100 años J. Larena-Avellaneda Mesa (Gran Canaria) M.M. Acosta Llano (S. Cruz de Tenerife)	16:45-18:15 h	TALLERES SIMULTÁNEOS (Repetición)
Ponente:	– Indicaciones de Ortodoncia A. Domínguez Reyes (Sevilla)	21:30 h	COCKTAIL Y CENA DE CLAUSURA
Moderadora:	Psiquiatría del preadolescente I. Hidalgo Vicario (Madrid)		VIERNES 14 Y SÁBADO 15
Ponente:	– Detección y tratamiento precoz de la ansiedad M.J. Ruiz Lozano (Murcia)	09:00 h	Taller de simulación médica avanzada en pediatría extrahospitalaria y Atención Primaria
Ponente:	– Identificación precoz de la depresión en la edad pediátrica M.J. Mardomingo Sanz (Madrid)	Instructores:	L. Sánchez Santos (S. de Compostela) J.D. Moure González (S. de Compostela) J.A. Iglesias Vázquez (S. de Compostela) J. Couceiro Ganzo (S. de Compostela) A. Rodríguez Núñez (S. de Compostela)
10:30-11:30 h	SIMPOSIOS INDUSTRIA		Esquema del Taller: Presentación y objetivos del taller Explicación del simulador, posibilidades técnicas y normas de actuación. Designación de roles dentro del equipo para optimizar el trabajo en grupo y debriefing posterior
11:45-12:00 h	Descanso	09:30-11:30 h	Resolución de casos clínicos en el simulador
12:00-13:30 h	SEMINARIOS Mareos en edad pediátrica	11:30-12:00 h	Descanso
Moderador:	J. Sánchez Lastres (Vigo)	12:00-14:00 h	Resolución de casos clínicos en el simulador
Ponente:	– Mareos de origen neurológico L. Pérez Gay (S. de Compostela)		
Ponente:	– Mareos de origen ORL A. Soto Varela (S. de Compostela)		
Moderador:	Controversias en problemas digestivos prevalentes C. Coronel Rodríguez (Sevilla)		
Ponente:	– Reflujo gastroesofágico J.I. García Burriel (Vigo)		
Ponente:	– El niño mal comedor A. Solar Boga (A Coruña)		

Normas de publicación

PEDIATRÍA INTEGRAL es el órgano de expresión de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria de la Asociación Española de Pediatría. Su objetivo es desarrollar un programa integrado de formación continuada orientado, preferentemente, al pediatra extrahospitalario y de Atención Primaria.

Pediatría Integral publica, preferentemente, artículos encargados por el Comité de Redacción de la revista, aunque pudieran admitirse, en circunstancias especiales, artículos no solicitados, como sería el caso de trabajos originales de especial interés para Atención Primaria.

Los artículos que se publiquen deberán ser originales y estar escritos especialmente para la revista. Los autores se responsabilizarán del cumplimiento de esa norma al ceder el *copyright* (por escrito) a la revista y firmar una declaración según la cual ninguna parte del artículo haya sido publicado con anterioridad.

Artículos de revisión

Estarán orientados a dar una visión objetiva y práctica de los distintos temas, considerando siempre al público lector a quien va dirigida la publicación. Cada artículo desarrollará completamente el tema solicitado. De manera general, deberá establecer un orden sumarial constituido por: introducción (en la que se defina y sitúe el tema abordado), epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento (nutricional, farmacológico, quirúrgico, etc.) y prevención. En los temas no referidos a enfermedades o patologías concretas, el índice podrá ser establecido según los criterios del autor y las indicaciones generales de los editores. Los trabajos se acompañarán, siempre que el contenido del tema lo aconseje, de un algoritmo diagnóstico-terapéutico, un caso clínico y preguntas tipo test referidas al trabajo y al caso clínico.

Presentación de los trabajos

Los artículos se presentarán en folios DIN A4, con un máximo de 15 folios mecanografiados a doble espacio, tamaño 12. Las hojas irán numeradas correlativamente y el método de envío de originales será en formato electrónico vía e-mail, señalando el sistema o sistemas en que está grabado y cualquier otro dato que pueda ayudar a la editorial.

- **Primera hoja:** título, autor (es), centro (s) de trabajo y dirección completa del primer firmante (que deberá ser siempre el profesional al que se solicite el trabajo). Junto a ello, deberá ir adherida con el archivo correspondiente una fotografía (en color) del primer firmante o del grupo de autores en su totalidad.
- **Resumen:** de un máximo de 200 palabras y un mínimo de 100, contendrá un texto suficiente como para conocer el contenido del trabajo. Además se traducirá al inglés (*abstract*).
- **Palabras clave:** un máximo de 5 y un mínimo de 2, escogidas de acuerdo con el contenido del artículo. Se utilizarán preferentemente términos incluidos en el Medical Subject Headings (MESH) del Index Medicus. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

- **Texto del artículo:** cada apartado del trabajo (introducción, epidemiología, fisiopatología, clínica, etc.) deberá ir precedido por una frase resumen, a ser posible no mayor de dos renglones (**remarcada en negrita**), que resuma lo más interesante comentado en el apartado correspondiente y que sirva para que el lector pueda hacer una lectura rápida de los contenidos más importantes del trabajo. Asimismo, se incluirá, siempre que sea posible, un apartado al final del trabajo (Función del pediatra de Atención Primaria) donde se sintetice la función y los límites de actuación del pediatra en Atención Primaria.
- **Bibliografía:** debe ser numerada consecutivamente por orden de aparición en el texto e ir colgada en números volados. El autor del artículo deberá señalar con asteriscos (entre 2 y 3) las citas que destaquen por su importancia o su utilidad para la práctica diaria. El número de citas no será superior a 20. También se aconseja incluir al final "bibliografía recomendada" (máximo de 6), realizando un pequeño resumen de 30-40 palabras que informará a los lectores sobre todo de las conclusiones del trabajo. La bibliografía se escribirá siguiendo las normas habituales de las revistas biomédicas. Por ejemplo:
 - Artículo: deben mencionarse todos los autores cuando sean seis o menos. Cuando sean siete o más, deben citarse los tres primeros y después añadir et al. P. ej.: Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P. Beneficial effects of one-year growth hormone administration on chronic steroid therapy. Effects on growth velocity and body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 403-9.
 - Capítulo de libro: Fernández LG, López L. Enfermedades de depósito del sistema reticuloendotelial. En: Pérez L, Muñoz J, eds. *Hematología y oncología*. Madrid: Ergon; 1997. p. 187-96.
 - Libro: Tanner JM. *A History of the Study of Human Growth*. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.
- **Tablas:** un máximo de 6 que deberán ir numeradas con caracteres romanos por orden de aparición en el texto. Tendrán un título breve en la parte superior que describa con claridad el contenido de la tabla. La tabla debe comprenderse sin necesidad de leer el texto del trabajo. Si se utilizan abreviaturas, deberán ser explicadas al pie de la tabla. Deberá evitarse la repetición de datos entre la tabla y el texto.
- **Figuras:** gráficos, dibujos y fotografías serán de calidad y se numerarán en caracteres árabes por orden de aparición en el texto, siendo el máximo de figuras permitido 6. En el caso de que se envíen en soporte informático, deberán tener una resolución de 300 ppp y una anchura mínima de 6 cm. Si se reproducen fotografías de pacientes, estos se procesarán para que no sean identificables y si, por motivos clínicos, debe mantenerse la imagen del paciente, deberán acompañarse de un permiso escrito de los padres que autorice su reproducción.

- **Algoritmo:** al final del texto de cada artículo deber figurar, si procede, uno o varios algoritmos (no más de 3) que recojan, de forma clara y precisa, lo expuesto en el texto. Serán de la mayor calidad posible y se deberán comprender sin necesidad de leer el texto del trabajo. Si se utilizan abreviaturas, deberán ser explicadas al pie del algoritmo.
- **Caso clínico:** el autor redactará un caso clínico (real) sobre el tema abordado y que contenga los datos suficientes para que cualquier pediatra que haya leído el tema pueda realizar una orientación diagnóstico-terapéutica certera. La exposición del caso clínico incluirá: anamnesis, exploración y pruebas complementarias (con valores de referencia normales para el laboratorio correspondiente en el caso de que se trate de resultados no habituales o propios de una determinada especialidad), etc. El autor podrá incluir, si lo considera útil o necesario para el diagnóstico, tratamiento o evolución del caso clínico, tablas, fotografías, radiografías, etc., que lo ilustren.
- **Preguntas tipo test:** el autor redactará un total de 8 preguntas tipo test, cuyas respuestas correctas facilitará en hoja aparte:
 - 5 preguntas de respuesta múltiple (5 respuestas posibles) con una única respuesta verdadera relacionadas con el artículo de revisión.
 - 3 preguntas de respuesta múltiple (5 respuestas posibles) con una única respuesta verdadera relacionadas con el caso clínico. Si fuera posible, una de las preguntas se referirá al diagnóstico diferencial, otra al diagnóstico y la última al tratamiento.
 - Se deberá realizar un comentario justificando cada respuesta correcta, tanto para las preguntas en relación con el tema tratado como para las referidas al caso clínico. Dichos comentarios son necesarios ya que, posteriormente, al acabar el curso de Formación Continuada de 4 años, se publicará un número monográfico con todas las preguntas y respuestas de los diferentes volúmenes del curso.
- **Copyright y originalidad:** en hoja aparte se explicitará el compromiso del autor de ceder el copyright a la revista *Pediatría Integral* y declaración de que el contenido del trabajo es completamente original y no ha sido publicado previamente (firmado por todos los autores).
- **Hoja de datos fiscales** (incluida): en la que se detallen los datos fiscales.
El envío de originales debe hacerse a:
Pediatría Integral. Secretaría de Redacción
Ergon. C/Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid).
Tel.: 91 636 29 30. E-mail: carmen.rodriquez@ergon.es
El autor recibirá una prueba impresa (galeradas) antes de la edición de la publicación, deberá corregirla y devolverla urgentemente antes de 48 horas. El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones de los mismos cuando lo considere necesario.

Regreso a las bases

Objetivo de la sección

Revisar de forma sintética aspectos básicos de anatomía, fisiopatología y semiología necesarios para la práctica clínica.

Normas generales para los autores

- **Primera hoja:** título, autor (es), centro (s) de trabajo y dirección completa del primer firmante (que deberá ser siempre el profesional al que se solicite el trabajo). Junto a ello, deberá ir adherida con el archivo correspondiente una fotografía (en color) del primer firmante o del grupo de autores en su totalidad.
- **Texto.** Se redactará a doble espacio, en el programa de texto Microsoft Word con un tamaño de letra de 12 y márgenes de 2,5 cm. Será esquemático, sencillo, párrafos de 3-6 líneas como máximo, conceptos claros.
El índice podrá ser establecido según los criterios del autor y las indicaciones generales de los editores.
Máximo de 10-12 folios. Si fuera necesario una mayor extensión se contactará con *Pediatría Integral*.
- **Introducción para centrar el tema.**
- **Imágenes/esquemas que sean claros y prácticos.** Se pueden utilizar imágenes, esquemas, fotografías clínicas, pruebas diagnósticas (ECG, radiología, TAC, RNM, endoscopia...) o ambas si se considerara conveniente o necesario. Deben seleccionarse cuidadosamente las imágenes, tanto por su interés clínico como por su calidad.
Pueden añadirse flechas u otros símbolos a las imágenes para señalar aquellos aspectos de interés.
Se deberán eliminar de las imágenes aquellos datos que puedan permitir identificar al paciente o al centro de donde proceden las imágenes.
Las imágenes no permitirán reconocer al paciente. Las imágenes que sí lo permitan, deberán ir acompañadas de un consentimiento informado escrito de los padres que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet.
- **Algoritmos y tablas.** El autor podrá incluir algoritmos o tablas, si lo considera útil o necesario. Tendrán un título breve en la parte superior que describa con claridad el contenido del algoritmo o tabla y deben comprenderse sin necesidad de leer el texto del trabajo. Si se utilizan abreviaturas, deberán ser explicadas al pie de la tabla. Deberá evitarse la repetición de datos entre la tabla y el texto.
- **Bibliografía.** Debe ser numerada consecutivamente por orden de aparición en el texto e ir colgada en números volados. El número de citas no será superior a 10. La bibliografía se escribirá siguiendo las normas habituales de las revistas biomédicas.
- **Responsabilidades éticas.** Las imágenes que se remitan deberán ser originales y no haber sido publicadas con anterioridad. Todos los trabajos aceptados quedarán como propiedad de *Pediatría Integral* y no podrán ser reproducidos sin permiso de la misma. Los autores se responsabilizarán del cumplimiento de estas normas al ceder el copyright a la revista. Esto se hará en una hoja aparte, donde se explicitará el compromiso del autor de ceder el copyright a la revista *Pediatría Integral* y declaración de que el contenido del trabajo es completamente original y que no ha sido publicado previamente.
Las imágenes no deberán permitir identificar a los pacientes; pero, en caso de que no fuera posible preservar el anonimato del paciente, los autores son responsables de obtener el correspondiente consentimiento informado del paciente y/o

de sus padres para la publicación reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet de dichas imágenes. El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones de los mismos cuando lo considere oportuna.

- **Envío de manuscritos.** Los trabajos se remitirán por correo electrónico a carmen.rodriguez@ergon.es, indicando que son para: *Pediatría Integral. Secretaría de Redacción. Sección: Regreso a las bases.* Tel.: 91 636 29 30.

Se enviará también una hoja en la que se detallen los datos fiscales.

El autor recibirá una prueba impresa (galeradas) antes de la edición de la publicación, deberá corregirla y devolverla antes de 48 horas.

Imágenes en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico

Objetivo de la sección

Esta sección no pretende ser una forma de presentación de casos clínicos. Su objetivo es doble, por una parte, potenciar una mayor participación de los lectores en el desarrollo de la revista, y por otra, dada la importancia de las imágenes en el aprendizaje de la Medicina, poner a su disposición imágenes clínicas, preferentemente de patologías comunes, pero también de patologías más infrecuentes o, incluso, excepcionales, al objeto de contribuir a dicho aprendizaje o al incremento de la experiencia clínica de los profesionales de la Pediatría.

Normas generales para los autores

- **Estructura y presentación de los trabajos.** El texto se redactará a doble espacio, en el programa de texto Microsoft Word, con un tamaño de letra de 12 y márgenes de 2,5 cm. Los trabajos tendrán 3 apartados, que corresponderán:
 - **1º Apartado (Presentación).** En la primera página, se indicarán en el orden que se cita a continuación los siguientes datos:
 - Nombre y apellidos de cada uno de los autores (máximo de tres), junto con su máximo grado académico, centro de trabajo, dirección, teléfono, fax y e-mail.
 - Dirección completa donde el autor quiera recibir la correspondencia, incluyendo una dirección de correo electrónico y un teléfono de localización.
 - Los datos relevantes de la historia clínica (antecedentes, exploración, pruebas complementarias si fuera preciso) que ayuden al lector en el diagnóstico.
 - Pregunta: ¿cuál es el diagnóstico?
 - **2º Apartado (Imágenes).** La imagen o imágenes clínicas pueden representar: fotografías clínicas, pruebas diagnósticas (ECG, radiología, TAC, RMN, endoscopia...) o ambas si se considerara conveniente o necesario. Puede ser una imagen o más de una, pero con un límite de 4 y se dispondrán como paneles (A, B, C y D) en forma de póster para su presentación.
 - Las imágenes pueden remitirse en los formatos más habituales: JPEG, TIFF, PDF, Microsoft Power-Point y Adobe Photoshop.

- Deben seleccionarse cuidadosamente las imágenes, tanto por su interés clínico como por su calidad (sólo se admitirán imágenes de una calidad elevada).
- Pueden añadirse flechas u otros símbolos a las imágenes para señalar aquellos aspectos de interés.
- Se deberá eliminar de las imágenes aquellos datos que puedan permitir identificar al paciente o al centro de donde proceden las imágenes.
- Las imágenes no permitirán reconocer al paciente. Las imágenes que si lo permitan, deberán ir acompañadas de un consentimiento informado escrito de los padres que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet.
- **3º Apartado (Comentario).** El 3º apartado será el diagnóstico y un comentario breve de la imagen o imágenes (NO SUPERIOR A 400 PALABRAS) donde se explique el diagnóstico diferencial con otros posibles cuadros, la evolución y el tratamiento, si los hubiera. En caso de más de una imagen, el comentario incluirá referencias a todas ellas.

- **Responsabilidades éticas.** Las imágenes que se remitan deberán ser originales y no haber sido publicadas con anterioridad. Todos los trabajos aceptados quedarán como propiedad de *Pediatría Integral* y no podrán ser reproducidos sin permiso de la misma. Los autores se responsabilizarán del cumplimiento de estas normas al ceder el *copyright* a la revista. Esto se hará en una hoja aparte, donde se explicitará el compromiso del autor de ceder el *copyright* a la revista *Pediatría Integral* y declaración de que el contenido del trabajo es completamente original y que no ha sido publicado previamente (firmado por todos los autores). Las imágenes no deberán permitir identificar a los pacientes; pero, en caso de que, por las características del caso, no fuera posible preservar el anonimato del paciente, los autores son responsables de obtener el correspondiente consentimiento informado del paciente y/o de sus padres para la publicación reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet de dichas imágenes. El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones de los mismos cuando lo considere oportuno.
- **Envío de manuscritos.** Los trabajos se remitirán por correo electrónico a carmen.rodriguez@ergon.es, indicando que son para: *Pediatría Integral. Secretaría de Redacción. Sección: Imágenes en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico.* Tel.: 91 636 29 30. El autor recibirá una prueba impresa (galeradas) antes de la edición de la publicación, deberá corregirla y devolverla antes de 48-72 horas en el caso de que haya algún error.

Casos clínicos MIR. Haz tu diagnóstico

Objetivo de la sección

Con la finalidad de facilitar la participación en *Pediatría Integral* de los pediatras en formación (MIR) y para colaborar en su desarrollo curricular, se crea una nueva sección de Casos Clínicos

cuyo objetivo es contribuir a la formación a través del análisis de la secuencia de razonamiento propia del método clínico en las condiciones habituales de la práctica en el ámbito de la pediatría extrahospitalaria. Son de interés tanto las patologías de baja prevalencia con formas de presentación o evolución clínica típicas o de alta prevalencia que plantean dificultades diagnósticas, de tratamiento, de seguimiento o de control. El objetivo será siempre didáctico.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones de los mismos cuando lo considere necesario.

Estructura y presentación de los trabajos

El texto en Word se formateará a doble espacio (30 líneas por página, tamaño de la letra 12 puntos y márgenes no inferiores a 2,5 cm) con una extensión máxima de 10 páginas incluyendo imágenes.

En la **primera página** se indicarán en el orden que se cita a continuación los siguientes datos:

- Título del artículo.
- Nombre y apellidos de los autores: máximo cuatro, siendo obligatorio que, al menos, el 50% sean MIR de pediatría y sus áreas específicas. El primer firmante debe ser, asimismo, MIR de pediatría y sus áreas específicas.
- Nombre del servicio y centro de trabajo de todos los autores.
- Dirección completa donde el autor quiera recibir la correspondencia incluyendo una dirección de correo electrónico y teléfono.
- Fotografía del primer firmante o grupo de autores.

De manera general se establecerá un orden sumarial constituido por: Resumen y palabras clave, Introducción, Caso clínico, Discusión, Bibliografía, Tablas y Figuras.

- **Resumen y palabras clave.** Se incorporará un resumen de aproximadamente 50 palabras, procurando que recoja los aspectos más relevantes del caso, planteándolo, sin llegar a mencionar el diagnóstico. Al final del resumen se deben incluir 3 palabras clave, utilizando preferentemente términos incluidos en el *Medical Subject Headings (MESH)* del *Index Medicus*. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/. Deberá incluirse una traducción en inglés del título, resumen y palabras clave.
- **Caso clínico.** Se expondrá de forma ordenada siguiendo los apartados propios de la historia clínica (anamnesis, exploración física, exámenes complementarios, evolución, diagnóstico y tratamiento). Tras el planteamiento del caso y previo a concluir el diagnóstico y tratamiento, se presentarán una o varias preguntas acerca del mismo (tipo test, 5 respuestas posibles), con objetivo didáctico (acerca del posible diagnóstico, posibilidad de solicitud de pruebas apropiadas, tratamientos...). Posteriormente se concluirá el caso con los apartados que faltasen, dando solución a las preguntas planteadas.
- **Discusión.** Se plantearán los aspectos más destacados relacionados con la forma de presentación, el diagnóstico diferencial, el tratamiento o la evolución del caso presentado, resaltando los aspectos de mayor interés para el pediatra residente, siempre con intención didáctica.

- **Bibliografía.** Debe ser numerada consecutivamente por orden de aparición en el texto e ir colgada en números volados. El número de citas no será superior a 10. La bibliografía se escribirá siguiendo las normas habituales de las revistas biomédicas.

- **Tablas, Figuras y Algoritmos diagnóstico-terapéuticos.** El autor podrá incluir, si lo considera útil o necesario para el diagnóstico, tratamiento, evolución o discusión del caso clínico, tablas, fotografías, radiografías, etc., que lo ilustren. Se admitirán un máximo de 3 entre todas. Las tablas deberán ir numeradas con caracteres romanos por orden de aparición en el texto. Tendrán un título breve en la parte superior que describa con claridad el contenido de la tabla. La tabla debe comprenderse sin necesidad de leer el texto del trabajo. Si se utilizan abreviaturas, deberán ser explicadas al pie de la tabla. Deberá evitarse la repetición de datos entre la tabla y el texto. Las figuras, gráficos, dibujos y fotografías serán de calidad y se numerarán en caracteres árabes por orden de aparición en el texto. En el caso de que se envíen en soporte informático, deberán tener una resolución de 300 ppp y una anchura mínima de 6 cm. Si se reproducen fotografías de pacientes, estos se procesarán para que no sean identificables y si, por motivos clínicos, debe mantenerse la imagen del paciente, deberán acompañarse de un permiso escrito de los padres que autorice su reproducción.

- **Responsabilidades éticas.** Los artículos que se remitan deberán ser originales y no haber sido publicados con anterioridad. Todos los trabajos aceptados quedan como propiedad de *Pediatría Integral* y no podrán ser reproducidos sin permiso de la misma. Los autores se responsabilizarán del cumplimiento de estas normas al ceder el *copyright* a la revista. En hoja aparte se explicitará el compromiso del autor de ceder el *copyright* a la revista *Pediatría Integral* y declaración de que el contenido del trabajo es completamente original y no ha sido publicado previamente (firmado por todos los autores).

Las imágenes o descripciones de los casos clínicos deben garantizar que, en ningún caso, se pueda identificar al paciente sin contar con su autorización.

Los autores son responsables de obtener los permisos para reproducir en *Pediatría Integral* textos, tablas o figuras de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado el material.

- **Envío de manuscritos.** Los trabajos se remitirán en formato por correo electrónico a carmen.rodriguez@ergon.es *Pediatría Integral*. Secretaría de Redacción. Sección "Casos Clínicos MIR". Ergon. C/Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid). Tel.: 91 636 29 30.

El autor recibirá una prueba impresa (galeradas) o PDF antes de la edición de la publicación, deberá corregirla y devolverla urgentemente antes de 48-72 horas en el caso de que haya algún error.

Nota: En el Congreso Anual de la SEPEAP, se entregarán tres premios seleccionados por el Comité editorial, con dotación económica, a los dos mejores casos clínicos y a la mejor imagen que se hayan publicado en la revista.