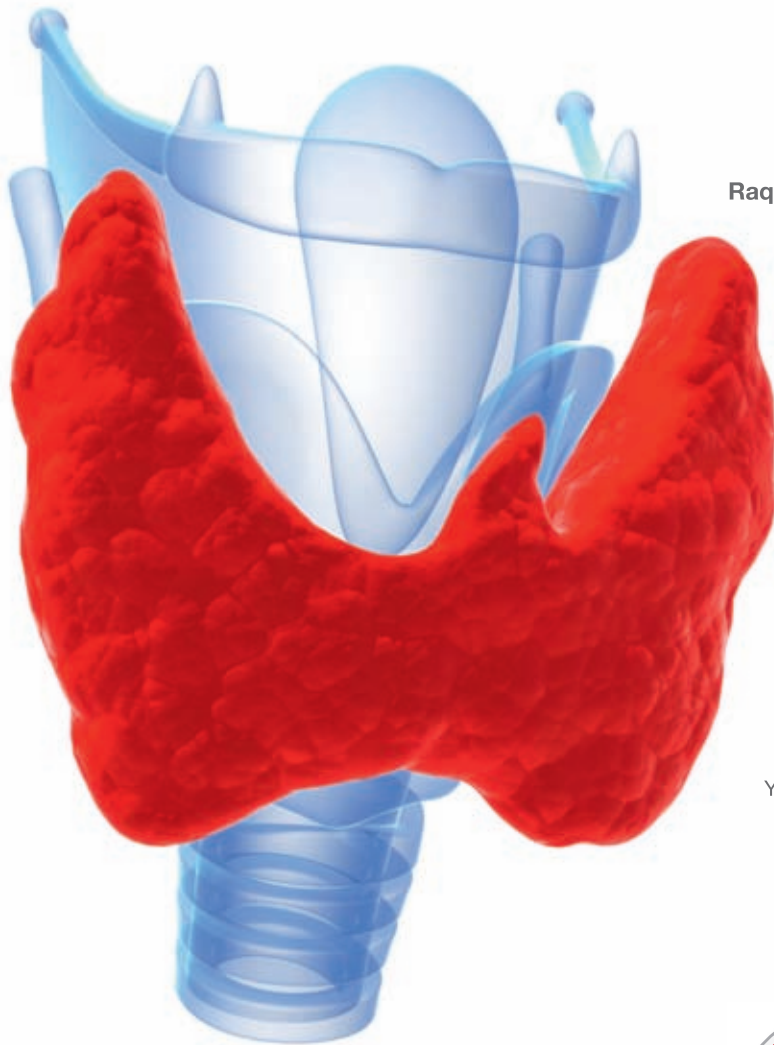


## Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

### Sumario



#### Editorial

<b>Vacunación antigripal. Temporada 2011-2012</b> F. Álvarez García, M.J. Cilleruelo Ortega	<b>635</b>
<b>Seguimiento del niño con diabetes tipo 1</b> C. Bezanilla López, I. González Casado	<b>637</b>
<b>Hipotiroidismo congénito y neonatal</b> A. Rodríguez Sánchez, B. Huidobro Fernández, M.D. Rodríguez Arnao	<b>643</b>
<b>Raquitismo carencial y otras formas de raquitismo</b> J.C. Silva Rico, N. Silva Higuero	<b>654</b>
<b>Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa</b> M.D. Rodríguez Arnao, M. Echeverría Fernández, A. Rodríguez Sánchez	<b>669</b>
<b>Hiperandrogenismo</b> M.B. Roldán Martín, M. Echeverría Fernández, A. Rodríguez Sánchez	<b>677</b>
<b>Regreso a las Bases</b> <b>Valoración auxológica del crecimiento II</b> J. Pozo Román	<b>691</b>
<b>Brújula para Educadores</b> <b>Las funciones ejecutivas del cerebro</b> J.A. Marina	<b>702</b>
<b>El Rincón del Residente</b> <b>Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico</b> <b>Rechazo de tomas: un motivo de consulta frecuente</b> Y. Mozo del Castillo, V. Díaz Marugán, M. Parrón Pajares, P. Rubio Aparicio, J. Leal de la Rosa	<b>706</b>
<b>De Interés Especial</b> <b>Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños</b>	<b>710</b>
<b>Noticias</b>	<b>719</b>
<b>Cuestionario de acreditación</b>	<b>723</b>





# 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

#### Secretaria

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 Guisasola  
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 falta de hormona tiroidea (HT) tiene efectos muy graves en los fetos y en los recién nacidos, el hipotiroidismo grave de la infancia se denomina cretinismo. Los niños con agenesia de tiroides, pero cuya madre es normal, presentan al nacer un desarrollo cerebral normal, aunque tienen retraso en la maduración esquelética. Tras el nacimiento los niños ya no dependen de las HT de la madre y esto va a producir un retraso mental grave, somnolencia, estreñimiento, llanto ronco y piel seca, el cierre de las fontanelas se retrasa y la osificación de los huesos es irregular.

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](http://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.



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



SEAFORMEC  
Sociedad Española 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](http://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](http://www.ergon.es)

© Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

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

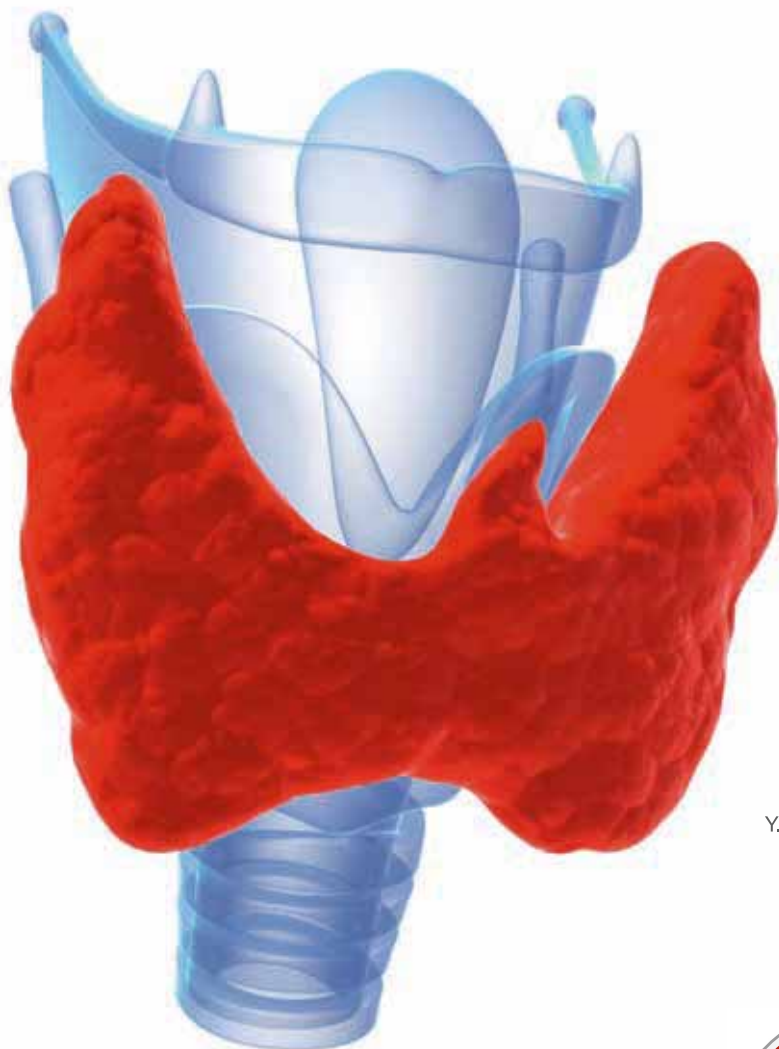
I.S.S.N. 1135-4542  
SVP: 188-R-CM  
Depósito Legal M-13628-1995



Impreso en papel libre de ácido  
Printed on acid free paper

## Continuing Education Program in Community Pediatrics

### Summary



#### Editorial

<b>Flu vaccine. 2011-2012 period</b> F. Álvarez García, M.J. Cilleruelo Ortega	<b>635</b>
<b>Follow-up of child with type 1 diabetes</b> C. Bezanilla López, I. González Casado	<b>637</b>
<b>Congenital and neonatal hypothyroidism</b> A. Rodríguez Sánchez, B. Huidobro Fernández, M.D. Rodríguez Arnao	<b>643</b>
<b>Nutritional rickets and other forms of rickets</b> J.C. Silva Rico, N. Silva Higuero	<b>654</b>
<b>Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency</b> M.D. Rodríguez Arnao, M. Echeverría Fernández, A. Rodríguez Sánchez	<b>669</b>
<b>Hyperandrogenism</b> M.B. Roldán Martín, M. Echeverría Fernández, A. Rodríguez Sánchez	<b>677</b>
<b>Return to the Fundamentals</b> <b>Auxological evaluation of growth II</b> J. Pozo Román	<b>691</b>
<b>Compass for Educators</b> <b>The executive functions of the brain</b> J.A. Marina	<b>702</b>
<b>The Resident's Corner</b> <b>Clinical Case-Residents: make your diagnosis</b> <b>Rejection of medicinal doses: a reason for frequent medical visit</b> Y. Mozo del Castillo, V. Díaz Marugán, M. Parrón Pajares, P. Rubio Aparicio, J. Leal de la Rosa	<b>706</b>
<b>Of Special Interest</b> <b>Consensus document on sleep apnea-hypopnea syndrome in children</b>	<b>710</b>
<b>News</b>	<b>719</b>
<b>Accreditation questionnaire</b>	<b>723</b>





“ La vacunación antigripal con la vacuna frente a la gripe estacional en las personas pertenecientes a grupos de riesgo y en sus contactos domiciliarios representa un beneficio evidente y constituye una oferta de salud incuestionable ”



F. Álvarez García, M.J. Cilleruelo Ortega\*

Pediatra del Centro de Salud de Llanera (Asturias). \*Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.  
Miembros del Comité Asesor de Vacunas de la AEP

## Editorial

# VACUNACIÓN ANTIGRIPAL. TEMPORADA 2011-2012

La vacunación antigripal frente a la gripe estacional es una estrategia especialmente efectiva cuando se dirige a los grupos de población considerados de riesgo, que son aquellas personas que, por su condición o patología de base, pueden presentar formas graves, complicaciones y mayor mortalidad cuando adquieren dicha enfermedad<sup>(1)</sup>. Los profesionales sanitarios no hemos sabido transmitir (ni siquiera a nuestros compañeros que no están en el mundo de las vacunas) la importancia de que estos pacientes se vacunen para evitar dichas complicaciones y eso hace que estas personas (en nuestro caso, hacemos especial énfasis en los niños y adolescentes) y, sobre todo, los profesionales sanitarios, no reciban esta vacunación anual. Es necesario un esfuerzo conjunto para transmitir a todo el personal sanitario y a la población, especialmente a los padres y a los pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo, la conveniencia de la vacunación antigripal anual frente a la gripe estacional. En relación con la infancia y la adolescencia, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) emite todos los años, previamente al inicio de la temporada estacional de gripe, unas recomendaciones sobre la vacunación frente a este virus que en esta temporada 2011-2012<sup>(2)</sup> son las siguientes:

- Grupos de riesgo:** niños mayores de 6 meses y adolescentes en las siguientes situaciones o enfermedades de base:
  - Enfermedad respiratoria crónica (p. ej.: fibrosis quística, displasia bronco-pulmonar, asma e hiperreactividad bronquial, etc.).
  - Enfermedad cardiovascular grave (congénita o adquirida).
  - Enfermedad metabólica crónica (p. ej.: diabetes, errores congénitos del metabolismo, etc.).
  - Enfermedad crónica renal (p. ej.: insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.) o hepática.
  - Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
  - Inmunodeficiencia congénita o adquirida.
  - Asplenia funcional o anatómica.
  - Enfermedad oncológica.
  - Enfermedad hematológica moderada o grave (p. ej.: hemoglobinopatía, leucemia, etc.).
  - Enfermedad neuromuscular crónica y encefalopatía moderada-grave.
  - Malnutrición moderada o grave.
  - Obesidad mórbida (IMC mayor o igual a 3 desviaciones estándar).
  - Síndrome de Down y otras cromosomopatías graves.
  - Tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico (por riesgo de síndrome de Reye en infección por virus gripal salvaje).
  - Embarazo en adolescentes.
- Niños sanos mayores de 6 meses y adolescentes sanos que convivan con pacientes de riesgo.** Se recomienda la vacunación de aquellos niños sanos mayores de 6 meses y adolescentes sanos, sin patología de base, pero que son contactos domiciliarios (convivientes) de pacientes (niños o adultos) pertenecientes a los grupos de riesgo.

3. **Adultos en contacto con niños y adolescentes pertenecientes a grupos de riesgo.** Debe insistirse en la vacunación frente a la gripe estacional de todos los adultos que sean contactos domiciliarios (convivientes o cuidadores) de niños y adolescentes que pertenezcan a los grupos de riesgo (véase apartado 1). Es especialmente importante la vacunación del entorno familiar cuando existan lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo, ya que estos no pueden recibir la vacuna antigripal. Igualmente, se enfatiza la recomendación de la vacunación antigripal en el personal sanitario que trabaja con niños.

**Para el CAV-AEP, la vacunación antigripal en todos estos pacientes y en sus contactos domiciliarios representa un beneficio evidente y constituye una oferta de salud incuestionable.**

Asimismo, considera que los niños mayores de 6 meses sanos que no son contactos domiciliarios y que no están incluidos en los grupos de riesgo anteriormente mencionados, pueden vacunarse frente a la gripe estacional si sus padres lo solicitan o su pediatra lo considera oportuno.

Para la campaña 2011-2012, la OMS ha recomendado para el hemisferio Norte una vacuna antigripal estacional que es igual que la de la campaña 2010-2011<sup>(3)</sup>. Esta coincidencia no supone ningún cambio en las recomendaciones de vacunación anual, pues es un hecho frecuente que la inmunogenicidad inducida por la vacuna decline una vez concluida la epidemia de cada año<sup>(4)</sup>.

Además, en el documento se hacen reflexiones sobre la vacunación universal y, además de comentar la posología, la administración, las contraindicaciones y los preparados

disponibles de vacuna antigripal, se añade un nuevo apartado sobre recomendaciones de vacunación antigripal en niños alérgicos al huevo.

Por último, queremos resaltar la necesidad de transmitir a toda la población, y especialmente a los padres de niños y adolescentes que pertenecen a grupos de riesgo, y a todo el personal sanitario (en especial a este último), que “la vacunación antigripal con la vacuna frente a la gripe estacional en estas personas y sus contactos domiciliarios representa un beneficio evidente y constituye una oferta de salud incuestionable”.

### Bibliografía

1. Marés Bermúdez J, van Esso Arbolave D, Moreno Pérez D, Merino Moína M, Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2011. *An Pediatr(Barc)*. 2011; 74(2): 132.e1-132.e19.
2. Moreno Pérez D, Arístegui Fernández J, Ruiz Contreras J, Álvarez García FJ, Merino Moína M, González Hachero J, et al. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del CAV-AEP para la campaña 2011-2012. *An Pediatr(Barc)*. 2011 (en prensa).
3. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season OMS. Disponible en: [http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011\\_02\\_recommendation.pdf](http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_02_recommendation.pdf) (último acceso: 12 de septiembre de 2011).
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR*. 2011;60. Disponible en: [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6033a3.htm?s\\_cid=mm6033a3\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6033a3.htm?s_cid=mm6033a3_w) (último acceso: 12 de septiembre de 2011).

# Seguimiento del niño con diabetes tipo 1

C. Bezanilla López, I. González Casado\*

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

\*Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid



## Resumen

Los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 necesitan un manejo adecuado y flexible de la enfermedad que les permita participar en las actividades normales de los niños de su edad y que, a la vez, reduzca al máximo las complicaciones agudas y crónicas. La educación diabetológica juega un papel esencial ya que aporta los conocimientos necesarios para alcanzar un autocontrol óptimo. Desde Atención Primaria, el pediatra debe fomentar el autocontrol y el manejo adecuado del ejercicio y la alimentación.

## Abstract

*Children and adolescents with Diabetes Mellitus 1 require adequate and flexible management of the disease that allows them to participate in normal activities of children of their age while reducing the acute and chronic complication as much as possible. Diabetologic Educations plays an essential role since its contributes the necessary knowledge to reach optimum self-control. From Primary Health Care, the pediatrician must contribute promoting self-autocontrol and refoircing adequate management of exercice and nourishment.*

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo1; Educación diabetológica; Hiperglucemia; Hipoglucemia; Enfermedad intercurrente.

**Key words:** *Diabetes mellitus 1; Diabetologic education; Hyperglycemia; Hypoglycemia; Intercurrent disease.*

*Pediatr Integral 2011; XV(7): 637-642*

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 es la endocrinopatía más frecuente en la infancia y adolescencia. Paciente, padres y equipo multidisciplinar deben trabajar conjuntamente para optimizar la calidad de vida del niño, evitar las complicaciones agudas y retrasar al máximo la aparición de las complicaciones crónicas.

La diabetes mellitus tipo 1 es la endocrinopatía más prevalente en la infancia y la adolescencia con un incremento de la incidencia anual en todos los países de un 3,8% sobre todo en menores de 5 años<sup>(1)</sup>. En España, la incidencia varía según las distintas CC.AA. entre un

10-25 casos/100.000 habitantes, observándose también un aumento entre los menores de 5 años.

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad de base autoinmune que origina un déficit absoluto de insulina y, por ello, una hiperglucemia crónica y una tendencia a la cetoacidosis.

En el año 2005, la ADA estableció los criterios diagnósticos utilizados hoy, incorporando dos nuevos conceptos: alteración de la glucosa en ayunas e intolerancia a los hidratos de carbono (Tabla I)<sup>(1,2)</sup>.

El manejo de esta enfermedad se articula sobre tres pilares fundamentales: alimentación, ejercicio e insulino-terapia.

La educación diabetológica es la herramienta clave para conseguir un adecuado conocimiento por parte del paciente y de los cuidadores de la enfermedad y así conseguir el mejor autocontrol<sup>(3)</sup>.

### Autocontrol

El objetivo final de la educación diabetológica es lograr un adecuado autocontrol por parte del paciente y sus cuidadores mediante el manejo de los pilares de tratamiento antes enumerados. Tres herramientas básicas para lograrlo:

1. La glucemia capilar: todos los pacientes deben monitorizar frecuentemente la glucemia capilar y así po-

Tabla I.

	<i>Diabetes mellitus</i>	<i>Alteración de la glucosa en ayunas</i>	<i>Alteración de la tolerancia a la glucosa</i>
Glucemia en ayunas	$\geq 126$ mg/dl	100-125 mg/dl	
Glucemia a las dos horas de sobrecarga	$\geq 200$ mg/dl		140-199 mg/dl

Tabla II.

Tipo	<i>Actrapid Humulina regular</i>	<i>Humalog</i>	<i>Novorapid</i>	<i>Apidra</i>	<i>NPH Insulatard</i>	<i>Lantus</i>	<i>Levemir</i>
Inicio	30-45'	10'	15'	5'	1-2 h	1-2 h	1-2 h
Pico	1-3 h	30-90'	40-90'	30-90'	3-6 h	Poco	Poco
Duración	6 h	2-3 h	3-4 h	2-5 h	8-10 h	24 h	12 h

der modificar alguno o varios de los pilares del tratamiento en función de la situación metabólica de cada momento. Es recomendable determinar a diario las glucemias antes de las comidas y dos horas después de las mismas y, con frecuencia, alguna determinación de madrugada, sobre todo si ha habido modificaciones del tratamiento o se ha realizado más ejercicio de lo habitual.

- La HbA1c: parámetro bioquímico que informa al médico de las glucemias del paciente de los tres últimos meses. A menor cifra de HbA1c, menos complicaciones a largo plazo. Aunque el objetivo médico es obtener un valor óptimo de la misma, debemos asegurarnos de que no se logra a expensas de episodios frecuentes de hipoglucemia; de modo que, el objetivo es encontrar el mejor valor de la HbA1c con la menor variabilidad de las glucemias. En los últimos años, está adquiriendo mucha importancia esto último: además de buscar una buena cifra de HbA1c, debemos minimizar la variabilidad glucémica al estar también implicada en complicaciones a largo plazo.
- Determinación de la cetonemia/cetonuria: siempre que sea posible, es mejor la determinación de los cuerpos cetónicos en sangre. Actualmente, existen dispositivos que lo permiten. Detecta los niveles de B hidroxibutirato en sangre que reflejan mejor y en tiempo real la

existencia de cuerpos cetónicos. En circunstancias normales, los niveles no exceden 0,5 nmol/L. Cifras  $>3$  nmol/L obligan a acudir a un centro hospitalario por riesgo de cetoacidosis. Los pacientes deberán determinar los cuerpos cetónicos ante: todo proceso intercurrente, glucemias altas de forma persistente ( $>250$  mg/dl), aparición de poliuria, polidipsia e hiperglucemia y en caso de vómitos y dolor abdominal.

### Insulinoterapia

El régimen de tratamiento más utilizado hoy es el llamado régimen basal-bolus que busca remedar la secreción fisiológica del páncreas. Consiste en la administración de una insulina basal, que cubra la secreción de ésta durante las 24 horas del día, y de una insulina pandrial que cubra cada una de las ingestas.

En los últimos años hemos asistido a la irrupción de nuevas insulinas, que permiten una administración más fisiológica al presentar un perfil de acción similar a la insulina endógena, lo que permite, entre otras cosas, una mayor flexibilidad de horarios. Actualmente, conviven las insulinas convencionales (usadas principalmente en niños pequeños o en circunstancias especiales) con las más novedosas (Tabla II)<sup>(4)</sup>.

### Insulina basal

- Insulina de acción intermedia (NPH): se obtiene tras adición de protamina a la molécula de insulina. Con una duración menor de 12 ho-

ras, obliga a la administración dos o tres veces al día. Presenta una gran variabilidad inter e intraindividual y por el gran pico de acción presenta más riesgos de hipoglucemia.

- Análogos de insulina de acción prolongada: actualmente hay dos comercializadas: Glargina (Lantus) y Detemir (Levemir).

Ambas presentan un perfil plano de acción, una menor variabilidad de acción y un menor riesgo de hipoglucemias tardías comparándolas con la insulina NPH.

Desde el punto de vista práctico, mientras que la insulina Glargina la podemos administrar una vez al día, la insulina Detemir en la infancia se debe administrar dos veces al día; ya que, para obtener una duración de 20 horas habría que utilizar dosis altas.

### Insulinas de acción rápida

- Insulina regular (Actrapid o Humulina regular): usada cada vez menos, aún se utiliza asociada a las de acción retardada. Su inicio de acción es tardío, su pico acentuado y su duración prolongada. Hay que tener la precaución de esperar 30 minutos antes de ingerir hidratos tras su administración, así como tomar alguna ración de hidratos de carbono a las dos horas de su administración para evitar hipoglucemias tardías.
- Análogos de insulina acción rápida: a diferencia de la anterior, tiene un inicio rápido de acción y una corta duración, lo que permite comer inmediatamente tras la administración y disminuye el riesgo de hipoglucemias más tardías. Actualmente, tres comercializadas: Aspártico (Novorapid), Lispro (Humalog) y Glulisina (Apidra).

### ISIC: infusión continua de insulina subcutánea<sup>(5)</sup>

Sistemas que liberan insulina continua en el tejido celular subcutáneo para lograr una insulinemia basal ("tasa basal") e intermitente antes de cada comida o ante hiperglucemias accidentales ("bolus").

Resaltar que no es un páncreas artificial y que, a pesar de la existencia de dispositivos de monitorización de glucemia intersticial, el paciente ha de



seguir haciéndose controles capilares y tomando decisiones. El futuro del tratamiento de los niños con diabetes se encamina hacia la obtención de dispositivos capaces de administrar la insulina en respuesta a las glucemias detectadas por los sensores de glucemia sin intervención del paciente.

### Ejercicio físico

Junto a la insulino terapia y una adecuada alimentación, es una de las piedras angulares del manejo del niño y del adolescente con diabetes<sup>(6)</sup>.

Debemos fomentar su realización de forma regular (diario o a días alternos), de baja intensidad (aeróbico) y asegurarnos de que conocen los mecanismos de adaptación del mismo en función de las glucemias que presenten en cada momento, de la hora a la que lo realicen y de la pauta de insulina que estén recibiendo.

### Beneficios del ejercicio físico

1. Aumenta el gasto energético favoreciendo el mantenimiento de un peso adecuado.
2. Aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuyendo las necesidades de la misma.
3. Disminuye la glucemia durante y tras su realización.
4. Mejora el perfil lipídico, disminuye la hipertensión moderada y los riesgos cardio-cerebro-vasculares.

### Riesgos del ejercicio físico

1. Hipoglucemia durante y tras el ejercicio. Especialmente importante es la hipoglucemia nocturna, que es la que aparece 4-12 horas tras su realización, sobre todo si es intenso y/o prolongado, se realiza durante la tarde y el niño no está entrenado.
2. Hiperoglucemia tras el ejercicio físico intenso por liberación de catecolaminas.
3. Riesgo de cetosis si el paciente no está bien insulizado antes de su realización.

### Factores que influyen en los cambios de glucemia asociados al ejercicio

#### Riesgo de hipoglucemia

1. Hiperinsulinemia previa al ejercicio, por la administración de dosis altas

o por realizar el ejercicio durante el máximo efecto de la insulina previamente puesta (por ejemplo, una hora después de comer, momento de máxima acción de la insulina rápida pandrial).

2. Ejercicio prolongado (>60'), por agotamiento de las reservas de glucosa.
3. Ejercicio ocasional.

#### Riesgo de hiperglucemia

1. Hipoinsulinemia antes o durante el ejercicio con el riesgo que conlleva de cetosis: sin insulina la glucosa no entra en las células y se pone en marcha el mecanismo de producción de cuerpos cetónicos.
2. Por respuesta adrenal intensa. Tenerlo en cuenta en niños muy competitivos.
3. En ejercicios anaerobios y de corta duración.

### Recomendaciones ante la realización de ejercicio físico

- Tener un buen control previo a su realización: no se debe realizar con glucemias >250 mg/dl, con hipoglucemia o con cetonuria o cetonemia.
- Plantearse el tipo de ejercicio físico a realizar, la insulina previa administrada (tipo y momento) y la última ingesta realizada.
- Llevar siempre hidratos de carbono de absorción rápida para ingerir en caso de ejercicios prolongados o si se produce una hipoglucemia.
- Tomar HC lentos antes de la realización de ejercicio físico.
- Valorar la necesidad de tomar hidratos de carbono extras en la cena para evitar la hipoglucemia nocturna si el ejercicio se ha realizado por la tarde.

### Alimentación

El método más utilizado es el basado en raciones de hidratos de carbono o unidades de intercambio (1 ración: 10 gramos de HC)<sup>(6)</sup>. Es importante asegurar desde AP un equilibrio nutricional correcto, evitando el abuso de los alimentos libres (exentos de hidratos de carbono), es decir, grasas y proteínas. La distribución de los mismos ha de ser la aplicada a toda la población infantil, 55% de hidratos de carbono (evitando aquellos con alto índice glucémico),

**Tabla III.** Alimentos racionados (g de cada alimento equivalente a 1 ración)

Alimento	Crudo	Cocido
Arroz	15 g	35 g
Bollería	20 g	
Galletas María	12 g (2 galletas)	
Pan	20 g	
Pasta	15 g	50 g
Leche	200 cc	
Yogur natural	2 U	
Queso fresco	250 g	
Leche en polvo entera	27 g	
Patatas	50 g	70 g
Zanahoria	115 g	160 g
Legumbres	20 g	55 g
Piña	90 g	
Plátano	50 g	
Albaricoque	100 g	
Ciruelas	90 g	
Fresa	120 g	
Mandarina	105 g	
Manzana	70 g	
Melocotón	100 g	
Melón	200 g	
Naranja	125 g	
Pera	65 g	
Sandía	200 g	
Uvas	50 g	

30% grasas (evitando las grasas saturadas y con un máximo de 300 mg de colesterol) y 15% de proteínas.

Para calcular el número de raciones al día aplicamos la siguiente regla:

Raciones al día: edad + 10 distribuyendo el número total en 5 ingestas.

20% desayuno, 10% media mañana, 30% comida, 10-15% merienda, 25% cena, variando el porcentaje de cada comida en función de cada niño, sus necesidades, su actividad diaria y sus preferencias (Tabla III).

### Enfermedades intercurrentes en los niños con diabetes

**Son la principal causa de descompensación. Los niños con buen control metabólico no presentan un mayor número de enfermedades intercurrentes a diferencia de los niños con mal control.**

Las enfermedades intercurrentes, tan frecuentes en la infancia, son la principal causa de descompensación. Durante las mismas, se producen cambios fisiológicos que, en el caso de estos niños, pueden favorecer la descompensación<sup>(7)</sup>.

1. Aumento de las hormonas contrarreguladoras, cuyo resultado final es un aumento de la gluconeogénesis y la cetogénesis.
2. Aumento de la resistencia a la insulina, favoreciendo la hipoglucemia tisular al dificultar la entrada de glucosa en los tejidos.
3. Alteración del apetito.

Por tanto, en toda enfermedad intercurrente, existe alto riesgo de hipoglucemia tisular, principal estímulo para la cetogénesis.

#### Recomendaciones ante una enfermedad intercurrente

1. NUNCA dejar de administrar la insulina, ajustando la insulina rápida prandial a la cantidad de hidratos de carbono ingerida. En los niños muy pequeños, es aconsejable la administración posterior a la ingesta una vez conocidas las raciones ingeridas.
2. NUNCA dejar de tomar hidratos de carbono. Si el niño no tiene hambre, al menos deberá consumir alimentos ricos en hidratos de carbono y, si es posible, el mismo número de raciones habituales. Para ello, se le administrarán alimentos que, en menores cantidades, presenten la misma cantidad de hidratos que los habituales.
3. Extremar el autocontrol: deberán incrementarse los controles de glucemia capilar y deberá controlarse la presencia de cetonemia/cetonuria, sobre todo en caso de hiperglucemia.
  - Hipoglucemia + cetonemia: faltan hidratos de carbono.
  - Hiperglucemia + cetonemia: falta insulina.

#### Hiperglucemia durante la enfermedad: manejo práctico

1. Hiperglucemia sin cetosis y buena tolerancia oral:
  - No modificar la insulina basal.
  - Incrementar la dosis prandial una unidad (o media en pequeños)

por cada 50 mg/dl de glucosa (100 mg/dl en pequeños) por encima de 150 mg/dl.

- Valorar administrar suplementos extras de insulina (AAR: 0,05-0-25 UI/kg según la glucemia).
  - Insistir en el consumo de hidratos de carbono.
2. **Hiperglucemia con cetosis y buena tolerancia oral:** lo más importante es descartar cetoacidosis diabética. Descartada ésta:
    - Incrementar la insulina basal (2-4 UI según edad del niño) y la insulina prandial.
    - Administrar suplementos extras de insulina interprandial.
    - Insistir en el consumo de hidratos de carbono y evitar las grasas y proteínas (sustrato de la cetogénesis).
    - Reposo.
  3. **Vómitos en el niño con diabetes tipo 1:** lo primero será asegurarnos que el niño no presenta un cuadro de cetoacidosis, determinando la glucemia y la cetonemia o cetonuria:
    - Glucemia baja sin/con cetosis o glucemia normal sin cetosis: en este caso se intentará tolerancia oral. Si la glucemia <150 mg/dl la realizaremos con 200 ml de zumo. Si la glucemia >150 mg/dl con 200 ml de CocaCola light/zero. Si el niño no tolera habrá que remitir al hospital. Si el niño tolera, podrá ser remitido a domicilio, insistiendo en que tendrán que ajustar la insulina rápida a las raciones ingeridas, administrar ésta tras la ingesta y garantizar el consumo de hidratos de carbono.
    - Glucemia alta o normal con cetosis; en este caso, habrá que descartar cetoacidosis y, para ello, será prudente remitirlo al hospital para la realización de gasometría.
  4. **Diarrea en el paciente con diabetes tipo I:** hay que garantizar el aporte de hidratos de carbono en forma de alimentos blandos. Insistir en el control glucémico para evitar la aparición de hipoglucemia, sobre todo si hay vómitos asociados.

#### Hipoglucemia en el niño con diabetes tipo 1

**Complicación aguda más frecuente y temida. Es fundamental su reconocimiento y el manejo rápido. La herramienta más poderosa para evitarla y manejarla es la educación diabetológica al niño y su familia.**

Complicación aguda más frecuente. Desde el 2006, la ADA la define como glucemia capilar menor de 70 mg/dl. Su origen puede estar en un déficit de aporte de hidratos de carbono, un exceso de consumo periférico de los mismos o un exceso de aporte de insulina. En los niños con hipoglucemias frecuentes, en ocasiones pasan inadvertidas al permanecer asintomáticos hasta que la glucemia es muy baja.

#### Actuación fuera del medio hospitalario

- LEVE: el niño es capaz de resolverlo solo. Se administrarán 5-10 g de HC de acción rápida y, una vez remon-tada, 5-10 g de HC lentos.
- MODERADA: en este caso, el niño necesita de un adulto para resolver la situación pero la vía oral es satisfactoria.
- GRAVE: si presenta disminución de conciencia. En ese caso, hay que administrar glucagón SC/IM (0,5 mg < 5 años ; 1 mg > 5 años) y derivar al hospital.

Desde AP, se insistirá en la importancia de determinar la glucemia a diario antes y después de las comidas y, sobre todo, en aquellos momentos de mayor riesgo de descompensación, como la inapetencia, o la realización de ejercicio sobre todo si es intenso y/o no programado y se insistirá también en que lleven consigo hidratos de carbono de absorción rápida para tomar en caso de hipoglucemia.

#### Vacunación en el niño con diabetes

**El calendario vacunal es el mismo que en la población infantil a lo que se incorporará la vacunación anual frente a la gripe.**

Los niños con diabetes tipo I deberán recibir el mismo calendario vacunal que el resto de la población infantil, añadiendo, en aquellas CC.AA. que no las incluyan de modo gratuito, la vacuna

frente a la varicela y el neumococo, así como la vacunación anual frente a la gripe estacional.

Vacunación frente al neumococo: se realizará la primovacuna y el refuerzo con la vacuna conjugada y, a partir de los dos años de edad, se administrará la vacuna polisacárida 23 valente, al menos 8 semanas después de la última dosis de vacunación.

## Medicamentos

**No hay ningún medicamento contraindicado, aunque siempre utilizaremos, si es posible, aquellos que no tienen azúcar.**

Aunque es preferible utilizar medicamentos que no contengan azúcar, ningún medicamento está contraindicado por el hecho de contenerlo.

Por otro lado, en pacientes que utilicen de forma crónica o esporádica fármacos hiperglucemiantes, como los corticoides, se ajustará, si es necesario, la dosis de insulina para mantener controles adecuados.

## Función del pediatra de Atención Primaria<sup>(8)</sup>

- Valoración, al menos una vez al mes, de los perfiles de glucemia diarios

para comprobar que se lleva a cabo el control diario de los mismos.

- Ajustar la insulina en la medida de lo posible ante cifras persistentemente alteradas.
- Revisar, al menos una vez al mes, la ingesta diaria de hidratos de carbono ajustándose a las raciones pautadas desde el hospital.

## Bibliografía

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

- 1.\*\* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009: Definition, epidemiology and Classification. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (Supl. 12): 3-12.
- 2.\*\* American Diabetes Association: diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34: s11-61.
3. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009: Diabetes Education. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(Supl. 12): 51-7.
- 4.\*\*\* Tratamiento insulínico en el niño y adolescente. Comisión de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2006.
- 5.\*\*\* Documento de consenso sobre tratamiento con infusión subcutánea de insulina de la diabetes tipo I en la edad pediátrica. Comisión de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2010.

- 6.\*\* Lo que debes saber sobre la Diabetes en la edad pediátrica. 3ª edición. Grupo de trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
- 7.\*\*\* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009: Sick day management. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(Supl. 12): 146-53.
- 8.\*\* American Diabetes Association: Diabetes Care in the school and Day Care Setting. *Diabetes Care*. 2011; 34: s70-4.

## Bibliografía recomendada

- Tratamiento Insulínico en el Niño y Adolescente. Comisión de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2006.

Guía publicada por la SEEP con las pautas habituales de insulinización y de las insulinas disponibles con especial énfasis en los análogos de insulina actuales.

- Documento de consenso sobre tratamiento con infusión subcutánea de insulina de la diabetes tipo I en la edad pediátrica. Comisión de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2010.

Documento esencial para la comprensión y conocimiento del tratamiento con ISIC.

- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009: Sick day management. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(Supl. 12): 146-53. Actualización sobre el manejo de la enfermedad intercurrente publicada por la ISPAD.

## Caso clínico

### Motivo de consulta

Vómitos.

### Enfermedad actual

Adolescente de 12 años, con diabetes tipo 1 desde mayo 2009, que acude al Centro de Salud acompañada por sus padres refiriendo vómitos de 36 horas de evolución. Refieren intentos domiciliarios de tolerancia oral, sin éxito. Dolor abdominal intenso de inicio 12 horas antes. No diarrea acompañante. Última deposición, 48 horas antes, normal. Afebril. No ambiente epidémico en domicilio. No administración de insulina desde hace 24 horas por temor, según refieren, a la hipoglucemia.

### Antecedentes personales

Diabetes tipo 1 desde mayo 2009. Último control de HbA1c 7,5%. No ingresos por descompensación diabética desde el ingreso. Ingreso por hipoglucemia severa sintomática en noviembre 2010. No otros datos de interés.

### Pauta de tratamiento

#### Desayuno:

- AAR según glucemia: si <150 mg/dl, administrar 7 UI; de 150-200 mg/dl, administrar 8 UI; de 200-250 mg/dl, administrar 9 UI; de 250-300 mg/dl, administrar 10 UI; y si >300 mg/dl, administrar 11 UI.
- Raciones pautadas: 5 raciones en el desayuno y 1 ración en la media mañana.

#### Comida:

- AAR según glucemia: si <150 mg/dl, administrar 6 UI; de 150-200 mg/dl, administrar 7 UI; de 200-250 mg/dl, administrar 8 UI; de 250-300 mg/dl, administrar 9 UI; y si >300 mg/dl, administrar 10 UI.
- Raciones pautadas: 6 R.

#### Merienda:

- AAR según glucemia: si <150 mg/dl, administrar 5 UI; de 150-200 mg/dl, administrar 6 UI; de 200-250 mg/dl,

administrar 7 UI; de 250-300 mg/dl, administrar 8 UI; y si >300 mg/dl, administrar 9 UI.

- Raciones pautadas: 3 R.

#### Cena:

- AAR según glucemia: si <150 mg/dl, administrar 5 UI; de 150-200 mg/dl, administrar 6 UI; de 200-250 mg/dl, administrar 7 UI; de 250-300 mg/dl, administrar 8 UI; y si >300 mg/dl, administrar 9 UI.
- Raciones pautadas: 5 R.

### Exploración física

*Peso:* 48 kg (p51; +0,03 DE). *Talla:* 145 cm (p11; -1,27 DE). *IMC:* 22,8 kg/m<sup>2</sup> (p75; +0,69 DE). *Superficie corporal:* 1,39 m<sup>2</sup>. Glasgow 15. Ojerosa. Mucosa oral pastosa. AC: taquicardia sinusal. No soplos. Abdomen sin masas ni visceromegalias. Ruidos hidroaéreos normales. Estudio puberal de Tanner: III (S<sub>3</sub>, P<sub>2</sub>, A<sub>a</sub>).

### Exploraciones complementarias

Glucemia capilar: 500 mg/dl.

Tira de orina: Glucosuria +++. Cetonuria +++.

### Evolución

El pediatra de Atención Primaria, ante la posibilidad de que la niña presente un cuadro de cetoacidosis donde los vómitos sean una manifestación de la misma, remite con urgencia al Hospital.

A su llegada al Hospital, canalizan vía venosa periférica para la extracción de gasometría venosa e inician fluidoterapia IV con SSF hasta la llegada de los resultados.

Resultados gasométricos.

pH: 7,10. Bicarbonato: 10 mmol/L. Exceso de bases: -15.

### Diagnóstico

Cetoacidosis diabética por descompensación diabética.

### Tratamiento

Ingreso.

\*AAA: análogo de insulina de acción rápida.

# Hipotiroidismo congénito y neonatal

A. Rodríguez Sánchez, B. Huidobro Fernández,  
M.D. Rodríguez Arnao

Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid



## Resumen

El hipotiroidismo congénito y neonatal comprende un grupo heterogéneo de alteraciones tiroideas que producen hipofunción tiroidea, detectable ya en la primera etapa de la vida del recién nacido. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales; por lo que, el hipotiroidismo de comienzo en los primeros meses de vida originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central. La detección precoz del hipotiroidismo congénito es uno de los mayores avances en prevención y salud infantil del siglo XX. Ha evitado una de las causas más frecuentes de retraso mental en nuestra sociedad. Es altamente rentable a nivel económico y social. Los Programas de Detección Precoz han demostrado ser prioritarios en Sanidad y en el siglo XXI deben dotarse de mejor infraestructura y ser difundidos sus logros y necesidades.

## Abstract

*Congenital hypothyroidism and neonatal comprises a heterogeneous group of disorders that produce thyroid underactive thyroid, detectable as early as the first stage of life newborn. Thyroid hormones are critical for achieving development and normal brain maturation, so the onset hypothyroidism in the first months of life incurred irreversible damage to the central nervous system. Early detection of congenital hypothyroidism is one of the greatest advances in child health and prevention of the twentieth century. Has avoided the one of the most common cause of mental retardation in our society. It is highly profitable financially and socially. Early Detection Programs, screening neonatal, have proven to be a priority in health and in the XXI century must be equipped with better infrastructure and disseminated their achievements and needs.*

**Palabras clave:** Hipotiroidismo congénito; Detección precoz.

**Key words:** *Congenital hypothyroidism; Screening neonatal.*

*Pediatr Integral 2011; XV(7): 643-653*

## Concepto

**El hipotiroidismo se caracteriza por la situación clínica y analítica resultante de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular; en la mayoría de los casos coincide con un descenso de los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas<sup>(1,2)</sup>.**

**E**l hipotiroidismo congénito y neonatal comprende un grupo heterogéneo de alteraciones tiroideas

que producen hipofunción tiroidea, detectable ya en la primera etapa de la vida del recién nacido.

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales; por lo que, el hipotiroidismo de comienzo en los primeros meses de vida originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central. Por este motivo, el hipotiroidismo congénito o neonatal debe ser diagnosticado y tratado de forma

urgente, ya que es una de las causas más frecuente y evitable de retraso mental.

Los síntomas clínicos son inespecíficos y progresan en relación directa con el tiempo transcurrido de hipotiroidismo y con su intensidad. En el primer mes de vida, etapa en la que debe iniciarse el tratamiento, solamente un 5% de los niños afectados de hipotiroidismo congénito serían diagnosticables clínicamente.



Los Programas de Detección Precoz del Hipotiroidismo Congénito han permitido conocer que el hipotiroidismo congénito es relativamente frecuente y han aportado, fundamentalmente, el gran avance de poder evitar, en la gran mayoría de los casos, el daño cerebral con retraso mental permanente que se observaba anteriormente en estos niños.

## Epidemiología

**La incidencia de hipotiroidismo congénito primario en series internacionales es de 1:2.500 recién nacidos, y coincide con los datos de España<sup>(3,4)</sup>.**

El primer programa de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito se realizó en Quebec en 1974<sup>(5)</sup>. Actualmente, la mayoría de los países desarrollados ofrecen esta cobertura, no así los países en desarrollo. Se estima que, sólo el 25% de los recién nacidos en el mundo se benefician de este diagnóstico precoz<sup>(6)</sup>.

En España, desde el comienzo del Programa de Cribado hasta diciembre 2007, se han analizado 10.499.927 recién nacidos. Han sido detectados 4.479 pacientes, en los que se ha evitado el daño cerebral. Corresponden a una incidencia de 1/2.344 (datos de la Asociación Española de Cribado Neonatal, AECNE, www.aecne.es).

El hipotiroidismo central (secundario o terciario) no es detectado en los programas que analizan TSH.

## Fisiopatología

### Fisiología tiroidea y gestación

**El cerebro fetal está protegido por la transferencia placentaria de la T4 materna hasta el nacimiento.**

Al principio de la gestación depende exclusivamente de las hormonas tiroideas de la madre. La placenta expresa las desyodinasas D1, D2 y D3. La D2 convierte la pro-hormona T4 en T3 (hormona activa) y la D3 a rT3 (inactiva). La isoforma D3 es la más prevalente y por ello las concentraciones de T3 en el feto son bajas hasta el final de la gestación. El paso de tiroxina materna a la circulación fetal es esencial aun después de ya iniciada la secreción de hormonas por el tiroides fetal, y la función tiroi-

dea materna influye en el feto hasta el momento del nacimiento<sup>(7,8)</sup>.

### Función tiroidea en el neonato

**El mecanismo de retroalimentación negativa de la secreción de TSH por el tiroides fetal ya está establecido al nacimiento y funciona al final del segundo trimestre, lo que permite detectar elevaciones de los niveles de TSH en los neonatos con hipotiroidismo primario.**

En el momento del nacimiento, se produce una elevación fisiológica de los niveles de TSH. A los 30 minutos de la expulsión, las cifras de TSH en plasma del recién nacido oscilan en niveles de aproximadamente 60-80  $\mu\text{U}/\text{ml}$ , con niveles plasmáticos elevados de T3 y T4 (300  $\text{ng}/\text{dl}$  y 15-20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , respectivamente). Después de las primeras 24 horas de vida, la concentración de TSH desciende hasta ser menor de 10  $\mu\text{U}/\text{ml}$  en la primera semana de vida.

En la etapa postnatal, el 70-90% de la T3 activa proviene de la conversión periférica que realizan las desyodasas a partir de la T4 plasmática. Para lograr el funcionamiento correcto cerebral, son necesarios niveles adecuados de T4 circulante que, por acción de la desyodasa tipo II, suministrará los niveles necesarios de T3 activa a la célula diana.

Las mujeres gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo en tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina necesitan una estrecha monitorización durante el embarazo.

La lactancia materna aporta una cantidad mínima de hormonas tiroideas, insuficiente para mantener normofunción tiroidea en el recién nacido<sup>(2,9)</sup>.

### Yodo y función tiroidea

El yodo es un elemento traza esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas, ya que contienen un 59-65% de yodo en su composición.

**La formación de hormonas tiroideas de la madre precisa de un aporte exógeno de yodo (200  $\text{mcg}/\text{día}$ ), suplemento que conviene iniciar al comienzo de la gestación o en su planificación.**

Valores normales de T4 maternos son imprescindibles para la primera etapa de desarrollo fetal. Las ingesta inadecuada de yodo de la mujer embarazada

puede ser causa de daño neurológico fetal irreversible.

El yodo es necesario para el funcionamiento normal del tiroides, pero su exceso puede bloquear la función tiroidea hasta su eliminación posterior, siendo una causa frecuente de hipotiroidismo neonatal transitorio.

### Acciones de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral

**Las hormonas tiroideas son imprescindibles para la morfogénesis celular.**

En el ser humano, el proceso de maduración cerebral se realiza en su mayor parte durante la gestación. Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo cerebral fetal y postnatal y para la regulación de las funciones neuropsicológicas en niños y adultos.

La proliferación neuronal cerebral se realiza mayoritariamente hasta los siete meses de gestación, pero continúa aumentando el número de neuronas hasta completarse hacia los seis meses de vida postnatal. En el humano, la diferenciación cerebral no está completada en el momento del nacimiento. La mielinización comienza intraútero y continúa postnatalmente hasta los 24 meses de vida. Hacia los 3 años de edad termina el aumento de la glía.

Las hormonas tiroideas permiten la expresión de la información génica de las neuronas y de las células de la glía del cerebro en desarrollo, actuando a nivel transcripcional. La función tiroidea normal es necesaria para lograr adecuadamente las etapas del desarrollo neurológico.

En el hipotiroidismo congénito no tratado, la ontogénesis cerebral no tiene lugar, ocasionando axones con escasa mielinización, disminución del número y de las arborizaciones de las dendritas y reduciendo las interacciones sinápticas y la formación de microtúbulos.

Los daños originados por la hipofunción tiroidea fetal y neonatal son irreversibles si el tratamiento no es efectuado en un período de tiempo determinado, lo que se denomina "efecto ventana"<sup>(9)</sup>. El óxido nítrico implicado en el plexo nitrérgico cerebral y en la formación de T3 activa en las neuronas puede estar implicado en las alteraciones observadas en el hipotiroidismo<sup>(10)</sup>.

## Función tiroidea y prematuridad

**Los recién nacidos prematuros presentan inmadurez del eje hipotálamo hipofisario-tiroideo.**

Las cifras de TSH son inferiores a las detectadas en recién nacidos a término, y con frecuencia, además, existe hipotiroxinemia, generalmente transitoria. En el 50% de los recién nacidos de menos de 30 semanas de edad gestacional las cifras de T4 son inferiores a 6,5 mcg/dl, con una prevalencia de hasta el 25% de todos los prematuros. La desyodasa tipo I es parcialmente inactiva y está reducida la conversión periférica de T4 a T3. Esto indica un estado de hipotiroidismo hipotalámico o terciario característico de la prematuridad. No suelen requerir tratamiento y existe corrección espontánea con normofunción tiroidea en la mayoría de los casos, aunque es aconsejable realizar controles periódicos de TSH y T4 hasta confirmar su resolución<sup>(7)</sup>.

## Etiología del hipotiroidismo congénito

**La etiología del hipotiroidismo congénito es multifactorial, siendo el 95% de los casos debidos a hipotiroidismo primario (alteración de la glándula tiroidea) y más infrecuente el de origen central.**

El hipotiroidismo congénito y neonatal aparece ya en el momento del nacimiento. Según la causa, puede ser permanente, precisando tratamiento durante toda la vida del sujeto, o transitorio, reversible espontáneamente al desaparecer la causa que lo originó (exceso de yodo, anticuerpos antitiroideos maternos, por ejemplo). Sin embargo, todos los casos requieren tratamiento para normalizar la función tiroidea durante la época del desarrollo cerebral.

En el hipotiroidismo congénito primario permanente, la causa más frecuente es la disgenesia tiroidea (85-90%), correspondiendo la mayoría de los casos a ectopias tiroideas (60-65%) y el segundo lugar a agenesia o atireosis (35-40%). Las dishormonogénesis corresponden a un 10% de los casos. En la tabla I, se resume la etiología y clasificación del hipotiroidismo congénito y neonatal<sup>(6,11)</sup>.

**Tabla I.** Clasificación etiológica del hipotiroidismo congénito

1. Hipotiroidismo primario
  - Anomalías de la embriogénesis
    - Agenesia tiroidea (atireosis)
    - Hemiagenesia
    - Ectopia tiroidea (sublingual, submentoniano)
    - Hipoplasia tiroidea
  - Alteraciones de la biosíntesis de hormonas tiroideas
    - Dishormonogénesis
2. Hipotiroidismo secundario/terciario
  - Aplasia o hipoplasia hipotálamo hipofisaria aislada o múltiple
  - Alteraciones de la línea media, displasia septo óptica
  - Lesión traumática, anoxia
3. Síndrome de resistencia periférica
4. Yatrógeno
5. Carencial. Deficiencia de yodo
6. Consumptivo

## Clasificación

### Hipotiroidismo congénito primario permanente

#### *Alteraciones de la embriogénesis o disgenesias*

Comprenden el 90% del hipotiroidismo permanente. En su etiología se han propuesto alteraciones asociadas con la presencia de HLA-AW24 y con anticuerpos citotóxicos durante la gestación, aunque la presentación es esporádica en la población.

**La causa más frecuente es la ectopia tiroidea.**

Pueden encontrarse vestigios de tejido tiroideo en el trayecto que discurre entre el istmo tiroideo y el foramen coecum de la base de la lengua (conducto de His). La localización más frecuente es el tiroides ectópico sublingual. Menos frecuentes es la agenesia tiroidea o atireosis. Pueden presentarse hemiagenesias del tiroides. La hipoplasia de la glándula se interpreta como un resto tiroideo de localización normal.

#### *Anomalías de la biosíntesis de las hormonas tiroideas (dishormonogénesis)*

Estas alteraciones son infrecuentes, correspondiendo solamente al 5-10% de los casos diagnosticados como hipotiroidismo permanente.

La síntesis y liberación de las hormonas tiroideas requieren una serie de

reacciones enzimáticas que pueden verse limitadas por alteraciones genéticas que se transmiten con herencia autosómica recesiva. Suelen cursar con presencia de bocio, como respuesta compensatoria de la glándula. La incidencia de presentación es similar en ambos sexos.

**La historia familiar asociada de alteraciones tiroideas puede orientar al diagnóstico.**

Los defectos en la síntesis de hormonas tiroideas pueden encontrarse alterados a distintos niveles, clasificados en la tabla II.

#### *Síndrome de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas*

Denominado síndrome de Refetoff. Aunque es un trastorno congénito, suele cursar en la primera infancia con normofunción tiroidea y el diagnóstico suele realizarse al estudiar un bocio en la edad adulta.

**Clínicamente, existen síntomas y signos de hipotiroidismo, pero los niveles plasmáticos de TSH, T3 y T4 están elevados, coincidiendo con niveles normales de proteínas transportadoras.**

Puede clasificarse en varios grupos:

- Resistencia generalizada a la acción de las hormonas tiroideas.
- Resistencia hipofisaria a la acción de las hormonas tiroideas.
- Resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas con sensibilidad hipofisaria normal.

**Tabla II.** Dishormonogénesis tiroidea e hipotiroidismo congénito

1. Defecto del atrapamiento o transporte de yodo
2. Alteraciones de la organificación:
  - Mutación del gen de peroxidasa
  - Alteraciones de la fuente de peróxido de hidrógeno
  - Alteraciones aceptores de yodo
  - Síndrome de Pendred
3. Déficit del acoplamiento de las yodotironinas:
  - Síndrome de Hollander
4. Déficit de la deshalogenasa de yodotirosinas
5. Yodoproteínas anómalas
6. Alteraciones de la síntesis de tiroglobulina:
  - Mutación del gen de Tg
  - Reducción de TgmRNA
  - Proteína Tg truncada
  - Hiposialización de Tg
7. Insensibilidad a TSH

### Trastornos congénitos de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas

La deficiencia de TBG puede diagnosticarse por cifras de T4 disminuidas en los programas de detección precoz de hipotiroidismo congénito. Generalmente, las cifras de T4 libre son normales. Son alteraciones ligadas al cromosoma X de presentación familiar.

### Hipotiroidismo congénito primario transitorio

#### Yatrógeno

La utilización terapéutica de fármacos anti-tiroideos en la madre gestante con enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves) puede bloquear el tiroides fetal; por lo que, los hijos de madres hipertiroideas deben ser especialmente evaluados después del nacimiento. El metimazole es teratogénico por lo que, en gestación con hipertiroidismo materno, el fármaco indicado es el propiltiouracilo.

El exceso de yodo puede bloquear la glándula tiroides del feto. El tiroides fetal y del neonato posee una avidéz veinte veces superior que el adulto por el yodo, lo que condiciona una hipersensibilidad al aporte de yodo; de manera que, un exceso de éste induce fácilmente el bloqueo de la glándula tiroides (efecto Wolf-Chaikoff), con riesgo de daño cerebral permanente. Por este motivo, debe evitarse la administración de compuestos yodados (jarabes antitusígenos, contrastes yoda-

dos) a la madre embarazada y al recién nacido (povidona yodada, contrastes radio-opacos).

Otros fármacos, como el interferón o inhibidores de la tirosín-kinasa, pueden producir hipotiroidismo yatrógeno en el feto si son administrados a la madre gestante.

#### Autoinmune

La enfermedad tiroidea autoinmune materna puede originar hipofunción tiroidea en el recién nacido, por paso placentario de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH del tiroides, tanto en pacientes con tiroiditis crónica linfocitaria (enfermedad de Hashimoto) como con hipertiroidismo por enfermedad de Graves coexistente con anticuerpos bloqueantes.

#### Hipotiroidismo secundario o terciario (déficit de TSH/TRH)

La asociación del déficit de TSH con otras deficiencias de hormonas adenohipofisarias o con trastornos congénitos de la línea media (displasia septo-óptica, fisura palatina) permiten el diagnóstico en la mayoría de los casos.

El defecto TSH no se detecta en los programas de cribado neonatal en los que se determina sólo TSH y no T4, como es el de España.

#### Hipertirotrópinemia transitoria

Actualmente estos pacientes están siendo estudiados y se han descrito anomalías genético-moleculares aso-

ciadas. Hay que tener en cuenta que las amplias zonas geográficas con déficit de yodo presentan mayor incidencia de hipotiroidismo transitorio neonatal con cifras más elevadas de TSH (superiores a 5 uU/ml en la detección precoz) por la mayor avidéz por este compuesto.

#### Hipotiroidismo consumptivo

Presentan valores normales de función tiroidea en las pruebas de detección precoz. En la etapa neonatal, se altera la función tiroidea, cursando con valores de rT3 muy elevados, T4L disminuida y TSH alta, por inactivación acelerada de T4 por hiperactividad de la enzima 3-yodotironina desyodasa (desyodasa-3) presente en el tejido de grandes hemangiomas, de localización hepática o pulmonar. Requieren dosis terapéuticas superiores a 30 mcg/kg/día de L-tiroxina, por la rápida degradación. Remite el hipotiroidismo al tratarse el hemangioma<sup>(12)</sup>.

### Clínica del hipotiroidismo congénito

#### Hipotiroidismo congénito previo a los programas de detección precoz

El diagnóstico, basado en datos clínicos, solía producirse después del segundo o del tercer mes de vida; por lo que, a pesar del tratamiento, las secuelas eran permanentes: retraso mental irreversible, alteraciones neurológicas con problemas de coordinación, movimientos finos anómalos, problemas de lenguaje, dislexias y dislalias, espasticidad y temblor ocasional. El daño neurológico y mental dependen de la intensidad del hipotiroidismo y del tiempo transcurrido en esta situación<sup>(3,4,6)</sup>.

En la exploración inicial de un niño con hipotiroidismo congénito, la piel suele aparecer icterica, seca y descamada, con aspecto marmorato y frialdad acra. La facies típica es de aspecto tosco, generalmente con edema palpebral y macroglosia. La ensilladura nasal está hundida, a veces con narinas antevertidas. La hipotonía muscular de la pared abdominal origina un abdomen distendido y una alta incidencia de hernias, siendo la hernia umbilical la más frecuente. El llanto ronco es muy



**Figura 1.** Puede observarse la persistencia de fontanelas abiertas, huesos wormianos y aumento del espacio interorbitario



**Figura 2.**

característico. Puede haber problemas de congestión nasal con secreciones excesivas y problemas de succión. La somnolencia excesiva y el estreñimiento suelen haber sido advertidos por la familia. Los pacientes pueden presentar hipotonía, irritabilidad fácil, retención hídrica, intolerancia al frío, estreñimiento y somnolencia. Puede observarse la persistencia de fontanelas abiertas, huesos wormianos y aumento del espacio interorbitario (Figs. 1 y 2).

La mayoría de los casos no presentan alteraciones en el cuello, por ser las causas más frecuentes las ectopias tiroideas y las agenesias de la glándula. La presencia de bocio es constante si la madre está en tratamiento con fármacos antitiroideos. De gran tamaño, pueden incluso producir asfixia por compresión traqueal.

Los signos y síntomas característicos se resumen en las (Tablas III y IV). Una puntuación superior a 4 indica posible hipotiroidismo congénito.

En niños mayores, se observa bradialia, bradipsiquia e inexpressividad facial. Los reflejos osteotendinosos pro-

**Tabla III.** Índice de hipotiroidismo congénito

<i>Puntuación por signos y síntomas</i>	<i>A</i>	<i>B</i>
1. Sexo femenino	0,3	1
2. Gestación >40 semanas	0,3	1
3. Ictericia prolongada	0,3	1
4. Peso >3.500 g	0,5	1
5. Hernia umbilical	1	2
6. Problemas de succión	1	–
7. Hipotonía	1	1
8. Estreñimiento	1	2
9. Macroglosia	1	1
10. Inactividad	1	–
11. Piel marmorada	1	1
12. Piel seca, áspera	1,5	1
13. Fontanela posterior >0,5 mm <sup>2</sup>	1,5	1
14. Facies típica	3	2

*Puntuación clínica sugerente de hipotiroidismo congénito: superior a 4 puntos. A: Letarte et al., 1980; B: modificado de Smith y Price; Fort, 1990.*

**Tabla IV.** Porcentaje de signos y síntomas clínicos observados al diagnóstico por detección precoz en pacientes con hipotiroidismo congénito en la Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica del HGUGM

Fontanela posterior >0,5 cm	65%
Ictericia prolongada	35%
Llanto ronco	35%
Piel seca	30%
Hernia umbilical	13%
Piel marmorada	12%
Facies típica	12%
Macroglosia	12%
Hipotonía	10%
Estreñimiento	8%
Bocio	4%
Vómitos	3%
Hipotermia	3%
Somnolencia	2%

fundos están enlentecidos. Los cambios en la permeabilidad capilar se traducen en derrames frecuentes de diversa localización (pericardio, pleura, ascitis peritoneal). A nivel tiroideo, puede existir o no presencia de bocio.

La disgenesia epifisaria se observa tras evolución mantenida del hipotiroidismo, apareciendo radiológicamente como un punteado característico con fragmentación, que puede coexistir con áreas de hiperdensidad. En estos casos también hay afectación vertebral, con disminución en altura de los cuerpos vertebrales y retraso en su maduración.

Los niveles elevados y mantenidos de TSH en el hipotiroidismo primario pueden producir una hipertrofia e hiperplasia de las células productoras de TSH, incluso produciendo un aumento de tamaño de la silla turca hipofisaria, visible radiológicamente.

La clínica del hipotiroidismo central es siempre más leve que la del hipotiroidismo primario; ya que, la glándula tiroidea mantiene cierta autonomía funcional.

### Hipotiroidismo congénito diagnosticado por detección precoz

**La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito no pueden ser distinguidos de un recién nacido normal durante el primer mes de vida, ya que presentan signos y síntomas inespecíficos solamente en el 5% de los casos.**

Basados en el diagnóstico clínico, solamente un 40% de los niños con hipotiroidismo congénito eran diagnosticados antes de los tres meses de edad<sup>(3,11)</sup>.

Los síntomas y signos descritos en el hipotiroidismo congénito clínico pueden estar sutilmente presentes en el diagnóstico precoz, en relación directa con la gravedad de la etiología (agenesias, ectopias con muy pequeño resto tiroideo) y al tiempo transcurrido (más apreciables según sea mayor la edad cronológica y el tiempo transcurrido de hipotiroidismo).

En la anamnesis, destaca la mayor incidencia de gestación superior a 40 semanas, con peso al nacer elevado y onfalorrexia y meconiorrexia retrasada.

Más frecuente el hipotiroidismo congénito en niñas que en varones (3:1).

En nuestra experiencia, en la mayoría de los niños diagnosticados de hipotiroidismo congénito es palpable una fontanela posterior de diámetro superior a 0,5 cm.

El crecimiento somático no está afectado en el recién nacido hipotiroideo, ni siquiera en los pacientes con agenesia tiroidea, que presentan al nacer peso y longitud normales.

La mayor incidencia (7%) de anomalías renales, cardiovasculares, gastrointestinales y esqueléticas debe ser valorada en los pacientes diagnosticados<sup>(13)</sup> (Tabla V).

El hipotiroidismo secundario y el terciario suelen cursar con manifestaciones clínicas debidas a otros defectos hormonales asociados al de TSH, por ejemplo, hipoglucemias neonatales en las deficiencias de hormona de crecimiento, ictericia prolongada por déficit de ACTH/cortisol, microgenitalismo apreciable en los varones (déficit de LH/FSH) o rasgos fenotípicos, como: defectos de la línea media, fisura palatina o incisivo único.

## Diagnóstico del hipotiroidismo congénito

### Programas de detección precoz

**El Programa de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito está incluido en los Programas de Cribado Neonatal, de interés primordial en Salud Pública y Medicina Preventiva.**

La identificación y el tratamiento precoz de aquellos individuos afectados evita el daño neurológico y reduce la morbilidad, la mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades. **El objetivo es evitar el daño cerebral.** Es importante resaltar que las pruebas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico. Aquellos individuos que presenten un resultado positivo requerirán procedimientos diagnósticos posteriores y, para ello, se debe contar con el apoyo de clínicos especializados en el diagnóstico y tratamiento de cada una de las enfermedades sometidas a cribado neonatal. Por tanto, el cribado neonatal no debe identificarse sólo con un procedimiento de laboratorio, sino con una actividad

**Tabla V.** Prevalencia de anomalías congénitas asociadas al hipotiroidismo congénito

Anomalías congénitas	Hipotiroidismo congénito	Población general
<b>Renales/genitourinarias</b>		
Hidronefrosis	345	20
Hipospadias	275	40
Agenesia renal	100	4
<b>Cardiovasculares</b>		
Comunic. interauricular	620	30
Comunic. interventricular	600	36
Tetralogía de Fallot	180	5
Coartación aórtica	80	4
<b>Gastrointestinales</b>		
Paladar hendido	90	10
Fístula tráqueo-esofágica	60	2
Atresia/estenosis duodenal	50	1
<b>Esqueléticas</b>		
Craneosinostosis	50	4
Displasia de cadera	30	2
	<b>1/10.000</b>	<b>1/10.000</b>

Modificado de Kumar JC. *J Pediatr.* 2009; 16: 20-4.

multidisciplinar cuya coordinación con el sistema sanitario asistencial resulta imprescindible para asegurar su eficacia y eficiencia<sup>(3,4,6)</sup>.

La toma de muestras se planifica de forma que se alcance una cobertura del 100% de los recién nacidos y el tratamiento precoz del 100% de los casos detectados.

La detección precoz del hipotiroidismo congénito se lleva a cabo por medición de TSH a las 48 horas de vida, evitando el aumento fisiológico inicial de esta hormona. La obtención de muestra de sangre capilar por punción del talón del recién nacido se realiza sobre papel *standard* absorbente y precisa personal sanitario entrenado para optimización de resultados.

La TSH se analiza por inmunofluorescencia (DELFA<sup>®</sup>). El punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en  $\geq 10 \mu\text{UI/ml}$  sangre. Se realiza, de forma complementaria, la medición de tiroxina total (T4T) cuando la TSH presenta un valor superior al punto de corte establecido.

Ante la sospecha clínica de hipotiroidismo, debe realizarse un estudio de función tiroidea (T4L y TSH); ya que,

tanto los hipotiroidismo centrales como los primarios compensados inicialmente no son detectables en los Programas de Detección Precoz.

### Confirmación diagnóstica del hipotiroidismo congénito

**El Centro de Cribado, ante un resultado analítico positivo, contacta de forma urgente al paciente identificado y es remitido inmediatamente al Centro de Seguimiento, donde se realizará la confirmación de hipotiroidismo y el estudio etiológico de la alteración tiroidea, sin retrasar el comienzo del tratamiento.**

En todos los casos se realiza una *anamnesis personal y familiar*, con especial incidencia en posibles antecedentes de ingesta de fármacos o de utilización de compuestos yodados y en la historia de patología tiroidea familiar, principalmente materna.

La exploración clínica aporta los síntomas o signos del hipotiroidismo ya descritos.

Datos complementarios: los resultados obtenidos en la muestra de sangre en papel de filtro son confirmados mediante su analítica en sangre venosa (TSH, T4L). En el hipotiroidismo primario



las cifras elevadas de TSH se acompañan de valores disminuidos de T4L. La determinación de tiroglobulina informa de la presencia de glándula tiroidea. La determinación de la yoduria es de gran utilidad en el diagnóstico etiológico del hipotiroidismo neonatal. Cifras superiores a 100 ug/día indican la exposición a exceso de yodo con bloqueo de la función tiroidea.

Pruebas de localización. Técnicas de imagen:

- **Gammagrafía tiroidea:** la administración del isótopo I123 o Tc99 por vía parenteral resulta en la captación y localización de la glándula tiroidea. Se requiere gran experiencia técnica para la interpretación en el período neonatal de esta prueba. Los resultados nos orientan a la etiología del proceso: agenesia, ectopia, hemiagenesia o hipoplasia. En casos de bloqueo parcial, el tiroides puede estar eutópico y de tamaño normal. Las dishormonogénesis suelen representarse con tiroides aumentado de tamaño (bocio).
- **Ecografía tiroidea:** está indicada su realización al no visualizarse tiroides gammagráficamente y presentar cifras elevadas de tiroglobulina. La glándula puede estar bloqueada por la presencia de anticuerpos bloqueantes del tiroides (enfermedad tiroidea autoinmune materna) o, en casos infrecuentes de defecto, el atrapamiento del yodo en dishormonogénesis (NIS).

Otros estudios. Por la mayor incidencia mencionada de alteraciones congénitas, se realiza un estudio cardiológico y ecocardiográfico al paciente diagnosticado de hipotiroidismo permanente. La evaluación inicial por Neuropediatría es de gran utilidad complementaria.

Potenciales auditivos evocados. La relación entre la hipofunción tiroidea y la sordera es bien conocida, estimándose que en trastornos por deficiencia de yodo existe pérdida de audición mixta, de conducción y sensitiva, en 50-100% de los casos, asociada a la presencia de bocio. En el hipotiroidismo congénito hay alteraciones de la dishormonogénesis (síndrome de Pendred, síndrome de Hollander) que deben sospecharse con la anamnesis positiva de sordera familiar. La realización de potenciales auditivos evocados en pacientes con hipoti-

roidismo congénito puede contribuir al diagnóstico del déficit sensorial.

## Diagnóstico diferencial

**Si en un recién nacido se detecta hipotiroidismo congénito mediante cribado neonatal y en el análisis realizado en el Centro de Seguimiento se confirma mediante los niveles séricos de hormonas tiroideas, no se debe plantear ningún diagnóstico diferencial y menos aún posponer el inicio del tratamiento para definir exhaustivamente su etiología.**

El diagnóstico definitivo se podrá esclarecer en muchos casos en el replanteamiento de los 3 años, y en unos pocos, sobre todo transitorios, persistirá la duda sobre su etiología<sup>(6)</sup>.

En España, dada la alta emigración desde países donde no existe este cribado, el pediatra debería cerciorarse de la normalidad de la función tiroidea en los recién nacidos y utilizar la sospecha clínica en niños mayores de esas procedencias.

## Tratamiento del hipotiroidismo congénito

**En el hipotiroidismo congénito y neonatal el daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y el comienzo del tratamiento.**

El tratamiento debe comenzar lo antes posible, siendo recomendable realizarlo siempre antes de los quince días de edad. La edad de comienzo del tratamiento debe coincidir con el día del diagnóstico, y no debe retrasarse el comienzo del tratamiento para realizar pruebas complementarias de localización diagnóstica<sup>(3,6)</sup>.

El fármaco de elección es la L-tiroxina sintética por vía oral.

La dosis inicial recomendada de L-tiroxina es de 10-15 mcg/kg/día, por vía oral<sup>(14)</sup>. Su absorción se ve modificada si se ingieren preparados con soja, hierro, calcio, hidróxido de aluminio, fibra, sucralfato y resinas. Existe un preparado de administración intravenosa en casos de intolerancia oral.

Después de comenzar el tratamiento con L-tiroxina, el niño con hipotiroidismo congénito debe mantener controles clínicos y analíticos frecuentes para op-

timización terapéutica y mejores logros de desarrollo: se recomienda una segunda exploración a los 15 días y, después, mensualmente durante los primeros seis meses de vida, posteriormente cada dos meses hasta el año de edad y cada 3-4 meses hasta su reevaluación a los 3 años de edad. Si se produce una modificación en la dosis de L-tiroxina se efectuará un control al mes.

El objetivo del tratamiento es normalizar rápidamente los niveles de T4L, manteniéndola en límites altos (1,4 a 2,3 ng/dl) y disminuir los niveles de TSH por debajo de 5 mU/ml<sup>(6)</sup>.

## Pronóstico

**La detección precoz del hipotiroidismo congénito mediante programa de cribado neonatal evita el retraso mental que estos niños presentaban<sup>(15)</sup>.**

A pesar de comenzar el tratamiento tan precozmente como sea posible, después del nacimiento se ha detectado disfunción cerebral mínima en algunos casos, que conllevan problemas de conducta, alteraciones en la comprensión del lenguaje, motricidad fina, discriminación perceptomotora y visuomotora, casi siempre de escasa relevancia para una vida normal. Estas alteraciones se relacionan con la edad de inicio del tratamiento (superior a 15-21 días), dosis de L-tiroxina (inferior a la recomendada), severidad del hipotiroidismo y mantener un nivel de T4 libre inferior al recomendado en los primeros años<sup>(3,6,12)</sup>.

Los niveles excesivamente altos de T4 libre en los primeros meses se pueden asociar a falta de atención en años posteriores<sup>(16)</sup>.

## Diagnóstico definitivo del hipotiroidismo congénito

**El tratamiento del niño detectado en los Programas de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito debe mantenerse sin interrupción alguna durante los tres primeros años de la vida, para asegurar la normofunción tiroidea hasta completar el desarrollo cerebral, tanto en los casos permanentes como en los transitorios.**

Después de esta edad, puede interrumpirse el tratamiento con L-tiroxina durante un mes y, posteriormente, ree-

Tabla VI. Genética molecular en hipotiroidismo congénito

Diagnóstico	Factor de transcripción/gen	Localización cromosómica	Observaciones
Agenesia	TTF-2/TITF-2 FKHL15 o FOXE1	9q22	Fisura palatina y pelo puntiagudo. +/- epiglotis bífida, atresia de coanas
Hipoplasia	PAX 8	2q12-14	También descrito en ectopias
Hipoplasia	TSH-R	14q31	También descrito en hipertirotrópinemia
Ectopias	NKX2-5	5q35	Cardiopatías congénitas y familiares portadores
Eutópicos	TTF-1/TITF-1 NKX2-1	14q13-21	Alteraciones pulmonares. Coreoatetosis
Dishormogénesis	NIS SLC5A5	19p12-13	No capta yodo. Transporte basal del yodo desde plasma a tirocito
Dishormogénesis	TPO	2p25	Organificación y acoplamiento de yodotirosinas
Dishormogénesis	THOX 1 y 2 DUOX 1 y 2	15q21	Generación de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , peróxido, en el folículo tiroideo
Dishormogénesis (síndrome de Pendred)	PDS SL26A4	7q31	Codifica la pendrina. Transporte de yodo del citoplasma a la luz folicular
Dishormogénesis	TG	8q24	Matriz para síntesis y almacenamiento de hormonas tiroideas

valuar la función tiroidea determinando T4L, TSH y tiroglobulina (Tg), y realizar una nueva gammagrafía o ecografía tiroidea.

El diagnóstico inicial de agenesia tiroidea o tiroides ectópico, permanentes, no precisan reevaluación.

Si se confirma una etiología permanente, la familia debe ser informada de la necesidad de mantener el tratamiento con L-tiroxina durante toda la vida, solamente con las modificaciones de dosificación necesarias según criterio médico. En caso de hipotiroidismo transitorio, se discontinúa el tratamiento.

La localización de un tiroides eutópico, de localización normal, con hipotiroidismo permanente, requiere una aproximación especial, intentando clasificar la alteración subyacente.

### Genética molecular en el hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito primario es, generalmente, de presentación esporádica. Pero un 2% de las disgenesias son de presentación familiar. Las dishormogénesis se heredan de forma autonómica recesiva. Las anomalías asociadas al hipotiroidismo congénito y la mayor incidencia de otras patologías tiroideas en los familiares están facilitando identificar los genes y locus

implicados en la genética molecular del hipotiroidismo congénito.

Genes ya conocidos están implicados en el hipotiroidismo central, asociado a defectos múltiples de hormonas hipofisarias (Pit-1, PROP-1, LHX).

Los genes asociados al hipotiroidismo congénito también incluyen alteraciones del receptor de TSH (no sindrómico), o de la proteína Gs $\alpha$ ; y de los factores de transcripción tiroidea (TTF-1, TTF-2, PAX-8) asociados con diferentes síndromes complejos. En la dishormogénesis se han identificado los genes de defectos de la peroxidasa tiroidea (TPO), de la tiroglobulina (TG), del síndrome de Pendred (PDS), del transportador de sodio/yodo (NIS), de la oxidasa tiroidea 2 (THOX 2). Hay evidencia de un tercer grupo de alteraciones genéticas (MCT8) con secuelas neurológicas severas e hipotiroidismo congénito.

El hipotiroidismo congénito con alteraciones genéticas ya identificadas suele cursar con bocio o tiroides de localización eutópica<sup>(17,18)</sup> (Tabla VI).

### Bibliografía

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

1.\*\*\* American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117: 2290-303.

- 2.\*\* Mayayo Dehesa E, Santisteban Sanz P, Labarta Aizpún JI, Fernández Longás A. Hipotiroidismo Congénito. En: Pombo M et al., eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Capítulo 31. 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2009. p. 367-85.
- 3.\*\* Grütters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programs. *Best Practice & Research Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16: 369-82.
- 4.\* Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez A, Dulín E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: Diéguez González C, Yturriaga Mataranz R, eds. Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides. Capítulo 8. 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 109-16.
- 5.\* Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 4332-4.
- 6.\*\*\* Rastog MV, LaFranchi S. Congenital hypothyroidism. *J Rare Dis* 2010, 5; 1: 1-22.
- 7.\*\*\* Morreale de Escobar GM, Ares Segura S, Escobar del Rey F. Hormona tiroidea durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal. En: Pombo M, et al., eds. Tratado

- de Endocrinología Pediátrica. Capítulo 7. 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 97-113.
- 8.\* Bernal J. Thyroid hormones receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3: 249-59.
- 9.\* Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20: 784-94.
- 10.\* Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao J, Dulín Íñiguez E, Bellón Cano JM, Muñoz Fernández MA. Undetectable levels of tumor necrosis factor-alpha, nitric oxide and inadequate expression of inducible nitric oxide synthase in congenital hypothyroidism. *Eur Cytokine Network.* 2003; 14: 65-8.
- 11.\*\* Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: *Endocrinología*. Ed: Jara Albarrán. Panamericana. 2ª edición; 2010. p. 185-99.
- 12.\* Mouat F, Evans HM, Cutfield WS, Hofman PL, Jeonoma de Madridfferies C. Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21: 701-3.
- 13.\* Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2009; 154: 263-6.
- 14.\* Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 21: CD006972.
- 15.\* Simpser T, Rapaport R. Update on some aspects of neonatal thyroid disease. *J Clin Res Ped Endo.* 2010; 2(3): 95-9.
- 16.\* Álvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of over treatment during the first six months in children with Congenital Hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Hormone Research.* DOI:10.1159/000313370 (abril 2010).
- 17.\*\* Moreno JC. Dishormonogénesis tiroidea. En: Diéguez González C, Yturriaga Mataranz R, eds. *Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 189-204.
- 18.\* Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005; 2: 379-89.
- CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006; 117: 2290-303.
- Conceptos fundamentales en la comprensión y tratamiento del hipotiroidismo congénito, avalado por la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica.
- Rastog MV, LaFranchi S. Congenital hypothyroidism. *J Rare Dis* 2010; 5; 1: 1-22. Revisión amplia y práctica sobre el hipotiroidismo congénito y los beneficios que se obtienen mediante el programa de detección precoz.
- Morreale de Escobar GM, Ares Segura S, Escobar del Rey F. Hormonas tiroidea durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal. En: Pombo M, et al., eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ª edición. Capítulo 7. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 97-113.
- Este y otros trabajos del mismo grupo de autores son básicos e imprescindibles para comprender el papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral.
- Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: *Endocrinología*. Ed: Jara Albarrán. Panamericana. 2ª edición; 2010. p. 185-99.
- Es una revisión del tema actual y práctica, donde se aporta la experiencia de los Centros de Detección Precoz y Centro de Seguimiento Clínico de la Comunidad Autónoma de Madrid.

#### Bibliografía recomendada

- American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye

## Caso clínico

Remitida a los 11 días de vida procedente del Programa de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito de la Comunidad de Madrid (cribado neonatal) por cifras en papel de filtro de TSH: 432  $\mu\text{U}/\text{ml}$  ( $N < 10$ ), T4T: 2,7  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ( $N > 8$ ) en muestra realizada a las 48 horas de vida, utilizando técnicas de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFLIA®).

Producto de un embarazo controlado y normal excepto por el diagnóstico de labio leporino en la ecografía de la semana 20. Edad gestacional: 37+6 semanas, cesárea por cesáreas previas; peso de recién nacida: 3.250 g, longitud: 51 cm. Apgar 7/8. REA I.

### Exploración física

Fenotipo peculiar, frente amplia, hipertelorismo, pseudocoloboma de párpados superiores y ptosis de los inferiores con megalocórneas transparentes, fisura labiopalatina derecha completa (Fig. 3), pabellones auriculares pequeños y de implantación baja, pelo puntiagudo y ralo. Filtrum corto. No ictericia mucocutánea. No hernia umbilical. Llanto normal. Cuello libre. Auscultación cardíaca: rítmica, sin soplos. Auscultación pulmonar: buena ventilación bilateral, sin ruidos sobreañadidos. Abdomen: no distendido, no doloroso a la palpación, no visceromegalias. Fontanela anterior normotensa. Exploración neurológica sin alteraciones.

### Pruebas complementarias

*Analítica plasmática:* TSH:  $> 100 \mu\text{U}/\text{ml}$  (0,5-4,5), T4L: 0,3 ng/dl (0,8-2,0).

*Gammagrafía tiroidea con Tc99 (500  $\mu\text{Ci}$ , iv):* no captación del radioisótopo compatible con agenesia tiroidea (Fig. 4), confirmada por ecografía.

*Cariotipo:* 46XX. Serología TORCH negativa.

*Ecografía cerebral y RMN cerebral:* normales.

*Ecografía abdominal:* ectasia piélica derecha 0,8 cm, con cálices, parénquima y tamaño renal: normales.

*Ecografía de caderas:* normal.

*Ecocardiografía:* foramen oval: permeable. Corazón estructuralmente normal.

*Potenciales auditivos:* hipoacusia mixta de moderada a severa bilateral.

*Informe de oftalmología:* pseudocoloboma de párpados superiores y ptosis de los inferiores con megalocórneas transparentes, con retraso madurativo visual armónico e hipermetropía leve.

### Diagnóstico

La presencia de disgenesia tiroidea, con fisura palatina y pelo puntiagudo, es una asociación muy infrecuente, síndrome descrito por primera vez en dos hermanos por el grupo de John Lazarus y Peter Harper. Actualmente conocemos que estos pacientes presentan una mutación del gen TTF-2, localizado en el cromosoma 9q22.

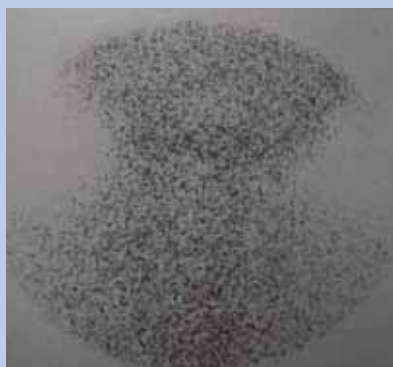
### Evolución

Se inicia tratamiento el mismo día del diagnóstico, tras confirmación urgente en consulta de alta resolución, con levotiroxina a dosis de 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , los primeros días por vía iv dada las dificultades para la ingesta oral y, posteriormente, por vía oral.

A los 4 meses de vida se realiza cirugía correctora de la fisura palatina: queilorrafia del labio leporino izquierdo, mediante la técnica de Tennison Randall y a los 9 meses de edad uranoestafilorrafia (técnica de Wardill Veau Kilner) con buenos resultados (Fig. 5).



**Figura 3.** Fisura labiopalatina izquierda completa

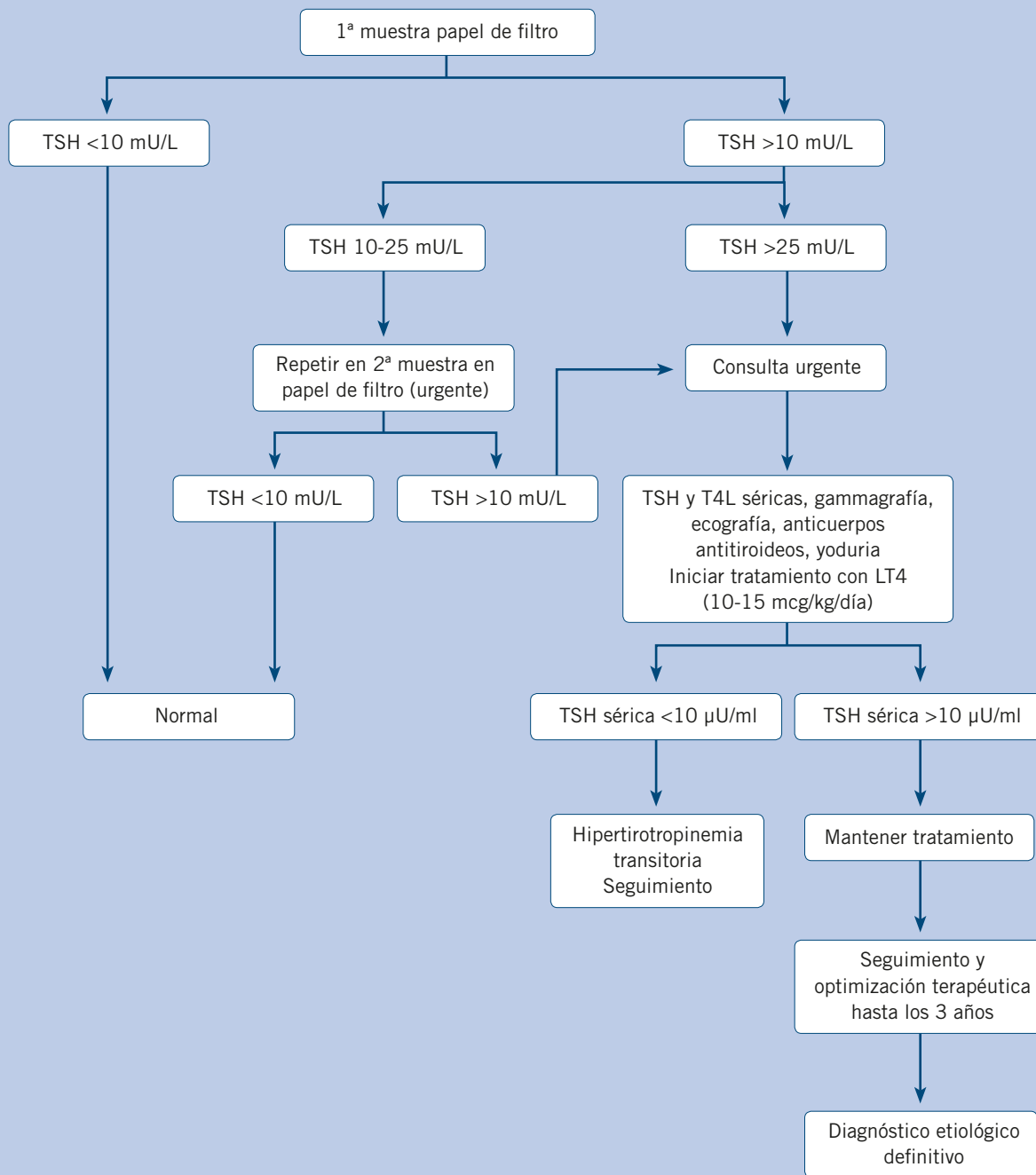


**Figura 4.** Gammagrafía tiroidea (Tc99): no captación del radioisótopo compatible con agenesia tiroidea



**Figura 5.** Fenotipo peculiar, con frente amplia, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja y pelo puntiagudo y ralo. Fisura labiopalatina corregida

Guía de actuación en el Programa de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito





# Raquitismo carencial y otras formas de raquitismo

J.C. Silva Rico, N. Silva Higuero\*

Pediatra C.S. Laguna de Duero. Prof. Asociado de Pediatría. Universidad de Valladolid.

\*Médico Adjunto del Servicio de Urgencias. Hospital de Medina del Campo. Valladolid



## Resumen

La deficiencia de vitamina D ha vuelto a convertirse en un problema en los niños. La vitamina D ( $D_2$  o  $D_3$ ) es biológicamente inerte y se metaboliza en el hígado a 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], que es la principal forma circulante de vitamina D y se utiliza para determinar el estado nutricional de vitamina D. El 25 (OH) D se transforma en los riñones en 1,25-dihidroxivitamina D [ $1,25 (OH)_2 D$ ], que es el metabolito activo e interviene en la regulación de los niveles de calcio, de fósforo y en el metabolismo óseo. La deficiencia exógena de vitamina D es la causa más frecuente de raquitismo. Está ligada a dos hechos fundamentales que pueden actuar de forma independiente o simultánea: la escasa exposición solar y el déficit de vitamina D en la alimentación. Además de la deficiencia de vitamina D, la deficiencia de calcio y los trastornos adquiridos y heredados en el metabolismo de la vitamina D, del calcio y del fósforo, son también causas de raquitismo. Este artículo resume las principales causas de raquitismo: sus manifestaciones clínicas, el diagnóstico, y el tratamiento, así como el papel de la vitamina D en la prevención, y su importancia en la salud.

## Abstract

*Vitamin D deficiency has once again become a problem in children. Vitamin D ( $D_2$  or  $D_3$ ) is biologically inert and is metabolized to 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D] in the liver, which is the principal circulating form of vitamin D and is used to determine the nutritional state of vitamin D. 25 (OH) D is transformed in the kidneys to 1,25-dihydroxyvitamin D [ $1,25 (OH)_2 D$ ], which is the active metabolite and intervenes in the regulation of the calcium, phosphorus levels and in bone metabolism.*

*Exogenous vitamin D deficiency is the most frequent cause of rickets. It is linked to two fundamental facts that can act independently or simultaneously: limited sun exposure and vitamin D deficiency in the nutrition. Besides the vitamin D deficiency, calcium deficiency and acquired and inherited disorders in vitamin D, calcium and phosphorus metabolism are also causes of rickets.*

*This article summarizes the principal causes of rickets: its clinical manifestations, diagnosis, and treatment as well as the role of vitamin D in prevention and its importance in health.*

**Palabras clave:** Vitamina D; Raquitismo carencial; Raquitismo hereditario; Raquitismo hipofosfatémico.

**Key words:** *Vitamin D; Rickets; Inherited rickets; Hypophosphatemic rickets.*

*Pediatr Integral 2011; XV(7): 654-668*

## Introducción

El hueso es un órgano dinámico sometido constantemente a procesos de formación (modelado) y reforma (remodelación) relacionados

con su papel metabólico como reservorio principal en el organismo del calcio, el fósforo y el magnesio.

Los trastornos que afectan a la mineralización del hueso se conocen como

osteopatías metabólicas<sup>(1)</sup>, cuyas manifestaciones clínicas son más evidentes en los niños que en los adultos, debido a la elevada velocidad de crecimiento y de recambio óseo durante la edad pediátrica.

**El término raquitismo se emplea para referirse a una enfermedad metabólica ósea que expresa una mineralización deficiente del tejido osteoide, a nivel del cartílago de crecimiento, antes de la fusión de las epífisis.**

Cuando el defecto en la mineralización ósea se produce en un hueso trabecular maduro, se denomina osteomalacia. Mientras que, el raquitismo sólo aparece en la infancia, la osteomalacia puede estar presente en todas las edades.

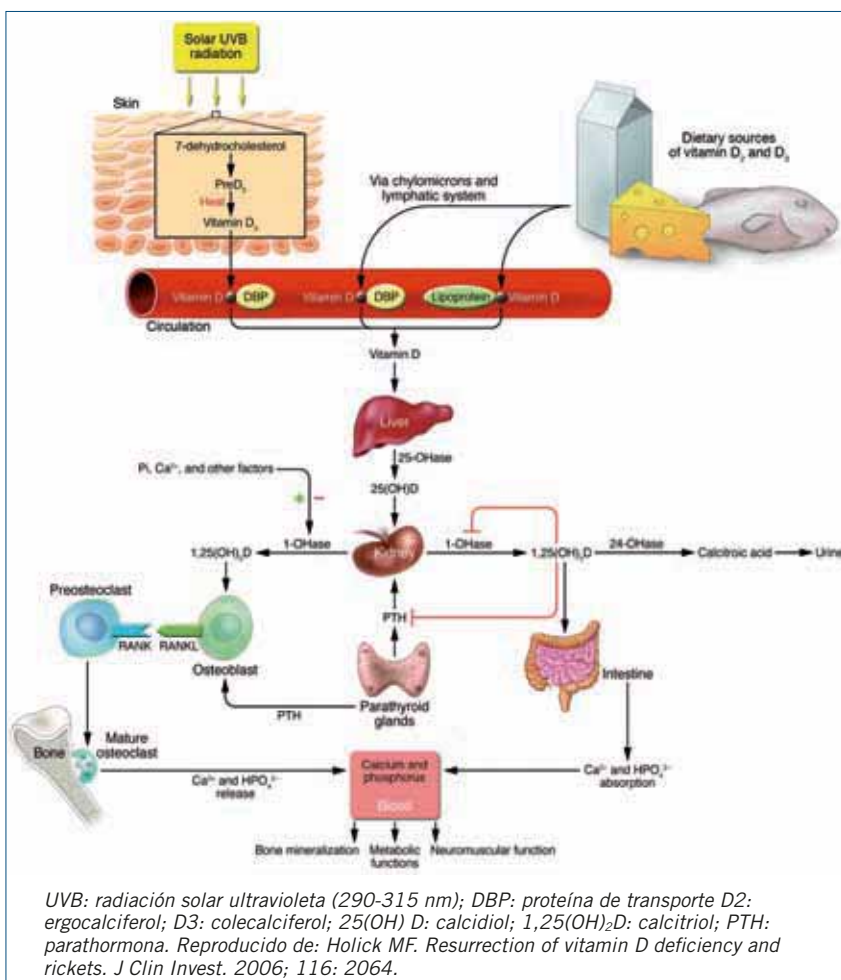
El raquitismo fue descrito por primera vez por Glisson hace varios siglos. Desde entonces su prevalencia ha ido disminuyendo sobre todo a partir de que Edward Mellanby, en 1919, aisló un factor antirraquítico que, posteriormente, se denominó vitamina D. En la cuenca mediterránea, durante la década de los setenta, el 7,1% de los lactantes ingresados por otros motivos presentaban raquitismo activo y ninguno recibía profilaxis con vitamina D. Disminuyó la prevalencia en la década de los ochenta al 1,2% y, en la actualidad, en los países desarrollados es muy baja, si bien en los últimos años estamos asistiendo a un nuevo repunte. En España se han publicado recientemente casos de raquitismo en niños con lactancia materna prolongada sin suplementos de vitamina D y escasa exposición solar y en los niños inmigrantes con piel oscura<sup>(2-4)</sup>.

### Vitamina D y metabolismo óseo

**El crecimiento del hueso durante la infancia se produce por un proceso de calcificación de las células del cartílago epifisario, relacionado con la concentración de calcio y fosfato en el líquido extracelular, en cuya regulación tiene un papel biológico fundamental la vitamina D.**

En la naturaleza existen dos compuestos con las mismas acciones farmacológicas y comportamiento biológico: el ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub> de origen vegetal y el colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub> de origen animal.

La sangre capilar contiene 7-dehidrocolesterol que se convierte en D<sub>3</sub> por el efecto de la radiación solar ultravioleta (290-315 nm) sobre la piel. Además, al torrente sanguíneo también llega en escasa cantidad la vitamina D<sub>2</sub> o



**Figura 1.** Fuentes y metabolismo de la vitamina D. Efectos biológicos de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en la regulación de los niveles de calcio y fósforo y en el metabolismo óseo

D<sub>3</sub> procedente de la ingestión a través de la dieta. Son absorbidas en el intestino junto con otras vitaminas liposolubles por la acción de las sales biliares. La concentración plasmática de vitamina D libre es baja, puesto que ambas provitaminas circulan ligadas por medio de una proteína de unión (DBP) que transporta todas las formas metabólicas de la vitamina D.

El ergocalciferol y el colecalciferol son provitaminas que han de sufrir dos procesos de hidroxilación para ser compuestos metabólicamente activos. La primera hidroxilación se produce en el hígado, en la posición 25 del núcleo colesteroico, originando el calcidiol [25(OH) D], que es el principal metabolito circulante y cuyos niveles plasmáticos son la mejor referencia nutricional de vitamina D. La segunda hidroxilación, regulada por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, se lleva a

cabo en el riñón en la posición 1, originando el calcitriol, [1,25(OH)<sub>2</sub>D], que es el producto final activo y recibe la consideración de hormona<sup>(5)</sup> (Fig. 1).

La mayoría de las acciones biológicas de la vitamina D están mediadas por su receptor nuclear celular (VDR), que es una proteína de gran especificidad y afinidad para la vitamina D presente en más de 30 tejidos de nuestro organismo. Las funciones antirraquíticas del 1,25(OH)<sub>2</sub>D son: favorecer la absorción intestinal de calcio y fósforo e intervenir en la disolución y mineralización ósea a través de la activación de los precursores a osteoclastos maduros, con la consiguiente liberación de calcio y fósforo del hueso. Estos mecanismos son los que regulan principalmente la homeostasis extracelular del calcio y el fósforo junto con la parathormona (PTH) y la calcitonina. Mantener los niveles de calcio y

fósforo en el rango fisiológico normal permite la realización de funciones metabólicas, la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea (Fig. 1).

El hallazgo del receptor nuclear VDR en células y tejidos sin vinculación con el metabolismo del calcio ha generado nuevas hipótesis respecto a las funciones de esta vitamina en el organismo. La vitamina D, no sólo interviene en la regulación del metabolismo calcio-fósforo, sino que también se la ha relacionado con la integridad del sistema inmunitario y su déficit se ha asociado con: osteoporosis, asma, enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus, y con ciertos tumores en la vida adulta<sup>(5-7)</sup>.

La hidroxilación renal y, por tanto, la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D está regulada por varios factores y depende de la concentración sérica del calcio, el fosfato, la PTH y las recientemente descubiertas fosfatoninas. La 1 $\alpha$ -hidroxilasa, que controla el paso a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, es una enzima mitocondrial que se regula por retroalimentación; de forma que, se activa con la hipocalcemia, la hipofosforemia y la PTH y disminuye una vez normalizados los valores séricos de calcio y fosfato. Cuando las concentraciones de calcio y fosfato sérico son normales o elevadas, se activa la 25(OH) D24hidroxilasa renal, produciéndose 24,25-(OH)<sub>2</sub>D, que es una vía para la eliminación del exceso de vitamina D por el riñón en forma de ácido calcitroico (Fig. 1).

## Etiopatogenia

**En la práctica clínica, el raquitismo es un síndrome propio de la edad pediátrica, con diferentes posibilidades etiopatogénicas y manifestaciones clínicas, bioquímicas y radiológicas características, relacionadas con alteraciones en los niveles plasmáticos del calcio y el fósforo.**

La mayor parte de los cuadros de raquitismo son por carencia exógena de vitamina D. Menos frecuente es la carencia de calcio, posible pero extremadamente rara, o los déficit endógenos por enfermedades que afectan a la absorción digestiva del calcio y de la vitamina D o de sus metabolitos, como ocurre en la malabsorción intestinal (enfermedad celíaca), la insuficiencia pancreática (fibrosis quística) o la obstrucción de vías biliares (atresia biliar). En los tratamien-

tos crónicos con anticonvulsivantes, también se puede presentar raquitismo por inducción enzimática a nivel hepático.

Otras posibles causas de raquitismos calciopénicos son la acidosis tubular renal y los raquitismos hereditarios. Estos últimos se producen por errores innatos en el metabolismo de la vitamina D, que interfieren en la conversión metabólica y la activación de la vitamina. Se diferencian tres tipos, dependiendo de que el trastorno metabólico sea por un defecto en la hidroxilación renal o por una resistencia en el receptor celular de la vitamina D.

Dentro de los raquitismos fosfopénicos, hay que destacar los hipofosfáticos familiares ligados a diferentes tipos de herencia, los oncológicos y los que acompañan al síndrome de De Toni-Debré-Fanconi.

En la insuficiencia renal crónica, se puede producir una osteodistrofia por hiperparatiroidismo secundario a hiperfosforemia y producción insuficiente de calcitriol. Son especialmente vulnerables los niños con hipoplasias renales o uropatías obstructivas. A las manifestaciones propias de la insuficiencia renal, asocia las de raquitismo y acidosis metabólica. El tratamiento, además del específico, se realiza con calcitriol, calcio, bloqueantes de la absorción de fosfatos, alcalinos y, en algunos casos, hormona de crecimiento para mejorar la talla.

Se incluyen también en la clasificación etiopatogénica otras patologías similares sin participación de la vitamina D, como la hipofosfatasa, que es un trastorno autosómico recesivo (AR) radiológicamente similar al raquitismo, debido a una baja actividad de la fosfatasa alcalina sérica, y las displasias metafisarias, que se manifiestan con arqueamiento de las piernas, estatura corta, "marcha de pato" y talla baja, en ausencia de anomalías del calcio, los fosfatos, la actividad de la fosfatasa alcalina o los metabolitos de la vitamina D (Tabla I).

## Fisiopatología

**Tanto en los raquitismos calciopénicos como en los fosfopénicos se produce una disminución del producto calcio-fósforo, que resulta insuficiente para realizar una correcta mineralización ósea.**

En los raquitismos calciopénicos por déficit adquirido o heredado de vitamina D, se produce una insuficiente absorción de calcio, lo que provoca una disminución en los niveles de calcio sérico ionizado. Esta hipocalcemia es detectada por los sensores de calcio de las glándulas paratiroides, que estimulan la síntesis y secreción de PTH. El hiperparatiroidismo secundario trata de evitar la hipocalcemia a través de la acción de la PTH, que actúa sobre el riñón, favoreciendo la reabsorción tubular de calcio y la eliminación de fósforo y estimula la actividad de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa, favoreciendo la absorción intestinal y la resorción ósea. Este mecanismo compensador hace que en estadios iniciales se mantengan valores normales de calcio, pero, si persiste la situación, abocará en una hipocalcemia con alteración del producto calcio-fósforo y la aparición de las manifestaciones clínicas de raquitismo (Fig. 2).

En los raquitismos fosfopénicos familiares u oncogénicos, como consecuencia del incremento del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) o la fosfatonina, se produce un defecto en la reabsorción de fosfato a nivel del túbulo proximal y en la conversión de 25(OH) D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D. La consecuencia es una hiperfosfaturia con disminución en los niveles plasmáticos de fósforo y de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Fig. 2).

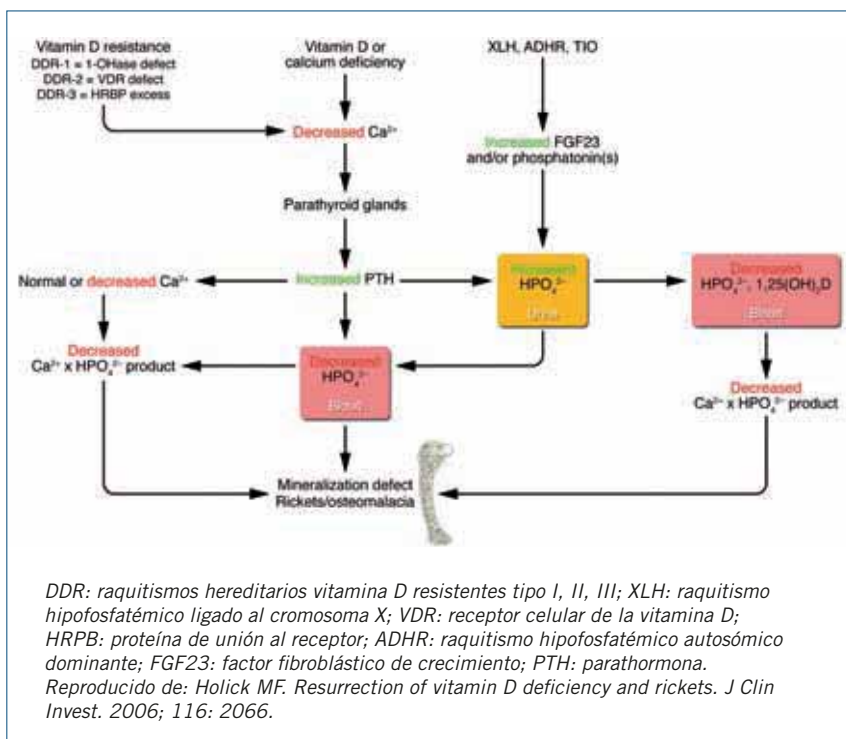
La alteración en el producto calcio-fósforo origina una deficiente mineralización, con aumento del osteoide en las zonas del esqueleto con un crecimiento más activo. Las lesiones se inician en el cartilago de crecimiento epifisario donde el normal ciclo de proliferación, hipertrofia y osificación no se completa en esta última fase. El resultado es una línea epifisaria irregular al final de la diáfisis, seguida de una zona metafisaria más alta, ancha, irregular y desfleada, que contiene al osteoide y la matriz cartilaginosa no mineralizada. La falta de mineralización también afecta a la osificación subperióstica, dando lugar a la formación de osteoide a lo largo de toda la diáfisis; de manera que, si el proceso se prolonga, aparecen deformidades e incluso fracturas debido a la pérdida de hueso compacto.

La curación del proceso supone una regulación de la homeostasis en el me-

**Tabla I.** Clasificación etiopatogénica de los raquitismos

<b>Calciopénicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raquitismos carenciales</li> <li>• Raquitismos hereditarios</li> <li>• Acidosis tubular renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carencia exógena de vitamina D</li> <li>• Carencia endógena de vitamina D                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfermedad celíaca</li> <li>– Fibrosis quística</li> <li>– Atresia de vías biliares</li> <li>– Fármacos</li> </ul> </li> <li>• Carencia o malabsorción de calcio</li> <li>• Tipo I                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Defecto de 1-<math>\alpha</math>-hidroxilación</li> </ul> </li> <li>• Tipo II                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Defecto de VDR</li> </ul> </li> <li>• Tipo III                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exceso HRBP</li> </ul> </li> </ul>
<b>Fosfopénicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raquitismos hipofosfatémicos adquiridos</li> <li>• Raquitismos hipofosfatémicos familiares</li> <li>• Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oncológico</li> <li>• Déficit de fosfato</li> <li>• Autosómico ligado al cromosoma X</li> <li>• Autosómico dominante</li> <li>• Autosómico recesivo</li> <li>• Hereditario con hipercalciuria</li> </ul>
<b>Otros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteodistrofia renal</li> <li>• Hipofosfatasa</li> <li>• Displasia metafisaria</li> </ul>	

VDR: receptor celular de la vitamina D; HRBP: proteína de unión al receptor.



**Figura 2.** Mecanismos fisiopatológicos implicados en el raquitismo

tabolismo calcio-fósforo y una correcta mineralización, recuperándose la forma, rigidez y velocidad de crecimiento del hueso.

### Raquitismo carencial

La deficiencia exógena de vitamina D es la causa más frecuente de raquitismo carencial. En esta situación, sólo se absorben el 10-15% del calcio y el 50-60% del fósforo de la dieta.

### Recomendaciones nutricionales y fuentes de vitamina D

Al nacimiento, los depósitos de vitamina D proceden de la transmisión placentaria y, por tanto, dependen de los niveles maternos durante la gestación, y varían con la época del año en que se produzca el parto. Posteriormente, la exposición al sol y la alimentación son las fuentes de vitamina D, cuyos requerimientos diarios durante la edad pediátrica se cifran en 400 UI (10  $\mu$ g).

**Tabla II.** Ingesta dietética de referencia (DRIs) de calcio y vitamina D\*

Grupo de edad	Calcio		Vitamina D	
	Requerimiento medio estimado (mg/día)	Nivel alto de ingesta (mg/día)	Requerimiento medio estimado (UI/día)	Nivel alto de ingesta (UI/día)
0-6 meses	**	1.000	***	1.000
6-12 meses	**	1.500	***	1.500
1-3 años	500	2.500	400	2.500
4-8 años	800	2.500	400	3.000
9-13 años	1.100	3.000	400	4.000
14-18 años	1.100	3.000	400	4.000
19-30 años	800	2.500	400	4.000
31-50 años	800	2.500	400	4.000
51-70 años (varones)	800	2.000	400	4.000
51-70 años (mujeres)	1.000	2.000	400	4.000
>70 años	1.000	2.000	400	4.000
14-18 años embarazo/lactancia	1.100	3.000	400	4.000
19-50 años embarazo/lactancia	800	2.500	400	4.000

*mg: miligramos; UI: unidades internacionales; \*Food and Nutrition Board. Institute of Medicine of the National Academies. 2010. Disponible en: [www.iom.edu/vitaminD](http://www.iom.edu/vitaminD). \*\*La ingesta adecuada es 200 mg/día de 0-6 meses y 260 mg/día entre 6-12 meses. \*\*\*La ingesta adecuada es 400 UI/día de 0-6 meses y entre 6-12 meses.*

Hasta noviembre del 2010, todos los organismos internacionales consideraban que 200 UI/día era el aporte adecuado diario de vitamina D durante toda la edad pediátrica, suponiendo una síntesis cutánea mínima o inexistente. La Food and Nutrition Board<sup>(8)</sup> ha revisado en el año 2010 las necesidades diarias de calcio y vitamina D. Para el calcio, estiman 200-260 mg/día como la ingesta adecuada en el primer año y unos requerimientos medios estimados que varían entre los 500 mg/día entre uno y los tres años de edad y los 1.100 mg/día entre los 9 y 18 años. Para la vitamina D, estiman 400 UI (10 µg)/día como la ingesta adecuada para los niños menores de un año y la misma cifra como los requerimientos medios necesarios a partir de esta edad. Esta cifra sería suficiente para cubrir las necesidades del 50% de la población. El mismo organismo define el nivel máximo tolerable, que marca los límites superiores de ingesta diaria de un nutriente a partir del cual podría ser perjudicial para la salud, y lo establece para la vitamina D en 1.000 UI/día en menores de 6 meses, 1.500 entre 6 meses y un año, 2.500 entre 1-3 años, 3.000 entre 4-8 años y 4.000 a partir de los 9 años (Tabla II).

**La fuente lumínica mediante la exposición a la radiación solar ultravioleta constituye el 90% del aporte en vitamina D, incluso en zonas geográficas alejadas del ecuador.**

La exposición solar depende del hábitat geográfico; de forma que, la radiación solar es menor en los países con menor grado de latitud y mayor oblicuidad de los rayos solares. El 80% de la población mundial vive en las franjas tropicales y subtropicales, hasta los 45° de latitud norte y sur, donde la producción de vitamina D<sub>3</sub> en la piel es muy elevada. Ninguna revisión sistemática aclara si hay un nivel de exposición solar suficiente y seguro para mantener unos niveles óptimos de vitamina D, pero sí está demostrado que su exclusión habitual es un riesgo de deficiencia. La exposición de 30 minutos semanales en pañal y 2 horas vestido sin gorro permitiría mantener niveles de 25OHD superiores a 11 ng/ml según Specker<sup>(9)</sup>. Otros autores recomiendan 30 minutos semanales en la cara y manos. El exceso de exposición solar no puede causar intoxicación por vitamina D, ya que la propia luz solar destruye cualquier exceso de D<sub>3</sub> producido en la piel.

**Las fuentes dietéticas de vitamina D son escasas. De forma natural la contienen los pescados azules, la yema de huevo, las vísceras y el hígado y la grasa de mamíferos acuáticos. También, se comercializan alimentos previamente fortificados, como la leche, los cereales, la mantequilla o el yogur (Tabla III).**

El niño menor de un año es el que tiene mayor riesgo de ingesta insuficiente. Los alimentos, y en especial la leche, tanto de mujer como de vaca, son pobres en vitamina D, aunque la primera tiene mayor poder antirraquítico pues contiene 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Los niños lactados exclusivamente al pecho pueden presentar niveles muy disminuidos de 25(OH) D a los 2-3 meses si no se les suplementa con vitamina D o se les expone al sol. Esta situación de déficit es más importante en madres lactantes que por condiciones climatológicas o culturales no tienen una suficiente exposición solar y, además, no llegan a ingerir los 10 µg/día recomendados durante el embarazo y la lactancia<sup>(8)</sup>. La leche materna aporta una cantidad variable de vitamina D, estimada entre 25-136 UI/litro, dependiendo de la alimentación y la exposición solar de



**Tabla III.** Fuentes dietéticas de vitamina D

<b>Alimentos naturales</b>		<b>Alimentos fortificados en España</b>	
<b>Alimento</b>	<b>Contenido (UI)</b>	<b>Alimento</b>	<b>Contenido</b>
Aceite de hígado de bacalao	1 cuch.: 1.360	Fórmula inicio	1-1,4 µg/100 ml
Salmón cocido	100 g: 360	Fórmula continuación	1,7-1,8 µg/100 ml
Caballa cocida	100 g: 345	Fórmula prematuros	1,7 µg/100 ml
Atún en aceite	85 g: 200	Leche semidesnatada	0,75 µg/100 ml
Sardina en aceite	50 g: 250	Cereales infantiles	300 UI/100 g
Yema de huevo	1 unidad: 20	Yogur adaptado	72 UI/unidad
Hígado cocido	100 g: 15	Yogur natural	30 UI/unidad
Queso suizo	29 g: 12	Yogur desnatado	50 UI/unidad
		Margarina vegetal	240 UI/100g

*UI: unidades internacionales; 1 µg de vitamina D = 40 UI = 2,6 nM.*

**Tabla IV.** Valores normales de los metabolitos de la vitamina D en plasma

<b>Metabolito</b>	<b>Valor plasmático (ng/ml)</b>
Vitamina D2	1-2
Vitamina D3	1-2
25(OH) D2	4-10
25(OH) <sub>2</sub> D3	12-40
25(OH)D total	20-50
24,25(OH) <sub>2</sub> D	1-4
1,25(OH) <sub>2</sub> D*	
• Lactancia	70-100
• Infancia	30-50
• Adolescencia	40-80
• Adulto	20-35

*ng/ml: nanogramos/mililitro (la conversión a nmol/L se hace multiplicando los ng/ml por 2,496.  
\*Los valores séricos de 25-(OH)<sub>2</sub>-D no están sujetos a variaciones estacionales y son más elevados en los niños, alcanzando su máximo valor en el primer año de vida.*

la madre<sup>(10)</sup>. Las fórmulas adaptadas comercializadas en nuestro país están fortificadas y contienen 200 UI de vitamina D por cada 300-500 ml. Sin valorar que la biodisponibilidad del calcio en la leche materna sea diferente y el transporte menos dependiente de la vitamina D, serían necesarios más de dos litros de leche materna o un litro de fórmula fortificada para alcanzar los 400 UI/día necesarios de vitamina D, lo que sólo es

posible utilizando leche fortificada y en lactantes mayores de 6-8 meses.

Existe un mecanismo adaptativo a los déficit nutritivos de vitamina D consistente en la elevación de los niveles plasmáticos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D como ocurre en los niños alimentados con pecho en relación con los que toman leche de fórmula o en los que tienen piel oscura respecto a los de piel blanca o en los que nacen en invierno respecto a los que lo hacen en verano<sup>(10)</sup>.

El estatus nutricional de vitamina D en el organismo se determina mediante la medición de los niveles de 25(OH) D. En la población adulta, se ha definido el déficit de vitamina D con concentraciones plasmáticas de 25(OH) D inferiores a 20 ng/ml, cifra por debajo de la cual la PTH deja de descender y se establece una meseta. Los niveles óptimos están entre 30 y 90 ng/ml. En los niños, no existe consenso sobre los valores adecuados. Se considera deficiencia leve la concentración de 11-20 ng/ml ya que niveles por encima de 20 ng/ml previenen el hiperparatiroidismo secundario y la elevación de fosfatasas alcalinas. Niveles entre 5-11 ng/ml se consideran una deficiencia moderada y por debajo de 5 ng/ml, deficiencias graves (Tabla IV).

**Etiología**

**La carencia exógena de vitamina D está ligada a dos hechos fundamentales que pueden actuar de forma independiente o simultánea: la escasa exposición solar y el déficit de vitamina D en la alimentación.**

Existen diversos factores de riesgo que pueden actuar de forma aislada o

plurifactorial favoreciendo la aparición de un raquitismo carencial (Tabla V).

Los principales factores de riesgo relacionados con la exposición solar son:

- La baja incidencia de los rayos solares ligada con la latitud y la estacionalidad.
- El color oscuro de la piel junto con el mayor espesor del estrato córneo que dificulta la penetración de los fotones de luz ultravioleta; de forma que, los niños de raza negra son especialmente susceptibles al raquitismo por la menor penetración de la luz solar.
- La escasa exposición solar, ya sea por motivos socioculturales, religiosos o relacionados con la generalización de los protectores solares para prevenir el cáncer de piel.

Los principales factores de riesgo relacionados con la alimentación son:

- Deficiencia de vitamina D materna (madres con escasa exposición solar, de piel oscura, que visten con velo, multíparas o con poca ingesta de vitamina D, o patologías relacionadas).
- Lactancia materna exclusiva prolongada.
- Dietas vegetarianas pobres en vitamina D o con alto contenido de fitatos.

Los niños prematuros y los de bajo peso para la edad de gestación tienen un mayor riesgo de presentar raquitismo ya que, a la escasa exposición solar y al déficit dietético, se añade un mayor crecimiento.

Pueden existir carencias endógenas de vitamina D debidas a enfermedades que afectan a la absorción digestiva del calcio y de la vitamina D o de sus meta-

**Tabla V.** Niños de alto riesgo de déficit de vitamina D

**1. Neonatos y lactantes pequeños**

- Deficiencia de vitamina D materna (madres con escasa exposición solar, de piel oscura, que visten con velo, múltiparas o con poca ingesta de vitamina D)
- Lactancia materna
- Recién nacido pretérmino y recién nacido de bajo peso para la edad gestacional

**2. Lactantes mayores y niños**

- Disminución de la síntesis de vitamina D: poca exposición solar
  - Poco tiempo al aire libre
  - Uso de factor de protección >8 (inhibe síntesis >95%)
  - Piel oscura
  - Velos, ropa, cristal, etc.
- Disminución de la ingesta de vitamina D
  - Lactancia materna exclusiva prolongada sin suplementación
  - Nutrición pobre
- Ciertas condiciones médicas/enfermedades crónicas
  - Malabsorción intestinal
- Enfermedades del intestino delgado (enfermedad celíaca)
- Insuficiencia pancreática (fibrosis quística)
- Obstrucción biliar (atresia de vías biliares)
  - Disminución de la síntesis o aumento de la degradación 25-(OH)D o 1,25(OH)<sub>2</sub>D
- Enfermedades crónicas hepáticas o renales
- Tratamiento con rifampicina, isoniazida, anticonvulsivantes

Tomado de: *PrevInfad*. [http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad\\_vitamina\\_D.pdf](http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_vitamina_D.pdf)

bolitos, como ocurre en la enfermedad celíaca, la fibrosis quística o la atresia de vías biliares, que pueden también originar un raquitismo carencial. No es raro que los niños con colestasis hepática presenten raquitismo, sobre todo en casos de atresia biliar extrahepática, donde la imposibilidad de secreción de sales biliares impide la absorción adecuada de vitaminas liposolubles, como la vitamina D. En todas estas enfermedades, el raquitismo es un diagnóstico añadido a su patología de base y son las manifestaciones propias de la enfermedad las que nos orientan la etiología.

Los niños en tratamiento con anticonvulsivantes pueden presentar raquitismo carencial a pesar de tener una ingesta aparentemente adecuada de vitamina D. Aunque se ha descrito con todos los fármacos anticonvulsivos, es más frecuente en las combinaciones de fenobarbital y fenitoína. Dado que los anticonvulsivantes estimulan la actividad de hidroxilación enzimática del citocromo P-450 hepático, el mecanismo sugerido es un aumento del catabolismo, por lo que la 25(OH) D se convierte

rápidamente en metabolitos inactivos con bajas concentraciones séricas de 25(OH) D. Otros fármacos, como los antiácidos, la rifampicina, la isoniazida o los corticoides también pueden interactuar con la vitamina D.

**Clínica**

**Las manifestaciones clínicas más características incluyen: deformidades óseas, trastornos dentarios, alteraciones musculares y déficit en el crecimiento. Pueden variar desde formas subclínicas a muy sintomáticas dependiendo de diversos factores, como el grado de déficit de vitamina D y su duración, el estado nutricional y la edad del niño<sup>(11-13)</sup>.**

La aparición de raquitismo carencial o displasia epifisaria es especialmente probable en los periodos de mayor crecimiento óseo, como ocurre en los recién nacidos pretérmino y de bajo peso para la edad de gestación, en los lactantes y en los adolescentes. Aunque puede aparecer en cualquier momento, el raquitismo carencial es una enfermedad típica del lactante de entre 4 y 18 meses.

En la anamnesis, se debe recoger información sobre los hábitos de vida, el tipo de alimentación y si recibe suplementos vitamínicos. En la exploración, son muy características las manifestaciones óseas. La craneotabes o sensación de depresión de la tabla externa de los huesos al presionar sobre la zona parietotemporal del cráneo es el signo más precoz y sugestivo, aunque puede ser normal en lactantes menores de 3 meses. La fontanela anterior puede retrasar su cierre hasta pasados los 2 años y las zonas centrales de los huesos parietales y frontal están engrosadas, dando a la cabeza un aspecto de caja (*caput quadratum*). Puede haber retraso en la erupción dentaria, defectos en el esmalte en los calcipénicos y defectos del cemento y de la dentina en los hipofosfatémicos (Tabla VI).

A nivel del tórax, puede ser visible y/o palparse el “rosario costal”, debido al ensanchamiento óseo a nivel de la unión condrocostal. El surco de Harrison (depresión subcostal) y la deformidad del tórax en forma de ala de sombrero son consecuencia de la hipotonía y la tracción del diafragma sobre las inserciones costales (Fig. 3).

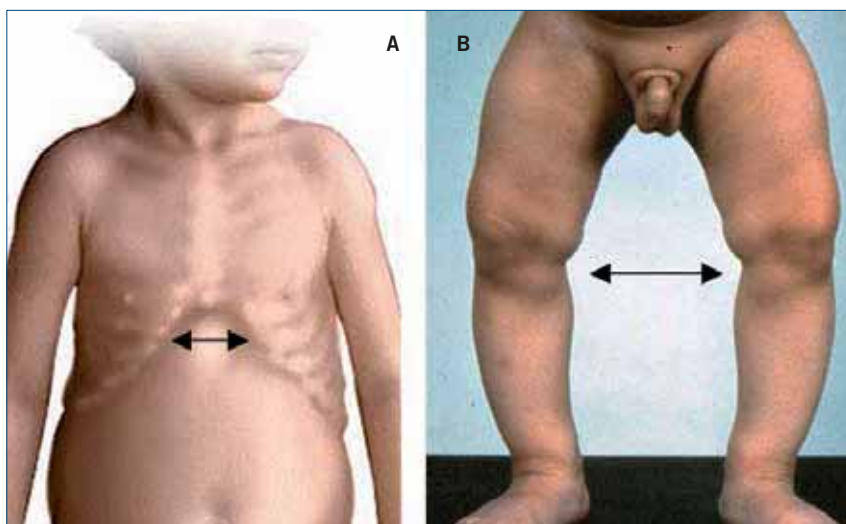
El agrandamiento y ensanchamiento de la epífisis de los huesos largos es especialmente perceptible en las muñecas y los tobillos de forma simétrica y bilateral. Las posibles incurvaciones óseas de la tibia y el fémur y otras deformidades óseas pélvicas o vertebrales pueden formar parte del cuadro clínico en los niños que han iniciado la deambulación, pero actualmente son excepcionales y, si aparecen, suelen estar más en relación con una enfermedad ósea metabólica que con un raquitismo carencial (Fig. 3).

Junto con las manifestaciones óseas, podemos encontrar anorexia, tendencia a la sudoración e hipotonía generalizada, que favorece la presencia de un abdomen globuloso y una cifosis dorsal con el niño sentado, que dificulta la progresión de la sedestación y la bipedestación (Tabla VI).

**Sólo una minoría de niños con raquitismo carencial presentan todos o la mayoría de los signos clínicos, siendo lo habitual en nuestro país las formas subclínicas o paucisintomáticas. En estos niños, el hallazgo más frecuente es la craneotabes asociada a la hipotonía y al “rosario costal”.**

**Tabla VI.** Manifestaciones óseas del raquitismo

<b>Clínicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Craneotabes</li> <li>• Cráneo moldeado <i>caput quadratum</i></li> <li>• Retraso en el cierre de la fontanela</li> <li>• Rosario raquíptico por engrosamiento condrocostal</li> <li>• Surco de Harrison</li> <li>• Ensanchamiento de las metafisis de los huesos largos</li> <li>• Deformidad en varo de extremidades inferiores</li> <li>• Deformidades de la columna y pélvicas</li> <li>• Alteraciones de la marcha</li> <li>• Talla baja</li> </ul>
<b>Radiológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desflecamiento e irregularidad de la línea metafisaria distal</li> <li>• Extremos diafisarios distales ensanchados y cóncavos en forma de “cáliz o copa”</li> <li>• Adelgazamiento de la cortical</li> <li>• Trabeculaciones escasas</li> <li>• Incurvaciones en huesos de extremidades inferiores</li> <li>• Fracturas espontáneas en tallo verde</li> </ul>



**Figura 3.** Manifestaciones clínicas de raquitismo. A: en el tórax puede ser visible y/o palparse el “rosario costal” debido al ensanchamiento óseo a nivel de la unión condrocostal. El surco de Harrison (depresión subcostal) y la deformidad del tórax en forma de ala de sombrero son consecuencia de la hipotonía y la tracción del diafragma sobre las inserciones costales. B: incurvaciones óseas de la tibia y el fémur

En los niños mayores y adolescentes, los síntomas son similares a los observados en adultos con osteomalacia, incluyendo dolores óseos, las fracturas, la “marcha de pato” y la fatiga.

Entre la morbilidad asociada, hay que señalar la tetania hipocalcémica, ya sea latente (signos de Erb o Trousseau) o manifiesta, con: espasmos carpo-pedales, convulsiones, espasmos laríngeos o miocardiopatía hipocalcémica, actualmente excepcionales. Las alteraciones hematológicas, como anemia ferropé-

nica o el síndrome de von Jaksch Luzet. Y tienen especial incidencia y gravedad las infecciones respiratorias favorecidas por la hipotonía músculo-ligamentosa y la maleabilidad de las costillas<sup>(5,11-13)</sup>.

**Diagnóstico**

**En niños con historia de aporte inadecuado de vitamina D y/o manifestaciones clínicas sugerentes de raquitismo, el diagnóstico se confirma mediante los hallazgos bioquímicos y radiológicos.**

Por lo general, los niños con déficit de vitamina D tienen una calcemia normal hasta que se agoten los depósitos óseos de calcio. Niveles séricos de fósforo normal o bajos. Fosfatasas alcalinas elevadas. Niveles bajos de 25(OH) D inferiores a 15 ng/ml. Hiperparatiroidismo secundario con aumento de PTH. Y valores normales o bajos de 1,25(OH)<sub>2</sub> D (Tabla VII).

Los valores de calcio y fósforo séricos se investigan de forma rutinaria, aunque son muy variables en función de la dieta, el estadio evolutivo y la interacción de la PTH. El nivel de calcio sérico casi siempre es inicialmente normal a expensas del mecanismo compensador de la PTH y bajo en fases más evolucionadas. El nivel de fósforo sérico suele estar disminuido en valores inferiores a 4 mg/dl por la pérdida renal.

La fosfatasa alcalina ósea se eleva hasta tres veces su valor normal. Su alteración tiene una alta sensibilidad diagnóstica y es un signo analítico inicial sutil y a menudo el único de raquitismo. Si no se dispone de la posibilidad de diferenciar entre la de origen óseo o hepático se debe valorar conjuntamente con la gammaglutamiltranspeptidasa, que siempre estará elevada en el caso de origen hepático.

Los niveles de calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas, que siempre están alterados en el déficit moderado o severo, no son suficientemente sensibles para la detección del déficit leve de vitamina D. Por el contrario, la determinación conjunta de PTH y 25(OH) D detecta cualquier déficit. Se encuentran valores elevados de PTH y los niveles plasmáticos de 25(OH) D, aunque están sujetos a variaciones estacionales, pueden ser significativos en cifras inferiores a 10 ng/ml. El problema de no detectar bioquímicamente el déficit leve es que también puede originar deformidades, hipoplasia de dentina o crecimiento disminuido<sup>(14)</sup> (Tabla VII).

La radiología de la muñeca y de la mano es la exploración más utilizada en el diagnóstico precoz, ya que los cambios característicos en el cúbito y el radio aparecen precozmente. Se aprecia pérdida de nitidez con desflecamiento e irregularidad de la línea metafisaria distal. Los extremos diafisarios distales aparecen ensanchados y cóncavos en

**Tabla VII.** Diferencias bioquímicas en el raquitismo

	<b>25(OH)D</b> ng/ml	<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>	<b>Calcio</b>	<b>Fosfato</b>	<b>Fosfatasa</b> <b>alcalina</b>	<b>PTH</b>
Normal	>30	NL	NL	NL	NL	NL
Raquitismo subclínico	21-29	NL o E	NL	NL	NL o E	NL o E
Raquitismos carenciales	<20	NL o B	NL o B	B	E	E
Raquitismos hereditarios	NL o E	Tipo I: B Tipo II, III: E	B	B	E	E
Raquitismos hipofosfatémicos	NL	B	NL	BB	E	NL

*25(OH) D: calcidiol; 1,25(OH)<sub>2</sub>D: calcitriol; PTH: parathormona; ng/ml: nanogramos mililitro (la conversión a nmol/L se hace multiplicando los ng/ml por 2,496); tipo I: defecto de 1- $\alpha$ -hidroxilación; Tipo II, III: resistencia a la 1,25(OH)<sub>2</sub>D; NL: normal; E: elevado; B: bajo.*

forma de “cáliz o copa” por el excesivo crecimiento osteoide. Hay un aumento de las distancias entre los extremos distales del cúbito y el radio y los huesos metacarpianos por las enormes metafisis raquícticas. La densidad de la diáfisis está disminuida por la desmineralización con trabeculaciones escasas y adelgazamiento de la cortical (Tabla VI, Fig. 4).

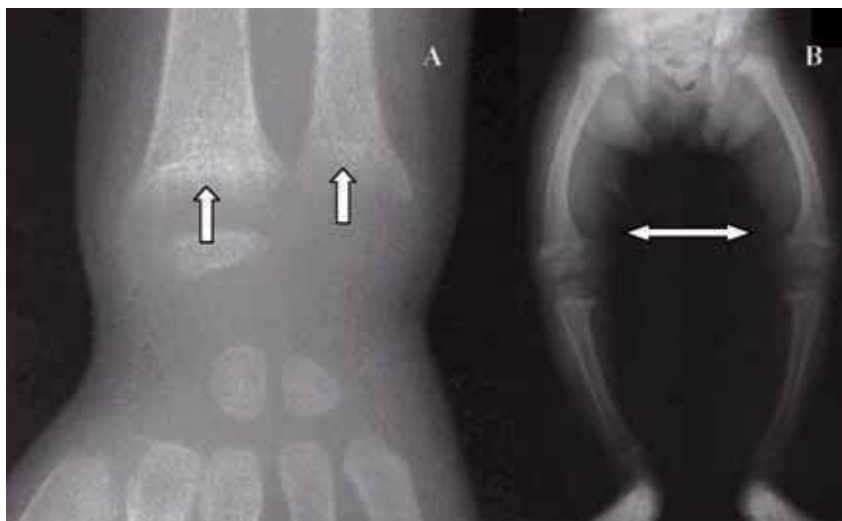
Otros hallazgos radiológicos que pueden verse son fracturas diafisarias en tallo verde, imágenes laminares en apariencia de “hoja de cebolla” en los huesos del cráneo, incurvaciones de los huesos de los miembros inferiores en niños lactantes que ya se sujetan de pie o andan e imágenes de tórax raquíctico (Tabla VI, Fig. 4).

En fase de curación, se aprecia la aparición de una línea de calcificación preparatoria separada del extremo distal de la diáfisis por tejido osteoide menos calcificada y radiotransparente. A medida que avanza la curación, el tejido osteoide se calcifica y la diáfisis crece hasta la línea de calcificación preparatoria hasta unirse con ella.

### Profilaxis

Está demostrado desde el punto de vista nutricional que es importante evitar el déficit de vitamina D, no sólo para prevenir el raquitismo carencial, sino también para evitar el déficit subclínico y ciertas enfermedades de la vida adulta.

La profilaxis con vitamina D está siendo objeto de revisión en los últimos años por la comunidad científica y de modificaciones recientes en las guías oficiales. Nadie pone en duda el importante papel que esta vitamina juega en la mineralización ósea; sin embargo, la



**Figura 4.** Signos radiológicos de raquitismo. A: la radiología de la muñeca y de la mano son la exploración más utilizada en el diagnóstico precoz. Se aprecia pérdida de nitidez con desflecamiento de los extremos diafisarios distales que aparecen ensanchados y cóncavos en forma de “cáliz o copa”. B: incurvaciones de los huesos de los miembros inferiores en niños lactantes que ya se sujetan de pie o andan. La densidad de la diáfisis está disminuida por la desmineralización con trabeculaciones escasas y adelgazamiento de la cortical

forma de obtener el aporte apropiado, el umbral de suficiencia en los niños y su relación con la salud ósea son aspectos discutidos y sin consenso en la actualidad<sup>(15-19)</sup>.

La carencia de vitamina D puede prevenirse mediante una adecuada exposición solar y la ingesta de alimentos fortificados con vitamina D. La exposición solar no está bien estandarizada y el balance riesgo/beneficio en su relación con el cáncer de piel dificulta la educación sanitaria en este sentido. La utilización de alimentos enriquecidos está condicionada a la ingesta de cantidades suficientes.

La persistencia de casos de raquitismo, sobre todo en niños con facto-

res de riesgo, la preocupación por un posible déficit subclínico y la reciente relación de los niveles de vitamina D con patologías en la vida adulta, ha llevado a sociedades científicas y grupos de trabajo a modificar sus recomendaciones respecto a la profilaxis con vitamina D, apoyándose en la escasa toxicidad histórica, el balance riesgo/beneficio y la extrapolación de datos obtenidos en estudios realizados en adultos.

**La administración de 400 UI/día de vitamina D en forma de suplemento vitamínico es la forma más segura y eficaz para realizar la profilaxis en los niños con factores de riesgo.**



Según las últimas recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP), el grupo de trabajo PrevInfad, y el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría (AEP), se aconseja realizar profilaxis en los siguientes supuestos<sup>(15,17,19)</sup> (Tabla V).

- Los lactantes menores de un año alimentados al pecho deben recibir un suplemento de 400 UI/día de vitamina D, iniciando su administración en los primeros días de vida. Estos suplementos se mantendrán hasta que el niño ingiera 1 litro diario de fórmula adaptada enriquecida en vitamina D.
- Los lactantes menores de un año alimentados con sucedáneo de leche humana que ingieren menos de 1 litro diario de fórmula adaptada enriquecida en vitamina D han de recibir un suplemento de 400 UI/día.
- Los niños o adolescentes que tengan factores de riesgo de déficit de vitamina D y que no obtengan 400 UI/día con la ingesta de un litro de leche enriquecida o alimentos enriquecidos o una adecuada exposición solar, deben recibir un suplemento de vitamina D de 400 UI/día.
- Los niños mayores de un año o adolescentes, de forma general, se les recomienda para la adecuada producción de vitamina D la exposición al sol del mediodía sin protección durante 10-15 minutos al día durante la primavera, el verano y el otoño. En invierno por encima de 42° de latitud norte no se producirá vitamina D.
- Los niños prematuros menores de un año de edad corregida precisan una ingesta de vitamina D de 200 UI/kg/día hasta un máximo de 400 UI/día.

### Tratamiento

Se realiza con vitamina D por vía oral en dosis de 50 µg/día (2.000 UI/día) o 125 µg/día (5.000 UI/día) durante 4 ó 2 meses, respectivamente. Al inicio, puede ser necesaria la suplementación con calcio por vía oral si existe hipocalcemia, o el aporte dietético es pobre. En la actualidad, no se recomienda administrar la vitamina D a dosis masivas en forma de choques.

La respuesta al tratamiento es rápida y las manifestaciones musculares mejoran en pocos días. Las alteraciones bioquímicas tardan en normalizarse entre 8 y 12 semanas. Las lesiones óseas muestran una mejoría radiológica inicial rápida en un plazo de entre 2 y 4 semanas, pero pueden tardar en normalizarse completamente entre 12 y 24 meses, obteniéndose una curación radiológica completa demostrable. Si no se obtiene respuesta o reaparecen las manifestaciones de raquitismo una vez finalizado el tratamiento con vitamina D, debemos reconsiderar el caso, ya que probablemente se trate de una forma de raquitismo resistente a la vitamina D<sup>(20)</sup>.

Los niños con raquitismo carencial por atresia de vías biliares precisan tratamiento con dosis elevadas de vitamina D o sus análogos 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D (0,2 µg/kg/día) y suplementos de calcio, en especial los que tienen ascitis o están en tratamiento con diuréticos de asa, como la furosemida, que producen pérdidas urinarias excesivas de calcio. De igual modo, en la enfermedad celíaca o la fibrosis quística es fundamental tratar el problema de base.

En los niños con tratamientos crónicos con anticonvulsivantes, se deben evaluar de forma periódica los valores séricos de calcio, fosfato y fosfatasas alcalinas y, si es preciso, prevenir el raquitismo administrando 500-1.000 UI/día de vitamina D y asegurándose una ingesta adecuada de calcio.

La administración de dosis altas y mantenidas de vitamina D debe controlarse valorando la existencia de signos de hipervitaminosis, como: hipotonía, anorexia, irritabilidad, estreñimiento, polidipsia, poliuria, hipercalcemia, hipercalciuria e incluso nefrocalcinosis y osteoporosis, y monitorizando los niveles plasmáticos del calcio, el fósforo y las fosfatasas alcalinas.

### Otras formas de raquitismo

En este grupo se incluyen los raquitismos que no responden a las dosis terapéuticas de vitamina D o si responden reaparece la sintomatología una vez finalizado o suspendido el tratamiento con vitamina D<sup>(1,11-13,20)</sup>.

En 1937, Albright acuñó el término de “raquitismos resistentes” para refe-

rirse a un conjunto de enfermedades observadas en niños que presentan manifestaciones de raquitismo y no responden al tratamiento con vitamina D. Posteriormente, se han ido identificando diversas etiopatogenias relacionadas con las manifestaciones de raquitismo. Son debidos a errores innatos en el metabolismo de la vitamina D o a una enfermedad congénita o adquirida que afecta a alguno de los órganos en los que tiene lugar la acción o biotransformación de la vitamina D.

### Raquitismos hereditarios

Son errores innatos en el metabolismo de la vitamina D. Pueden diferenciarse tres tipos: raquitismo vitamina D resistente tipo I debido a una falta o déficit congénito funcional de la 1-α-hidroxilasa y los raquitismos vitamina D resistentes tipo II y tipo III debidos a una resistencia a la acción de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D.

El raquitismo vitamina D resistente tipo I se transmite con carácter autosómico recesivo (locus: 12q13, 3). El déficit de 1-α-hidroxilasa produce un defecto en la síntesis a nivel del túbulo contorneado de 1,25(OH)<sub>2</sub> D, que es el metabolito activo de la vitamina D. La consecuencia es un cuadro clínico de raquitismo con hipofosforemia, normo o hipocalcemia, hiperfosfatemia, aumento reactivo de la PTH e hiperaminoaciduria, glucosuria y acidosis tubular renal. Lo más característico es que la 25(OH) D está normal o aumentada y la disminución o ausencia de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en plasma (Tabla VII).

El tratamiento se realiza con 1,25(OH)<sub>2</sub>D a dosis de 0,25-2 µg/día o 1-α-OHD a dosis entre 1-2 µg/día. Las alteraciones metafisarias mejoran en poco tiempo y las deformidades en los huesos largos en 1-2 años, alcanzando una talla adulta normal. En ocasiones, es necesario suplementar el tratamiento con calcio hasta un máximo de 1 g/día.

El raquitismo vitamina D resistente tipo II se transmite con carácter autosómico recesivo (locus: 12q12-14), y es posible hacer el diagnóstico prenatal. El receptor intracelular de la vitamina D (VDR) no es funcional; de manera que, impide la unión y fijación del calcitriol con el receptor, por lo que no se acti-



va el efecto hormonal. La característica clínica más sugerente, aunque no patognomónica, es la alopecia congénita total, por falta de inicio del ciclo del pelo, asociada a malnutrición, deformidades esqueléticas e infecciones recurrentes. Bioquímicamente, se diferencia del tipo I por la elevación de los niveles plasmáticos de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y la respuesta al tratamiento; ya que, en los casos más favorables, responden a grandes dosis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  asociada a suplementos de calcio oral, y en los graves, prácticamente insensibles a la vitamina D y sus análogos, la única medida algo efectiva es administrar altas dosis de calcio.

Recientemente, Chen y cols.<sup>(21)</sup> han descrito una nueva forma de raquitismo vitamina D resistente tipo III debido a una expresión anormal de la proteína que interviene en la unión entre la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y el receptor intracelular VDR.

### Raquitismos hipofosfatémicos familiares

**Son el grupo etiológico más frecuente después del raquitismo carencial. Engloban un amplio espectro de enfermedades congénitas que afectan a la homeostasis del fósforo y nunca se acompañan de hipocalcemia.**

La hipofosfatemia familiar o raquitismo hipofosfatémico familiar es un síndrome clínico y biológico heterogéneo desde el punto de vista fisiopatológico y hereditario. El modo más habitual es la herencia dominante ligada al cromosoma X (gen PHEX locus p22.1), lo que implica que algunas madres de los niños afectados presentan signos de la enfermedad, tales como arqueamiento o estatura corta, mientras que otras sólo presentan hipofosfatemia en ayunas.

Los mecanismos patogénicos implicados son un defecto en la reabsorción de fosfato a nivel del túbulo proximal y en la conversión de  $25(\text{OH})\text{D}$  en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , como consecuencia del defecto genético relacionado con el procesamiento de un factor humoral, la fosfatona, que inhibe la transcripción de las proteínas transportadoras de sodio y del fosfato en el túbulo proximal renal y que induce la expresión de la 24-hidroxilasa renal (Fig. 2)

Las manifestaciones raquílicas óseas se hacen más evidentes a partir de los 2 años, presentando arqueamiento de las extremidades inferiores con coxa vara y genu valgo, sin deformidades ni costales, ni craneales. A partir de los 10 años, pueden presentar calcificaciones tendinosas, ligamentosas y capsulares y tienen una talla baja, alcanzando una estatura adulta de 130-160 cm en niños no tratados. Bioquímicamente, los hallazgos fundamentales son la hiperfosfatemia superior  $21\text{ mg/kg/día}$  con hipofosfatemia y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  disminuida. El resto de parámetros, como el calcio sérico y urinario y la parathormona son normales y las fosfatasas alcalinas están algo aumentadas (Tabla VII).

El tratamiento más eficaz es combinar la suplementación de fósforo, al menos 5 veces al día ( $0,5-1\text{ g/24 h}$  en niños pequeños y  $1-4\text{ g/24 h}$  en los mayores), con la administración de análogo de vitamina D, el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , para neutralizar la hipocalcemia, que produciría la sobrecarga oral de fosfatos. El objetivo es normalizar la fosforemia. Es importante hacer controles frecuentes de calciuria por el riesgo de nefrocalcinosis. El tratamiento se suspende al completar el crecimiento entre los 16-18 años. En los casos extremos, puede plantearse la osteotomía y también se ha propuesto el uso de hormona de crecimiento.

También, se han descrito formas de raquitismo hipofosfatémico autosómicas, dominantes (AD) y recesivas (AR). En todos los casos, existe hipofosforemia e hiperfosfatemia. La forma autosómica dominante relacionada con una mutación en el gen *FGF-23* (locus: 12p13.3) presenta una menor hipofosforemia, mejor respuesta al tratamiento con análogo de la vitamina D y una evolución y pronóstico más favorables que el ligado al cromosoma X. Por el contrario, las formas autosómicas recesivas, de presentación excepcional, son muy graves y asocian hipofosforemia marcada, craneosinostosis, atrofia óptica y talla adulta muy reducida, requiriendo tratamiento con fosfato y análogos de vitamina D de por vida.

Ciertos pacientes con raquitismo y debilidad muscular presentan hipofosfatemia e hiperfosfatemia asociadas a hipercalciuria, calcemia normal, PTH

inmunorreactiva disminuida y aumento del calcitriol plasmático. Este proceso heredado con un patrón en unos casos AR y en otros AD se conoce como raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria, cuya patogenia se considera ligada a una alteración primaria que facilita el escape renal de fósforo. Hay tendencia a la talla baja y se trata con suplementos de fosfato.

### Raquitismos hipofosfatémicos no familiares

**El raquitismo oncogénico se debe a la producción en las células tumorales de un factor termolábil que inhibe la absorción tubular del fósforo y origina déficit de fosfatos.**

Se han descrito casos de raquitismo oncogénico en niños con procesos tumorales de origen mesenquimatoso que se resuelven tras la extirpación del tumor. Se manifiesta por raquitismo, dolores óseos e hipotonía muscular. Además de hipofosforemia e hiperfosfatemia, se puede encontrar glicinuria. Si no se puede extirpar el tumor o es metastásico, el tratamiento con fosfatos orales y análogos de vitamina D resulta beneficioso.

Es importante conocer su existencia para el pediatra de Atención Primaria, puesto que las manifestaciones pueden ser previas a la aparición del tumor. Los niños con raquitismo hipofosfatémico adquirido o de aparición tardía deben ser sometidos a exploraciones óseas o gammagráficas para investigar la existencia de estos tumores.

Los niños que reciben una alimentación parenteral prolongada carente de fosforo o que tienen un excesivo aporte de quelantes de los folatos, sobre todo hidróxido de aluminio, pueden presentar una carencia de fósforo que cursa con hipofosforemia sin fosfatemia, hipercalciuria y calcemia normal o alta. El tratamiento se hace administrando fósforo y disminuyendo la dosis de quelantes.

### Trastornos tubulares renales

**Los trastornos tubulares renales pueden repercutir en la homeostasis fosfocálcica y originar una osteodistrofia raquílica.**

La acidosis tubular renal se caracteriza por acidosis metabólica hiper-

clorémica que probablemente altera la absorción intestinal de calcio y la 1- $\alpha$ -hidroxilación renal. Asocia nefrocalcinosis medular con depósitos de fosfato cálcico, litiasis renal y raquitismo. El tratamiento se basa en el aporte de bicarbonato.

El síndrome de De Toni-Debré-Fanconi es una tubulopatía compleja con fosfaturia que condiciona el raquitismo. Comienza a los pocos meses de edad y se asocia a acidosis metabólica y retraso importante del crecimiento. Es resistente a las dosis fisiológicas de vitamina D, requiriéndose para el tratamiento la administración de fósforo y la alcalinización de la orina.

### Funciones del pediatra de AP

Aunque en la actualidad la prevalencia del raquitismo en los países desarrollados es muy baja, en los últimos años estamos asistiendo a un repunte relacionado con situaciones de riesgo de déficit de vitamina D, entre los que destacan: la prematuridad, la lactancia materna exclusiva, la pertenencia a etnias de piel oscura y la exclusión a la exposición solar por motivos culturales, religioso o de cualquier otro tipo. El pediatra de Atención Primaria debe ser capaz de prevenir, diagnosticar y tratar esta patología.

Tienen un papel fundamental en la prevención del raquitismo carencial. La persistencia de casos de raquitismo, sobre todo en niños con factores de riesgo, la preocupación por un posible déficit subclínico y la reciente relación de los niveles de vitamina D con patologías en la vida adulta, ha llevado a sociedades científicas y grupos de trabajo a recomendar la administración de 400 UI/día de vitamina D en forma de suplemento vitamínico. Conocer las situaciones y criterios para realizar esta profilaxis forma parte de los programas de actividades preventivas en la infancia que se desarrollan en el marco de la Atención Primaria (Tabla V).

En la anamnesis, debemos recoger información sobre los hábitos de vida, tipo de alimentación y si recibe suplementos vitamínicos o fármacos anti-convulsivantes o si tiene alguna enfermedad digestiva, hepática o renal que pueda interferir en la absorción intestinal o en el metabolismo de la vitamina

D. La sospecha clínica se establece por las manifestaciones características que incluyen deformidades óseas (craneotabes, rosario raquítico, ensanchamiento epifisario...), los trastornos dentarios (hipoplasia esmalte), las alteraciones musculares (hipotonía) y el déficit en el crecimiento (talla baja). En niños con historia de aporte inadecuado de vitamina D y/o manifestaciones clínicas sugerentes de raquitismo, el diagnóstico se confirma mediante los hallazgos bioquímicos y radiológicos (Tabla VI).

Por lo general, tienen una calcemia normal hasta que se agoten los depósitos óseos de calcio. Niveles séricos de fósforo normal o bajos. Fosfatasas alcalinas elevadas. Niveles bajos de 25OHD inferiores a 15 ng/ml. Hiperparatiroidismo secundario con aumento de PTH. Y valores normales o disminuidos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Tabla VII).

La radiología de la muñeca y de la mano es la exploración que se debe solicitar para el diagnóstico precoz. Se aprecia desflecamiento e irregularidad de la línea metafisaria distal y extremos diafisarios distales ensanchados y cóncavos, en forma de "cáliz o copa" (Fig. 4).

El tratamiento debe realizarse en Atención Primaria, administrando vitamina D por vía oral en dosis de 50  $\mu$ g/día (2.000 UI/día) o 125  $\mu$ g/día (5.000 UI/día) durante 4 ó 2 meses, respectivamente. En el mercado español está disponible la vitamina D<sub>3</sub> en solución oleosa que contiene 2.000 UI/ml. La respuesta al tratamiento es rápida, obteniéndose una curación radiológica demostrable en un plazo de entre 2 y 4 semanas. Completado el tratamiento, son importantes la exposición solar, las recomendaciones dietéticas y asegurar la profilaxis con 400 UI (10  $\mu$ g)/día.

La administración de dosis altas y mantenidas de vitamina debe monitorizarse, valorando la existencia de signos de hipervitaminosis, como: hipotonía, anorexia, irritabilidad, estreñimiento, polidipsia, poliuria, hipercalcemia, hipercalciuria e incluso nefrocalcinosis y osteoporosis.

Si no se obtiene respuesta, debemos reconsiderar el caso; ya que, probablemente, se trate de otras formas de raquitismo, debidas a diferentes entidades

clínicas que interfieren en la conversión metabólica y la activación de la vitamina D o que afectan a la homeostasis del calcio y del fósforo. Deben ser sospechadas por el pediatra de Atención Primaria y orientadas etiopatogénicamente, diferenciando entre los raquitismos calciopénicos y los fosfopénicos. En este sentido, es importante conocer que los niños con raquitismo hipofosfatémico adquirido o de aparición tardía deben ser sometidos a exploraciones óseas o gammagráficas para investigar la posible existencia de tumores de origen mesenquimatosos (Tabla I).

### Bibliografía

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

- 1.\*\* Cheney RW. Metabolic bone disease. En Nelson WE, ed. Text book of Paediatrics. 18ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2893-7.
- 2.\* HG, Vidal MS, Frontera IP. Deficiencia de vitamina D en una madre lactante y raquitismo grave en su hijo. An Esp Pediatr. 2005; 63: 561-8.
- 3.\* López N, Bonet M, García O. Raquitismo carencial en inmigrantes asiáticos. An Esp Pediatr. 2002; 57: 227-30.
- 4.\*\* Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia: análisis de 62 casos. Med Clín (Barc). 2003; 121: 23-7.
- 5.\*\*\* Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006; 116: 2062-72.
- 6.\*\* Hickey L, Gordon CM. Vitamin D deficiency; new perspectives on and old disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 2004; 11: 18-25.
- 7.\*\* Gandini S, Raimondi S, Gagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer. 2009; 45: 634-41.
- 8.\* Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Report brief. November 2010. Institute of Medicine of the National Academies. Disponible en: www.iom.edu/vitamind
- 9.\* Specker B, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RG. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breastfed infants. J Pediatr. 1985; 107: 372-6.
- 10.\* Cabezuelo G, Vidal S, Abeledo A, Frontera P. Niveles de 25-hidroxivitamina D en lactantes. Relación con la lactancia materna. An Pediatr. 2007; 66: 491-5.
- 11.\*\* Gancedo MC, Hernández Gancedo MC, Martín Rubio V. Raquitismo. En: del Pozo J, ed. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 641-5.

- 12.\*\*\* Grenbaum LA. Rickets and hypervitaminosis D. En: Nelson WE, ed. *Textbook of Paediatrics*. 18ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 253-63.
- 13.\*\*\* Peña Guitián J, Martínón-Torres F. Raquitismo carencial. En: Cruz M, ed. *Manual de pediatría*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 382-7.
- 14.\*\*\* Alonso Álvarez MA. Profilaxis con vitamina D. *Bol Pediatr*. 2010; 50: 95-101.
- 15.\*\*\* Alonso Díaz C, Ureta Velasco N, Pallas Alonso CR, y grupo PrevInfad/PAPPS. Vitamina D profiláctica. [Fecha de acceso 28/02/11]. Disponible en: [http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad\\_vitamina\\_D.pdf](http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_vitamina_D.pdf)
- 16.\*\* Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez P, González de Dios J. Suplementación con vitamina D en la infancia. En: AEPap, ed. *Cuso de Actualización Pediatría 2010*. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p. 85-90.
- 17.\*\* Canadian Paediatrics Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007; 12: 583-98.
- 18.\*\* López GMM, Martín FME. Indicaciones actuales de la profilaxis con vitamina D. *An Pediatr Contin*. 2006; 4: 193-5.
- 19.\*\* Wagner CL, Greer FR. Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122: 142-52.
- 20.\*\*\* Bueno-Lozano G. Raquitismos resistentes a la vitamina D. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2007. p. 701-5.
- 21.\*\* Chen H, Hewison M, Hu B, Adams JS. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) binding to hormone response elements: a cause of vitamin D resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 6109-14.

### Bibliografía recomendada

- Alonso Álvarez MA. Profilaxis con vitamina D. *Bol Pediatr*. 2010; 50: 95-101. Artículo actualizado en el que se realiza una revisión sobre la importancia de la vitamina D como factor nutricional importante en la prevención de diferentes patologías durante toda la vida. Plantea los interrogantes actuales en relación con las necesidades y los niveles adecuados de vitamina D en la infancia, así como las fuentes y forma de abordar la profilaxis.
- Grenbaum LA. Rickets and Hypervitaminosis D. En: Nelson WE, ed. *Textbook of Paediatrics*. 18ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 253-63. Capítulo de la última edición en inglés del *Tratado de Pediatría*, de Nelson, en el que se hace un extenso repaso del raquitismo en todos sus aspectos: etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento. El mayor interés radica en la revisión completa del tema, en especial si se consultan siguiendo sus propias indicaciones, las diversas referencias que se hacen en otros capítulos del tratado.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2062-72. Artículo del Director de la Unidad de Investigación Clínica de la Universidad de Boston, uno de los referentes mundiales sobre vitamina D, en el

que revisa el papel de la vitamina D en la prevención del raquitismo y enfatiza sobre el repunte de esta enfermedad y la importancia de mantener unos niveles de vitamina D adecuados durante toda la vida, por su cada vez más importante papel en la prevención de enfermedades como la diabetes, esclerosis múltiple y desarrollo del cáncer especialmente de colon, mama y próstata.

- Peña Guitián J, Martínón-Torres F. Raquitismo carencial. En: Cruz M, ed. *Manual de pediatría*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 382-7. Capítulo del manual de pediatría del Prof. Cruz en el que, de forma resumida, se repasa el metabolismo de la vitamina D y todas las formas de raquitismo desde el carencial hasta las formas primarias y secundarias. El mayor interés reside en la capacidad de síntesis en un tema tan complejo.
- Bueno-Lozano G. Raquitismos resistentes a la vitamina D. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2007. p. 701-5. Capítulo del *Tratado de pediatría* del Prof. Cruz donde se pueden consultar los diferentes tipos de raquitismo resistentes a la vitamina. El mayor interés reside en la forma didáctica en que aborda el tema.
- Alonso Díaz C, Ureta Velasco N, Pallas Alonso CR, y grupo PrevInfad/PAPPS. Vitamina D profiláctica. [Fecha de acceso 28/02/11]. Disponible en: [http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad\\_vitamina\\_D.pdf](http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_vitamina_D.pdf) Puede consultarse en formato impreso y en internet por lo que es una buena herramienta de consulta que se actualiza regularmente. Revisa los aspectos básicos sobre la fisiopatología de la vitamina D. Justifica y propone las últimas recomendaciones para realizar la profilaxis con vitamina D.

## Caso clínico

Niña de 7 meses, raza negra y procedencia subsahariana que acude a consulta por cuadro de anorexia y falta de fuerza.

### Antecedentes familiares

Padres africanos de raza negra y religión musulmana, que viven en España desde hace tres años. Nivel sociocultural bajo.

### Antecedentes personales

Es el 4º hijo de la serie, nacida de un embarazo mal controlado y un parto a las 39 semanas de gestación con un peso al nacer de 3.400 g y una longitud de 50 cm. Test de Apgar 8/10. El periodo neonatal fue normal, siendo dada de alta a los 2 días. Pruebas metabólicas normales. Lactancia materna exclusiva desde el nacimiento hasta la actualidad. Sale de casa 1 ó 2 veces por semana y no recibe profilaxis vitamínica. Realizó exámenes de salud a los 2 y 4 meses. Desde entonces, no ha vuelto a consulta, por lo que el calendario de vacunaciones está incompleto a falta de las dosis correspondientes a los 6 meses. Desarrollo psicomotor normal, aunque todavía le cuesta mantenerse sentada. No se constata patología ni ingresos previos.

### Exploración física

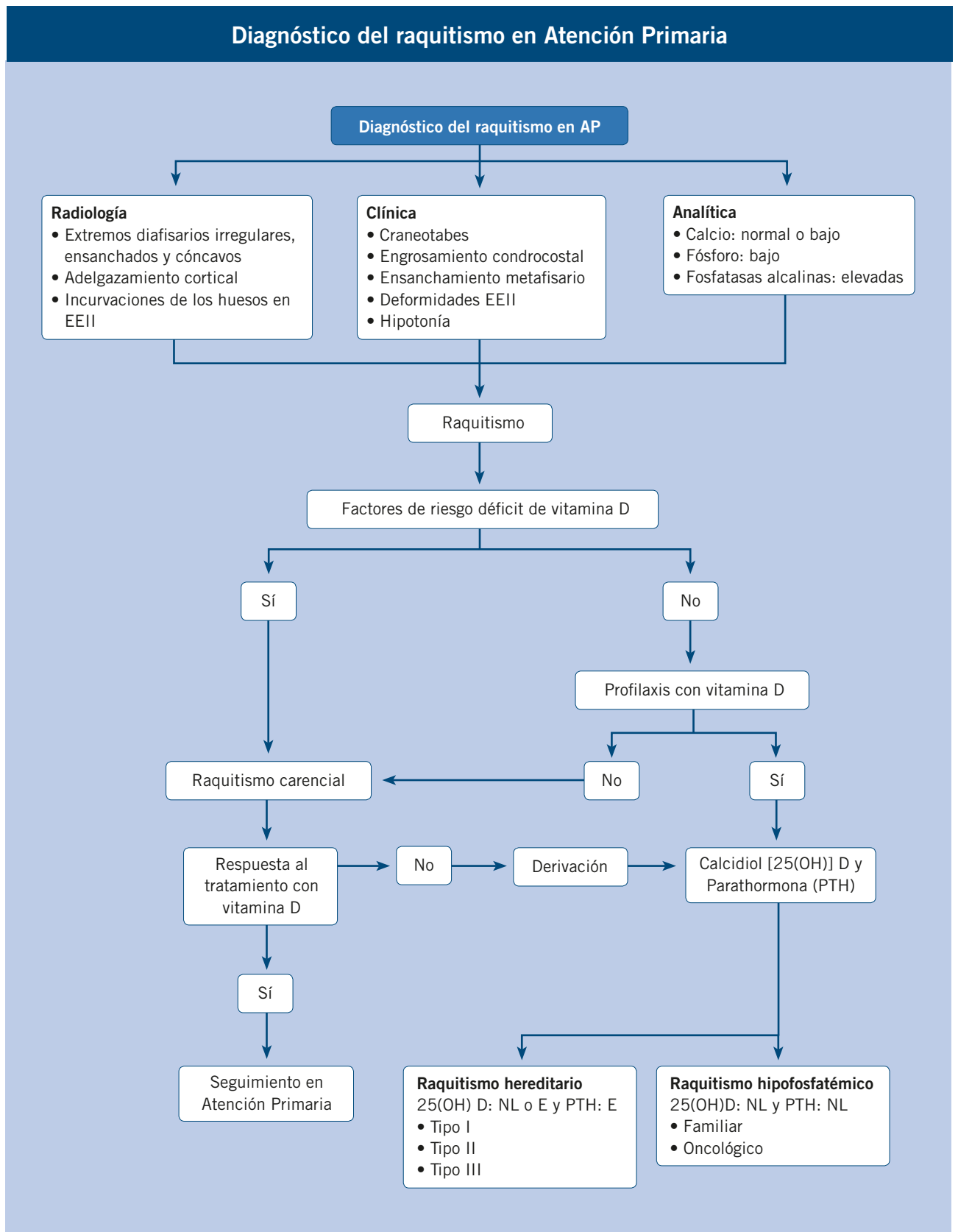
Peso: 6,7 kg (Pc 3-10). Talla: 65 cm (Pc 10-25). P. cef.: 44 cm (Pc 50-75). Buen estado general y de nutrición. Color oscuro de piel y normal de mucosas. Cabeza con aplanamiento occipital, fontanela amplia y craneotabes. Ensanchamiento condrocostal en el tórax y epifisario en muñecas. ACP normal. Abdomen globuloso sin visceromegalias ni masas. Genitales femeninos normales. Extremidades normales. Boca sin piezas dentarias y faringe normal. Hipotonía generalizada que favorece la presencia de cifosis dorsal con el niño sentado y dificulta la sedestación. Reflejos normales.

### Exploraciones complementarias

Bioquímica sanguínea: calcio: 7,5 mg/dl (N: 8,5-10,5). Fósforo: 2,4 mg/dl (N: 2,7-4,5). Fosfatasas alcalinas: 801 UI/L (N: 50-230). PTH: 573 pg/ml (N: 9-80). Radiografía de muñeca muestra metáfisis en copa y huesos hipodensos.

### Evolución

Se realiza tratamiento con colecalciferol. A los 3 meses, se observa mejoría clínica, analítica y radiológica.





# Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

M.D. Rodríguez Arnao, M. Echeverría Fernández,  
A. Rodríguez Sánchez

Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid



## Resumen

Los glucocorticoides, los mineralocorticoides y los esteroides sexuales se sintetizan en la corteza suprarrenal a partir del colesterol que, mediante una serie de reacciones enzimáticas, dará lugar a la síntesis de cortisol, aldosterona y andrógenos. La presencia de un defecto en uno de estos pasos da lugar a una serie de enfermedades congénitas, de herencia autosómica recesiva, conocidas como hiperplasia suprarrenal congénita. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen un amplio espectro de síntomas. Las formas clínicas más graves comienzan en el periodo neonatal y se caracterizan por virilización y ambigüedad de los genitales externos en las niñas, asociado o no a un déficit de aldosterona, potencialmente mortal por pérdida salina si no se instaura un tratamiento adecuado. Las formas más leves comienzan en la infancia tardía, adolescencia o edad adulta y se caracterizan por pubarquia prematura, hirsutismo y oligomenorrea. El tratamiento de esta entidad dependerá del grado de afectación enzimática y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El objetivo terapéutico es reemplazar la secreción fisiológica de los glucocorticoides y mineralocorticoides, la corrección quirúrgica de los genitales externos en las niñas afectas, controlar los signos de hiperandrogenismo y mejorar la talla final adulta. Ello requiere un seguimiento individualizado y un abordaje multidisciplinar, en el que es necesaria la implantación de un programa bien estructurado de intervención y seguimiento.

## Abstract

*Mineralocorticoids, glucocorticoids and sex steroids are synthesized in the adrenal cortex from cholesterol which, by a series of enzyme reactions, will give rise to the synthesis of cortisol, aldosterone and androgens. The presence of a defect in one of these steps gives rise to a series of congenital diseases, of autosomal recessive inheritance, known as congenital adrenal hyperplasia. The clinical manifestations of the disease include a wide spectrum of symptoms. The most severe clinical forms begin in the neonatal period and are characterized by virilization and ambiguity of the external genitalia in girls, associated or not to an aldosterone deficit, which is potentially fatal due to salt wasting if adequate treatment is not initiated. The mildest forms begin in late childhood, adolescence or adult age and are characterized by premature pubarche, hirsutism and oligomenorrhea. The treatment of this condition will depend on the grade of enzyme involvement and the clinical manifestations of the disease. The therapeutic objective is to replace the physiological secretion of the glucocorticoid and mineralocorticoids, surgical correction of the external genitalia in the affected females, to control the signs of hyperandrogenism and to improve the final adult stature. This requires an individualized follow-up and multidisciplinary approach in which the establishment of a well-structured program of intervention and follow-up is necessary.*

**Palabras clave:** Hiperplasia suprarrenal congénita; Deficiencia de 21-hidroxilasa; Pérdida salina; Virilización; Hiperandrogenismo.

**Key words:** *Congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; Salt wasting; Virilization; Hyperandrogenism.*

## Introducción

**La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que implica un fallo en la esteroidogénesis suprarrenal.**

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) define un conjunto de enfermedades congénitas en las que se produce un error en la esteroidogénesis suprarrenal. La síntesis de glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos puede verse afectada de forma global o parcial, dando lugar a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos, que pueden manifestarse en el periodo neonatal, durante la infancia, la adolescencia o en la edad adulta. Las alteraciones en la acción enzimática darán lugar a una disminución en la síntesis de las hormonas situadas por debajo del bloqueo y un aumento de los productos previos a dicho bloqueo. El bloqueo enzimático afecta siempre, en mayor o menor grado, a la síntesis de cortisol, condicionando un aumento compensador de adrenocorticotropina (ACTH) que, al actuar ya tempranamente durante el desarrollo embrionario y fetal, implica una hipertrofia de la glándula suprarrenal.

Se conocen distintas formas de HSC, el 90-95% de los casos se deben a un déficit de la enzima 21-hidroxilasa (21-OH), producida por una alteración del gen CYP21A2 localizado en el cromosoma 6 que la codifica. Otras causas de HSC, por orden de frecuencia, son: deficiencia de la 11  $\beta$ -hidroxilasa, 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, déficit de P450c17 (17 $\alpha$ -hidroxilasa, aislada o combinada con la deficiencia de 17,20 liasa), de STAR (steroidogenic acute regulatory protein), colesterol desmolasa y de la P450 oxidorreductasa.

## Epidemiología

**La incidencia de las formas clásicas es 1/10.000-1/15.000 recién nacidos; mientras que, de las formas no clásicas, 1/100-1/1.000 recién nacidos.**

La incidencia de la HSC es variable según las poblaciones estudiadas y la recogida de datos, extraídos o no de los programas de detección precoz, ya que los niños varones con HSC pueden pasar desapercibidos en la primera ex-

ploración y, posteriormente, cuando se instaura el cuadro de pérdida salina, fallecer súbitamente sin que se realice el diagnóstico.

La incidencia general para las formas clásicas es de 1/10.000 a 1/20.000 recién nacidos, siendo más prevalente en algunos grupos étnicos, particularmente en algunas regiones, como en la Isla de la Unión, en el Océano Índico (1/2.100 recién nacidos) y en Yupik, Alaska (1/280 recién nacidos). En Europa la incidencia general oscila entre 1/10.000 y 1/23.000.

Las formas no clásicas son más prevalentes que las formas clásicas, aproximadamente 1/100-1/1.000 en la población general caucásica, pudiendo llegar hasta 1/50 en otras poblaciones, como los judíos Ashkenazis. La prevalencia en España en mujeres con signos de hiperandrogenismo es del 2%. Datos de nuestra población, estimados a partir de la prevalencia de la mutación más frecuente de las formas tardías, Val281Leu, en muestras de cribado neonatal, indican una frecuencia de 1/230<sup>(1)</sup>.

En la Comunidad Autónoma de Madrid, el programa de detección precoz se inició con un estudio piloto en 1987, estableciéndose como práctica habitual en noviembre de 1990. La incidencia observada es de 1/9.485 recién nacidos<sup>(2)</sup>.

## Clínica

**Existen varias formas clínicas de presentación en función del grado de actividad de la enzima 21-hidroxilasa<sup>(3)</sup>.**

### Forma clásica

#### Con pérdida salina

Es la forma más grave de la enfermedad, pudiéndola presentar hasta el 75% de los casos de la forma clásica y se caracteriza por el déficit de mineralcorticoides. El déficit de aldosterona produce una elevada natriuresis, deshidratación hiponatrémica hiperpotasémica, acidosis metabólica con elevación de la actividad de renina plasmática (ARP), cociente ARP/aldosterona elevado, shock hipovolémico y muerte si no se instaura un tratamiento adecuado. Generalmente, debuta entre los 5 y 10 días de vida, siendo más intenso cuan-

to más tardío sea el diagnóstico. Clínicamente, se caracteriza por un cuadro clínico progresivo de: anorexia, ausencia de ganancia ponderal, decaimiento, poliuria y vómitos.

El exceso de secreción suprarrenal de andrógenos no afecta a la diferenciación de los genitales externos en el varón. Sin embargo, el hiperandrogenismo en las niñas en la etapa fetal produce una virilización variable de los genitales externos. Los niveles de andrógenos pueden impedir la formación de vagina y uretra como estructuras separadas e independientes, inducen hipertrofia de clítoris, fusión de los labios mayores y migración rostral del orificio uretral-vaginal.

El grado de gravedad de la virilización no guarda relación con el grado de severidad de pérdida salina y se clasifican según los diferentes estadios de Prader (Fig. 1)<sup>(4)</sup>.

### Sin pérdida salina/virilizante simple

Esta forma clínica se presenta en el 25% de los casos de déficit clásico de 21-hidroxilasa. A diferencia de la forma con pérdida salina, la síntesis de aldosterona no está tan gravemente alterada, por lo que no tienen crisis de pérdida salina, pero mantienen la homeostasis del sodio debido a una elevación de los niveles de renina. Clínicamente, se caracteriza, al igual que la forma pierde sal, por un cuadro de hiperandrogenismo de inicio precoz, en la etapa prenatal.

Tanto en la forma con pérdida salina como en la forma virilizante simple, el exceso de andrógenos en la etapa postnatal continúa virilizando los genitales, con un crecimiento del pene e hipertrofia del clítoris, pubarquia prematura con aceleración de la edad ósea y talla baja en el adulto. En ocasiones, puede añadirse un cuadro de pubertad precoz central asociado por privación androgénica hipotálamo-hipofisaria, que hace que se active el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal.

### No clásica/tardía

Es una deficiencia enzimática parcial, con actividad de 21-hidroxilasa suficiente para sintetizar aldosterona y cortisol, pero con un aumento en la producción de andrógenos que aparece en etapas más posteriores de la vida, en la infancia, adolescencia o en la edad adulta.

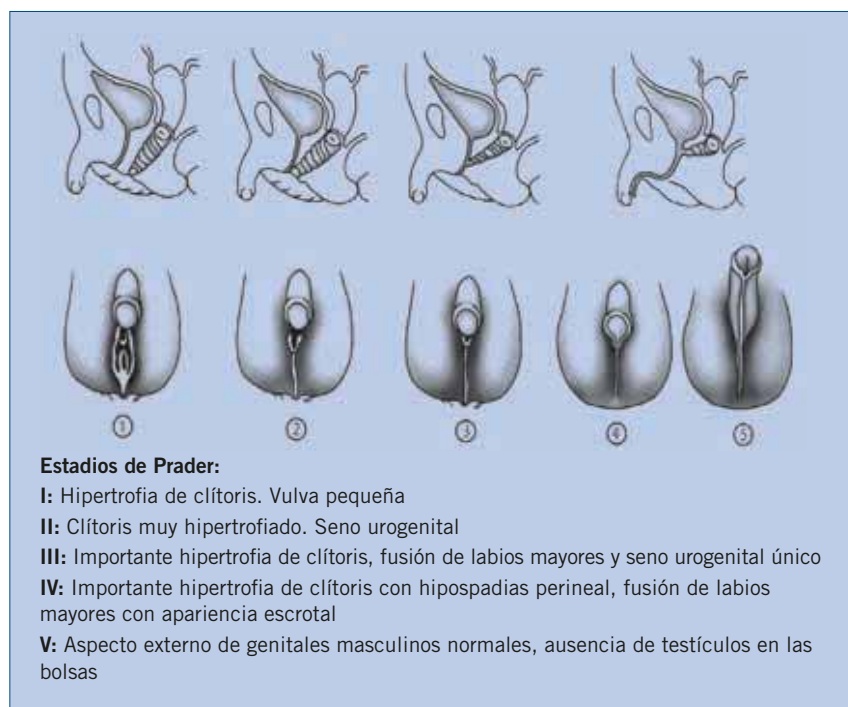


Figura 1. Estadios de Prader

Los niños pueden presentar pubarquia prematura (aparición de vello púbico o axilar, asociado o no a un aumento del olor apocrino antes de los 8 años en niñas o de los 9 años en los niños), aceleración de la velocidad de crecimiento, edad ósea avanzada y talla baja en el adulto. Generalmente, estos síntomas de hiperandrogenismo son poco marcados y coinciden con el inicio de la adrenarquia; ya que, en la adrenarquia aumenta la actividad de  $17\alpha$ -hidroxilasa y disminuye la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, lo que favorece la producción suprarrenal de andrógenos. El 4% de los niños estudiados por pubarquia prematura tendrán una forma no clásica de HSC; mientras que, el 92% de los niños diagnosticados antes de los 10 años de la forma no clásica han tenido pubarquia prematura<sup>(5)</sup>.

Adolescentes o adultos presentan signos de hiperandrogenismo, como: hirsutismo, acné, alopecia temporal, alteraciones menstruales, como oligomenorrea, amenorrea, anovulación crónica y síndrome de ovario poliquístico, descrito en hasta el 50% de las mujeres con la forma no clásica<sup>(6)</sup>.

#### Forma críptica

Algunos pacientes, tanto varones como mujeres, pueden no manifestar

síntomas de la enfermedad, aunque presenten alteraciones bioquímicas y genético-moleculares comparables a los que tienen síntomas. Generalmente, se detectan al realizar estudios de familiares afectos o en programas de screening neonatal. El seguimiento longitudinal de estos casos a menudo muestra que los signos de hiperandrogenismo aparecen posteriormente.

#### Portadores

Son aquellos pacientes con mutación en un solo alelo, detectados generalmente en el estudio de familiares afectos o por signos de hiperandrogenismo. Las características fenotípicas de estos pacientes son indistinguibles de las formas tardías, así como la edad de aparición de los síntomas.

#### Diagnóstico

Se sospechará HSC por déficit de 21-OH en los siguientes casos<sup>(7)</sup>:

- Niñas virilizadas al nacimiento o inicio de virilización en la etapa postnatal, pubertad precoz o adrenarquia.
- Niños con inicio de virilización en la infancia.
- Cualquier niño/a con clínica de pérdida salina en las primeras 4 semanas de vida.

#### Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico hormonal se basa en la demostración de valores aumentados de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), el esteroide previo al bloqueo enzimático.

Los valores de 17-OHP están, de forma fisiológica, elevados al nacimiento y disminuyen rápidamente en los primeros días de vida postnatal. Sin embargo, la cifra de 17-OHP aumenta progresivamente en niños con HSC. En el periodo neonatal en un niño nacido a término, los valores normales son  $<35$  ng/ml en suero. En el prematuro, sobre todo si es menor de 30 semanas de edad gestacional, los valores de 17-OHP pueden elevarse hasta 18 veces los de un recién nacido a término, debido a una disminución de la actividad de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa y de  $11\beta$ -deshidrogenasa que justifica la elevación de estos metabolitos con normalización espontánea en su evolución. El diagnóstico no debe hacerse en sangre de cordón porque las tasas de 17-OHP están elevadas y reflejan en más del 80% las concentraciones maternas.

En la forma no clásica, el bloqueo es menos severo y la acumulación de 17-OHP puede ser muy variable. Los niveles basales de 17-OHP pueden no diferir de los valores normales, pero suelen estar elevados durante el pico diurno de producción de cortisol, por lo que los valores de la primera hora de la mañana suelen ser los más informativos. Excluyendo el periodo neonatal, se consideran normales los valores basales inferiores a 2-3 ng/ml. El test de estimulación con ACTH se recomienda realizarlo en el periodo prepuberal, ante la presencia de pubarquia prematura con aceleración del crecimiento y de la edad ósea cuando la 17-OHP basal es superior a 1 ng/ml y en la adolescencia o periodo pospuberal, ante una 17-OHP superior a 2 ng/ml en fase folicular, aunque podría bajarse a 1,7 ng/ml para evitar falsos negativos de HSC<sup>(8)</sup>. Se aconseja realizarlo también a los padres y familiares de cualquier paciente afecto de forma clásica o no clásica para detectar formas crípticas. Se consideran normales los valores de 17-OHP tras estímulo con ACTH (250 mcg de Synacthen iv) menores de 10 ng/ml e indicativo de HSC valores superiores.

**Tabla 1.** Mutaciones más frecuentes del *CYP21A2* en función de la actividad enzimática

Forma clínica	Actividad enzimática	Mutaciones <i>CYP21A2</i>	Localización
Pérdida salina	0%	Deleción de 8pb	Exón 3
		Ile-Val-Met/Asn-Glu-Lys	Exón 6
		Phe306insT	Exón 7
		Gln318Stop	Exón 8
		Arg356Trp	Exón 8
	<1%	Deleción	
		Conversión	
		655A o C-G	Intrón 2
Virilizante simple	<10%	Ile172Asn	Exón 4
No clásica	20-60%	Pro30Leu	Exón 1
		Val281Leu	Exón 7
		Pro453Ser	Exón 10

Las cifras de 17-OHP no distinguen las formas clínicas.

La crisis de pérdida salina requiere para su diagnóstico la determinación de iones (Na, K) equilibrio ácido-base en plasma y natriuresis ya que, en esta situación, aparece hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y aumento de la natriuresis por disminución de la aldosterona y aumento de la actividad de la renina plasmática. Aunque la disminución en la síntesis de aldosterona solo se pone de manifiesto clínicamente en la forma pierde sal, todas las formas de 21-OHD, incluso las tardías o no clásicas, presentan cierto grado de déficit de aldosterona y precisan mayor cantidad de renina para activar el suficiente nivel de aldosterona que mantenga la homeostasis del sodio. El mejor indicador de la gravedad de las diferentes formas clínicas es el cociente aldosterona/actividad de renina plasmática (ARP), más que la detección aislada de la aldosterona o ARP, siendo menor cuanto más grave es la forma clínica de la enfermedad<sup>(9)</sup>.

Las concentraciones de  $\Delta^4$ -androstendiona y progesterona están elevadas en niños y niñas con 21-OHD, mientras que la testosterona y otros precursores están aumentados en las niñas y niños prepuberales.

#### Diagnóstico genético-molecular

Se deberá realizar a todos los pacientes una confirmación del diagnóstico mediante un análisis genético-molecular.

El gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa es el *CYP21A2* (antes llamado *CYP21B*) y se localiza en el complejo mayor de histocompatibilidad HLA de clase III en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Las mutaciones de *CYP21A2* van a dar lugar a diferentes formas clínicas en función del grado de actividad *in vitro* de la enzima 21-OH, habiéndose descrito más de 100<sup>(10)</sup>.

Existe una buena correlación genotipo-fenotipo, de forma que las mutaciones genéticas que impiden la actividad de la 21-OH se relacionan con las formas clínicas más graves de la enfermedad. Alteraciones que permiten una actividad de hasta el 10% se asocian con formas moderadas de la enfermedad, mientras que las mutaciones más leves se asocian con las formas de comienzo tardío (Tabla 1).

#### Tratamiento con glucocorticoides

Todos los pacientes con déficit clásico de 21-hidroxilasa y los pacientes sintomáticos de las formas no clásicas deben ser tratados con glucocorticoides, para suprimir el exceso de secreción de ACTH y reducir el exceso de producción de andrógenos suprarrenales.

La hidrocortisona es el fármaco de elección en los niños, ya que su potencia biológica es superponible a la del cortisol endógeno debido a su corta vida media. Otros glucocorticoides tienen mayor repercusión sobre el

crecimiento y otros sistemas, como la prednisona o la dexametasona, que suprimen la velocidad de crecimiento hasta 15 veces y 70-80 veces más que la hidrocortisona, respectivamente<sup>(11,12)</sup>. Es preferible la utilización de hidrocortisona en comprimidos que en suspensión, ya que la distribución del fármaco en el líquido es más irregular e inestable que en comprimidos<sup>(13)</sup>.

Las dosis diarias de hidrocortisona han ido variando a lo largo de los últimos años. Hoy en día se prefiere dosis ligeramente superiores a la producción endógena de cortisol: 10-15 mg/m<sup>2</sup>/día dividido en 3 dosis equivalentes. Es preciso individualizar la dosis necesaria para cada paciente, ya que está influenciada por múltiples factores. El objetivo es tratar con la mínima dosis eficaz que permita un equilibrio entre el crecimiento y el desarrollo puberal normal, con una supresión adecuada de los andrógenos suprarrenales. La infradosificación podría dar lugar a crisis de pérdida salina, una pubertad precoz con cierre prematuro de epífisis y talla baja en el adulto, virilización, desarrollo potencial de tumores hipofisarios de ACTH, adrenales y gonadales, y aumento de la síntesis de hormonas sexuales de origen adrenal. El tratamiento excesivo con glucocorticoides da lugar a un síndrome de Cushing, con enlentecimiento del crecimiento, adiposidad central y supresión de la síntesis de hormonas sexuales de origen central.

El tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizado. La variable clínica más importante es mantener una adecuada velocidad de crecimiento con una normalidad en el peso. Aceleraciones o desaceleraciones en el crecimiento, el retraso o adelanto en la edad ósea, la aparición de signos de virilización, obesidad o HTA son indicativos de infra o sobretreatmento. Entre los parámetros bioquímicos, la 17-OHP, androstenediona y testosterona son los mejores indicadores de un adecuado tratamiento glucocorticoideo en pacientes prepuberales, que deberán estar ligeramente elevados. Intentar mantener los valores de 17-OHP y otros esteroides dentro de la normalidad conduce a un sobretreatmento. Los cambios de tratamiento deberán realizarse en el contexto clínico de cada paciente y no sólo basándose en los parámetros analíticos.

**Tabla II.** Tratamiento de mantenimiento de la HSC por deficiencia de 21 hidroxilasa

Tratamiento	Dosis total	Distribución
Glucocorticoides (hidrocortisona compr.)	10-15 mg/m <sup>2</sup> /día	3 veces al día
Mineralcorticoides (fludrocortisona compr.)	0,05-0,2 mg/día	1-2 veces al día
Suplementos de cloruro sódico	4-8 mEq/kg/día	En varias tomas al día

**Tabla III.** Tratamiento en situaciones de estrés de la HSC por deficiencia de 21 hidroxilasa

<b>Tratamiento de sostén</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suero salino fisiológico 10-20 ml/kg si hipovolemia o shock</li> <li>Reponer el grado de deshidratación</li> <li>Corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipogluceemia)</li> </ul>
<b>Tratamiento etiológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ESTRÉS LEVE: duplicar la dosis de hidrocortisona oral 3-4 días</li> <li>ESTRÉS INTENSO: hidrocortisona vía parenteral</li> </ul> <p>Dosis inicial según edad cronológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;2 años: 25 mg</li> <li>2-10 años: 50 mg</li> <li>&gt;10 años: 100 mg</li> </ul> <p>Dosis sucesivas: 100 mg/m<sup>2</sup>/día (o 3-4 veces las dosis de mantenimiento) cada 6 horas</p> <p>Descenso a dosis habituales en cuanto la situación clínica lo permita</p>

Las indicaciones para iniciar tratamiento en un paciente con forma no clásica incluyen pacientes con síntomas importantes de hiperandrogenismo con una repercusión negativa sobre el crecimiento, maduración ósea o la función gonadal. En adolescentes, puede iniciarse tratamiento si existen síntomas como hirsutismo, oligomenorrea y acné severo. El tratamiento se realiza con hidrocortisona a dosis de 8-10 mg/m<sup>2</sup>/día, prednisona a 5 mg/día o dexametasona a dosis de 0,5-1,0 mg/día una vez finalizado el crecimiento, pudiendo asociarse un anovulatorio con acción antiandrogénica, aunque para el control efectivo del hirsutismo se requieren tratamientos prolongados (hasta 30 meses).

### Tratamiento con mineralcorticoides

**Los pacientes con la forma clásica precisan tratamiento con mineralcorticoides (9 $\alpha$ -fluorhidrocortisona) repartido en una o dos dosis al día.**

Esta dosis es independiente de la superficie corporal del paciente. Los lactantes necesitan dosis mayores de mineralcorticoides en los primeros meses de vida, generalmente 0,1-0,2 mg/día; mientras que, los lactantes mayores y los niños se mantienen habitualmente con 0,05-

0,1 mg/día de 9 $\alpha$ -fluorhidrocortisona. Para favorecer el efecto mineralcorticoide se administran suplementos de cloruro sódico oral (4-8 mEq/kg/día) hasta que inicien la alimentación complementaria (con sal) (Tabla II)<sup>(14)</sup>.

El mantenimiento del balance de sodio reduce la vasopresina y ACTH, contribuyendo a disminuir la dosis de glucocorticoides.

### Tratamiento ante una situación de estrés

**Los pacientes con las formas graves de 21-OHD no pueden producir suficiente cortisol en respuesta a una situación de estrés, por lo que deberemos aumentar la dosis de glucocorticoides entre 2 y 10 veces la dosis de mantenimiento en función del grado de estrés.**

Ante una situación de estrés leve, como infecciones intercurrentes, se recomienda duplicar la dosis de hidrocortisona durante los días que dure el proceso. En casos de estrés intenso, como cirugía mayor, infecciones graves, o si existen vómitos, es necesaria la administración de hidrocortisona vía parenteral (Tabla III).

No es necesario aumentar la dosis de hidrocortisona en caso de estrés emocional, una enfermedad menor, hipertermia leve, previo a la realiza-

ción de ejercicio físico o en pacientes con la forma no clásica, a menos que su función adrenal sea subóptima o esté yatrogénicamente suprimida.

### Cirugía correctora

**Los genitales ambiguos o virilizados de la niña con HSC por déficit de 21-OH siempre deberán ser valorados por un cirujano pediátrico especialista, en el periodo neonatal, para diseñar la secuencia de intervenciones y que deberán realizarse en centros con alto grado de experiencia en este tipo de cirugías.**

Se realizará corrección quirúrgica de las malformaciones de los genitales externos de la niña afecta en función del grado de virilización hacia el sexo femenino. Se recomienda que se realice precozmente, entre los 3 y los 6 meses de edad, y siempre antes de los 12 meses de edad para que la niña pueda establecer un esquema corporal adecuado. La cirugía consiste en clitoridectomía parcial en estadios de Prader II-III y plastia del clítoris, vaginoplastia y plastia de los labios mayores en las formas más virilizadas (Prader IV-V). Los resultados de la cirugía deberán ser reevaluados en la adolescencia y edad adulta para poder tratar las posibles complicaciones postoperatorias, como fistulas uretrovaginales, estenosis vaginales y asegurar



que la morfología de los genitales permita mantener relaciones heterosexuales con normalidad<sup>(15)</sup>.

### Otros tratamientos

La mayoría de los pacientes con déficit de 21-OH alcanzan una talla adulta menor de lo esperado para su talla diana, aproximadamente -1,30 DE (entre -1,56 y -1,20 DE) con respecto a la población de referencia, y corregido para su talla diana -1,03 DE (entre -1,20 y -0,86 DE)<sup>(16)</sup>. Varios factores contribuyen a ello, se ha investigado la asociación con el fenotipo, la talla media parental, los patrones de secreción de GH, la edad al diagnóstico e inicio del tratamiento, el control hormonal y la dosis de glucocorticoides utilizada, aunque parece que el curso natural de la enfermedad con hiperproducción de andrógenos y dosis suprafisiológicas de glucocorticoides son los factores que más afectan a la talla adulta<sup>(17)</sup>. Debido a que las pautas de tratamiento convencional exponen a la mayoría de los pacientes a un hiperandrogenismo o ambos, se continúan buscando alternativas terapéuticas que mejoren el crecimiento y la evolución a largo plazo.

En aquellos pacientes con un pronóstico de talla inferior a -2,25 DE puede considerarse la utilización de otros tratamientos con el objetivo de mejorar la talla final. Se están estudiando diferentes estrategias terapéuticas con el fin de disminuir las dosis necesarias de glucocorticoides y mejorar la talla final, como los antagonistas de CRH y los inhibidores de la secreción de ACTH, como amilodipino, ciproheptadina y el ácido valproico, aunque son tratamientos actualmente en fase experimental. Otros tratamientos que buscan imitar mejor el ritmo circadiano del cortisol endógeno son la infusión continua de hidrocortisona o las formulaciones de hidrocortisona oral con diferente liberación a lo largo del día, como el chronocort o duocort, con picos de liberación de hidrocortisona y duración del efecto más fisiológico que los disponibles actualmente<sup>(18)</sup>.

### Despistaje neonatal

**El diagnóstico precoz (cribado neonatal) evita la pérdida salina y la asignación incorrecta de sexo en las niñas.**

El número de muertes potencialmente evitables con el programa de cribado neonatal es muy variable, entre el 0-11,3% según las series, siendo difícil de estimar comparando poblaciones con cribado neonatal de las que no. En cualquier caso, niños varones con el fenotipo pierde sal tienen más probabilidades de sufrir un retraso en el diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidos en la primera exploración física.

El programa de detección precoz neonatal de déficit de 21-OHP tiene los siguientes objetivos:

1. Anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente mortal.
2. Evitar la incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados.
3. Diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia.
4. La detección precoz de las formas no clásicas no es el objetivo de la detección precoz pero, en ocasiones, pueden beneficiarse de este programa.

La detección temprana de HSC se basa en la medición de la 17-OHP capilar, obtenida en papel absorbente con muestra de sangre de talón de todos los recién nacidos en el área de cobertura a las 48 horas de vida. El procedimiento analítico utilizado para la medición de 17-OHP es un inmunoanálisis por fluorescencia a tiempo retardado (Auto Delfia). Los valores de normalidad varían para cada laboratorio en función de la técnica utilizada para su determinación, aunque es preferible que se estratifique por edad gestacional más que por el peso al nacimiento, ya que los valores de 17-OHP se correlacionan mejor. En los casos positivos, deberá realizarse posteriormente una confirmación diagnóstica (anamnesis, exploración física, muestra de 17-OHP en sangre venosa).

### Tratamiento prenatal

**El objetivo es prevenir la virilización de los genitales femeninos afectados para evitar la necesidad de cirugía correctora después del nacimiento.**

El diagnóstico prenatal se plantea en el feto que presenta riesgo 1:4 (ambos

progenitores portadores de mutaciones severas, uno de los progenitores está afecto o ya ha habido un miembro diagnosticado). Es necesario realizar el estudio completo, bioquímico y genético molecular antes de programar un embarazo en las familias con caso índice afecto.

El tratamiento de la madre embarazada se realiza lo antes posible, en la semana 5<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> de gestación, ya que es el periodo de diferenciación de los genitales. Se realiza con dexametasona (20 µg/kg/día con respecto al peso antes del embarazo). La dexametasona atraviesa la placenta y suprime la ACTH fetal. El diagnóstico prenatal de déficit de 21-OH del feto puede hacerse en el primer trimestre del embarazo, mediante biopsia corial, realizando cariotipo y estudio genético molecular de las vellosidades. En el caso en que sea feto femenino y afecta se continuará el tratamiento hasta el momento del parto; en caso de que sea varón o femenino y no afecto se suspenderá el tratamiento. Se realiza un riguroso control a la madre debido a los posibles efectos secundarios: síndrome de Cushing con hipertensión arterial, sobrepeso, depresión y riesgo de infecciones<sup>(19)</sup>.

### Disfunción adrenal medular

**Pacientes con déficit de 21OH presentan una insuficiencia adrenal medular caracterizada por un déficit en la producción de catecolaminas afectando sobre todo a la producción de adrenalina<sup>(20)</sup>.**

Esta disfunción es mayor en las formas pierde sal que en las virilizantes simples, reflejando una concordancia entre los depósitos de catecolaminas y la severidad clínica de la enfermedad. Esto es debido a que existe una íntima relación anatómica, estructural y funcional entre la corteza y la médula suprarrenal, siendo necesarias altas concentraciones de glucocorticoides intraadrenales para la inducción de feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT), enzima que cataliza el paso de noradrenalina a adrenalina y la consiguiente síntesis de adrenalina en la médula adrenal. Esta enzima es fundamental para la síntesis de adrenalina tanto en la época fetal, como en el niño y en el adulto. Se desconocen las implicaciones clínicas del déficit de

adrenalina, aunque parece que tiene un papel importante en la regulación de la glucemia durante procesos febriles, especialmente en niños, así como en la regulación de la insulina<sup>(21)</sup>.

## Bibliografía

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

- 1.\*\* Ezquieta B, Ruano ML, Dulín E, Arnao DR, Rodríguez A. Prevalence of frequent recessive diseases in the Spanish population through DNA analyses on samples from the neonatal screening. *Med Clí (Barc)*. 2005; 125: 493-5.
- 2.\*\*\* Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao J, Dabon Westphal P, Míguez Navarro C, Rodríguez Arnao MD. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de la 21-hidroxilasa. *Acta Pediátrica Española* 2001; 59: 497-510.
- 3.\*\*\* Merke DP, Bornstein SR, Ávila NA, Chrousos GP. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*. 2002; 136(4): 320-34.
- 4.\*\* Prader A, Gurtner HP. The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenal male pseudohermaphroditism). *Helv Paediatr Acta*. 1955; 10: 397-412.
- 5.\*\* Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010: 625105.
- 6.\*\* Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Semin Reprod Med*. 2003; 21: 295-300.
- 7.\*\* Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005; 365: 2125-36.
- 8.\*\* Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 527-33.
- 9.\*\* Nimkarn S, Lin-Su K, Berglund N, Wilson RC, New MI. Aldosterone to renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 137-42.
- 10.\*\*\* The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff. 2008. Available at <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=CYP21A2>
- 11.\*\* Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics*. 2000; 106: 767-73.
- 12.\*\* Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a reevaluation of relative potency. *J Pediatr*. 2003; 143: 402-5.
- 13.\*\*\* Merke DP, Cho D, Calis KA, Keil MF, Chrousos GP. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bio equivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 441-5.
- 14.\*\* Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010: 656925.
- 15.\*\* Vidal I, Gorduza, DB, Haraux E, Gay C, Chatelain P, Nicolino M. Surgical options in disorders of sex development with ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24: 311-24.
- 16.\*\*\* Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropoulos JF, Elamin KB, et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4161-72.
- 17.\*\* Speiser PW. Medical treatment of classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasia. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691951>. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 707: 41-5.
- 18.\*\* Charmandari E, Brook CG, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151: 77-82.
- 19.\*\* Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A paradigm for prenatal diagnosis and treatment. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1192: 5-11.
- 20.\*\*\* Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1362-8.
- 21.\*\* Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2114-20.

## Bibliografía recomendada

- Ahmed FS, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24: 197-218.

Revisión de las patologías que cursan con genitales ambiguos así como una orientación para el diagnóstico y tratamiento inicial.

- Loechner KJ, McLaughlin JT, Calikoglu AS. Alternative strategies for the treatment of classical congenital adrenal hyperplasia: pitfalls and promises. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010: 670960.

El tratamiento de la HSC ha ido cambiando a lo largo de los últimos años. Este artículo hace una actualización de las estrategias terapéuticas en la HSC.

- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4133-60.

Guía clínica práctica del manejo de la HSC basada en el consenso de *The Endocrine Society Task Force*.

- Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*. 2007; 67: 53-60.

Revisión del diagnóstico y tratamiento prenatal en el déficit de 21-hidroxilasa con el objetivo de evitar cirugía correctora en el periodo postnatal.

- Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita. Correlación genotipo/fenotipo. *An Pediatr*. 2006; 64: 77-84.

Estudio del análisis genético-molecular de la enzima 21-hidroxilasa y su correlación con las diferentes formas clínicas.

- Rodríguez-Arnao MD, Echeverría M, Rodríguez A. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: *Manual del Residente de Endocrinología y Nutrición*. Capítulo 21. 2009. p. 295-305.

Guía práctica del manejo para residentes de la HSC por deficiencia de 21 hidroxilasa.

## Caso clínico

Motivo de ingreso: varón con criptorquidia bilateral y dificultad en la alimentación.

Varón que permanece ingresado desde las 36 horas de vida en Neonatología por presentar dificultades en la alimentación con succión débil y astenia. No vómitos. Depositiones de características normales. Afebril. Al sexto día de vida le detectan en el Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad Autónoma de Madrid elevación de 17-OHP (>700 mcg/L).

### Antecedentes obstétricos

Embarazo controlado y normal. Gestación gemelar bicorial biamniótica, primer gemelo. No factores de riesgo infeccioso. Cesárea. EG: 38 semanas. Peso: 2.360 g; longitud: 45 cm; PC: 33,5 cm. Apgar: 9/10, no REA.

### Antecedentes familiares

Padres consanguíneos. Madre: 34 años. G2A1V2 sana. Padre: 39 años. Sano.

### Exploración física

BEG, bien hidratado y perfundido. Leve hiperpigmentación de mamilas, no de genitales externos. AC rítmica sin soplos. AP buena ventilación bilateral. No signos de dificultad respiratoria. Clavículas y paladar íntegros. Pene de 2 cm de longitud, criptorquidia bilateral.

### Pruebas complementarias

EAB: pH: 7,41, pCO<sub>2</sub>: 44, HCO<sub>3</sub>: 27, Láctico: 7,7.

Bioquímica: 17-OHP: 1.204 mcg/L (N: <30), Na: 130 mEq/L, K: 6,3 mEq/L. Resto: normal.

Cariotipo: 46 XX.

Ecografía pélvica: útero de tamaño normal con buena diferenciación endometrial. Visualización de ovarios de morfología normal.

### Tratamiento seguido y evolución

Ante la sospecha diagnóstica de HSC se inició tratamiento con fluidoterapia, corrección hidroelectrolítica e hidrocortisona parenteral hasta la estabilización clínica. Disminución progresiva de la dosis de hidrocortisona y administración posterior vía oral asociada a fluorhidrocortisona.

Confirmación diagnóstica de la enfermedad con análisis genético molecular compatible con una HSC por déficit de 21-hidroxilasa con mutación grave en ambos alelos: CYP21A2 Gln318Stop/delección del gen.

Ante la incorrecta asignación de sexo (masculino inicial) la familia realizó una rectificación en el Registro Civil.

Genitografía a los 5 meses (previo a la realización de la cirugía): vagina de tamaño grande con uretra peneana, seno urogenital único con desembocadura de la vagina por encima del esfínter externo. Visualización de útero y trompas de Falopio.

Se realizó cirugía hacia el sexo femenino a los 5 meses de edad con abordaje sagital posterior, reducción de clítoris y descenso del seno urogenital.



**Figura 2.** Genitales virilizados, Prader 5. No pigmentados, aspecto de criptorquidia bilateral



**Figura 3.** Genitografía, preintervención quirúrgica. Visualización de genitales internos femeninos en HSC Prader 5

# Hiperandrogenismo

M.B. Roldán Martín, M. Echeverría Fernández\*,  
A. Rodríguez Sánchez

Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. \*Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid



## Resumen

Los andrógenos son hormonas esteroideas con acciones androgénicas y anabólicas. Actúan sobre diferentes órganos a nivel del tejido reproductivo, piel, músculo, hueso e hígado. El término hiperandrogenismo hace referencia a los signos y síntomas derivados del exceso de andrógenos. Las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo varían dependiendo de la causa, la edad y el sexo del paciente. En la mayoría de los casos, el hiperandrogenismo es debido a un exceso en la producción o en la acción de los andrógenos endógenos. El hiperandrogenismo es la patología endocrinológica más frecuente en la mujer y en algunas pacientes se asocia a insulinoresistencia y manifestaciones del síndrome metabólico; de ahí, la importancia de su diagnóstico precoz.

## Abstract

*Androgens are steroid hormones that have androgenic and anabolic actions. Androgen target organs include the reproductive tract, skin, muscle, bone, and liver. Hyperandrogenism is used to describe signs and symptoms due to androgen excess. The clinical features of hyperandrogenism vary depending on the cause as well as the age and sex of the patient. In most instances, hyperandrogenism is due to excessive production or action of endogenous androgens. Hyperandrogenism is the most prevalent endocrine disorder in women. In some cases, hyperandrogenism is associated to insulin resistance and several manifestations of the metabolic syndrome, which emphasizes the importance of its early diagnosis.*

**Palabras clave:** Hiperandrogenismo; Hirsutismo; Adrenarquia; Síndrome de ovario poliquístico.

**Key words:** Hyperandrogenism; Hirsutism; Adrenarche; Polycystic ovary syndrome.

*Pediatr Integral 2011; XV(7): 677-690*

## Introducción

El hiperandrogenismo es una situación de producción y/o acción androgénica excesiva que se presenta con diferentes síntomas y signos a lo largo de la vida dependiendo de la causa, de la edad y del sexo de los pacientes y de que haya otros problemas hormonales asociados<sup>(1)</sup>.

El hiperandrogenismo es la patología endocrinológica más frecuente en la mujer. En las recién nacidas, se manifiesta en forma de genitales ambiguos; en la etapa prepuberal, de

pubarquia o axilarquia prematura; y en mujeres, adolescentes y adultas, como hirsutismo, acné, alopecia androgénica e irregularidades menstruales, dando lugar a un síndrome de ovario poliquístico (SOP). Las manifestaciones clínicas del SOP se asocian con frecuencia a insulinoresistencia y/o a obesidad de predominio central.

El SOP es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescente. En algunos casos, los pediatras son los primeros en observar las manifestaciones del SOP en forma de

una adrenarquia exagerada que evoluciona en la adolescencia hacia algunas de las manifestaciones del síndrome. Por ello, es importante realizar el seguimiento de las pacientes desde etapas precoces, favoreciendo que adopten hábitos de vida saludables.

En este artículo, se revisan los aspectos más destacados de la fisiología del desarrollo puberal, la producción de los andrógenos, las manifestaciones derivadas del exceso de andrógenos, las causas de hiperandrogenismo y su diagnóstico y tratamiento.

## Fisiología de la pubertad

**Existen dos procesos fisiológicos, la gonadarquia y la adrenerquia, que son responsables de la transición hacia la pubertad.**

La **gonadarquia** consiste en el crecimiento y maduración de las gónadas y está asociada a un aumento en la secreción de los esteroides sexuales. Resulta de la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y se inicia al final del estadio prepuberal con la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y un patrón de secreción característico de las hormonas luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH) con un predominio de la secreción de LH. Los cambios puberales característicos en las niñas relacionados con la gonadarquia son: la telarquia y la maduración de las mamas, la menarquia y la aparición de ciclos menstruales regulares. En los niños, el aumento del volumen testicular. La LH en la mujer estimula las células de la teca para producir andrógenos y en el varón estimula las células de Leydig para producir testosterona. La FSH en la mujer mantiene la función de las células de la granulosa y la maduración del folículo ovárico y estimula la producción de estradiol. En el varón, la FSH estimula las células de Sertoli para promover la espermatogénesis.

La **adrenerquia** se define como el inicio de la secreción androgénica suprarrenal que precede al incremento de gonadotropinas y a la gonadarquia. Se produce a una edad aproximada entre los 6 a 8 años. Los andrógenos son responsables de los cambios relacionados con la aparición de vello con características sexuales, acné y aumento de función de las glándulas apocrinas.

Además de la adrenerquia, durante la pubertad, aumenta la secreción de hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento relacionado con la insulina-1 (IGF-1) y ocurre una insulinoresistencia fisiológica.

La pubertad es la consecuencia de una compleja interacción entre factores fisiológicos, genéticos y ambientales (estado nutricional y estilo de vida). Convencionalmente, se define la pubertad normal como aquella que comienza en las niñas entre los 8 y los

13 años y en los niños entre los 9 y los 14 años. En España, la edad media de aparición de la menarquia es de  $12,0 \pm 0,4$  años. Recientemente, diferentes estudios a nivel internacional sitúan el inicio normal de la pubertad en niñas a edades más precoces aunque la edad de la menarquia se ha mantenido relativamente constante.

## Síntesis, transporte y acción de los andrógenos

**Los andrógenos son secretados por las gónadas y glándulas suprarrenales en respuesta a las hormonas LH y adrenocorticotropina (ACTH), respectivamente<sup>(2)</sup> (Fig. 1).**

La vía de síntesis de los andrógenos es común para las gónadas y las glándulas suprarrenales. Los esteroides considerados como andrógenos son: dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS),  $\Delta 4$ -androstenediona ( $\Delta 4$ -A), testosterona y  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT). La testosterona y DHT son los andrógenos bioactivos más importantes, y se unen directamente al receptor androgénico.

Los principales andrógenos suprarrenales son DHEAS,  $\Delta 4$ -A y una pequeña proporción de testosterona y son fundamentalmente producidos en la zona reticular, cuyo desarrollo se correlaciona con una baja expresión de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa ( $3\beta$ -HSD). Durante la adrenerquia, la actividad de 17-hidroxi-lasa y 17,20-liasa se incrementan, y los niveles de 17-hidroxipregnenolona, DHEA, y DHEAS aumentan de forma importante. La DHEAS es el marcador bioquímico de la adrenerquia<sup>(3)</sup>.

Los andrógenos ováricos son fundamentalmente  $\Delta 4$ -A, DHEAS y testosterona. La  $\Delta 4$ -A es convertida en estrona y ésta en estradiol, tanto en las células de la granulosa como en los tejidos periféricos. La síntesis de los andrógenos ováricos varía durante el ciclo menstrual, siendo mínima en la primera fase del ciclo, denominada fase folicular (del primero al octavo día del ciclo).

La testosterona y el estradiol circulan en el plasma unidos fundamentalmente a la globulina transportadora de

hormonas sexuales SHBG (*sex hormone binding globulin*) y sólo la fracción libre de la testosterona puede entrar en los tejidos diana; por lo que, la fracción unida a proteínas carece de actividad hormonal. Las concentraciones circulantes de SHBG disminuyen en situaciones de exceso de andrógenos, de hiperinsulinemia, de hipercortisolismo, de exceso de hormona de crecimiento (GH) y en obesos, aumentando así los niveles de testosterona libre circulante. Los estrógenos y las hormonas tiroideas aumentan los niveles de SHBG. Durante la pubertad, la SHBG disminuye discretamente en las niñas y más en los niños.

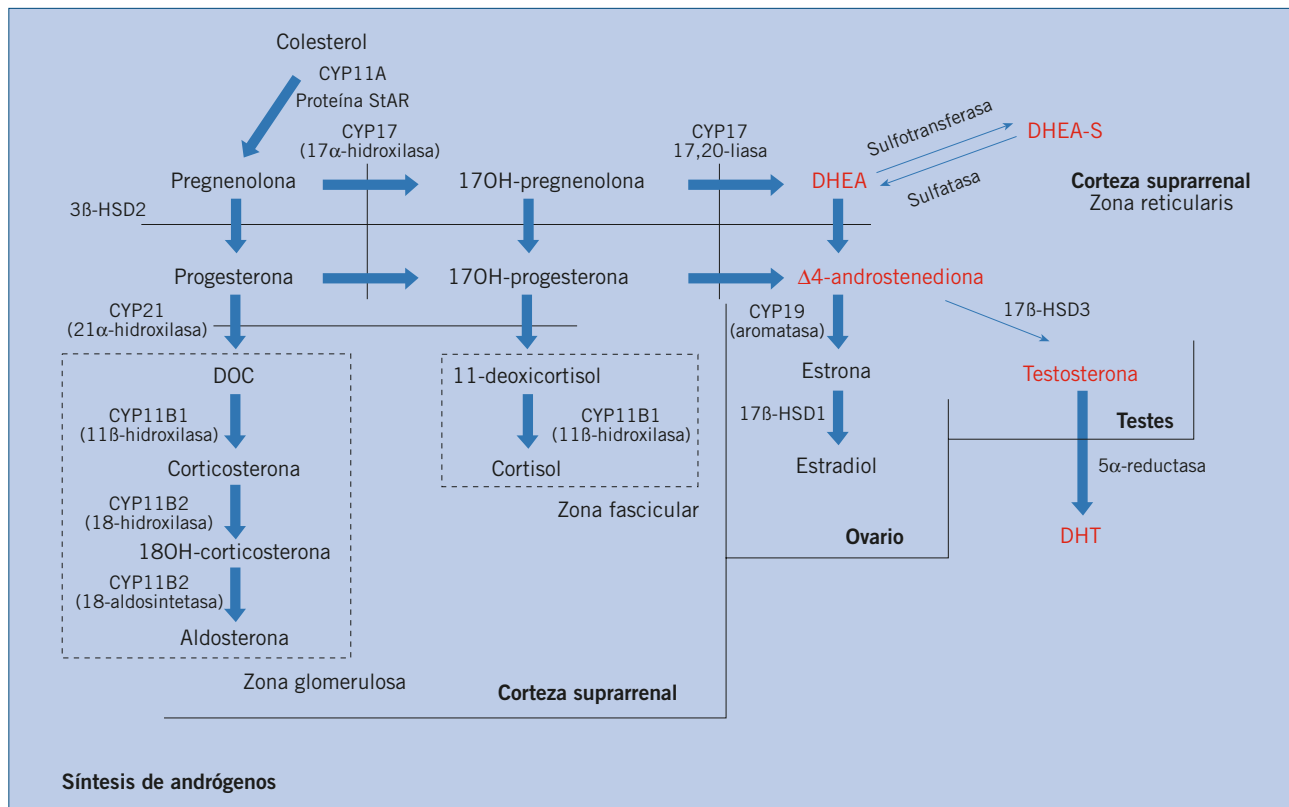
La sensibilidad a los andrógenos de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas varía según su localización, de ahí que pueda existir una diferente expresividad clínica frente a un mismo grado de hiperandrogenismo. En el hirsutismo idiopático, los niveles de testosterona y  $\Delta 4$ -A son normales, pero puede haber un aumento de la sensibilidad de la piel a los andrógenos.

## Manifestaciones clínicas del exceso de andrógenos

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

Durante la etapa prenatal, la principal manifestación clínica del hiperandrogenismo es la virilización de los genitales externos en la recién nacida; mientras que, en los varones puede pasar desapercibido o manifestarse como un aumento del tamaño del pene. En la etapa prepuberal, puede cursar con: aparición precoz de vello púbico o axilar (pubarquia prematura), cambios de olor corporal, aceleración del crecimiento y de la edad ósea, aumento del vello corporal, hipertrofia muscular, acné, cambios en la gravedad de la voz, hipertrofia del clítoris (niñas) o aumento del tamaño del pene (niños). Finalmente, en las adolescentes y mujeres adultas, los principales signos y síntomas derivados del hiperandrogenismo son: el hirsutismo, las irregularidades menstruales, el acné severo, la atrofia mamaria, la alopecia de distribución androgénica y la infertilidad.





**Figura 1.** Síntesis de hormonas esteroides a nivel suprarrenal, ovárico y testicular. Se detallan las enzimas esteroidogénicas y productos intermedios. 3β-HSD2: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; 17β-HSD1: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; 17β-HSD3: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3; 17OH-pregnenolona: 17-hidroxi-pregnenolona; 17OH-progesterona: 17-hidroxi-progesterona; 18OH-corticosterona: 18-hidroxi-corticosterona; CYP11A: colesterol desmolasa; CYP11B1: 11β-hidroxilasa; CYP11B2: aldosterona sintetasa; CYP17: 17β-hidroxilasa/17,20-desmolasa; CYP19: aromatasa; CYP21: 21-hidroxilasa; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; DHT: 5α-dihidrotestosterona; DOC: deoxicorticosterona; StAR: proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis

## Causas del hiperandrogenismo

En las adolescentes, el hiperandrogenismo es generalmente secundario a un exceso de la síntesis de andrógenos en el ovario y/o la suprarrenal.

Sólo en una minoría de los casos existe un trastorno específico responsable del hiperandrogenismo (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores, síndrome de Cushing, hipersecreción de hormona de crecimiento, fármacos u otros). En los niños prepuberales, el hiperandrogenismo refleja una producción excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales o las gónadas (Tabla I).

### Hiperandrogenismo de origen suprarrenal

#### Pubarquia prematura

La pubarquia prematura es la aparición de vello púbico antes de los 8

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

#### Prenatal

- Hiperplasia suprarrenal congénita del feto
- Aumento de andrógenos de origen materno
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Tumores suprarrenales y ováricos
  - Fármacos (andrógenos, progestágenos)
- Déficit de P-450 aromatasa

#### Lactantes

- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Tumores secretores de andrógenos
- Síndrome de Cushing

#### Prepuberal

- Pubarquia prematura
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Tumores secretores de andrógenos
- Síndrome de Cushing
- Tumores de células germinales

#### Niñas adolescentes

- Síndrome de ovario poliúístico
- Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica
- Tumores secretores de andrógenos
- Síndrome de Cushing
- Hiperprolactinemia
- Obesidad
- Fármacos
- Tumores de células germinales

años en niñas y de los 9 años en niños secundaria al aumento de la producción de andrógenos. Puede ir acompañada o

no de la aparición de vello axilar, acné y aumento del olor corporal, y la edad ósea se suele corresponder al crecimen-

to lineal de los pacientes. Las concentraciones de andrógenos suprarrenales (especialmente de DHEAS) están elevadas para la edad cronológica pero dentro del rango normal para el estadio de desarrollo puberal. Algunas niñas con una pubarquia prematura presentan una aceleración del crecimiento y una edad ósea adelantada, sin que esto influya sobre la talla final<sup>(4)</sup>.

Cuando hablamos de adrenaquia, nos referimos al mecanismo fisiológico que pone en marcha la pubarquia, y las niñas que presentan una adrenaquia prematura pueden unir al aumento de los niveles de andrógenos un aumento de los niveles de insulina asociados a disminución de los niveles séricos de SHBG e IGFBP-1. Hoy sabemos que la obesidad se asocia o favorece la aparición de una pubarquia prematura y se ha comprobado la asociación de la adrenaquia prematura con el síndrome metabólico<sup>(5)</sup>. Así, proximalmente el 24% de las niñas que presentan una adrenaquia prematura desarrollarán un síndrome metabólico, asociado a obesidad en la mayoría de los casos.

El término adrenaquia exagerada hace referencia al grupo de adolescentes con antecedentes de adrenaquia prematura que mantienen un hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal persistente, con irregularidades menstruales y alteraciones endocrino-metabólicas. A veces, estas pacientes asocian un adelanto de la edad ósea y, en algunos casos, un adelanto de la pubertad y de la edad de la menarquia. En la serie de Ibáñez y cols.<sup>(6)</sup>, aproximadamente un 50% de las niñas con una adrenaquia exagerada desarrollaron un SOP, aunque esta cifra no ha sido confirmada por otros autores que comunican que sólo un 10 a un 20% de las pacientes con adrenaquia exagerada desarrollaron un SOP.

#### Hiperplasia suprarrenal congénita

Las hiperplasias suprarrenales congénitas (HSCs) son un grupo de trastornos de herencia autosómica recesiva que resultan de mutaciones que reducen o anulan la actividad de enzimas y proteínas involucradas en la síntesis de esteroides suprarrenales y ováricos<sup>(7)</sup>. En las deficiencias de 21-hidroxilasa, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, y 11β-hidroxilasa, la disminución de

la síntesis de cortisol se traduce en un aumento de la secreción de ACTH, resultando en una secreción excesiva de andrógenos suprarrenales. Las manifestaciones clínicas de las HSCs varían dependiendo de las mutaciones específicas de los genes que codifican las enzimas, la pérdida de función que conlleva la mutación y de la edad de presentación del trastorno. La mayoría de los casos de HSC (95%) son debidos a deficiencia de 21-hidroxilasa, que ocurre por mutaciones, en homocigosis o doble heterocigosis, en el gen CYP21 que codifica esta enzima, y se traducen en un aumento de las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona y de andrógenos, así como un grado variable de insuficiencia gluco y mineralocorticoidea. El abordaje de este tema es motivo de otro artículo de la revista.

La aparición de una pubarquia prematura puede ser la primera manifestación clínica de una HSC no clásica en niños y la presencia de virilización y una aceleración de la edad ósea sugieren el diagnóstico, aunque el diagnóstico diferencial se basa en la determinación basal y tras estímulo con 1-24 ACTH de la concentración de 17-hidroxiprogesterona sérica. Una concentración basal de 17-hidroxiprogesterona <2 ng/mL (6 nmol/L) descarta una HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa; mientras que, cifras superiores obligan a la realización de una prueba de estímulo con 1-24 ACTH. Las respuestas de 17-hidroxiprogesterona al test de ACTH >10 ng/mL (30 nmol/L) confirman el diagnóstico y se correlacionan con genotipos moleculares consistentes con HSC; mientras que, valores inferiores lo descartan.

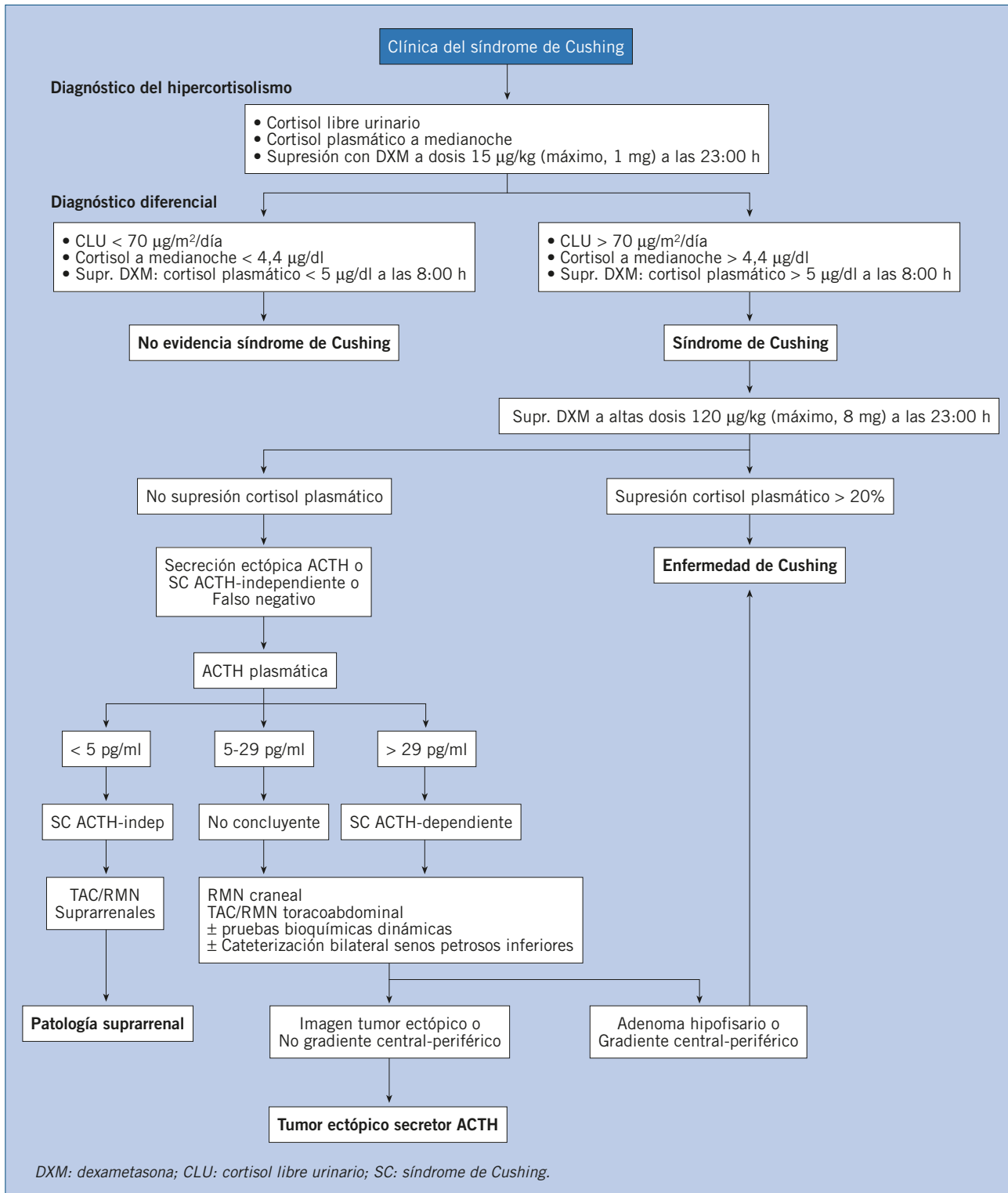
El tratamiento de la HSC en el recién nacido se basa en la sustitución de glucocorticoides, utilizando hidrocortisona, y de mineralocorticoides, utilizando 9- $\alpha$ -fludrocortisona. Además, se tomarán las medidas necesarias para tratar la deshidratación, la hiponatremia y la tendencia a la hipoglucemia. En caso de ser necesario, el tratamiento más fisiológico de la HSC no clásica lo constituyen los glucocorticoides. Este tratamiento se basa en que, administrando glucocorticoides, se reduce la estimulación de la suprarrenal por la ACTH endógena, reduciendo el hiperandrogenismo. Durante la edad pediátrica, se utiliza

la hidrocortisona a dosis total de 5-8 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral (en 3 dosis al día) y, una vez completado el crecimiento, se pueden utilizar dosis únicas nocturnas de 2,5-5,0 mg de prednisona o de 0,125-0,250 mg de dexametasona en las mujeres con objeto de mejorar el acné, regular los ciclos, evitar la progresión del hirsutismo y normalizar las concentraciones de andrógenos. Si la utilización de glucocorticoides en adolescentes y adultas no consigue mejorar significativamente los síntomas hiperandrogénicos, no se restauran las reglas regulares tras 6 meses de tratamiento, o resulta en hiperandrogenismo iatrogénico, estarían indicados los anovulatorios orales, con o sin antiandrogénicos.

#### Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing se define como el conjunto de manifestaciones biológicas y clínicas derivado de la exposición a concentraciones anormalmente elevadas y mantenidas de glucocorticoides. Cursa en niños y adolescentes con: ganancia ponderal, enlentecimiento del crecimiento, pubertad retrasada (posiblemente, secundaria al hipogonadismo inducido por el hiperandrogenismo), cambios de personalidad, hipertensión, aparición de estrías cutáneas y una disminución de la mineralización ósea. Algunos pacientes también muestran manifestaciones asociadas al exceso androgénico, tales como: desarrollo sexual prematuro, hirsutismo, acné e irregularidades menstruales. Hay que destacar que la aparición de hirsutismo, sobre todo si asocia virilización, es un marcador selectivo de exceso androgénico, y obliga a descartar la presencia de un tumor suprarrenal secretor de glucocorticoides y andrógenos dada su malignidad en todos los casos.

La causa más frecuente del síndrome de Cushing es la administración exógena de glucocorticoides. El síndrome de Cushing endógeno es secundario a un aumento de la secreción de cortisol, ACTH o CRH (hormona liberadora de corticotropinas) y puede ser ACTH-dependiente o ACTH-independiente. La enfermedad de Cushing hace referencia al síndrome de Cushing secundario a tumores hipofisarios productores de ACTH.



**Figura 2.** Diagnóstico del síndrome de Cushing

El diagnóstico del síndrome de Cushing endógeno es confirmado por el hallazgo de una excreción aumentada de cortisol libre urinario (>70 µg/m<sup>2</sup>/día) en la orina de 24 horas,

pérdida de la variación diurna del cortisol plasmático, o por el fallo en la supresión del cortisol matutino tras administración de 1 mg de dexametasona la noche anterior (en niños, 15

µg/kg de peso). El siguiente paso en el diagnóstico es diferenciar el origen central o periférico del síndrome de Cushing y es motivo de atención especializada (Fig. 2)<sup>(8)</sup>.

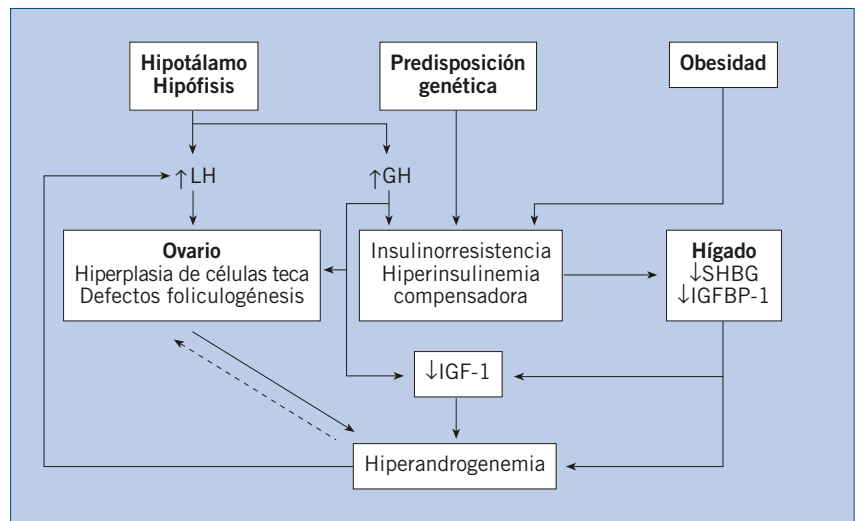
El tratamiento de elección para la mayoría de tumores que causan un síndrome de Cushing es la resección quirúrgica.

#### Tumores suprarrenales productores de andrógenos

Los tumores suprarrenales productores de andrógenos, no asociados a síndrome de Cushing, son raros en la infancia y excepcionales en adultos. En las niñas, se presentan con virilización y clitoromegalia. Deben sospecharse cuando el inicio de los síntomas sea brusco, en un momento diferente de la menarquia y con una rápida progresión. Suelen aparecer en la primera década de la vida y tienen una alta mortalidad. Los carcinomas presentan habitualmente un mayor tamaño que los adenomas; con frecuencia invaden la cápsula de la glándula y producen múltiples hormonas esteroideas. Los carcinomas de la cortical suprarrenal cursan con concentraciones elevadas de DHEAS y testosterona, y se pueden asociar a los síndromes de Beckwith-Wiedemann y Li-Fraumeni. El diagnóstico se basa en la realización de un TAC (tomografía axial computarizada) y/o RM (resonancia magnética). El tratamiento es primariamente quirúrgico, sin que la administración de fármacos que bloquean la síntesis suprarrenal prolongue la supervivencia.

#### Resistencia a glucocorticoides

En este trastorno, excepcional por su rareza, mutaciones con pérdida de función en el receptor glucocorticoideo alteran la acción de los glucocorticoides en los tejidos diana. Como consecuencia, se produce un aumento de la secreción de ACTH y una hipersecreción de cortisol y andrógenos suprarrenales. La forma familiar de este defecto se hereda con carácter autosómico dominante. Los síntomas de presentación varían desde pacientes asintomáticos hasta síntomas relacionados con el exceso de mineralocorticoides o hiperandrogenismo. Habitualmente, no se presenta con síntomas del síndrome de Cushing por la resistencia a la acción del cortisol. Los criterios diagnósticos incluyen las concentraciones elevadas de cortisol en ausencia de manifestaciones del síndrome de Cushing, resistencia a la supre-



**Figura 3.** Patología del SOP. Hipótesis de la insulina/IGF-1. Esta teoría sugiere que la hiperinsulinemia característica de la pubertad y los niveles elevados de IGF-1 inducen un síndrome parecido al SOP en adolescentes predisuestas

sión con dexametasona, ritmo normal del cortisol diurno y la existencia de familiares de primer grado afectados. Los sujetos asintomáticos normotensos no precisan tratamiento; mientras que, los pacientes sintomáticos pueden beneficiarse del uso de glucocorticoides a altas dosis.

#### Hiperandrogenismo de origen ovárico

##### Síndrome de ovario poliquístico

El SOP es un trastorno de presentación heterogénea, cuyas manifestaciones pueden ser diferentes entre pacientes, y cuyo diagnóstico es de exclusión tras descartar otras patologías que suponen un exceso androgénico (hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos u otros trastornos hormonales). La etiología del SOP es multifactorial y se implican factores genéticos, raciales y ambientales. La patología del síndrome está en discusión.

Se desconoce cuál es la prevalencia del SOP en las adolescentes, aunque las cifras parecen ser similares a las que encontramos en población adulta, de un 5 a un 10% (6,5%). Aproximadamente, el 55-73% de las pacientes adolescentes con SOP asocian sobrepeso u obesidad y es motivo de preocupación que la incidencia del síndrome está en aumento (asociado a obesidad) y que la insulinorresistencia, que es frecuen-

te en pacientes obesas, puede empeorar las manifestaciones metabólicas y reproductivas del síndrome<sup>(9,10)</sup>.

#### Fisiopatología

No se sabe exactamente cuál es el mecanismo fisiopatológico del SOP. El trastorno central es, probablemente, el aumento de andrógenos intraovárico, que condiciona la detención del desarrollo de los folículos. A ello contribuyen la producción de andrógenos a nivel suprarrenal o periférico y la insulinorresistencia y los niveles de IGF-1.

Hoy se piensa que el SOP es el resultado de un círculo vicioso entre hiperandrogenismo e hiperinsulinismo (Fig. 3). El exceso de andrógenos condiciona un depósito preferencial de la grasa a nivel visceral y, con ello, las alteraciones en la secreción de las adipocitoquinas, alteraciones en la señalización de la insulina, hiperinsulinismo y, finalmente, la acción de la insulina a nivel ovárico y suprarrenal, favoreciendo la síntesis de andrógenos<sup>(11)</sup>. Sobre ello influyen factores genéticos, raciales y ambientales (Fig. 4).

El estudio de los genes relacionados con la patogénesis del SOP es difícil por ser una enfermedad compleja de carácter poligénico y por la ausencia de grupos uniformes en su diagnóstico que hagan extrapolables los resultados obtenidos entre estudios diferentes. Se han estudiado genes relacionados con

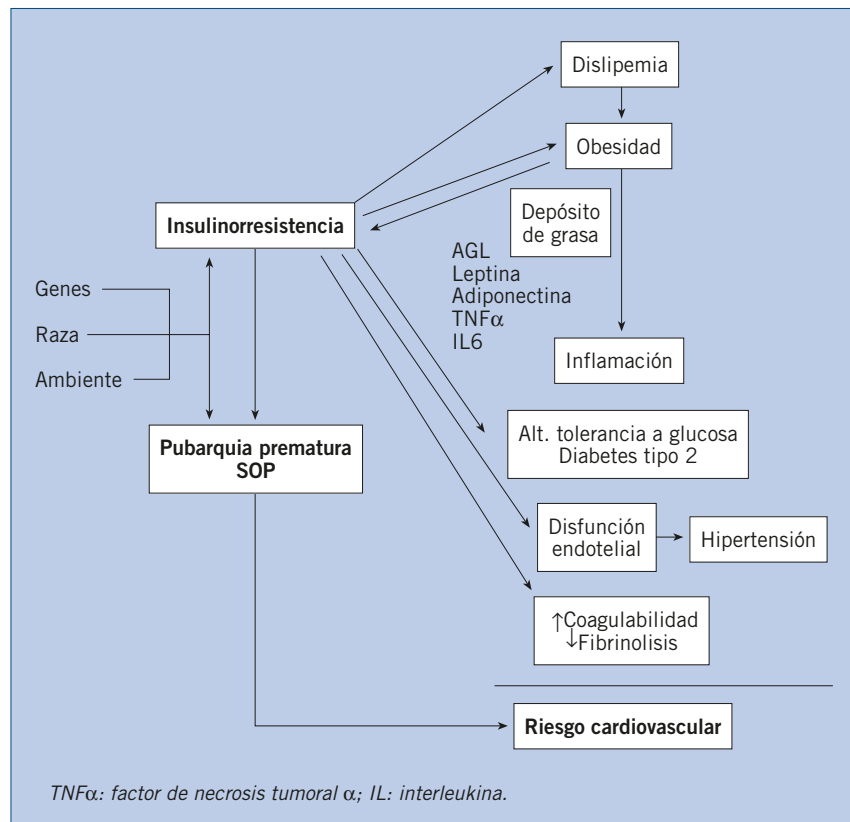
la síntesis y acción de los andrógenos, genes relacionados con insulinoresistencia y, más recientemente, genes relacionados con marcadores inflamatorios y síndrome metabólico.

Probablemente, sea más importante hablar de factores ambientales en el origen del SOP. Algunos autores sugieren que la exposición intraútero a andrógenos favorece un retraso del crecimiento intrauterino y el nacimiento de niños con un bajo peso al nacer. Estos niños presentarían una programación permanente de su función metabólica que condicionaría el desarrollo en etapas posteriores de sobrepeso y obesidad, insulinoresistencia y una mayor tendencia a presentar hiperandrogenismo<sup>(12)</sup>. Así, los hijos de mujeres con SOP podrían presentar un bajo peso al nacimiento y se ha descrito que las niñas hijas de madres con SOP tienen niveles disminuidos de adiponectina ya en la etapa prepuberal y un aumento de los niveles de testosterona en la etapa puberal<sup>(13)</sup>.

### Clinica

Las manifestaciones clínicas del SOP son el hirsutismo, irregularidades menstruales, acné, alopecia y, durante la etapa reproductiva, infertilidad. La acantosis nigricans puede aparecer como un signo de insulinoresistencia, sobre todo en adolescentes y adultas obesas, y la obesidad asociada al síndrome es de predominio central, con un aumento del perímetro de la cintura y de la grasa visceral.

El **hirsutismo** se define como un exceso de crecimiento del pelo de carácter terminal en la mujer, con una distribución en zonas típicamente masculinas (supralabial, mentón, línea media torácica, periareolar, línea alba, espalda, glúteos y cara interna y anterior de los muslos). Para su valoración objetiva, se utilizan múltiples escalas, siendo la más utilizada la de Ferriman-Gallwey (Fig. 5). Esta escala puntúa nueve zonas corporales, asignándoles valores de 1 a 4. Una puntuación por encima de 8 es diagnóstica de hirsutismo. Es necesario hacer el diagnóstico diferencial del hirsutismo con la hipertrichosis, que es el aumento del vello corporal en zonas donde habitualmente existe en la mujer, como antebrazos y



**Figura 4.** Patogenia del SOP. Insulinoresistencia y el tejido adiposo. Las niñas con una historia de pubarquia prematura y las adolescentes y mujeres con SOP presentan insulinoresistencia y un aumento del riesgo a desarrollar problemas cardiovasculares a lo largo de sus vidas. Existen factores genéticos y ambientales que predisponen a presentar una insulinoresistencia. La obesidad incrementa la insulinoresistencia y predispone a las pacientes a manifestar un fenotipo metabólico caracterizado por un aumento de los niveles séricos de ácidos grasos libres (AGL) y de los depósitos de grasa en los tejidos, lo que contribuye al desarrollo de insulinoresistencia. Las adipocitoquinas y citoquinas segregadas por el tejido adiposo también desempeñan un papel central en la relación entre el tejido adiposo y la insulinoresistencia

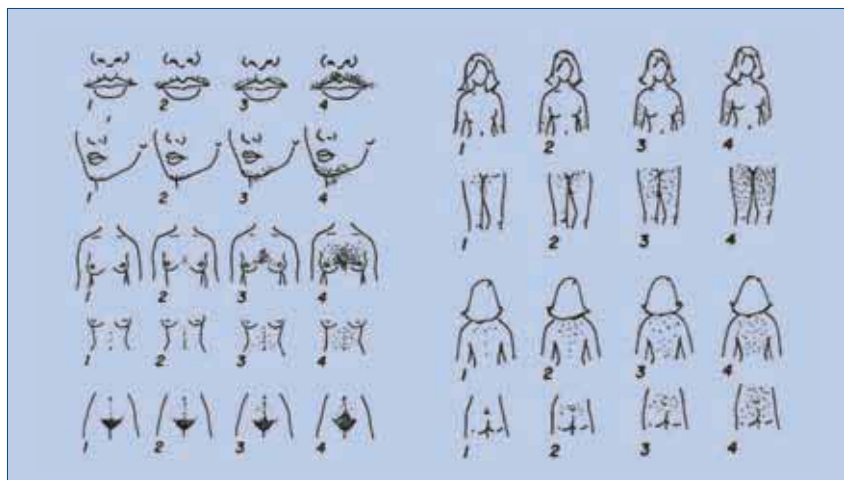
piernas, que no se debe al exceso de andrógenos sino que depende de factores raciales y familiares, o es secundario a trastornos metabólicos (tiroideos, anorexia nerviosa) o al uso continuado de determinados fármacos (glucocorticoides, ACTH, esteroides anabolizantes, levonorgestrel y progestágenos sintéticos, fenitoína, minoxidil, diazóxido, ciclosporina...).

Las **irregularidades menstruales** características del SOP son: oligomenorrea, amenorrea y hemorragia uterina disfuncional. Durante los dos primeros años después de la regla, aproximadamente el 50% de las adolescentes presentan ciclos anovulatorios que dan lugar a reglas irregulares. La presencia de ciclos regulares no significa que sean ovulatorios. Además, en algunas adolescentes, el

periodo de anovulación fisiológica se prolonga y puede resultar en el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico o SOP. En algunos casos, los trastornos menstruales no asociados a hirsutismo pueden ser la primera manifestación de una enfermedad crónica, de trastornos del comportamiento alimentario o ser consecuencia de la práctica de un ejercicio intenso, como el atletismo o la danza en los que el control de peso es importante.

La **hiperandrogenemia** se define como un aumento de las concentraciones de  $\Delta 4$ -A, DHEAS, testosterona o testosterona libre para la edad cronológica o el estadio de desarrollo puberal. Existen casos de hiperandrogenismo bioquímico sin traducción clínica (hiperandrogenismo "críptico").





**Figura 5.** Escala de Ferriman-Gallwey modificada para la valoración del hirsutismo. Se valoran 9 zonas corporales con 1 a 4 puntos. Los valores superiores a 8 son diagnósticos de hirsutismo

**Tabla II.** Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico

Criterios NIH	Criterios de Rotterdam	Criterios AE-PCOS
1. Oligoovulación	1. Oligo y/o anovulación	1. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	2. Disfunción ovárica (oligo-anovulación y/u ovarios poliquísticos)
	3. Ovarios poliquísticos	

*Los criterios 1 y 2 son necesarios para el diagnóstico del SOP según criterios NIH. Los criterios de Rotterdam requieren la presencia de dos de los tres criterios. Para definir el SOP según criterios AE-PCOS es siempre necesaria la presencia de hiperandrogenismo además de la disfunción ovárica. En cualquier caso, es necesario excluir otras etiologías, tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos e hiperprolactinemia.*

No existen criterios universalmente aceptados para el diagnóstico del SOP. La primera definición del grupo de expertos de NIH (National Institutes of Health, 1990)<sup>(14)</sup> requiere para el diagnóstico la presencia de hiperandrogenismo y de anovulación crónica. En el año 2004, el consenso de la ESHRE/ASRM (European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine)<sup>(15)</sup> establecía que para el diagnóstico del SOP se debían producir, al menos dos, de los siguientes criterios: oligo y/o anovulación, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y/u ovarios poliquísticos ecográficos. El posterior panel de expertos de la AE-PCOS (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society)<sup>(16)</sup> establece que el criterio central para el diagnóstico del síndrome es el hiperandrogenismo clínico y/o bio-

químico y la disfunción ovárica (oligo-anovulación y/u ovarios poliquísticos). No existen otros criterios reconocidos para el diagnóstico del SOP en el grupo de las adolescentes (Tabla II).

Tampoco hay criterios formalmente establecidos para el diagnóstico de los ovarios poliquísticos ecográficos en las adolescentes, motivo por el que deberíamos adoptar los establecidos por el consenso de la ESHRE/ASRM para pacientes adultas: aumento del volumen ovárico por encima de los 10 cc y un aumento del número de folículos en los ovarios ( $\geq 12$ ) y con un tamaño de 2 a 9 milímetros.

La prevalencia de alteración de la tolerancia a la glucosa en adolescentes con SOP obesas es de un 27%. Además, las adolescentes con SOP presentan un

aumento de los niveles de colesterol total y de la fracción LDL del colesterol, alteraciones en la secreción de las adipocitoquinas y de los marcadores inflamatorios, y modificaciones en la tensión arterial. El resultado final es que, aproximadamente, un 37% de las adolescentes con SOP y sobrepeso u obesidad, presentan un síndrome metabólico<sup>(10)</sup>.

Las mujeres con SOP obesas, fumadoras, con dislipemia, hipertensión, alteración de la tolerancia a la glucosa y con enfermedad vascular tienen riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, y en aquellas con síndrome metabólico y/o diabetes tipo 2 el riesgo es mayor<sup>(17)</sup> (Fig. 6).

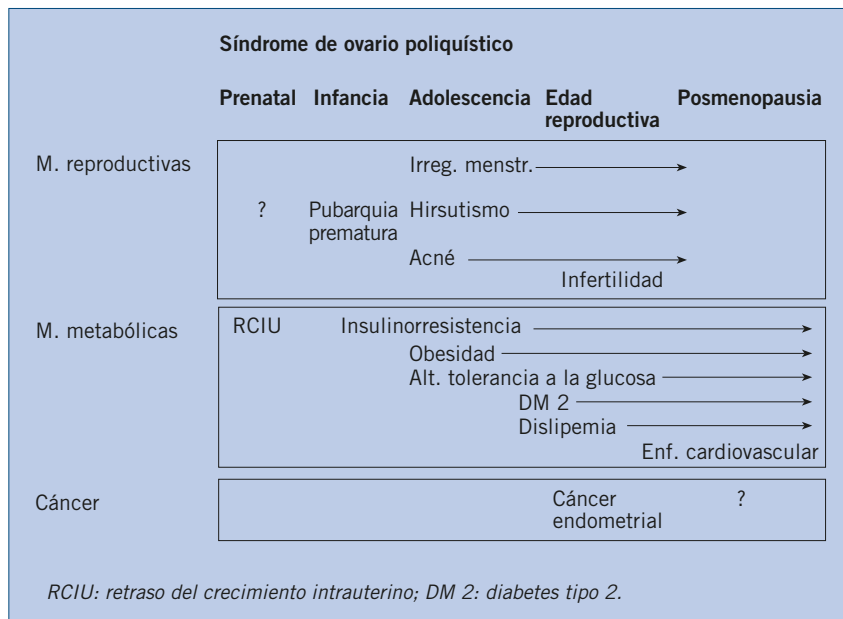
La anovulación crónica incrementa el riesgo para hiperplasia endometrial, carcinoma de endometrio y cáncer de ovario.

#### Diagnóstico

El diagnóstico del SOP ha de ser clínico y basado en la historia de la paciente y en la exploración física. Es muy importante recoger los antecedentes familiares y personales, objetivar el grado de hirsutismo mediante la escala de Ferriman-Gallwey y obtener el índice de masa corporal y el perímetro de cintura. A nivel de laboratorio, el diagnóstico se hará fundamentalmente con la determinación basal de los andrógenos. No parece indicada en la práctica diaria, la realización de pruebas hormonales funcionales para establecer un diagnóstico etiológico. La ecografía ovárica puede ser una herramienta útil en algunos casos, pero no es un criterio fundamental para el diagnóstico del SOP.

El diagnóstico del SOP es de exclusión, tras descartar otras causas que justifiquen el exceso de andrógenos. El diagnóstico diferencial del SOP con una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita se hará mediante el test de estímulo con ACTH, que está indicado cuando los niveles basales de 17-hidroxiprogesterona sean superiores a 2 ng/ml.

Se indica realizar una sobrecarga oral de glucosa en las pacientes con SOP, especialmente en aquellas obesas, con antecedentes familiares de SOP o de diabetes tipo 2, con antecedentes de pubarquia prematura o con una rápida ganancia corporal después del nacimiento.



**Figura 6.** Manifestaciones clínicas del SOP a lo largo de las diferentes etapas de la vida. La pubarquia prematura y la insulinorresistencia son precursores del SOP y del síndrome metabólico

### Tratamiento

El tratamiento de las adolescentes con SOP debe contemplar objetivos a corto y largo plazo, incluyendo la mejora de su imagen corporal y la autoestima. Debemos informar a las pacientes sobre su diagnóstico y de la posible asociación del síndrome con obesidad e insulinorresistencia, siendo nuestro objetivo prevenir y evitar el posible desarrollo del riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico. Resulta fundamental modificar el estilo de vida de las pacientes, insistiendo en cambios en sus hábitos de alimentación e incremento del ejercicio. La pérdida de un 5-7% de peso en las pacientes con SOP y sobrepeso se traduce en muchos casos en la recuperación de la regla y la aparición de ciclos ovulatorios.

El tratamiento farmacológico de elección para el SOP son los anticonceptivos orales, que actúan inhibiendo la producción de LH y la secreción de andrógenos a nivel ovárico y favoreciendo la síntesis de SHBG a nivel hepático. También, se podrían utilizar los antiandrógenos. Las guías de práctica clínica publicadas en el año 2008 por la Asociación Americana de Endocrinología revisan los fármacos que se están utilizando para el tratamiento del SOP en pacientes adultas y establecen las

indicaciones y las limitaciones sobre su uso<sup>(18)</sup>.

Conviene individualizar el tratamiento farmacológico a utilizar. Las pacientes en las que predominan las irregularidades menstruales se benefician del uso de anticonceptivos orales. Cuando el motivo de consulta principal sea el hirsutismo o el acné, además de indicar la aplicación de medidas cosméticas, utilizaremos anticonceptivos con objeto de disminuir el nivel de andrógenos y valoraremos asociar un antiandrógeno cuando los anticonceptivos no se demuestran útiles en la disminución del vello o en la reducción del acné tras 6 meses de tratamiento. El efecto de los anticonceptivos orales sobre las reglas y el acné es evidente en 1-3 meses. El anticonceptivo actúa disminuyendo el desarrollo de nuevos pelos terminales pero no elimina los antiguos, por lo que sus efectos sobre el hirsutismo comienzan a ser objetivables a los 6-9 meses. Para destruir los folículos afectados es necesario utilizar electrolisis o láser. El tratamiento debería ser continuado durante al menos 2 años, aunque muchas mujeres requieren tratamiento de forma indefinida.

Aunque la metformina, fármaco que mejora la sensibilidad a la insulina, se utiliza en pacientes con SOP e hiperinsulinemia u obesidad, no existen criterios

aceptados para su uso. Las indicaciones para la utilización de metformina según ficha técnica son la diabetes tipo 2 y la alteración de la glucemia basal o la alteración de la tolerancia a la glucosa en pacientes que presenten un índice de masa corporal por encima de 35 kg/m<sup>2</sup>.

En cuanto a los anticonceptivos orales, se prefiere utilizar aquellos que tengan un contenido de etinilestradiol de 30 a 35 µg (aunque, probablemente, dosis de 15-20 µg serían suficientes) junto a los progestágenos drospirenona o acetato de ciproterona (Yasmin®, Yasminelle® o Diane®)<sup>(19)</sup>. El principal inconveniente para realizar la elección del anticonceptivo a utilizar es que no existen suficientes estudios que comparen los resultados y los efectos secundarios derivados del uso de los diferentes anticonceptivos comercializados, habiéndose sugerido que, en algunos casos, pueden agravar la insulinorresistencia y aumentar el riesgo cardiovascular a largo plazo.

Los antiandrógenos propuestos para su uso en pacientes con SOP adultas por la Asociación Americana de Endocrinología son el acetato de ciproterona, la espironolactona y el finasteride. Se deben utilizar en combinación con un anticonceptivo oral por su potencial efecto teratogénico. Esta sociedad se posiciona en contra del uso de flutamida por el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad y por su alto coste.

### Tumores secretores de andrógenos de origen gonadal

Los tumores ováricos secretores de andrógenos son muy infrecuentes en la edad pediátrica y en ellos los niveles de  $\Delta 4$ -A o testosterona o de ambas están aumentados. En la mayoría de los casos derivan de las células germinales. Deben sospecharse cuando se produzca una virilización rápida en las niñas. Las adolescentes pueden presentar oligomenorrea o amenorrea, acné o hirsutismo.

Los tumores de células de Leydig pueden dar lugar en niños prepuberales a una pubertad precoz con aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, aumento del volumen testicular y concentraciones elevadas de testosterona con niveles suprimidos de gonadotropinas.

El tratamiento de los tumores gonadales es quirúrgico.

### Otros trastornos asociados con síntomas de hiperandrogenismo

Los defectos en la síntesis de testosterona o en la acción de los andrógenos pueden ocasionar trastornos en la diferenciación sexual, que pueden presentarse clínicamente con síntomas de hiperandrogenismo, aunque etiológicamente no se puedan considerar trastornos hiperandrogénicos<sup>(20)</sup>. Los defectos genéticos asociados con ambigüedad sexual al nacimiento, y síntomas hiperandrogénicos en la pubertad son la insensibilidad parcial a andrógenos y los déficit de 5 $\alpha$ -reductasa y 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa.

### Síndrome de insensibilidad a andrógenos

Cuando la mutación en el gen del receptor de andrógenos (AR) asocia una pérdida de función completa, los genitales externos al nacimiento en sujetos 46,XY aparecen como femeninos y no se produce una virilización durante la pubertad. Cuando la resistencia a andrógenos es parcial, los pacientes pueden manifestarse con síntomas hiperandrogénicos al inicio de la pubertad. La herencia del síndrome es recesiva ligada al cromosoma X, pudiendo existir otros familiares afectados.

### Déficit de 5 $\alpha$ -reductasa

El déficit de 5 $\alpha$ -reductasa es un trastorno autosómico recesivo secundario a mutaciones en el gen SRD5A2. Los sujetos 46,XY afectados no pueden convertir la testosterona en DHT a nivel de los tejidos diana y pueden cursar con defectos en la diferenciación de los genitales externos al nacimiento y, más tarde, con la gonadarquia, presentar virilización.

### Déficit de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Las manifestaciones clínicas del déficit de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa son similares a las del déficit de 5 $\alpha$ -reductasa. El trastorno es secundario a mutaciones en el gen HSD17B3 que codifica la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3, enzima que convierte la  $\Delta$ 4-androstenediona en testosterona.

### Disgenesia gonadal

La disgenesia gonadal se define por la presencia de gónadas con elementos testiculares poco diferenciados. Puede

ser mixta, frecuentemente asociada con cariotipos mosaicos, y pura, asociada con cariotipos 46,XY o 46,XX.

Las pacientes con síndrome de Turner y cariotipo mosaico 45,X/46,XY pueden cursar con talla baja, retraso puberal, cuello alado y linfedema, y presentar una progresiva virilización durante la adolescencia por el aumento de la secreción de andrógenos gonadales.

Los pacientes con disgenesia gonadal pura 46,XY presentan con frecuencia un fenotipo femenino normal y retraso puberal aunque, en ocasiones, asocian virilización durante la pubertad. Las gónadas disgenéticas tienen un alto riesgo de desarrollar tumores de células germinales, tales como gonadoblastomas o disgerminomas, siendo indicada su exéresis quirúrgica.

### Déficit de aromatasa

La enzima aromatasa es fundamental para la conversión de andrógenos ováricos en estrógenos. Las mutaciones en el gen de la aromatasa (CYP19) se manifiestan con virilización prenatal en fetos 46,XX, virilización progresiva sin desarrollo mamario durante la pubertad, y acné.

### Otras causas de hiperandrogenismo

La hiperprolactinemia puede cursar con hiperandrogenismo peri y postpuberal, amenorrea, galactorrea, cefaleas y alteraciones visuales y es producida, en ocasiones, por fármacos (antidepresivos, cimetidina...). La acromegalia asocia hiperandrogenismo, presumiblemente por la acción directa del IGF-1. La insulinoresistencia secundaria a mutaciones en el gen del receptor de la insulina también puede cursar con hirsutismo, oligomenorrea, e hiperandrogenismo. El uso del valproato en mujeres con epilepsia ha sido asociado con irregularidades menstruales, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos.

### Diagnóstico

La interpretación de los datos analíticos, puede resultar compleja en algunos casos pero otras pruebas de fácil acceso para los pediatras de Atención Primaria, tales como la radiografía de mano-muñeca y la ecografía pélvica en las niñas, constituyen un pilar fundamental en la aproximación al diagnóstico.

La historia clínica dirigida, los antecedentes familiares y personales, la exploración física y las pruebas diagnósticas y analíticas y de imagen, nos orientarán al diagnóstico diferencial.

### Diagnóstico clínico

1. **Anamnesis:** detallar la edad cronológica de la aparición de los caracteres sexuales secundarios y la progresión de los mismos. Interrogar sobre la existencia de otros trastornos del eje hipofisario, alteraciones visuales, cefalea... así como del contacto con esteroides exógenos (cremas y cosméticos...).
2. **Antecedentes personales:** prematuridad, bajo peso para la edad gestacional.
3. **Antecedentes familiares:** recoger datos sobre tallas familiares y posibles adelantos puberales, hipertricosis, hirsutismo, irregularidades menstruales, historia familiar de anomalías de la diferenciación sexual que sugiera una causa genética...
4. **Exploración física:** recoger cuidadosamente los parámetros antropométricos (talla, peso), valorar el grado de desarrollo (estadios de Tanner I-V) y otros datos sugerentes de desarrollo puberal, virilización o feminización (flujo vaginal, olor corporal, acné, tamaño del clítoris, ginecomastia, galactorrea, pigmentación areolar, volumen y simetría testicular...). La pubertad en las niñas se asocia en sus comienzos a una aceleración de la velocidad de crecimiento, y es especialmente útil disponer de su gráfica de crecimiento. El sobrepeso es un factor estimulador del desarrollo en las niñas. La presencia de clitoromegalia sugiere la presencia de niveles elevados de andrógenos y es siempre un hallazgo anormal. En los niños, un volumen testicular de 4 ml sugiere la acción de las gonadotropinas y la aparición de pubarquia en presencia de testículos de tamaño prepuberal sugiere la acción de andrógenos de origen suprarrenal (en especial, hiperplasia suprarrenal congénita), testicular o exógenos. Los tumores testiculares suelen ser unilaterales.

### Pruebas complementarias

1. **Datos analíticos:** los valores normales para las diferentes hormonas varían con el estadio puberal, siendo así importante interpretar los resultados con la edad cronológica del paciente y el estadio puberal. A nivel hospitalario, se realizará una analítica general y se determinarán los niveles de hormonas tiroideas, LH, FSH, y de los andrógenos DHEA,  $\Delta$ 4-androstenediona y testosterona. Las concentraciones de DHEAS estiman la producción de andrógenos por la suprarrenal y sus niveles pueden aparecer elevados en la pubarquia prematura o muy elevados en los tumores de origen suprarrenal junto con las concentraciones de otros andrógenos. En ocasiones, resulta necesario realizar el diagnóstico diferencial de la pubarquia prematura con una hiperplasia suprarrenal congénita, cuya forma más frecuente es la debida al déficit de 21-hidroxilasa. La presencia de virilización y una aceleración de la edad ósea sugieren el diagnóstico, aunque el diagnóstico diferencial se basa en la determinación basal y tras estímulo con 1-24 ACTH (Synacthen<sup>®</sup>, a dosis habitual de 250 mcg, intravenoso) de la concentración de 17-hidroxiprogesterona sérica. La velocidad de crecimiento acelerada de la pubertad se traduce en mayor secreción de GH y valores puberales de IGF-1. Para el diagnóstico de un SOP, debe solicitarse la determinación del índice de andrógenos libre (IAL) —calculado a partir de los valores de testosterona y SHBG— y de la concentración de 17-hidroxiprogesterona en la fase folicular del ciclo o en amenorrea. Un IAL  $\leq 5$  es normal y sugiere la presencia de un hirsutismo idiopático. Un IAL  $> 30$  o valores muy elevados de testosterona asociados a un hirsutismo de rápida progresión y síntomas de virilización sugieren un tumor productor de andrógenos, siendo necesarias pruebas de imagen. Un IAL de 5-30 es sugestivo de SOP. Dada la asociación de SOP e insulinoresistencia, es aconsejable medir los niveles de glucosa e insulina y el perfil lipídico

de estas pacientes. Se hará una sobrecarga oral de glucosa en las pacientes obesas o con antecedentes familiares de diabetes o alteraciones del metabolismo de la glucosa.

2. **Técnicas de imagen:** la maduración sexual se correlaciona más estrechamente con la maduración ósea y con la edad estatural (edad en que el niño medio tiene la talla del paciente) que con la edad cronológica; de ahí, la importancia de emplear una radiografía de mano-muñeca no dominante para evaluar la progresión de la pubertad. El método más usado para su lectura es el de Greulich y Pyle. La ecografía pélvica correctamente interpretada resulta muy útil para definir el inicio puberal en la niña y de los ovarios poliquísticos. Una longitud uterina de 3,6-4 cm o un cociente cuerpo/cuello superior a 1 orienta a un inicio de la pubertad. Es importante también la apreciación por parte del ecografista de la línea endometrial. La media del volumen de ambos ovarios  $\geq 1$  ml indica estimulación ovárica y la presencia de  $\geq 6$  folículos mayores de 10 mm de diámetro puede ser indicativo de pubertad precoz central. La presencia de ovarios poliquísticos no es necesaria para el diagnóstico del SOP. Para el diagnóstico de tumores ováricos, testiculares o suprarrenales productores de esteroides es necesaria la realización de una ecografía abdominal y en el caso del varón, una ecografía testicular. La resonancia magnética nuclear es la mejor técnica para visualizar la región hipotálamo-hipofisaria en los casos en los que se sospeche una enfermedad de Cushing. Al final del artículo, se presenta un algoritmo para la valoración del hiperandrogenismo en niñas y adolescentes que puede ser útil para establecer la sospecha diagnóstica y el criterio de derivación desde las consultas de Atención Primaria a las de Endocrinología Infantil.

### Función del pediatra de Atención Primaria

**El papel del pediatra de Atención Primaria es fundamental en la detección precoz de los trastornos hiperandrogénicos.**

El diagnóstico es clínico y basado en el conocimiento de la normalidad del crecimiento y desarrollo puberal de la población que controlamos en nuestras consultas, conceptos que no son siempre fáciles de interpretar y que están influenciados por factores genéticos, metabólicos y ambientales. El pediatra de Atención Primaria desarrolla un trabajo importante:

1. Valorando, además del momento de inicio de los síntomas hiperandrogénicos, la progresión de los mismos, la maduración ósea y todo ello en el contexto familiar (antecedentes de talla, desarrollos puberales en la familia, hipertricosis, patología familiar...).
2. En la prevención y tratamiento de la obesidad infantil. La obesidad se asocia a adelantos puberales y a pubarquia prematura, y esta se asocia en algunos casos a SOP de presentación ya en la edad adolescente.
3. Valorando que en algunos niños en los que la pubertad se inicia a una edad temprana, la progresión es lenta, con un crecimiento y maduración ósea adecuados y que la aparición de los síntomas es una variante de la normalidad, con lo cual pueden informar y prevenir ansiedad en los pacientes y sus familias.
4. En la detección de trastornos menstruales e hirsutismo en las adolescentes y en el diagnóstico de un posible SOP.
5. En la derivación precoz de aquellos pacientes con trastornos hiperandrogénicos, especialmente los casos en los que la aparición de los síntomas sea brusca o rápidamente progresiva o en los que sea necesario completar estudio e instaurar un tratamiento.
6. Colaborando en la adecuación del tratamiento, especialmente en la prevención del riesgo cardiovascular en pacientes con sobrepeso u obesidad y pubarquia prematura o SOP. La labor del pediatra de Atención Primaria es fundamental en la educación de los pacientes y sus familias para la adquisición de hábitos de vida saludables que incluyan una alimentación adecuada y la realización de ejercicio físico de forma regular. La insulinoresistencia, que



es frecuente en pacientes obesas, puede empeorar las manifestaciones metabólicas y reproductivas del síndrome.

## Bibliografía

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

- 1.\*\*\* Roldán MB, Witchel SF. Hyperandrogenism in children and adolescents. En: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations, and management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 360-75.
- 2.\*\* Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev*. 1996; 17: 221-4.
- 3.\*\* Nakamura Y, Gang HX, Suzuki T, Sasano H, Rainey WE. Adrenal changes associated with adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10: 19-26.
- 4.\*\*\* Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr*. 2010; 73: 420-2.
- 5.\*\*\* Utriainen P, Jääskeläinen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4282-5.
- 6.\*\*\* Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos AV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10: 63-76.
- 7.\*\*\* Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4133-60.
- 8.\*\* Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics*. 2007; 120: e575-86.
- 9.\*\*\* Apter D, Büttow T, Laughlin GA, Yen SS. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 2966-73.
- 10.\*\*\* Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 492-7.
- 11.\*\*\* Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7: 219-31.
- 12.\*\*\* Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1660-6.
- 13.\*\* Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1923-30.
- 14.\*\* Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377-84.
- 15.\*\* Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19: 41-7.
- 16.\*\* Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4237-45.
- 17.\*\*\* Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2038-49.
- 18.\*\* Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 1105-20.
- 19.\*\*\* Ibáñez L, Marcos MV, Díaz R. Hirsutismo y trastornos menstruales de la adolescencia. *An Pediatr Contin*. 2009; 7: 144-51.
- 20.\*\* Audí Parera L. Anomalías de la diferenciación sexual. *An Pediatr Contin*. 2011; 9: 15-30.

## Bibliografía recomendada

- Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr*. 2010; 73: 420-2.

Revisión actualizada sobre la patogenia y el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la pubarquia prematura con otras entidades.

- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4133-60.

Guía clínica consensuada para el diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita, entidad frecuente en su forma no clásica que ha de ser incluida en el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo.

- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7: 219-31.

Artículo revisión sobre el síndrome de ovario poliquístico que presta especial atención a la génesis del síndrome, a su asociación con el síndrome metabólico y con factores de riesgo cardiovascular, a su prevención y tratamiento.

- Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1660-6.

Revisión sobre el efecto que la insulinorresistencia, la exposición a andrógenos y el bajo peso al nacimiento tienen en el desarrollo en etapas posteriores de la vida del síndrome metabólico.

- Ibáñez L, Marcos MV, Díaz R. Hirsutismo y trastornos menstruales de la adolescencia. *An Pediatr Contin*. 2009; 7: 144-51.

Este artículo revisa el síndrome de ovario poliquístico y actualiza la aportación personal de los autores al tratamiento del mismo, con especial énfasis al uso de metformina y antiandrógenos.

- Audí Parera L. Anomalías de la diferenciación sexual. *An Pediatr Contin*. 2011; 9: 15-30.

Aunque las anomalías de la diferenciación sexual representan un porcentaje muy bajo de los trastornos hiperandrogénicos, merece la pena que el pediatra de Atención Primaria conozca este tema.



## Caso clínico

### Motivo de consulta y anamnesis

Niña de 14 años que acude a la consulta por hirsutismo. Refiere mucho vello “desde siempre” y acné frontal desde los 12 años. Había sido seguida en consulta desde los 9 años de edad por pubertad adelantada sin precisar tratamiento. Tuvo la menarquia a los 10 años y 6 años, y desde entonces reglas irregulares. No toma ninguna medicación.

### Antecedentes personales

Embarazo controlado y normal. Cesárea. EG: 39+6 semanas. PRN: 2.980 g (-0,8 DE), LRN: 49 cm (-0,5 DE). Cribado de metabolopatías: normal. Resto sin interés.

### Antecedentes familiares

Madre: 42 años. Sana. Hipertricosis. Talla: 150,5 cm.

Padre: 43 años. Diabetes mellitus tipo 1. Talla: 162 cm. Hipertricosis en la rama paterna. No existen otros antecedentes de interés en la familia.

### Exploración física

Peso: 58,2 kg (+1,3 DE), talla: 161,5 cm (+1,0 DE), IMC: 22,3 (+0,7 DE). Perímetro de cintura: 71 cm. TA: 106/56. Estadio de Tanner V. Hirsutismo supralabial, submentoniano, intermamilar, en línea alba, lumbar y en glúteos (Ferriman-Gallwey 13). Acné comedoniano frontal. Resto de exploración física: normal.

### Pruebas complementarias

Análítica sanguínea (fase folicular): glucemia: 86 mg/dl, insulina: 11,2 mUI/L, creatinina: 0,6 mg/dl, GOT: 17 UI/L, GPT: 13 UI/L, colesterol total: 139 mg/dl, colesterol-HDL: 64 mg/dl, colesterol-LDL: 65 mg/dl, triglicéridos: 50 mg/dl, testosterona: 1,0 ng/ml (0,1-0,8), SHBG: 32,5 nmol/L (20-140), androstendiona: 5,1 ng/ml (0,5-4,7), DHEA-S: 177 µg/dl (120-360), 17-OHP: 0,7 ng/ml (0,1-1,5),

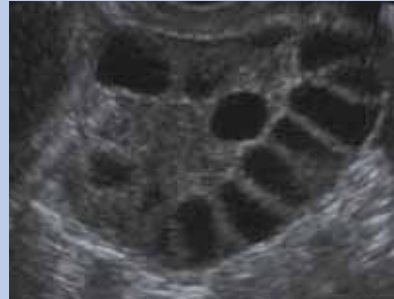


Figura 7. Ecografía ovárica

prolactina: 13 ng/ml (2-20), TSH: 1,07 µU/ml (0,5-4,5), T4L: 0,7 ng/dl (0,4-1,4).

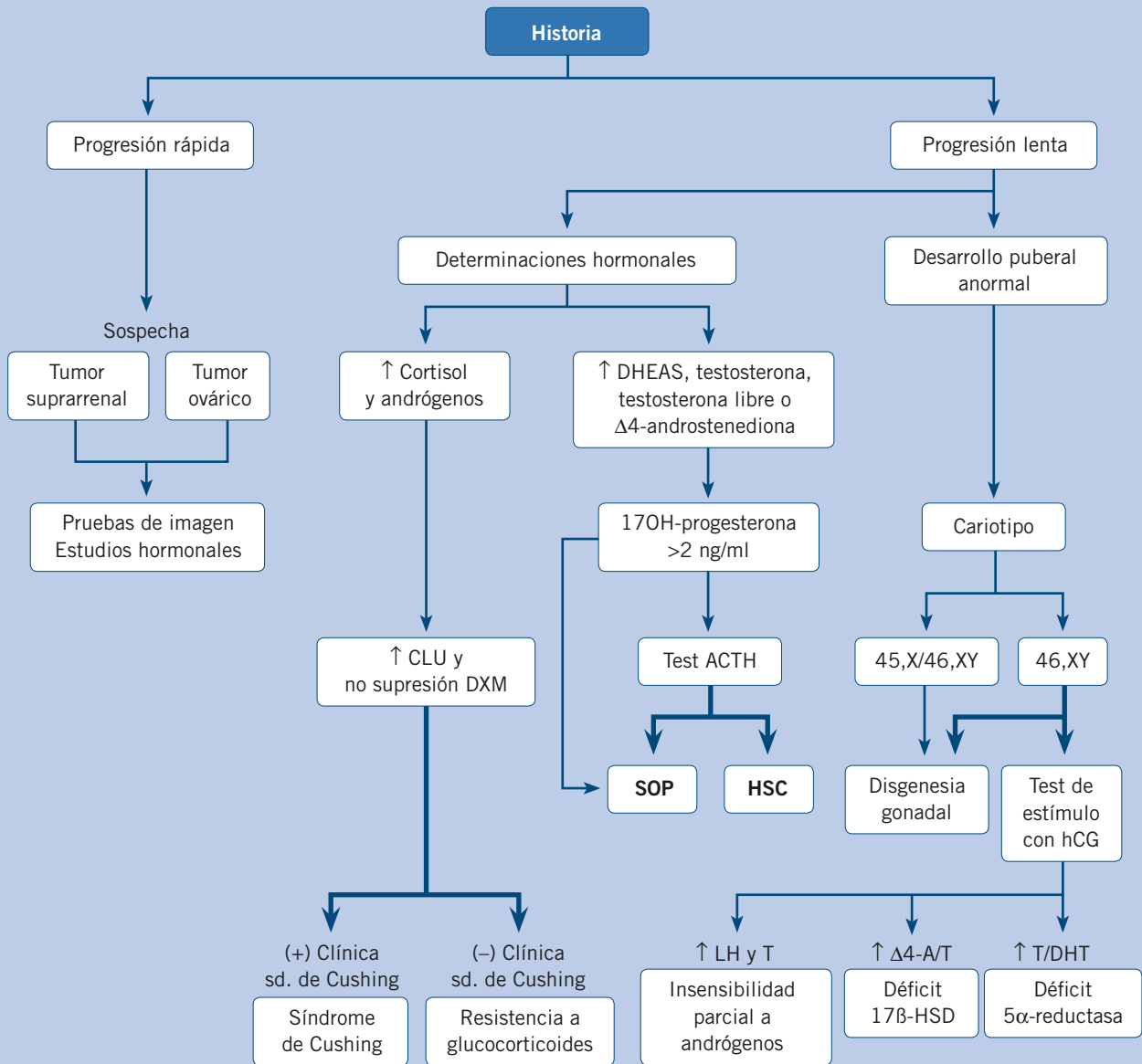
**Ecografía abdomino-pélvica** (fase folicular): útero de 7,6 cm en fase proliferativa de tamaño y ecoestructura normal. Ovario derecho de 13 cc y el izquierdo de 12 cc con múltiples quistes (>12) entre 2 y 5 mm de diámetro (Fig. 7).

### Juicio diagnóstico

Síndrome de ovario poliquístico.

Al ser el síntoma predominante el hirsutismo, se inició tratamiento con un antiandrógeno, el acetato de progesterona, en forma de estroprogestágeno cíclico (Diane®). El tratamiento medicamentoso va dirigido a enlentecer el crecimiento del vello, pero no actúa sobre el ya establecido ni propicia su caída, consiguiéndose el máximo efecto a partir de los 9 meses; por lo que, se recomendaron medidas cosméticas temporales, como depilación, o definitiva, como la electrolísis o fotodepilación. El principal objetivo del tratamiento se centra en la prevención del desarrollo de síndrome metabólico mediante el mantenimiento del peso con una dieta normocalórica y equilibrada, junto con la realización de ejercicio físico de forma regular.

### Algoritmo diagnóstico del hiperandrogenismo



Algoritmo para realizar la aproximación diagnóstica al hiperandrogenismo en pacientes mujeres peripuberales y postpuberales. ↑: aumentado; ↓: disminuido; CLU: cortisol libre urinario (24 horas); DXM: dexametasona; ACTH: hormona adrenocorticotropa; SOP: síndrome de ovario poliquístico; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; hCG: gonadotropina coriónica humana; LH: hormona luteinizante; T: testosterona; Δ4-A: Δ4-androstenediona; DHT: dihidrotestosterona; 17β-HSD: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.



## Valoración auxológica del crecimiento II

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



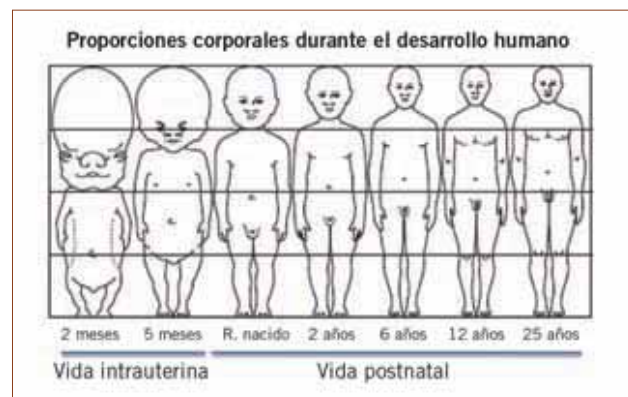
*Pediatr Integral 2011; XV(7): 691-701*

### Antropometría en situaciones especiales

#### Hipocrecimientos disarmónicos

El crecimiento del cuerpo humano es, habitualmente, predecible y proporcionado; de forma que, las relaciones entre los segmentos corporales, aunque varían considerablemente a lo largo de la vida fetal y de la postnatal (Fig. 1) tienden a mantenerse relativamente constantes a edades determinadas. La valoración de estas proporciones corporales puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de los trastornos del crecimiento, tanto por defecto (hipocrecimientos) como por exceso (hipercrecimientos), en los que, de forma congénita o adquirida, se produce una alteración de estas proporciones<sup>(1)</sup>. El ejemplo más característico serían las displasias óseas, pero la valoración de la armonía corporal puede ser también útil en el diagnóstico y seguimiento de otras muchas patologías, como sería el caso de: determinados cuadros sindrómicos (síndrome de Marfan, homocistinuria), hipogonadismos (síndrome de Kallmann, síndrome de Klinefelter...), malformaciones congénitas (espina bífida...), hemihipertrofias (síndrome de Silver-Russell...) o irradiación espinal en el curso de patología tumoral, entre otras posibilidades.

En algunos pacientes, la desproporción corporal puede ser muy obvia; sin embargo, en otros, sólo una adecuada antropometría es capaz de ponerla de manifiesto<sup>(2-4)</sup>. En la práctica clínica, las mediciones más empleadas en la valoración de la armonía o disarmonía corporal son aquellas que intentan establecer una relación entre el crecimiento del tronco y el de las extremidades, lo que permite poner de manifiesto, no sólo la disarmonía corporal, sino también el segmento más afectado; así, se utilizan, sobre todo: a) cociente talla sentado/talla en bipedestación (distancia vértex-cóccix/talla en decúbito en menores de 2 años); b) cociente segmento superior/segmento inferior, muy similar al anterior, pero más empleado en EE.UU; c) relación entre la braza y la talla; y



**Figura 1.** Imagen que representa la modificación normal en las proporciones corporales durante el desarrollo humano

d) si es necesario, sobre todo en el caso de displasias óseas que acortan predominantemente una parte de los miembros (proximal: rizomelia; medial: mesomelia; o distal: acromelia) la medición de segmentos de las extremidades.

#### Cociente talla sentado/talla en bipedestación (TS/T)

La TS es la distancia del vértex (punto más alto de la cabeza sobre el plano sagital) al plano de los isquiones cuando se está en posición de sentado; o, lo que es lo mismo, la distancia entre el punto más prominente de la cabeza y las nalgas con el paciente sentado. Se realiza con un estadiómetro diseñado *ad hoc* (Fig. 2) para ese propósito o, si no se dispone de él, puede hacerse con el estadiómetro normal, midiendo al niño sentado en un cajón de tamaño conocido (TS = talla medida - altura del cajón). La postura es similar a la utilizada para medir la talla en bipedestación; es decir, el niño estirado, la cabeza con el plano de Frankfurt perpendicular a la barra vertical del estadiómetro y pegadas a ésta la parte



**Figura 2.** Estadiómetro Harpenden para medición de la talla sentado

posterior de la cabeza, espalda y nalgas. En el niño menor de 2 años, las mediciones se realizan en posición de decúbito en el infantómetro: distancia vértex-cóccix (equivalente a la TS pero colocando al paciente en decúbito lateral o supino con las caderas flexionadas a  $90^\circ$ ) y longitud (talla en decúbito supino). A partir de la T y de la TS podemos calcular la longitud subisquial de las piernas (LSP), que resultaría de restar de la T la TS ( $LSP = T - TS$ ) y, en los niños menores de 2 años, la distancia vértex-cóccix de la longitud.

Los patrones de normalidad para TS y LSP han sido establecidos<sup>(5-8)</sup>. Pero, para analizar la proporcionalidad entre estos segmentos, se han desarrollado gráficas de correlación por sexo y edad entre la T y la TS, así como del cociente TS/T o de la diferencia entre la LSP y la TS<sup>(7,8)</sup>.

#### Cociente segmento superior/segmento inferior

La valoración del cociente entre el segmento superior (SS = talla - segmento inferior) y el segmento inferior (SI = distancia medida con una cinta métrica entre la parte superior de la sínfisis púbica y la planta de los pies) es otra manera de determinar si un hipocrecimiento es disarmónico y si lo es por acortamiento del tronco o de las extremidades inferiores. Aunque existen pequeñas diferencias entre ambos sexos, así como raciales y familiares, en la proporción de estos segmentos, en general: a) en el recién nacido, el cociente SS/SI es de, aproximadamente, 1,7; b) durante la infancia, el cociente SS/SI disminuye progresivamente hasta igualarse a 1 alrededor de los 9-10 años y para, posteriormente, ser inferior a dicho valor (0,9-1); y c) en los varones adultos, el cociente SS/SI suele ser menor que en las mujeres, ya que los varones suelen tener unas piernas relativamente más largas por un mayor tiempo de crecimiento prepuberal<sup>(4)</sup>.



**Figura 3.** Diferentes modelos de antropómetros y goniómetros utilizados en la medición de segmentos y ángulos corporales

#### Relación entre braza y talla

La braza es la distancia, tomada con una cinta métrica inextensible, entre las puntas de los dedos medios de cada mano, cuando los brazos están separados del cuerpo y extendidos horizontalmente, perpendiculares al eje axial<sup>(4)</sup>. La braza se correlaciona estrechamente con la talla en ambos sexos y en todos los grupos étnicos ( $r = 0,73-0,89$ ). Existen gráficas de braza para edad y sexo y se considera como normal una braza entre  $\pm 4$  cm de la media para la edad y sexo<sup>(4)</sup>. La relación entre braza/talla en niños y adultos jóvenes oscila entre 0,9-1,1 y disponemos de gráficas de relación entre la braza y la talla<sup>(4)</sup>, útiles para valorar la armonía corporal. En general: a) en el recién nacido, la braza es unos 2,5 cm menor que la longitud; b) durante la infancia, no suelen existir diferencias de más de 1-2 cm entre braza y talla; y c) a partir de los 10 años en los varones y de los 12 años en las mujeres, la braza iguala la talla y después la supera, diferencia que puede ser de hasta 4 cm en los varones y de 1-2 cm en las mujeres.

#### Medición de los segmentos de las extremidades

El interés en este tipo de medidas radica en que muchas displasias esqueléticas van a presentar una desproporción tronco-extremidades, pero a expensas de unos determinados segmentos de los miembros (acromelia, mesomelia o rizomelia). Además, pueden existir asimetrías corporales en las que uno de los miembros puede estar más o menos desarrollado (hemihipertrofia). Las medidas antropométricas que pueden tomarse son muchas (longitud de: miembro superior, brazo, antebrazo, mano, dedo medio, miembro inferior, muslo, pierna, pie, anchura de la mano, etc.) y la descripción de la metodología para su medición excede los objetivos de esta revisión (véanse referencias 2-4).

#### Interpretación de los datos obtenidos

La interpretación de los resultados obtenidos no es sencilla por diferentes motivos. En primer lugar, para que las mediciones sean precisas y el error de la medición pequeño, es necesario disponer de un aparataje estándar de precisión (Figs. 2 y 3) y de una metodología y práctica que pocas

veces están disponibles. En segundo lugar, aun asumiendo la fiabilidad de las mediciones, no siempre disponemos de estándares de normalidad para todos estos parámetros de la suficiente calidad y adecuados a la población a la que pertenece el paciente; ya que, la relación entre los diferentes segmentos corporales está determinada e influenciada, además de por la edad y sexo, por factores: genéticos, familiares, étnicos, hormonales y ambientales, que hacen muy variable esta relación y que deben ser tenidos en consideración a la hora de interpretar los resultados<sup>(9,10)</sup>. Así, por ejemplo, en lo referente a las diferencias étnicas, los europeos caucásicos tienden a ser más altos y a tener las piernas más largas que los asiáticos; mientras que, los africanos de raza negra tienden a tener las extremidades más largas que los caucásicos. Por otro lado, el incremento secular del crecimiento (a expensas, sobre todo, de un mayor crecimiento de las extremidades) o las variaciones en la cronología de la pubertad (el crecimiento prepuberal es predominantemente de las extremidades y el puberal del tronco) pueden variar estas proporciones a lo largo del tiempo; de forma que, los valores de referencia obtenidos hace varias décadas con mucho esfuerzo puedan no ser aplicables a la población actual. Por último, aunque suele utilizarse como criterio de normalidad una distribución entre  $\pm 2$  SDS, es posible que, dada la gran variabilidad normal y para aumentar la especificidad de la prueba, haya que incrementar el rango de referencia o modificarlo en función de la patología valorada. Así, por ejemplo, se ha constatado que, los niños con talla baja tienden a tener, independientemente de la causa que provoca su hipocrecimiento, unas extremidades más cortas; por ello, en un reciente estudio sobre la relación talla sentado/talla en decúbito, realizado en los Países Bajos<sup>(8)</sup> se sugiere que, en niños con talla baja, para afirmar que su hipocrecimiento es disarmónico por acortamiento de las extremidades se utilice, como punto de corte, un cociente talla sentado/talla en decúbito por encima de  $+2,5$  SDS.

### Antropometría en el paciente con aspecto dismórfico

La aproximación diagnóstica al paciente con aspecto dismórfico o con múltiples anomalías congénitas es muy compleja. La antropometría básica es fundamental, pero también lo es aquella que, a partir de mediciones precisas de partes del cuerpo, nos permite diferenciar qué modificaciones son el resultado de la variabilidad normal y cuáles obedecen a trastornos disarmónicos del crecimiento corporal. Las medidas que podríamos tomar son muchas, entre ellas las ya comentadas y correspondientes a la antropometría básica (talla, peso, perímetro cefálico, velocidad de crecimiento) y a la medición de segmentos; no obstante, algunas de las más importantes, aparte de éstas, quedan reflejadas en la tabla I y en las figuras 4-6.

Después de hechas las mediciones, con la metodología correcta, deben ser comparadas con referencias de normalidad<sup>(3,4)</sup>, no siempre disponibles (Tabla I) para la población y etnia analizada. La norma general dice que toda medición debe ser comparada con los valores de normalidad para su edad cronológica y sexo. Por lo tanto, toda medida por debajo del percentil 3 ( $\approx -2$  SDS) o por encima del percentil 97 ( $\approx +2$  SDS) se situaría fuera del rango de nor-

malidad y debería ser evaluada cuidadosamente. Si el ritmo de maduración del sujeto analizado se encuentra acelerado o enlentecido respecto a la media, las mediciones deberían ser entonces comparadas con las correspondientes a la edad ósea. La interpretación de los datos se complica más aún, porque la normalidad de una parte del cuerpo depende, no sólo de la edad y sexo, sino también del tamaño del resto del cuerpo; de forma que, las proporciones deben mantenerse; por ej.: unas orejas de longitud en el percentil 90 para la edad, teóricamente normales, serían anormalmente grandes para un paciente con microcefalia y podrían resultar incluso pequeñas para un sujeto con talla muy alta y macrocefalia familiar. Cada medición tiene, por ello, un área corporal de referencia<sup>(4)</sup>:

- Las medidas craneofaciales deben estar en relación con el tamaño general de la cabeza y se comparan, por ello, con los valores de normalidad para la edad en la que el perímetro craneal del paciente se encontraría en el percentil 50.
- El tamaño de la cabeza (perímetro craneal) y las medidas correspondientes a los miembros deben estar en relación con el tamaño del cuerpo y se comparan, por ello, con los valores de normalidad para la edad en que la talla del sujeto se encontraría en el percentil 50 (lo que se conoce como “edad talla”).

En los pacientes dismórficos es interesante también analizar los percentiles de todas las medidas parciales en conjunto; ya que, aun estando todos ellos dentro de la normalidad, en ocasiones, pueden observarse crecimientos disarmónicos de diferentes partes del cuerpo (p. ej.: un perímetro craneal en el percentil 10 y una talla en el percentil 97). La realización seriada de estas mediciones en el seguimiento de los pacientes permite dibujar gráficas longitudinales de crecimiento específicas de las diferentes partes del cuerpo y, en su caso, establecer con seguridad la existencia de un crecimiento disarmónico.

### Maduración esquelética y edad ósea

El concepto de maduración es un concepto relativamente sencillo. Las estructuras orgánicas, además de crecer (aumentar de masa), se desarrollan; es decir, experimentan un proceso creciente de organización y complejidad. Por maduración se entiende el nivel de desarrollo alcanzado en un momento dado. En lo que se refiere al hueso, su desarrollo supone la calcificación progresiva de las maquetas fibrosas y cartilaginosa hasta alcanzar la consolidación completa en su aspecto definitivo. El ritmo de maduración está influenciado por factores intrínsecos (genéticos y hormonales) y extrínsecos (ambientales) y no es igual en todos los sujetos; así, por ejemplo, si analizamos, como indicador de desarrollo alcanzado, el desarrollo puberal, observaremos que la pubertad puede iniciarse a edades muy diferentes, incluso dentro de un mismo sexo. Estas diferencias lo que reflejan son diferentes ritmos de maduración, que, aunque se hagan más aparentes en la adolescencia, están presentes a lo largo de todo el desarrollo, e incluso en el momento del nacimiento. Esta tendencia a desarrollar más rápido o más lento es, en gran medida, un factor hereditario, y es lo que se conoce, en términos auxológicos, como *tempo* de crecimiento. La talla final de un sujeto y el *tempo*



Tabla I. Medidas antropométricas en pacientes con signos dismórficos

<b>Medición</b>	<b>Metodología y valores de referencia</b>
<b>Tronco</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Distancia intermamilar</li> </ul>	<b>Las medidas se comparan con las normales para la edad talla</b> Distancia entre los centros de ambas mamilas en espiración media: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sivan Y, et al. Pediatrics 1983; 72: 523</li> <li>Feingold M, et al. Birth Defects 1974; 10(supl.13): 1</li> </ul>
<b>Cráneo-facies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Distancia intercantal externa</li> <li>Distancia intercantal interna</li> <li>Distancia interpupilar</li> <li>Longitud fisura palpebral</li> </ul>	<b>Las medidas se comparan con las normales para la edad en la que el perímetro cefálico se encuentra en el percentil 50</b> Distancia entre los cantus externos de ambos ojos Distancia entre los cantus internos de ambos ojos Distancia entre los centros de ambas pupilas Distancia entre el cantus interno y externo del mismo ojo: <ul style="list-style-type: none"> <li>Feingold M, et al. Birth Defects. 1974; 10(supl.13): 1</li> <li>Laestadius ND, et al. J Pediatr. 1969; 74: 465</li> <li>Thomas IT, et al. J Pediatr. 1987; 111(2): 267</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Oblicuidad de la fisura palpebral</li> </ul>	Ángulo de inclinación de las fisuras palpebrales respecto a la horizontal medido con los ojos abiertos (valores normales entre $\approx 0-7^\circ$ ): <ul style="list-style-type: none"> <li>Farkas LG. Anthropometry of the head and face in medicine. New York: Elsevier;1981</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Longitud de la oreja</li> </ul>	Máxima distancia entre los bordes superior e inferior de la oreja <ul style="list-style-type: none"> <li>Feingold M, et al. Birth Defects 1974; 10 (supl.13): 1</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Posición de la oreja</li> </ul>	Localización del borde superior de la oreja. Varios criterios de normalidad => borde superior de la oreja en o por encima de la línea: <ul style="list-style-type: none"> <li>Entre cantus externo y zona más prominente del occipital</li> <li>Entre cantus interno y externo de un ojo</li> <li>Entre cantus interno de ambos ojos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rotación de la oreja</li> </ul>	Ángulo que forma el eje longitudinal medio de la oreja con la vertical en el plano de Franckfurt (rango normal entre $10-30^\circ$ ) <ul style="list-style-type: none"> <li>Farkas LG. Anthropometry of the head and face in medicine. New York: Elsevier;1981</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Longitud del <i>philtrum</i></li> </ul>	Distancia entre la base de la nariz y borde del labio superior en la línea media (rango normal entre $\approx 1-5$ cm) <ul style="list-style-type: none"> <li>Feingold M, et al. Birth Defects. 1974; 10(supl.13): 1</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anchura de la boca</li> </ul>	Distancia entre las comisuras de la boca <ul style="list-style-type: none"> <li>Feingold M, et al. Birth Defects. 1974; 10(supl.13): 1</li> <li>Farkas LG. Anthropometry of the head and face in medicine. New York: Elsevier;1981</li> </ul>
<b>Miembros</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Longitud de la mano</li> <li>Longitud de la palma</li> <li>Longitud del dedo medio</li> </ul>	<b>Las medidas se comparan con las normales para la edad talla</b> Distancia pliegue de la muñeca- extremo distal del 3 <sup>er</sup> dedo Distancia pliegue de la muñeca- pliegue de flexión proximal del 3 <sup>er</sup> dedo Distancia pliegue de flexión proximal- extremo distal del 3 <sup>er</sup> dedo <ul style="list-style-type: none"> <li>Feingold M, et al. Birth defects 1974; 10 (supl.13): 1</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Posición-tamaño del pulgar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si el extremo distal del pulgar, colocado paralelo a la mano, está:               <ul style="list-style-type: none"> <li>por debajo del pliegue de flexión del 2<sup>o</sup> dedo =&gt; pulgar hipoplásico o de implantación baja</li> <li>por encima del pliegue de flexión del 2<sup>o</sup> dedo =&gt; pulgar de longitud normal o digitalizado</li> </ul> </li> <li>El cociente de la distancia entre el pliegue de flexión proximal del índice-pliegue distal de inserción del pulgar (A) y pliegue de flexión proximal del índice-pliegue de la muñeca (B) es lo que se conoce como "índice de implantación del pulgar" y debe ser igual a <math>0,51 \pm 0,04</math></li> <li>Los ángulos que forma el eje del pulgar con el eje del índice deben estar entre <math>75-90^\circ</math></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ángulo del codo</li> </ul>	Ángulo que, a la altura del codo, forman el eje antebrazo-mano y el eje del brazo. Es habitualmente mayor en las mujeres (rango normal entre $7-22^\circ$ , con una media de $14^\circ$ en los hombres y de $16^\circ$ en las mujeres)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Longitud del pie</li> </ul>	Es la distancia, medida por la planta, entre el borde posterior del talón y la punta del dedo más largo ( $1^\circ$ o $2^\circ$ ) <ul style="list-style-type: none"> <li>Blais, et al. J Bone Joint Surg 1956; 38A: 998</li> </ul>

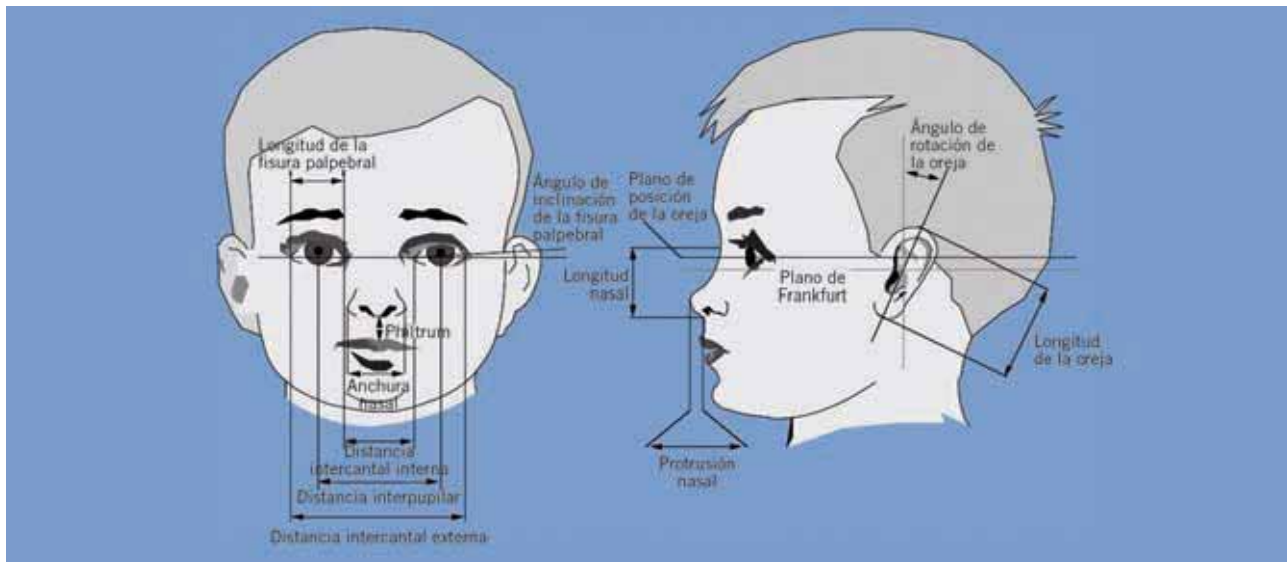


Figura 4. Representación de algunas de las medidas antropométricas faciales más importantes



Figura 5. Oblicuidad de la fisura palpebral: ángulo de inclinación de las hendiduras palpebrales respecto a la horizontal medido con los ojos abiertos (valor normal entre 0 y 7°)

de crecimiento son prácticamente independientes, pero la talla alcanzada por un niño en un determinado momento sí está relacionada con su *tempo* de crecimiento o, lo que es lo mismo, con la edad de desarrollo alcanzada o edad biológica. De ahí la importancia, a la hora de analizar un hipocrecimiento, de poder determinar cuál es el ritmo madurativo del paciente estudiado.

Los métodos más utilizados para determinar la edad de desarrollo alcanzada derivan del análisis de los sucesivos estadios de maduración del esqueleto visualizados mediante radiografías. Esta metodología sirve para determinar el grado de maduración esquelética de un sujeto y lo que se conoce habitualmente como “edad ósea” (EO). La EO está considerada como un indicador importante de maduración biológica (se correlaciona mejor que la edad cronológica con muchos parámetros: velocidad de crecimiento, edad de la menarquia, edad de desarrollo puberal, masa mineral ósea...) y el único que es independiente del tamaño, con la ventaja sobre otras metodologías que valoran el desarrollo de que es aplicable a todo el periodo de crecimiento<sup>(11,12)</sup>. En principio, para la determinación de la EO puede utilizarse cualquier área del esqueleto pero, en la práctica, las que se utilizan son la mano y el pie; ya que, la radiación a la que se somete al niño

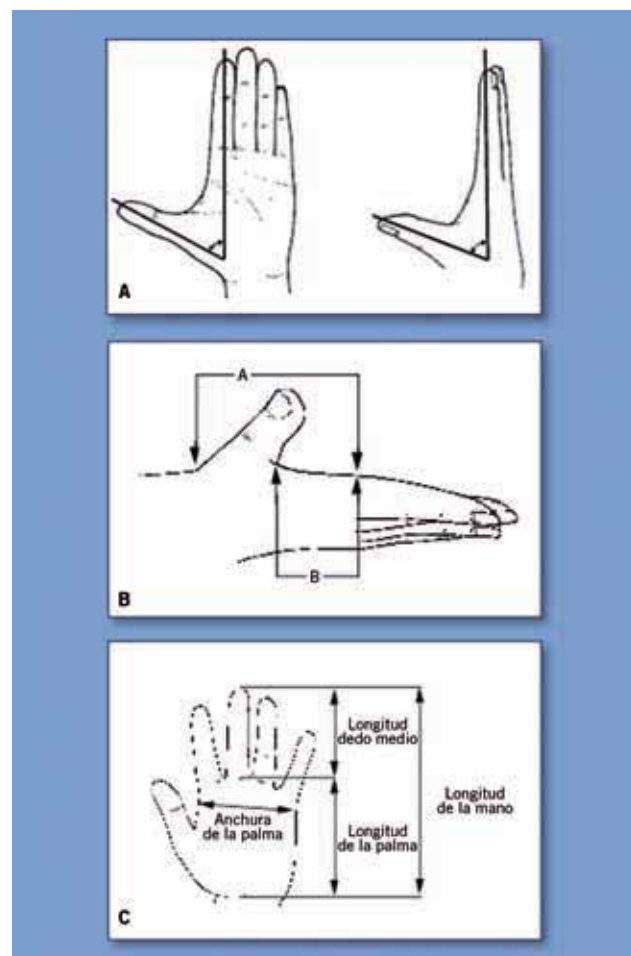


Figura 6. Algunas de las principales mediciones antropométricas en las manos: a) ángulos de implantación del pulgar medidos con un goniómetro (valores normales entre 75-90°); b) índice de implantación del pulgar, correspondiente al cociente A/B (valores normales de  $0,51 \pm 0,04$ ; véase tabla I); y c) mediciones de la anchura de la mano y longitud de la mano, palma y dedo medio

es mínima (menos de 0,00012 milisievert o 0,012 mrem), inferior a la que recibiría por 20 minutos de exposición a la luz ambiente a nivel del mar<sup>(13)</sup>, y ambas áreas posibilitan el análisis de un gran número de huesos largos y cortos. Por consenso internacional se han elegido, para el estudio de la maduración ósea, la mano y el pie izquierdos.

La determinación de la maduración ósea es uno de los parámetros auxológicos más importantes en el diagnóstico de las alteraciones del crecimiento, por exceso y por defecto, pero también tiene utilidad en muchas situaciones, como son, entre otras: la monitorización de patologías crónicas, la valoración del desarrollo puberal, la elección del momento más adecuado para realizar determinadas cirugías ortopédicas o procedimientos ortodóncicos, la evaluación de las aptitudes de un niño/adolescente para dedicarse a una actividad que, como el ballet o determinados deportes, requiere una talla final mínima (métodos de predicción de talla definitiva que requieren de la edad ósea) o la adjudicación de una determinada edad a niños de fecha de nacimiento desconocida<sup>(13,14)</sup>.

Dos son los principales métodos empleados en la valoración de la maduración ósea: los atlas y las técnicas de puntuación hueso-específicas<sup>(11,12)</sup>. En la práctica clínica, el más utilizado, con gran diferencia, tanto por endocrinólogos pediátricos como por pediatras es el atlas de Greulich y Pyle<sup>(15)</sup>. Algunos endocrinólogos pediátricos utilizan también el método numérico de Tanner y cols. (TW)<sup>(16)</sup>. Ambos utilizan como objeto de estudio una radiografía ántero-posterior de la mano y muñeca izquierdas. En niños menores de 2 años, la utilización de la mano está limitada por la falta de núcleos de osificación en el carpo al nacimiento y por su lenta aparición a lo largo del primer año de vida; por ello, el método más útil y preciso es el numérico de Hernández y cols. (método SHS)<sup>(17)</sup>, que utiliza una radiografía lateral del tobillo y pie izquierdos. Aunque se han desarrollado otros muchos métodos de valoración de la maduración ósea, su difusión ha sido escasa y limitada a determinados ambientes auxológicos, lejos de la práctica habitual del pediatra; por lo que, no haremos referencia a ellos y nos limitaremos a comentar los métodos ya descritos.

#### Atlas de maduración esquelética (Atlas de Greulich-Pyle)

Los atlas tienen su origen más directo en el trabajo del norteamericano T. Wingate Todd quien, en 1937, publicó el primer atlas de maduración esquelética<sup>(1)</sup>. Todd, inspirado en los trabajos de Milo Hellman que había estudiado de forma seriada los cambios en la placa de crecimiento hasta su cierre, analizó las modificaciones secuenciales de los núcleos de la mano y de la muñeca desde su aparición a su estadio definitivo. Describió, también, lo que posteriormente sus discípulos Greulich y Pyle denominaron “indicadores de madurez” y definieron como: “aquellos rasgos característicos de cada hueso que pueden ser vistos en las radiografías y que, como consecuencia de su aparición regular y en un orden definido e irreversible, señalan su progresión hacia la madurez”<sup>(15)</sup>. Los datos de Todd fueron obtenidos de 1.000 participantes en el Estudio del Crecimiento y Desarrollo Humanos de la Fundación Brush en Cleveland (Ohio, EE.UU.). El atlas de Todd fue modificado posteriormente por William Walter Greulich e

Idell Pyle dando lugar al conocido “Atlas de Greulich-Pyle”<sup>(15)</sup>. En éste, se aumentó el número de adolescentes y se disminuyó el número de radiografías modelo. Su segunda edición, del año 1959, es la que se utiliza en la actualidad; en ella, se mejoró la calidad de las radiografías y la de los dibujos de los indicadores de madurez y se incluyó un método de predicción de talla definitiva desarrollado por Nancy Bayley en 1952<sup>(18)</sup>.

El atlas de Greulich y Pyle (GP) tiene dos partes. La primera consta de dos series secuenciales de radiografías de mano-muñeca, una para varones y otra para mujeres. Cada radiografía fue elegida entre 100 radiografías de niños de la misma edad como la más representativa de la tendencia central. La página adyacente a cada radiografía modelo aporta información sobre la edad ósea de cada uno de los huesos. La segunda parte del atlas es una descripción detallada de los indicadores de madurez de cada uno de los huesos. Se incluye, además, el número de la radiografía de la serie en la que se alcanza ese indicador. El método recomendado por los autores para usar el atlas consiste en elegir, de modo orientativo, la radiografía de la serie más parecida a la radiografía problema y luego, con la segunda parte del atlas, asignar a cada uno de los 30 huesos el número de radiografía que le correspondiera. La media de esos 30 números serviría para determinar la edad ósea del sujeto. Esta forma de utilizar el atlas es lo que se conoce como método hueso-específico y, probablemente, nunca se ha utilizado en la práctica clínica. La mayoría de los usuarios del atlas simplemente comparan la radiografía problema con las radiografías secuenciales y le asignan la edad ósea correspondiente a la más parecida. Si la radiografía es intermedia entre dos de las radiografías secuenciales le asignan una edad ósea intermedia entre ambas. Este método abreviado, obviamente, conlleva un mayor margen de error; ya que, ignora los indicadores de madurez en los que se basa el propio atlas.

Un observador experimentado en el uso del atlas de GP tendría un error técnico de medición (ETM) de aproximadamente  $\pm 0,25$  años; es decir, en el 95% de los casos, la edad ósea calculada estaría entre  $\pm 6$  meses de la edad ósea real<sup>(1)</sup>. No obstante, en un estudio realizado entre radiólogos pediátricos, el ETM fue prácticamente el doble<sup>(19)</sup> y, probablemente, será mayor aún en evaluaciones rutinarias.

Se han publicado también atlas de otras regiones anatómicas (rodilla, pie y tobillo, pelvis, etc.), pero su difusión en la práctica clínica habitual ha sido mucho menor.

#### Métodos de puntuación hueso-específicos

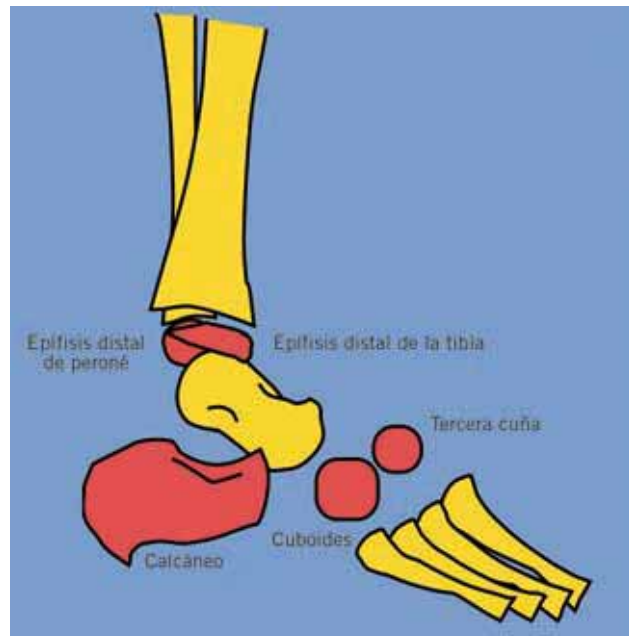
Los métodos de puntuación hueso específicos fueron desarrollados para soslayar algunos de los principales problemas de los atlas. En primer lugar, la utilización de la “edad” como unidad de medida dificulta la comprensión del fenómeno madurativo; ya que, estos “años” no son equivalentes y así, por ejemplo, un año en una niña supone más maduración que en un niño, dado que las mujeres tienden a alcanzar la edad esquelética adulta mucho antes que los varones. Por otro lado, los atlas establecen un orden de aparición y transformación de los huesos que, en la realidad, no siempre es constante y está sujeto a variaciones genéticamente determinadas. En el

caso de la mano y muñeca, las mayores discordancias suelen producirse con los huesos del carpo, lo que unido a su menor relevancia en el proceso de crecimiento frente a la de las epífisis hace que, en los casos más difíciles, convenga ignorarlos. Otra fuente de problemas en los atlas es el gran intervalo de tiempo entre las radiografías modelo, lo que sugiere una maduración “a saltos”, cuando en la realidad es un proceso continuo. Esta es la causa de que, en la práctica clínica, con frecuencia se asignen edades óseas intermedias a las de las radiografías modelo. Por último, los atlas nos proporcionan, únicamente, el promedio de maduración, pero no el rango de normalidad dentro del cual una determinada radiografía puede ser considerada normal.

#### Método de Tanner y Whitehouse (TW)

Dentro de los métodos de puntuación hueso-específicos, el que más difusión ha tenido es el desarrollado en 1962 por Tanner, Whitehouse y Healy (método TW1). En este método, cada hueso de la mano y muñeca se clasificaban separadamente en uno de ocho o nueve estadios a los que se asignaba una puntuación. Estas puntuaciones se sumaban para obtener la maduración esquelética. Una versión modificada de ésta es la que más se ha utilizado en la clínica, el método TW2<sup>(16)</sup>. En ella, además de otras modificaciones, se introducen puntuaciones diferentes según el sexo. El TW2 tiene en consideración la maduración de 20 huesos: las epífisis distales del radio y cúbito, huesos del carpo con la excepción del pisiforme (grande, ganchoso, piramidal, semilunar, escafoides, trapecio y trapezoide), metacarpianos y falanges del I, III y V dedos. No existen radiografías completas con las que comparar, sino que a cada hueso se le asigna un estadio de desarrollo individual (A a I), al que corresponde una puntuación determinada. La suma de las puntuaciones es el grado de maduración esquelética, cuyo valor máximo es de 1.000 (adulto). De manera práctica, esta puntuación puede transformarse, con una tabla de equivalencia, en edad ósea, o bien, llevada a una gráfica de distribución de las puntuaciones en relación con la edad cronológica, establecer el percentil correspondiente para la edad cronológica.

Dentro del método TW2 se contemplan tres posibles formas de puntuación de la maduración ósea, según se utilicen los 20 huesos (20H) ya enumerados, sólo los del carpo (CH), o bien todos menos los del carpo, lo que se conoce como puntuación RUS (*radius, ulna and short bones*). La puntuación RUS es la más utilizada en la práctica clínica, no sólo por la mayor dificultad de valoración y variabilidad de la maduración de los huesos del carpo, sino también, porque la “edad ósea RUS” es la que se utiliza en las ecuaciones de predicción de talla definitiva (método Mark 2-TW2) incluidas en la segunda edición del libro de Tanner y cols.<sup>(16)</sup>. Más recientemente, se ha publicado una nueva revisión del método de TW, conocido como método-TW3<sup>(20)</sup>, que ha actualizado el método, para adecuarlo a la evolución secular de la maduración ósea, con la incorporación a la muestra de más de 1.000 radiografías, tomadas entre 1985 y 1995, de niños europeos y americanos. Como consecuencia, los valores obtenidos con el TW3 se asemejan mucho más a los obtenidos con el método de Greulich-Pyle. Curiosamente, pese a las numerosas mejoras in-



**Figura 7.** Huesos analizados en el método SHS de la valoración de la maduración ósea en menores de 2 años

corporadas en esta nueva edición, la difusión del método TW3 ha sido escasa y, hoy día, es difícil conseguir la publicación, cuya edición se agotó y no parece prevista su reedición.

La fiabilidad del método TW2 ha sido analizada en numerosos estudios y los intervalos de confianza al 95%, expresados como edad ósea, para un mismo observador son de  $\pm 0,5$  a  $\pm 0,8$  años, y para dos observadores diferentes de, aproximadamente,  $\pm 1$  año.

#### Método SHS

El método SHS<sup>(21)</sup> es también numérico hueso-específico, muy semejante en su concepción al TW2 pero aplicado, en este caso, al pie-tobillo izquierdo y a niños hasta los 2 años. Utiliza únicamente 5 huesos del pie izquierdo: las epífisis distales de tibia y peroné, el calcáneo, el cuboides y la tercera cuña (Fig. 7). Este método ha sido estandarizado de una muestra de 1.357 radiografías, pertenecientes a 600 niños de 0 a 2 años incluidos en el estudio de crecimiento de Bilbao. Al igual que en el método TW2 para la mano, la maduración esquelética resulta de la suma de las puntuaciones, máximo 1.000, correspondientes a los estadios de maduración de cada uno de los cinco huesos utilizados, siendo la puntuación diferente en función del sexo. La puntuación es llevada a una gráfica de distribución percentilada para la edad cronológica en meses, donde la puntuación máxima (1.000) corresponde a 24 meses de edad. La maduración ósea suele expresarse como “edad ósea”, siendo ésta la edad cronológica para la que la puntuación obtenida representa el percentil 50.

#### Determinación de la edad ósea asistida por ordenador

La variabilidad o falta de reproductibilidad observada en la valoración de la maduración ósea entre distintos observadores puede obedecer a múltiples motivos, entre otros: características

técnicas de la radiografía (posición correcta y penetración adecuada), falta de estadios intermedios, subjetividad del observador, variaciones en los tiempos de maduración esquelética entre distintas poblaciones, aplicación del método a patologías para las que no fue desarrollado (los métodos se desarrollaron a partir de poblaciones normales), etcétera. Con el objeto de soslayar la subjetividad de las valoraciones de maduración ósea y mejorar la fiabilidad, en los últimos años se han desarrollado procedimientos asistidos por ordenador que, basándose en el método de Greulich-Pyle y, sobre todo, en TW2 y TW3, permiten determinar de forma automática o semiautomática la maduración esquelética. Estos métodos, pese a su indudable interés al eliminar la varianza en la determinación de la maduración ósea, no están exentos de problemas (infraestructura, necesidad de disponer de radiografías con colocación precisa de la mano y alta calidad técnica, tiempo consumido en su valoración, interpretación de variantes morfológicas de huesos, etc.) que limitan, al menos parcialmente, su utilización de forma generalizada. Por otro lado, no eliminan completamente la evaluación radiológica; dado que es posible obtener otra información relevante desde el punto de vista clínico, de la visión de la radiografía que los métodos computarizados disponibles son incapaces de analizar: acortamientos o anomalías de los huesos, estimación indirecta de la masa ósea y, en general, anomalías asociadas a trastornos que afectan a la formación del cartílago o del hueso<sup>(13)</sup>.

#### Utilidad clínica de los diferentes métodos

Por debajo de los 2 años, el método SHS parece ser el más adecuado y objetivo. Por encima de esta edad, el atlas de GP y el método TW2 y TW3 son los más adecuados y validados. El atlas de GP es, sin duda, el método más ampliamente utilizado en la práctica clínica en todo el mundo, no sólo por su simplicidad, sino también, porque es un componente fundamental de dos de los métodos de predicción de talla adulta, también, más ampliamente utilizados: el método de Bayley-Pinneau<sup>(18)</sup> y el método de Roche-Wainer-Thyssen<sup>(22)</sup>. Pese a su gran difusión, su utilización mediante el proceso simplificado de asignar a la radiografía problema la edad ósea correspondiente a la radiografía del atlas más parecida, le confiere una gran subjetividad.

El método TW2-TW3 presenta algunas ventajas: mayor objetividad, mayor sensibilidad a la hora de valorar pequeñas modificaciones de la edad ósea (intervalos de 0,1 año frente a intervalos de 0,5-1 año en el atlas) y la posibilidad, al transformar la valoración ósea en un fenómeno cuantitativo, de establecer percentiles o SDS mediante su procesamiento matemático. Por contra, tiene el inconveniente de precisar un mayor entrenamiento y requiere, también, un mayor consumo de tiempo. Pese a las teóricas ventajas del método TW2-TW3 sobre el atlas de Greulich-Pyle, la fiabilidad de ambos métodos es similar y depende, probablemente, más de la experiencia del observador que del método utilizado. La mejor solución para mejorar la fiabilidad y reproducibilidad de los métodos de determinación de la maduración ósea sería la utilización de los procedimientos asistidos por ordenador, pero los disponibles en la actualidad, como ya ha sido comentado, no están exentos de problemas.

Un aspecto importante a tener en cuenta cuando comparamos maduraciones óseas es que los resultados utilizando el atlas de GP y el TW2 son diferentes. Para una misma radiografía, la edad ósea obtenida con el atlas de GP es superior a la obtenida con el método TW2. La causa de esta diferencia radica en el distinto nivel socioeconómico de las poblaciones estudiadas. Es un hecho bien conocido que, el ritmo de maduración esquelética refleja la interacción de fuerzas genéticas y ambientales y, en cualquier área geográfica, es más lento entre los niños de estatus socioeconómico más bajo (el retraso es de  $\approx 0,5$  años en la primera infancia y aumenta hasta  $\approx 1$  año en la pubertad). Así, la población de Cleveland estudiada por Greulich y Pyle, en los años 30, pertenecía a una clase social media-alta, mientras que la muestra utilizada para el desarrollo del TW2 fue reclutada en un centro educacional para clase social necesitada de Londres en los años 50. Esta diferencia en la EO obtenida por ambos métodos ha sido corregida en la nueva versión del método TW (TW3) con la incorporación de nuevas radiografías de pacientes; de forma que, las diferencias entre ambos métodos se han reducido considerablemente.

Dada la importancia de la genética y el ambiente en la evolución de la maduración ósea, lo ideal sería disponer de estándares de normalidad para cada población concreta. En este sentido, Hernández y cols.<sup>(23)</sup> han publicado un atlas de maduración ósea, semejante al de Greulich y Pyle, junto con el método numérico correspondiente, semejante al TW2, pero realizado en una muestra representativa de la población española.

#### Correlación de la talla con la talla parental y predicción de la talla adulta

La talla final de un sujeto y su patrón de crecimiento hasta alcanzarla son rasgos genéticamente determinados; si bien, determinados factores ambientales negativos (malnutrición, enfermedades crónicas, etc.) pueden interferir en el patrón de crecimiento y alterar la talla final. Los estudios realizados sugieren un modelo de herencia poligénico, no dominante y no ligado al sexo. El componente hereditario, expresado como coeficiente de correlación entre la talla media de los padres y la talla de los hijos viene a ser de 0,75-0,80 cuando la talla se expresa en cm y de 0,55-0,65 cuando se expresa en SDS. Esta correlación es especialmente buena entre los dos y los nueve años; por debajo de esa edad, la talla está más en relación con el crecimiento intrauterino y la nutrición y, por encima de ella, las diferencias en la maduración y en el tiempo de crecimiento, la disminuyen.

La posibilidad de predecir con cierta fiabilidad la talla definitiva de un sujeto o correlacionar su talla en un momento dado con la talla de sus progenitores son aspectos muy importantes en la valoración de un niño con talla baja. Por una parte, nos ayudan a distinguir a aquellos pacientes que son pequeños, pero con una talla acorde con la talla familiar, de aquellos que son pequeños para su propio potencial de crecimiento, o de aquellos que, simplemente, se encuentran retrasados en su proceso de maduración. Por otra, la realización seriada de predicciones de talla adulta puede ser también de utilidad en la valoración de la repercusión, positiva



o negativa, que un determinado tratamiento o circunstancia adversa pueda tener sobre la talla adulta.

### Gráficas de correlación y talla diana

Aunque la talla final de una persona esté genéticamente determinada, para poder correlacionar la talla del niño con la de sus progenitores es necesario, además de disponer de unas tallas fiables de estos y de estar seguro de su paternidad, que los padres hayan crecido en un ambiente que no haya restringido su crecimiento o que, al menos, no lo haya hecho en un grado mayor que el que disfrutaban los hijos. Los padres tampoco han de haber padecido una enfermedad capaz de condicionar su talla adulta; de ser así, para los cálculos, la talla del progenitor puede ser sustituida por la media poblacional.

Una forma de analizar la relación de la talla de un niño con la de sus padres es utilizar las gráficas de correlación. Éstas fueron desarrolladas por Tanner y cols.<sup>(24)</sup> y establecen la relación existente entre la talla del niño para la edad, expresada en percentiles o SDS y la talla media de los padres ( $TMP = \text{talla padre} + \text{talla madre} / 2$ ), expresada también en forma de percentiles o SDS. Sólo son aplicables entre los 2 y 9 años que es cuando la correlación entre la talla del niño y la de sus progenitores es máxima. Se emplea la TMP y no la del padre o la de la madre, porque no hay evidencia confirmada de que la talla de la madre o del padre tenga una mayor influencia sobre la talla definitiva del hijo/hija, ni tampoco de la influencia de una talla similar o muy diferente entre los progenitores. Curiosamente, la SDS de la TMP es de unos 5 cm, inferior a la SDS de la talla adulta de los hombres o de las mujeres; ello es debido, a que, en la mayoría de las poblaciones, existe una correlación positiva ( $r \approx 0,3$ ) entre la talla de los progenitores que parece estar en relación con una tendencia a elegir una pareja más o menos concordante.

Una segunda forma de correlacionar la talla de un sujeto con la de sus progenitores consiste en realizar la predicción de su talla adulta (con cualquiera de los métodos disponibles) y compararla con su talla diana (TD). La TD, también denominada talla genética, es, simplemente, la talla esperable para los hijos/as de una pareja determinada, asumiendo un proceso normal de herencia y unos efectos ambientales sobre el crecimiento similares en ambas generaciones. La fórmula más comúnmente empleada para calcular la TD de un niño es la desarrollada por Tanner a partir de la TMP ajustada al sexo del niño<sup>(25)</sup>; este ajuste toma en consideración la diferencia entre la talla media de varones y mujeres en la edad adulta, que es de unos 13 cm. El intervalo de confianza al 95% (rango de la talla diana) es de, aproximadamente,  $\pm 10$  cm en el caso de los varones y de  $\pm 9$  cm en el caso de las mujeres ( $\pm 2$  veces la SDS residual de la regresión entre la TMP y la talla adulta de los hijos).

- Niños:  $TD = T. \text{ Padre} + (T. \text{ Madre} + 13 \text{ cm}) / 2 = TMP + 6,5 \text{ cm} \pm 10 \text{ cm}$ .
- Niñas:  $TD = (T. \text{ Padre} - 13 \text{ cm}) + T. \text{ Madre} / 2 = TMP - 6,5 \text{ cm} \pm 9 \text{ cm}$ .

Aunque en la práctica clínica ésta es la forma habitual de establecer la TD, el cálculo es ligeramente incorrecto; ya que, la fórmula no tiene en consideración el llamado fenómeno de

“regresión a la media”, que es el responsable de que los hijos de padres más bajos que la media o de padres más altos que la media no sean tan bajos o tan altos como cabría esperar, sino que tiendan a aproximarse más a la media de la población.

Una nueva fórmula para correlacionar la talla de los hijos con la de los padres ha sido recientemente desarrollada por Luo y cols.<sup>(26)</sup> a partir de la talla final de 2.402 niños suecos. Estas fórmulas, según los autores, podrían ser más fiables que las de Tanner, especialmente, en el caso de niños de padres con talla baja. El intervalo de confianza al 95% sería de  $\pm 10$  cm para ambos sexos.

- Niños:  $TD = 45,99 + 0,78 \text{ TMP} \pm 10 \text{ cm}$ .
- Niñas:  $TD = 37,85 + 0,75 \text{ TMP} \pm 10 \text{ cm}$ .

Sea cual sea la fórmula utilizada para calcular la talla diana, su interés radica en su comparación con la predicción de talla del niño analizado. Si ésta se encuentra entre  $\pm 5$  cm de la talla diana, lo que correspondería a  $\approx \pm 1$  SDS (intervalo de confianza al  $\approx 70\%$ ), lo más probable es que no exista ningún problema de crecimiento; por el contrario, si la diferencia es mayor de 5 cm, y sobre todo si es mayor de 10 cm, las posibilidades de que exista una causa patológica responsable de la alteración del crecimiento se incrementan.

### Métodos de predicción de la talla adulta

La forma más sencilla de realizar una predicción de talla definitiva, aunque no muy fiable, deriva del hecho de que la mayoría de los niños alcanzan un percentil de talla definitiva similar al percentil de talla que han seguido entre los 2 y 9 años. Por consiguiente, lo único que habría que hacer es extrapolar el percentil o la SDS de talla del niño a esa edad al percentil o SDS equivalente en talla definitiva. Un aspecto que limita este método de predicción es que el tempo de crecimiento es extremadamente variable de unos sujetos a otros. Dado que la talla de un sujeto guarda mayor relación con la EO que con la cronológica, sería posiblemente más exacto utilizar el percentil o la SDS para la EO y extrapolarlo a la talla adulta. Aunque este método ha sido ampliamente usado, no existen datos que establezcan su grado de exactitud o fiabilidad.

La importancia de la EO, más que la de la cronológica, a la hora de realizar predicciones de talla adulta es puesta de manifiesto por su utilización en los tres métodos de predicción de talla adulta más utilizados en la práctica clínica, los métodos de: Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen y TW2-3.

### Método de Bayley-Pinneau (BP)

Este método, desarrollado por Nancy Bayley y Samuel R. Pinneau en el año 1952<sup>(18)</sup> es, probablemente, por su sencillez, el método de predicción de talla adulta más utilizado en el mundo. Se basa en la existencia de una alta correlación entre la edad ósea establecida a partir de una radiografía de la mano y muñeca izquierda (atlas de GP) y el porcentaje de la talla adulta alcanzado. Los porcentajes de talla adulta han sido establecidos a partir de las tallas y radiografías tomadas cada 6 meses en un grupo de niños ( $n = 89$ ) y niñas ( $n = 103$ ) entre los 8 y los 18 años pertenecientes al estudio de guía del *Berkeley Growth Study*, del Instituto de Bienestar Infantil de la Universidad de California. Las tablas fueron convenien-

temente reproducidas y corregidas en la edición del atlas de GP de 1959<sup>(15)</sup>.

Existen tablas para niños y niñas, diferenciando aquellos con maduraciones normales, aceleradas (edad ósea - edad cronológica  $\geq 1$  año) o lentas (edad cronológica - edad ósea  $\geq 1$  año). Así, por ejemplo, en un niño con un ritmo de maduración normal (edad ósea similar a la cronológica), cuando su edad ósea sea de 9 años, habrá alcanzado un 75,2% de su talla adulta; por consiguiente, si en ese momento su talla es de 130 cm, su predicción de talla definitiva será de 172,9 cm. Una tabla accesoria con las SDS de la predicción para cada edad y sexo permiten el cálculo aproximado del intervalo de confianza.

Este método sólo es aplicable a niños o niñas con edades óseas de seis o más años y con edades cronológicas de ocho o más años. Otra limitación importante del método es que no se modifican los cálculos si la edad ósea está retrasada uno o más años; si bien, la falta de fundamentos experimentales aconseja que no se aplique a niños con retrasos o adelantos en la maduración ósea superiores a dos años.

#### Método de Roche-Wainer-Thissen (RWT)

Este sistema de predicción de talla adulta, publicado en el año 1975<sup>(27)</sup>, es metodológicamente muy diferente del método de Bayley-Pinneau. Se basa en ecuaciones de regresión múltiple que se aplican a niños con edades comprendidas entre los uno y dieciséis años, con intervalos de 3 meses. La muestra estudiada fue de unos 100 niños y 90 niñas procedentes del estudio longitudinal de crecimiento del Fels Research Institute entre los años 1929 y 1974 (Ohio). Los parámetros incluidos en las ecuaciones de regresión son: la EO evaluada con el atlas de GP, la talla en decúbito en cm ( $\approx$  talla de pie + 1,25 cm), el peso en kg (P) y la talla media de los padres en cm (TMP). Si la TMP es desconocida, puede substituirse por la talla media de la población; si bien, la fiabilidad de la predicción disminuye. Los coeficientes  $\beta$  para cada parámetro, en función de la edad y sexo son dados en tablas. La forma de la ecuación que utiliza es:

$$\text{Talla final en decúbito} = \beta_0 + (\beta_L \times L) + (\beta_P \times P) + (\beta_{TMP} \times TMP) + (\beta_{EO} \times EO)$$

#### Método de Mark 2- TW2 (M-TW2)

El método Mark II TW2 publicado en el año 1983<sup>(16)</sup> está basado, al igual que el de Roche-Wainer-Thissen, en ecuaciones de regresión múltiple. Las ecuaciones empleadas varían dependiendo de la edad, el sexo, la ocurrencia o no de la menarquia en las niñas y de la disponibilidad de datos (progresión de la edad ósea y velocidad de crecimiento). Los parámetros incluidos en las ecuaciones son: la edad ósea (EO), en este caso calculada con el método TW2-RUS, la talla (T), la edad cronológica (EC), la velocidad de crecimiento en el último año ( $\Delta T$ ) y el incremento de la edad ósea en el último año ( $\Delta EO$ ). Los valores de los distintos coeficientes de la ecuación (a, b, c, d, e y k), así como las DE para calcular el intervalo de confianza, son dados en tablas. La forma de la ecuación general es:

$$\text{Talla final} = (a \times T) + (b \times EC) + (c \times EO) + (d \times \Delta T) + (e \times \Delta EO) + k$$

Las ecuaciones fueron calculadas a partir de una población normal de 110 niños y 93 niñas procedentes del Harpenden Growth Study y del International Children's Centre London Longitudinal Growth Study y de otras 57 niñas normales procedentes de la escuela Royal Ballet, seguidos, todos ellos, hasta la talla final. A diferencia de los otros métodos de predicción de talla adulta, en éste se incluyeron, además de los niños normales con talla normal, a un grupo de niños normales pero con tallas altas (19 niñas) o bajas (34 niños y 10 niñas) procedentes de la clínica de trastornos del crecimiento del Hospital for Sick Children, de Londres. Las tablas para niños comienzan a una edad cronológica de 6 años para los niños y de 5 para las niñas.

En la nueva revisión del método (TW3) se han realizado cambios considerables<sup>(12,20)</sup>, también en el método de pronóstico de la talla final, incluyendo las ecuaciones empleadas y la población en la que se basan dichas ecuaciones; ahora, se utilizan los datos del First Zurich Longitudinal Growth Study.

#### Fiabilidad y aplicabilidad de los métodos de predicción de talla adulta

Los tres métodos descritos son útiles y relativamente fiables<sup>(11,12)</sup>; si bien, existen una serie de limitaciones comunes a todos ellos como son: una cierta impredecibilidad derivada de la variabilidad del brote de crecimiento puberal, el error derivado de utilizar datos incorrectos o no comprobados y el error inherente a la determinación de la maduración ósea y a la medición de la talla. Otra limitación importante a la hora de aplicar los distintos métodos de predicción de talla final es que todos ellos fueron desarrollados analizando poblaciones normales, pero de diferente área geográfica y condición social. En suma, su utilización clínica plantea tres problemas diferentes: 1) ¿son aplicables a poblaciones de países diferentes?; 2) ¿son aplicables en casos de niños sanos constitucionalmente altos o bajos?; y 3) ¿son aplicables a niños con patología?

En cuanto a su aplicación a poblaciones diferentes, lo ideal sería que la fiabilidad de los métodos fuera comprobada en grupos de población local; no obstante, los estudios realizados sugieren que no existen grandes diferencias, al menos, entre los países industrializados de origen étnico similar<sup>(16)</sup>.

En niños normales, la fiabilidad de los tres métodos es buena; si bien BP y RWT tienden, en general, a sobrestimar la talla definitiva, mientras que M-TW2 tiende a infraestimarla, sobre todo en aquellos con cierto retraso en la maduración ósea.

En situaciones de talla alta constitucional, la fiabilidad de uno u otro método depende mucho del sexo y de la edad ósea cuando se realiza la predicción aunque, en general, la fiabilidad es aceptable.

La mayoría de los estudios realizados en niños con variantes normales de talla baja incluyen predominantemente varones con retraso en la maduración ósea. En estos casos, los métodos más fiables parecen ser el BP y el RWT, aunque muestran una tendencia a sobrestimar ligeramente la talla final. El método M-TW2 tiende, por el contrario, a infraestimar la talla final, siendo mayor el error cuanto mayor es el retraso madurativo. En niñas, aunque los resultados son muy escasos y algo diferentes de los observados en varones, las predicciones realizadas con BP y M-TW2 parecen ser las más fiables.

La aplicación de los métodos de predicción de talla adulta en situaciones claramente patológicas (pubertad precoz, síndrome de Turner, retraso de crecimiento intrauterino o déficit de hormona de crecimiento, entre otras) debe hacerse con extrema precaución, ya que no existen razones objetivas para que la metodología, desarrollada en sujetos normales, sea válida en estos casos. Los datos disponibles sugieren que, entre los métodos disponibles, el BP sería, posiblemente, el más fiable<sup>(28)</sup>. Otra posibilidad, probablemente más adecuada, para predecir la talla adulta en estas patologías es el desarrollo de metodologías específicas para ellas; sin embargo, la variabilidad que existe en estas poblaciones y la dificultad en reunir un número suficiente de pacientes hace que los resultados de las fórmulas desarrolladas deban ser interpretados con prudencia al objeto de no generar falsas expectativas en los pacientes y en sus padres.

## 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.
- Cameron N. The methods of auxological anthropometry. En: Falkner F, Tanner JM, eds. Human growth: a comprehensive treatise (Second Edition). Vol. 3 (Methodology: Ecological, Genetic, and Nutritional Effects on Growth). New York and London: Plenum Press; 1986. p. 3-46.
- Lapuzina P, Aiello H. Manual de Antropometría Normal y Patológica: fetal, neonatal, niños y adultos. Barcelona: Masson SA; 2002.
- Hall JG, Allanson JE, Gripp KW, Slavotinek AM. Handbook of physical Measurements (Second edition). Nueva York: Oxford University Press; 2007.
- Hernández M, Catellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Editorial Garsi; 1988.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Standards for sitting height and subischial leg length from birth to maturity; British children. Ware, Hertfordshire: Castlemead Publications; 1978.
- Gerver WJ, De Bruin R. Relationship between height, sitting height and subischial leg length in Dutch children: presentation of normal values. Acta Paediatr. 1995; 84: 532-5.
- Fredriks AM, van Buuren S, van Heel WJM, Dijkman-Neerinx RHM, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. Arch Dis Child. 2005; 90: 807-12.
- Eveleth PB, Tanner JM. Worldwide variation in human growth. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- Reeves SL, Varakamin C, Henry CJ. The relationship between arm-span measurement and height with special reference to gender and ethnicity. Eur J Clin Nutr. 1996; 50: 398-400.
- Pavía C. La maduración ósea: métodos de estudio. En: Herrera E, Pavía C e Yturriaga R, eds. Actualizaciones en Endocrinología 2 (Crecimiento I). Madrid: Ediciones Díaz de Santos SA; 1995. p. 39-76.
- López-Siguero JP, Moreno-Molina JA. Maduración ósea y predicción de la talla adulta. En: Diéguez C, Yturriaga R, eds. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana España SAU; 2005. p. 41-56.
- Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, et al. The use of bone age in clinical practice-Part 1. Horm Res Paediatr. 2011; 76: 1-9.
- Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, et al. The use of bone age in clinical practice-Part 2. Horm Res Paediatr. 2011; 76: 10-6.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist (2nd Edition). Stanford (California): Stanford University Press; 1959.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). 2nd Edition. London: Academic Press Limited; 1983.
- Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM, Narvaiza JL. A new method for assessment of skeletal maturity in the first 2 years of life. Pediatr Radiol. 1988; 18: 484-9.
- Bayley N, Pinnneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age revised for use with Greulich-Pyle hand standards. J Pediatr. 1952; 40: 423-41.
- Johnson GF, Dorst JP, Kuhn JP, Roche AF, Davila GH. Reliability of skeletal age assessments. Am J Roentgenol, Radiother Nucl Med. 1973; 118: 320-7.
- Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 Method). 3rd Edition. London: WB Saunders, harcourt Publishers Ltd; 2001.
- Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM, Narvaiza JL. A new method for assessment of skeletal maturity in the first 2 years of life. Pediatr Radiol. 1988; 18: 484-9.
- Roche AF, Wainer H, Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature. Pediatrics. 1975; 56: 1026-33.
- Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM. Maduración ósea y predicción de talla. Atlas y métodos numéricos. Madrid: Díaz de Santos SA; 1991.
- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2 to 9 years, allowing for height of parents. Arch Dis Child. 1970; 45: 755-62.
- Tanner JM, Healy MJR, Lockart RD, Mackenzie JD, Whitehouse RH. Aberdeen Growth Study I. The prediction of adult body measurements from measurements taken each year from birth to 5 years. Arch Dis Child. 1956; 31: 372-81.
- Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Kalberg J. Target height as predicted by parental heights in a population-based study. Pediatr Res. 1998; 44: 563-71.
- Roche AF, Wainer H, Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature. Pediatrics. 1975; 56: 1026-33.
- Preece MA. Prediction of adult height: methods and problems. Acta Paediatr Scand. 1987; 347(Suppl): 4-11.



## Las funciones ejecutivas del cerebro

J.A. Marina

Catedrático de Filosofía. Director de la Universidad de Padres (UP)



*Pediatr Integral 2011; XV(7): 702-705*

El cambio más espectacular experimentado por la Psicología evolutiva y la Psicología de la educación lo ha provocado la investigación neurológica sobre las funciones ejecutivas del cerebro humano, definidas como la capacidad de establecer metas, diseñar planes y mantenerlos, iniciar la acción, autorregularse, monitorizar las tareas, seleccionar comportamientos, cambiar de tarea y detener la acción. Cada una de esas funciones tiene su propia pedagogía y su propia patología. Como dice Allan Schore: “La relación entre el dinamismo del desarrollo interactivo precoz y la ontogenia de las emergentes funciones de autorregulación es quizás el problema fundamental del desarrollo” (Schore, 1994). Estoy muy orgulloso de haber hablado sobre los “sistemas ejecutivos” hace veinte años, cuando aún no estaban de moda (Marina, 1992). Entonces ya propuse un modelo de inteligencia con dos niveles funcionales: **generador** (computacional) y **ejecutivo** (consciente). La inteligencia generadora trabaja continuamente en un nivel no consciente, y sólo una parte de los resultados de esa evaluación pasa a estado consciente. Muchas regulaciones orgánicas se hacen automáticamente (la dilatación arterial periférica para disminuir la temperatura corporal, las funciones metabólicas para regular el nivel de glucosa, la velocidad de bombeo de la sangre para satisfacer las necesidades de oxigenación, etc.), pero en otros casos esa regulación es ayudada por fenómenos conscientes: la sed, el hambre, el cansancio. La noción de “inconsciente neuronal”, un inteligente sistema para recibir, elaborar y producir información, es unánimemente aceptado por la ciencia actual, aunque, a mi juicio, sin saber explicar todavía su eficazísimo proceder (Hassin, Uleman, Bargh, 2005; Ansermet, Magistretti, 2011). Resulta especialmente desconcertante el modo

cómo se realiza el control de la conducta. En 1965, Hans Helmut Kornhuber y Lüder Deecke sorprendieron al mundo científico demostrando que las zonas premotoras del córtex se activaban antes de que el sujeto sintiera el deseo de realizar un movimiento. Llamaron a este fenómeno “potencial de preparación”. Años después, Benjamín Libet corroboró y perfeccionó los experimentos. En efecto, la conciencia va un poco retrasada respecto de los acontecimientos neuronales, cosa que era previsible puesto que depende de ellos, pero en el caso de la acción resultaba especialmente relevante, porque hacía incomprendible la noción de libertad, ya que el cerebro parecía decidir por su cuenta (Libet, Freemann, Sutherland, 1999; Libet, 2004). Entonces, ¿quién toma la decisión de moverse? Mi respuesta es: los sistemas ejecutivos.

El primer neurólogo que habló de “sistema ejecutivo” fue Alexander Luria (Luria, 1974). Distinguió tres niveles funcionales en el cerebro: 1) la activación; 2) la adquisición, elaboración y conservación de la información; y 3) los sistemas ejecutivos que planifican, ordenan y dirigen la acción. Estos sistemas son evolutivamente los más nuevos, y se corresponden con la adquisición del lenguaje y con el aumento de los lóbulos frontales. La capacidad para el control volitivo de las propias acciones no es innata, sino que se manifiesta poco a poco a lo largo del desarrollo. Lev Vigotski —maestro de Alexander Luria— revolucionó la psicología al mostrar que las funciones psicológicas básicas que compartimos con los animales superiores se transforman en funciones superiores al experimentar los siguientes cambios: 1) el paso del control del entorno al individuo, es decir, la emergencia de la regulación voluntaria; y 2) el surgimiento de la realización consciente de los procesos psicológicos. Estos cambios son posibles gra-

Consultorio abierto

Envíe su consulta a: J.A. Marina. E-mail: [jamarina@telefonica.net](mailto:jamarina@telefonica.net)

cias a la influencia social y cultural, y al uso de signos como mediadores de las funciones psicológicas superiores (Wertsch, 1989; Cole, 1977). Los niños van sustituyendo sus reflejos por movimientos más intencionales. Se había pensado durante mucho tiempo que las funciones ejecutivas estaban inactivas hasta bien entrada la infancia, pero los trabajos de Patricia Goldman-Radik demostraron lo contrario (Fuster, 2003). El niño de seis semanas es capaz de anticipar alguna secuencia de sucesos. La relación medios-fin que es otro precursor de las funciones ejecutivas, emerge alrededor de los 8-12 meses. Coincide con el aprendizaje del lenguaje, que le permite enlazar pasado, presente y futuro. También, emerge poco a poco el autocontrol. Aumenta de los 18 a los 30 meses. Este parece ser un período especialmente importante para el trazado de las vías neurales que van del lóbulo frontal al sistema límbico. Nos permite imaginar al niño empeñado en la colosal tarea de adueñarse de su propio cuerpo, de su propio cerebro, de su vida en suma. Hay fuertes evidencias de que la reorganización que ocurre en el segundo año está influida por las interacciones con el mundo exterior. La temprana interacción madre-niño es importante para el desarrollo normal de esas áreas cerebrales. Por otra parte, las experiencias estresantes en el inicio de la vida pueden dañarlas de forma permanente, predisponiendo al sujeto a enfermedades psiquiátricas en su vida posterior (Grodzinski, Diamond, 1992; Ardila, Roselli, 1991).

Estos datos son de extrema importancia para nuestro proyecto educativo. El lóbulo frontal depende de la interacción social y, por lo tanto, de la experiencia y de la educación, por eso ayudar a que el niño lo construya bien se convierte en objetivo primordial. Goldberg, un neurólogo especializado en los sistemas ejecutivos, escribe: “Los científicos han sabido desde hace años que la estimulación sensorial temprana promueve el desarrollo visual en los lóbulos occipitales, y la privación sensorial en el comienzo de la vida retrasa su desarrollo. ¿Es posible que la estimulación social sea al desarrollo de la corteza frontal lo que la estimulación visual es al desarrollo de la corteza occipital? Aparte de eso, me gustaría ver tratada otra cuestión: ¿existe una relación entre el orden ambiental (opuesto al ambiente caótico) y la maduración de los lóbulos frontales? Dado el papel de los lóbulos frontales en la organización temporal de la cognición, una exposición temprana a ambientes temporalmente ordenados puede mostrarse crucial para que se desarrolle este papel. Puede plantearse aún una pregunta más audaz. ¿Es posible que el desarrollo moral implique a la corteza frontal igual que el desarrollo visual implica a la corteza occipital y el lenguaje a la temporal?” (Goldberg, 2002). Creo que hay que contestar afirmativamente a estas tres preguntas. Con esta hipótesis hemos trabajado en los programas de la Universidad de Padres, que por eso ponen en práctica una teoría de la inteligencia que comienza en la neurología y termina en la ética.

A pesar de la importancia creciente dada a los sistemas ejecutivos del cerebro, hay todavía algunas confusiones, porque suelen identificarse con la atención, término con el que normalmente se designa sólo una de sus funciones. Luria escribe: “El proceso selectivo de la información necesaria, la consolidación de los programas de acción elegibles y el

mantenimiento de un control permanente sobre el curso de los mismos es lo que generalmente denominamos **atención**” (Luria, 1979). En este contexto, la atención tiene que ver con la totalidad de la acción consciente, y no sólo con la actividad cognitiva como se ha solido hacer hasta ahora. La atención se definía como la capacidad de **orientar** los sistemas perceptivos, **seleccionar** la información estructurándola en figura y fondo, **intensificar** el análisis mediante la concentración de sistemas de análisis de la información, **mantenerlo**, **cambiar** de objeto. Todo ello dentro de una dimensión cognitiva. Pero esta reducción cognitiva, a pesar de su aparente claridad, hacia difícil precisar el fenómeno. Charles Spearman identificó la atención con la inteligencia (Spearman, 1973), Wundt y James con la voluntad, Neisser con la percepción (Neisser, 1981), Husserl con la intencionalidad en general. Con razón, Titchener, al comentar los trabajos de Wundt sobre la atención, escribió: “Creyó encontrar un tema y topó con un avispero” (Marina, 1992).

Esta confusión empieza a eliminarse al relacionar la atención con el control consciente de la actividad. Las actividades pueden ser puramente mentales (cognitivas, afectivas) o mentales y motoras (planes de acción muscular y movimientos). En ambos casos, el sujeto tiene que seleccionar entre múltiples informaciones y acciones posibles. Sherrington sostuvo que de la misma manera que la atención determina qué estímulo se adueña del campo perceptivo, también determina quien se adueña del campo motriz. Entendemos pues por atención, la capacidad de controlar las actividades mentales y, a través de ellas, las motoras. Esta coordinación se ve clara, por ejemplo, en la atención visual, posiblemente la más estudiada (Posner, 2004). Un movimiento ocular busca la fuente de información y, una vez localizada, capta, selecciona e interpreta la información. Se ve también en la frecuencia con que el llamado déficit de atención (cognitiva) va unida con la hiperactividad (déficit de atención motora). El estudio de las funciones ejecutivas del cerebro permite integrar todos estos fenómenos. La evolución del cerebro puede interpretarse como un aumento constante del control de las funciones cerebrales, lo que permite una mayor independencia del estímulo y un mayor control del entorno. Regulaciones no conscientes se van convirtiendo en conscientes y, al contrario, regulaciones conscientes se automatizan, realizándose de manera no consciente. La complejidad del tema y sus importantes derivaciones clínicas y educativas me obligan a dedicar este artículo al análisis del fenómeno y el próximo a sus derivaciones educativas. Como veremos, no podemos tratar los trastornos de la atención como si fuera un único problema, porque sería lo mismo que tratar la fiebre como una única entidad patológica.

Todos los animales superiores tienen un sistema de necesidades, un sistema perceptivo para guiar el comportamiento, y un sistema motor para satisfacer aquellas. Muchas de estas actividades las realiza la **inteligencia generadora**. En todo momento, las opciones de los animales humanos y no humanos son muy variadas, reciben muchos estímulos interiores y exteriores, y pueden realizar muchos movimientos. Por ello, tienen que seleccionar en cada momento las **prioridades**. De no existir dicha selección, la cantidad de información sería tan grande y desordenada que ninguna actividad resultaría



Tabla I.

	<i>Control</i>	<i>Característica</i>
<b>Controles de energía mental</b>	Estado de alerta	Le cuesta estar alerta Le cuesta centrar la atención Pierde la concentración si no está interesado
	Esfuerzo mental	Le cuesta acabar las cosas Le cuesta empezar los deberes Le cuesta realizar los deberes
	Sueño-vigilia	Le cuesta dormirse/dormir seguido Le cuesta levantarse por la mañana Parece cansado
	Constancia	Se comporta/trabaja de una manera impredecible Tiene días muy buenos y otros muy malos Tiene muchos altibajos
<b>Controles de entrada</b>	Selección	Los sonidos le distraen fácilmente Se fija en detalles sin importancia Los estímulos visuales le distraen con facilidad
	Profundidad y detalle	Se olvida de lo que acaba de oír En ocasiones se concentra demasiado Se pierde información importante
	Actividad mental	No parece atender cuando escucha Tiene ideas o pensamientos poco corrientes Fantasea o hace asociaciones libres con facilidad
	Duración de la atención	No se concentra el tiempo suficiente Tiene una concentración irregular Le cuesta centrar la atención en otra cosa
	Satisfacción	Siempre está muy excitado Le cuesta diferir la gratificación Se aburre con facilidad
<b>Controles de salida</b>	Previsión	No piensa las cosas antes de actuar Le cuesta planificar las tareas No está preparado para lo que deba hacer a continuación
	Opciones	Hace lo primero que le pasa por la cabeza No usa estrategias No se detiene a reflexionar ante las decisiones
	Ritmo	Es demasiado activo/inquieto No sabe organizarse el tiempo Hace muchas cosas con demasiada rapidez
	Calidad	Comete muchos errores por descuido No se da cuenta cuando molesta a los demás Le cuesta supervisar su actuación
	Refuerzo	En castigo no sirve de nada No parece aprender de la experiencia Repite constantemente los mismos errores

posible. En el animal, esta selección de prioridades la proporcionan las necesidades del organismo (lo que llamamos motivación es un mecanismo de selección de prioridades), y las características del estímulo (novedad, intensidad). Los animales tienen un sistema de analizadores de estímulos que les permiten detectar lo interesante para él. Ante un estímulo

nuevo, aparece el reflejo de *arousal*, que pone alerta al animal para analizar el estímulo y saber si es peligroso (Sokolov, 1963; Lynn, 1966). A partir de esos dos elementos –situación del organismo y características del estímulo– el animal selecciona una rutina –huida, ataque, cortejo, comida, etc. Para realizar esa rutina debe mantener una cierta perseveran-

cia, que sin embargo no absorba del todo su atención. Los sistemas analizadores de estímulos siguen funcionando y, en algún momento, el animal debe atender a una nueva situación e interrumpir o cambiar sus rutinas. Estaba comiendo, pero tiene que huir.

Como vemos, las funciones del sistema ejecutivo son ya muy complejas en el animal. Pero en el ser humano alcanzan un grado de sofisticación mucho mayor, porque puede regir su acción por estímulos reales o simbólicos, sentidos o pensados, y, sobre todo, porque puede anticipar situaciones. Simplificando podemos decir que mientras el animal está impulsado por necesidades y dirigido por estímulos desencadenantes, el ser humano dirige su acción por proyectos que piensa y a los que acomoda su comportamiento. Por eso, la función de proyectar y planificar tiene tanta importancia en los sistemas ejecutivos humanos. Pero el esquema sigue siendo el mismo. También, nosotros tenemos que seguir seleccionando prioridades, pero lo hacemos con criterios más amplios, de un carácter reflexivo y hasta cierto punto racional. Decimos que la atención involuntaria del animal se convierte en voluntaria en el ser humano porque no está pendiente sólo de sus necesidades y motivaciones espontáneas, sino también de los proyectos que ha pensado y decidido de acuerdo con criterios complejos de selección.

El control de la actividad cerebral tiene tres modalidades: control de la activación, control de acceso de información, control de salida (Levine, 2003; Levine, 2004). En los tres niveles se da un paso desde los sistemas de control no consciente a los sistemas conscientes. Un ejemplo extraordinario lo proporciona la capacidad que adquieren los yoguis de controlar voluntariamente los movimientos autónomos del corazón.

El **control de la activación del cerebro** regula la secuencia vigila-sueño, el estado de alerta y la energía mental. Hay niños a los que resulta agotador concentrarse. Muchos de ellos reaccionan a la fatiga mental cayendo en la hiperactividad. Niños que parecen perezosos en realidad tienen dificultades para generar y mantener el esfuerzo mental necesario. La escasez de sueño es un gran obstáculo. También es difícil mantener la constancia, porque muchos niños tienen dramáticos altibajos. Unos días están alerta y otros adormilados. Es importante la activación de la memoria de trabajo adecuada para realizar las tareas. La activación está regulada por la **formación reticular activadora ascendente** que tiene sus controles autónomos, pero en el ser humano existe también una **formación reticular activadora descendente**, que permite un cierto control voluntario desde la corteza cerebral (Luria, 1979).

**Control de entrada.** Está ligado al concepto tradicional de "atención". Selecciona los estímulos. Un niño se retrasa en la escuela si no puede dar prioridad a los estímulos útiles o tiene problemas para rechazar ciertos tipos de entradas, como sucede en los niños distraídos. Otros, en cambio, se centran en las entradas correctas, pero se fijan en aspectos erróneos o no saben determinar adecuadamente la profundidad y el detalle con que deben procesar la información. Además, la información recibida puede quedar aislada o integrarse en redes tupidas de memoria. Asimismo, debe decidir el tiempo y la intensidad.

**Controles de salida.** Deben aprender a inhibir las respuestas para poder analizarlas, prever las consecuencias y elegir la mejor opción. Tienen que aprender a controlar el ritmo de producción: hay niños demasiado lentos o demasiado rápidos. Y niños con dificultades de sincronización. Por ejemplo, escribir es una tarea muy difícil porque existe un alto grado de sincronización mental y muscular. Necesitan planes bien organizados. Si a la falta de previsión le añadimos la ausencia de opciones y un ritmo frenético tendremos IMPULSIVIDAD. Por último es imprescindible un control de calidad. Hay niños que no evalúan lo que hace, y les resulta muy difícil aprender de la experiencia.

Hemos de tener en cuenta todos estos aspectos para conocer bien el modo de actuar del niño y las dificultades que puede tener. Por su utilidad en el examen, incluyo un cuestionario diagnóstico adaptado del sistema ANSER, elaborado en el *Center for Development and Learning* ([www.cdl.org](http://www.cdl.org)) (Tabla I).

## Bibliografía

1. Ansermet F, Magistretti P. À cachun son cerveau. Plasticité neuronale et inconscient. Paris: Odile Jacob; 2011.
2. Ardila A, Roselli P. Evaluación neuropsicológica del síndrome prefrontal. En: Pineda D, Ardila A, eds. Neuropsicología. Medellín: Prensa creativa; 1991.
3. Cole M, ed. *Societ Developmental Psychology*. Nueva York: Sharpe ME; 1977.
4. Fuster JM. Patricia Goldman-Radik. *Nature Neuroscience*. 6. 1015. 2003.
5. Groszinski GM, Diamond R. Frontal Lobe functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Neuropsychol*. 1992; 8: 429.
6. Hassin RR, Uleman JS, Bargh JA. *The New Unconscious*. Nueva York: Oxford University Press; 2005.
7. Homann M, Weikart DP, Bourgon L, Proulx M. *Partager le plaisir d'apprendre*. Montreal: Chenelière; 2007.
8. Levine M. *Mentes diferentes, aprendizajes diferentes*. Barcelona: Paidós; 2003.
9. Levine M. *Contra el mito de la pereza*. Barcelona: Paidós; 2004.
10. Libet B, Freemand A, Sutherland JKB, eds. *The volitional brain. Towards neuroscience of free will*. Nueva York: Academic; 1999.
11. Libet B. *Mind Time; the temporal factor in consciousness*. Cambridge: Harvard University Press; 2004.
12. Luria AR. *El cerebro en acción*. Barcelona: Fontanella; 1974.
13. Luria AR. *Atención y memoria*. Barcelona: Fontanella; 1979.
14. Lynn R. *Attention, Arousal and the Orientation Reaction*. Londres: Pergamon Press; 1966.
15. Neisser U. *Procesos cognitivos y realidad*. Madrid: Marova; 1981.
16. Posner M, ed. *Cognitive Neuroscience of Attention*. Nueva York: The Guildford Press; 2004.
17. Schore AN. *Affect Regulation and the Origin of the Self*. Nueva York: Lawrence Erlbaum, Hillsdale; 1994.
18. Sokolov EN. Higher nervous functions: the orienting reflex. *Annu Rev Physiol*. 1963; 25: 545-80.
19. Spearman C. *The Nature of 'intelligence' and the principles of cognition*, Nueva York: Arno Press; 1973.
20. Wertsch JV. *Vygotsky y la formación social de la mente*. Barcelona: Paidós; 1989.



# 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](http://www.sepeap.org)*

D. Gómez Andrés, J. Rodríguez Contreras,  
J. Pérez Sanz (coordinadores)

Residentes de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

## Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

### Rechazo de tomas: un motivo de consulta frecuente



Y. Mozo del Castillo\*, V. Díaz Marugán\*, M. Parrón Pajares\*\*,  
P. Rubio Aparicio\*\*\*, J. Leal de la Rosa\*\*\*\*

\*MIR de Pediatría. \*\*Médico Adjunto. Servicio de Radiología. \*\*\*Médico Adjunto. Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. \*\*\*\*Médico Adjunto. Servicio de Pediatría General. Hospital Universitario La Paz, Madrid



#### Resumen

El rechazo de tomas supone el 20-30% de las consultas en Pediatría, resultando muchas veces ser un síntoma sin trascendencia. En el caso presentado, se diagnostica de forma casual una patología grave en una lactante que consulta por este motivo.

#### Abstract

*Rejection to eat means about 20-30% of the consultations in Paediatric assistance, turning out to be a banal symptom many times. In this case, a child is diagnosed as having a serious disease.*

*Pediatr Integral 2011; XV(7): 706-709*

#### Caso clínico

Lactante mujer de 5 meses que acude a Urgencias por presentar desde hace tres semanas rechazo de tomas y pérdida de peso (8%). Durante la primera semana del cuadro tuvo una gastroenteritis aguda; durante la segunda

semana, dos picos febriles nocturnos (38,2°C) y mucosidad. Se realizó urocultivo, con resultado negativo.

Diagnosticada de reflujo gastroesofágico, ha sido tratada con domperidona desde los 4 meses hasta hace dos semanas. Presenta, asimismo, una comunicación interventricular mus-

cular del septo de entrada de tamaño moderado, controlada por Cardiología.

### Exploración física

Peso: 4,890 kg (<p3). Tª: 35,8°C. Buen estado general. Escaso panículo adiposo, masas musculares hipotróficas. Auscultación cardíaca: rítmica, soplo sistólico pante I-II/VI. Resto sin hallazgos.

### Exploraciones complementarias

- Hemograma, bioquímica e ionograma sin alteraciones significativas.
- Electrocardiograma: sin hallazgos patológicos.
- Ecocardiograma: tabique interventricular íntegro. Foramen ovale permeable.
- Radiografía posteroanterior de tórax (Fig. 1).



Figura 1.

1. ¿Cuál es la sospecha diagnóstica?
  - a. Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
  - b. Masa torácica.
  - c. No patología objetivable.
  - d. Neumonía redonda.
  - e. Enfermedad tuberculosa.
2. En el manejo diagnóstico-terapéutico de la patología sospechada, ¿qué prueba complementaria está indicada?
  - a. Baciloscopia y cultivo de tres muestras de jugo gástrico.
  - b. Gammagrafía con Tc 99.
  - c. Gastroscopia con toma de biopsias.
  - d. Gammagrafía con metayodobenzilguanidina.
  - e. PET.

### Comentario

En la radiografía de tórax (Fig. 1) se aprecia un aumento de densidad paravertebral en campo inferior izquierdo, que si bien podría corresponder a un proceso neumónico; tiene características de masa extrapulmonar (forma ángulos obtusos con la columna), por lo que es obligado completar el estudio. La neumonía redonda es una presentación atípica, que se da con mayor frecuencia en niños. El desarrollo incompleto de la trama alveolar limita la diseminación de la infección, dando imágenes radiológicas de opacidad redonda o esférica. Suele localizarse en la parte posterior de los lóbulos inferiores.

Se inicia el estudio con una RMN (indicada en caso de patología paraespinal para descartar afectación medular), en la que se confirma la existencia de una masa sólida, hipercaptante, para-aórtica y paravertebral izquierda, que no parece invadir el canal medular (Fig. 2). La combinación de síntomas constitucionales con los hallazgos radiológicos obliga a descartar el tumor extracraneal más frecuente en la edad pediátrica: el neuroblastoma. Originado a partir de las células pluripotenciales del sistema nervioso simpático, su localización primaria suele ser la glándula suprarrenal. Supone el 8-10% de los tumores en la infancia, y el 15% de las muertes por cáncer en niños. Su incidencia es de  $10,5/10^6$  niños menores de 15 años. Es un tumor del niño pequeño: el 50% se diagnostican en lactantes y el 90% en menores de 4 años.

Para continuar el diagnóstico etiológico de la masa, se evalúan marcadores bioquímicos: catecolaminas en orina

(elevadas en el 90-95% de los casos de neuroblastoma, no en el de nuestra paciente), ferritina, LDH y enolasa neuroespecífica. El estudio se completa mediante gammagrafía con metayodobenzilguanidina (MIBG), marcador específico de células catecolaminérgicas, confirmando la presencia de una masa captante torácica paraespinal (Fig. 3). La gammagrafía ósea con Tc 99 se requiere excepcionalmente, si no se confirma la positividad a la MIBG en el tumor primario (existe un pequeño porcentaje de neuroblastomas no captantes de MIBG).

La estadificación (según el sistema INSS: *International Neuroblastoma Staging System*) se completa con la resección quirúrgica (que puede resultar curativa) y la biopsia de médula ósea. Además, la anatomía patológica y los estudios moleculares (amplificación del oncogén N-myc, alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales) confieren valor pronóstico.

En nuestro caso, se consigue la extirpación macroscópicamente completa del tumor, que está localizado en mediastino posterior, desplaza aorta y esófago, está vascularizado a partir de la raíz D11. Se trata de un neuroblastoma pobremente diferenciado, en estadio 1 (extirpación completa), con biopsia de médula ósea negativa y N-myc no amplificado (su sobreexpresión, más común en enfermedad avanzada, es de mal pronóstico).

En los últimos años, se viene desarrollando un sistema de estadificación que usa imágenes pretratamiento (*International*

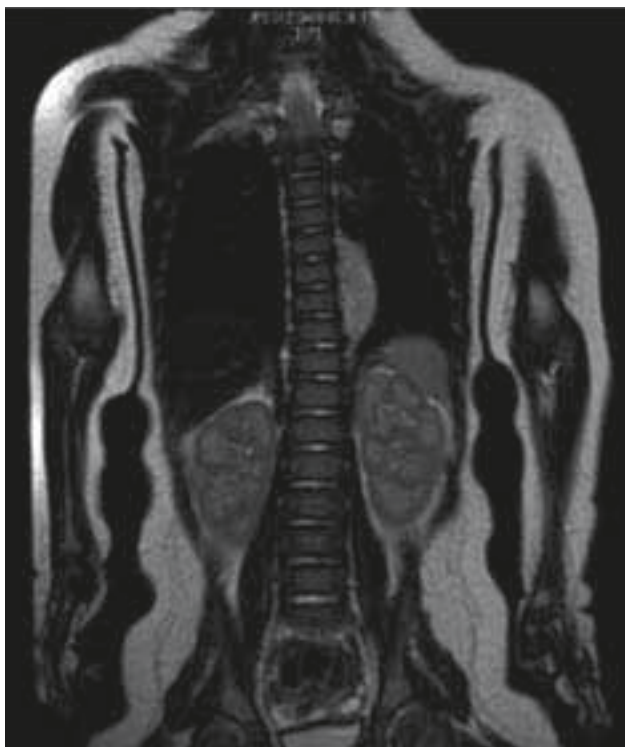


Figura 2.



Figura 3.



Neuroblastoma Risk Group Staging System), que será validado prospectivamente. Sin ánimo de reemplazar al actual INSS sino de ser usado en paralelo, tiene la ventaja de permitir inferir un riesgo previo al acto quirúrgico.

#### Palabras clave

Niño; Neuroblastoma; Imagen.

#### Bibliografía

1. Álvarez-Cuervo L, Montero R, Navarro C. Anorexia. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. Hospital Infantil La Paz. 5ª edición. 2009.
2. Georgette Pose L. Estudio de las imágenes en el diagnóstico del cáncer infantil. *Rev Child Pediatr* 2001; 72(2).
3. Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. Nelson. Tratado de Pediatría. Elsevier Saunders. 18ª edición; 2009.
4. Lacayo N. Neuroblastoma. <http://emedicine.medscape.com/article/988284-overview> 31 July 2009.
5. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*. 2008; 27: 298-303.
6. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. *Pediatr Clin N Am*. 2008; 55: 97-120.



# Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños

Coordinadoras: M.L. Alonso-Álvarez, M. Merino-Andreu

Arch Bronconeumol. 2011; 47(Supl.4): 2-8

*Pediatr Integral* 2011; XV(7): 710-718

### Asesoría científica y revisor externo

David Gozal

### Comité de Redacción

María Luz Alonso-Álvarez

María Amalia Lluch-Roselló

Óscar Sans-Capdevila

### Autores

María Luz Alonso-Álvarez

Unidad Multidisciplinar de Sueño, CIBERES. Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos, España

Teresa Canet

Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, Alicante, España

Magdalena Cubell-Alarco

Psicología. Centro Psicológico MCA, Valencia, España

Eduard Estivill

Clínica del Son Estivill. USP Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España.

Unitat del Son Estivill de Capió. Hospital General de Catalunya, Barcelona, España

Enrique Fernández-Julián

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario. Departamento de Cirugía. Universidad de Valencia, Valencia, España.

Presidente de la Comisión de Roncopatía y Trastornos Respiratorios del Sueño de la SEORL

David Gozal

Department of Pediatrics and Comer Children's Hospital. Pritzker School of Medicine. The University of Chicago, EE.UU.

María José Jurado-Luque

Unidad Multidisciplinar de Sueño. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

María Amalia Lluch-Roselló

Pediatría de Atención Primaria. Centro de Salud Ingeniero Joaquín Benlloch, Valencia, España

Francisco Martínez-Pérez

Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Milagros Merino-Andreu

Unidad Pediátrica de Trastornos del Sueño. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Gonzalo Pin-Arboledas

Unidad Valenciana del Sueño. Hospital Quirón, Valencia, España

Nuria Roure

Clínica del Son Estivill. USP Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España.

Francesc X. Sanmartí

Unidad de Epilepsia y Sueño Pediátrica. Neuropediatría. Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Óscar Sans-Capdevila

Unidad de Epilepsia y Sueño Pediátrica. Neuropediatría. Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Francisco Segarra-Isern

Clínica del Son Estivill. USP Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España.

Unitat del Son Estivill de Capió. Hospital General de Catalunya, Barcelona, España

Miguel Tomás-Vila

Neuropediatría. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Joaquín Terán-Santos

Unidad Multidisciplinar de Sueño, CIBERES. Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos, España

### Avalado por

- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)
- Sociedad Española de Sueño (SES)
- Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)
- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)
- Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL)

## Definición, prevalencia

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) en la infancia es un trastorno respiratorio del sueño (TRS), caracterizado por una obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior y/u obstrucción intermitente completa que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y los patrones normales del mismo<sup>(1)</sup>. El SAHS es una patología altamente prevalente en la edad infantil, que afecta entre un 2 y un 4% de niños con edades comprendidas entre los 2 y los 6 años<sup>(1)</sup>. La hipertrofia amigdal y adenoidea, las malformaciones craneofaciales, la obesidad, las enfermedades neurológicas, como la parálisis cerebral infantil, las enfermedades neuromusculares, el reflujo gastroesofágico y la obesidad son algunos de los factores de riesgo que con mayor frecuencia se presentan en la infancia.

Las evidencias sobre las consecuencias clínicas del SAHS pediátrico (morbilidad cardiovascular, neurocognitiva, alteración del medro) cada vez son más abrumadoras, de manera que, actualmente, la actitud expectante y conservadora frente a los TRS en la infancia no está justificada; su prevalencia y sus consecuencias en la calidad de vida del niño y su entorno obligan a un diagnóstico y tratamiento precoz. El manejo diagnóstico y terapéutico del SAHS es claramente multidisciplinar. Diferentes especialistas –pediatras, otorrinolaringólogos, neumólogos, neurofisiólogos– están implicados en el proceso asistencial de los niños afectados de trastornos respiratorios relacionados con el sueño.

El objetivo de este documento de consenso es repasar las comorbilidades asociadas al SAHS y establecer una estrategia diagnóstico-terapéutica.

## Comorbilidad del síndrome de apneas-hipopneas del sueño infantil

### Consecuencias cardiovasculares del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en la población pediátrica

La hipoxia intermitente secundaria a cada evento respiratorio y la obstrucción de las vías aéreas superiores provocan una serie de fenómenos que son causantes de las complicaciones cardiovasculares<sup>(2)</sup>. El SAHS en la población pediátrica está asociado a una importante morbilidad que afecta, fundamentalmente, al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular, con disfunción autonómica, arritmias cardíacas e hipertensión arterial<sup>(3)</sup>, remodelación de la pared ventricular<sup>(4)</sup> y afectación endotelial<sup>(5,6)</sup>. La magnitud del daño de los órganos diana está determinada, fundamentalmente, por la gravedad del SAHS y es posible que este trastorno, iniciado en la etapa infantil, sea el detonante de una cascada de eventos que determinen un inicio más precoz de algunos fenómenos que normalmente aparecerían en la edad adulta. El reconocimiento temprano de la existencia de un SAHS evitaría estas consecuencias y la eventual mortalidad en algunos casos.

### Comorbilidad endocrino-metabólica del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en la edad pediátrica

Durante las dos últimas décadas –en las que ha aumentado el porcentaje de obesidad y el sedentarismo–, el fenotipo clásico de SAHS infantil considerado hasta hace relativamente

pocos años está siendo progresivamente sustituido por un patrón similar al que encontramos en la edad adulta, hasta el punto de proponerse la creación de dos tipos<sup>(7)</sup>: el primero de ellos, asociado a hipertrofia linfadenóidea en ausencia de obesidad (tipo I), y otro, asociado fundamentalmente a obesidad y con menor hiperplasia amigdal y (tipo II). Por otro lado, un 5% de los niños con SAHS presenta retraso del crecimiento<sup>(8)</sup>.

Aunque no se ha establecido una relación clara entre niños no obesos con SAHS y alteraciones metabólicas, parece claro que la presencia de SAHS en un niño obeso pueda amplificar sus alteraciones metabólicas, y que la interrelación entre SAHS y obesidad es más compleja que simplemente su suma. La asociación demostrada entre el síndrome metabólico, el sobrepeso y las alteraciones ventilatorias durante el sueño sugieren la necesidad de realizar estudios de cribado en aquellos niños en los que se detecta una de las tres entidades<sup>(9,10)</sup>.

### Trastornos neurocognitivos, conductuales, depresivos y de excesiva somnolencia diurna en el síndrome de apneas-hipopneas del sueño infantil

En los niños con problemas respiratorios durante el sueño se multiplica por 3 la frecuencia de alteraciones de la conducta y problemas de atención, produciéndose un deterioro del rendimiento escolar<sup>(11)</sup>. Asimismo, se ha observado que casi la mitad de los niños con SAHS (47%) ha tenido problemas conductuales<sup>(12)</sup>, aumentando la correlación si se añade al SAHS otro trastorno del sueño. Por otro lado, la comorbilidad entre el síndrome de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y problemas respiratorios durante el sueño es alta (23%)<sup>(11)</sup>.

Si bien, mediante una encuesta clínica, es difícil detectar la presencia de excesiva somnolencia diurna<sup>(6)</sup> en el niño con TRS, sí son frecuentes las alteraciones de conducta (irritabilidad, agresividad), neurocognitivas (memoria, inteligencia general, funciones ejecutivas, etc.) y del estado de ánimo<sup>(13)</sup>.

## Diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en la edad pediátrica

### Pautas diagnósticas en Atención Primaria

La técnica de referencia para el diagnóstico del SAHS es la polisomnografía (PSG) nocturna<sup>(1,14-16)</sup> pero, en nuestro medio, es impracticable realizar una PSG nocturna al 2-3% de la población infantil. Los objetivos a corto plazo, en cuanto al diagnóstico del SAHS pediátrico, deberían ser, entre otros, incrementar el poder de sospecha diagnóstica en asistencia primaria (AP), facilitando métodos de cribado y aproximación diagnóstica. El diagnóstico y tratamiento precoz conlleva un descenso de la frecuentación a los servicios sanitarios de los niños con SAHS, así como la de los servicios paralelos y de la comorbilidad del mismo.

Este grupo de trabajo propone analizar la metodología diagnóstica del SAHS en dos compartimentos teóricos, el correspondiente a AP y el correspondiente a asistencia hospitalaria. Ambos estratos no deberían tener solución de continuidad, pues en muchas ocasiones se superponen y complementan.

El pediatra de AP debería investigar sobre el sueño en cada examen de salud incluido en el programa del niño sano, tal

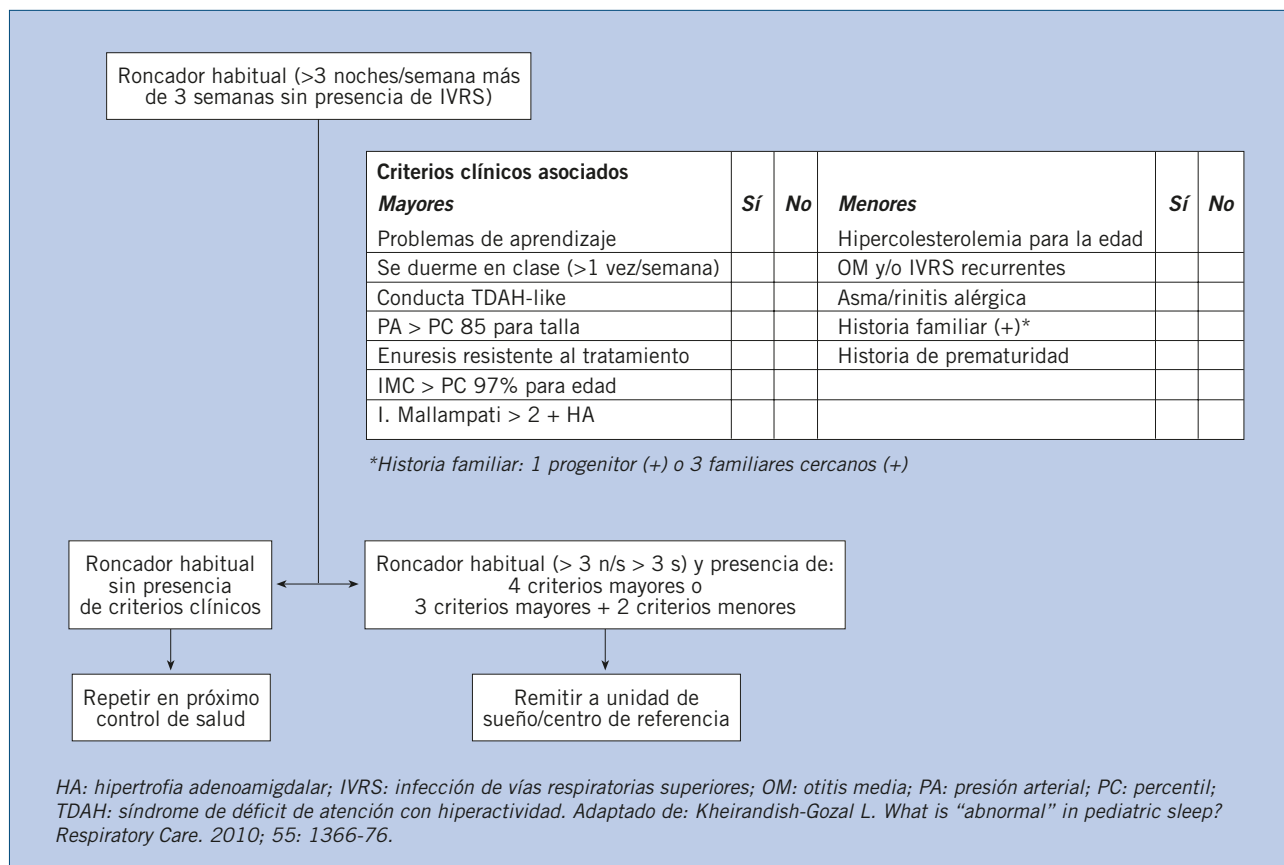


Figura 1. Esquema diagnóstico en asistencia primaria

como recomienda la Academia Americana de Pediatría<sup>(1)</sup>. Es importante reconocer que la historia clínica y la exploración física rutinaria de manera aislada no son métodos suficientes y fiables para el diagnóstico del SAHS en un niño roncador<sup>(1,16)</sup>.

#### Algoritmo diagnóstico en asistencia primaria y en la unidad de sueño (Figs. 1 y 2)

Las herramientas diagnósticas necesarias en AP son:

##### 1. Historia y anamnesis del sueño en cada examen de salud. Destacamos:

- Antecedentes familiares de SAHS.
- Eventos relacionados con el sueño y la respiración del niño.
- Posición habitual durante el sueño: el cuello hiperextendido, posición prona con las rodillas debajo del tórax, posición semisentado o necesitando varias almohadas. Algunos síntomas incrementan la probabilidad de que un niño que ronca presente SAHS<sup>(17)</sup>: la observación familiar de apnea (odds ratio [OR] = 3,3), respiración bucal diurna frecuente (OR = 3,7), preocupación paterna sobre la respiración del niño (OR = 4,4), dificultad respiratoria durante el sueño (OR = 5,4), despertares frecuentes durante el sueño en un niño que previamente dormía bien, aparición de mal rendimiento escolar o alteraciones conductuales y la presencia de enuresis secundaria.

- Excesiva somnolencia diurna (no predictiva de SAHS en niños).
- *Test Pediatric Sleep Questionnaire* (PSQ) de Chervin para TRS: consta de 22 preguntas orientadas a los TRS. Su línea de corte del 33% tiene una sensibilidad de 0,85 y una especificidad de 0,87<sup>(18)</sup>.

##### 2. Exploración clínica:

- Anatomía craneofacial y de vías respiratorias altas (hipertrofia adenoidea, hipertrofia amigdal [Mallampati], retrognatia). El grado de hipertrofia adenoamigdal no está linealmente correlacionado con la presencia de SAHS.
- Exploración cardiopulmonar: soplo sugestivo de regurgitación tricúspide, descripción del patrón y frecuencia respiratoria, variabilidad de la frecuencia cardíaca. En la mayoría de las situaciones estos datos no son significativos.
- Somatometría y, sobre todo, sus cambios recientes: los niños obesos representan un grupo de riesgo especial.

##### 3. Pruebas complementarias:

- Radiografía lateral de faringe: su utilidad es muy controvertida.
- Vídeo domiciliario: la observación del esfuerzo respiratorio nocturno puede aportar datos importantes. Indicaciones de derivación a una unidad de sueño y/u otorrinolaringología ante sospecha de TRS/SAHS:

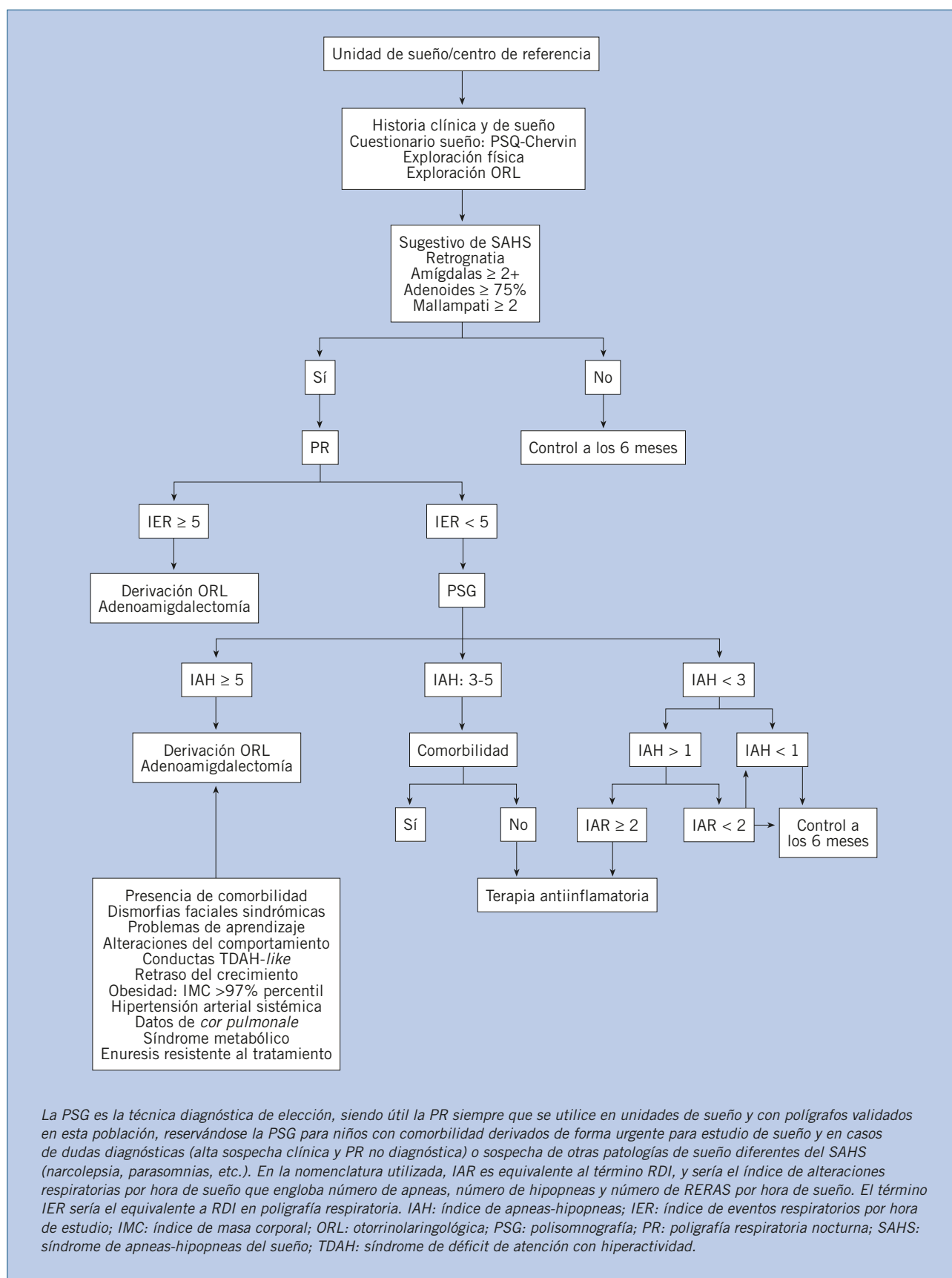


Figura 2. Esquema diagnóstico en una unidad de sueño



1. Según clínica, exploración y pruebas complementarias descritas previamente: si la prueba de Chervin y/o el vídeo domiciliario confirman la sospecha de presencia de TRS/SAHS.
2. Según criterios diagnósticos<sup>(19)</sup> mostrados en la figura 1.

#### Pauta diagnóstica en la unidad de sueño (Fig. 2)

Las herramientas diagnósticas en esta etapa son:

1. Nasofibroscofia con endoscopio flexible. Permite valorar la permeabilidad de las fosas nasales, la presencia de hipertrofia adenoidea, la permeabilidad de las coanas y la presencia de alteraciones laríngeas<sup>(20)</sup>.
2. Poligrafía respiratoria (PR): los sistemas portátiles o de poligrafía respiratoria (PR) (niveles III y IV de la ASDA)<sup>(21)</sup> son sistemas diseñados inicialmente para su utilización en el domicilio y que típicamente incluyen la medida de variables cardiorrespiratorias pero no de variables neurofisiológicas; los polígrafos a utilizar deben registrar: flujo oronasal (generalmente medido con termopar/termistor y/o cánula nasal), esfuerzo respiratorio (torácico y/o abdominal), saturación de oxígeno por pulsioximetría, posición corporal, ronquido y frecuencia cardíaca; otra variable que suelen incorporar es el electromiograma tibial. Son técnicas no vigiladas y que no permiten intervención durante su realización. Se realiza, al igual que la PSG, durante el horario de sueño nocturno. El sueño debe ser espontáneo, no inducido farmacológicamente, y habitualmente se realiza entre las 22 y las 8 h del día siguiente. Los criterios de análisis de los registros deberán ser los mismos en todos los polígrafos en cuanto a las variables que registren y según criterios de la *American Association of Sleep Medicine* (AASM)<sup>(15)</sup>.
3. PSG nocturna: la PSG nocturna realizada en el laboratorio de sueño sigue siendo la prueba de referencia<sup>(1,14-16)</sup> para el diagnóstico de SAHS en los niños. En el año 2007, la AASM<sup>(15)</sup> publica las reglas para codificación de las variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias de la PSG, tanto en adultos como en niños.

La PSG nocturna consiste en el registro continuo y supervisado del estado de vigilia y de sueño espontáneo, no inducido farmacológicamente, mediante el registro de:

- Variables neurofisiológicas: electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma tibial y sub-

mentoniano. Permite la valoración de los estadios y la arquitectura del sueño.

- Variables cardiorrespiratorias: permiten la valoración y la clasificación de los eventos respiratorios con registro de: a) flujo oronasal, mediante termosensores (termopar/termistor) o cánulas nasales; b) esfuerzo respiratorio, mediante bandas piezoeléctricas torácicas y abdominales o pletismografía de impedancia; c) valoración del intercambio gaseoso: saturación de oxígeno por pulsioximetría (SatO<sub>2</sub>) y medida del CO<sub>2</sub> espirado o transcutáneo; d) frecuencia cardíaca; e) ronquido; f) posición corporal; y g) electromiograma tibial.

Dada la edad de los pacientes, requiere un entorno específico adecuado y adaptarse al horario de los niños, requiriendo además personal entrenado tanto en la realización de la técnica como en su interpretación. Los criterios diagnósticos utilizados en el adulto no pueden utilizarse en los niños. En la tabla I, se exponen los criterios diagnósticos en niños.

#### Clasificación diagnóstica del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en niños

La *International Classification of Sleep Disorders* considera por consenso el diagnóstico de SAHS en niños cuando hay uno o más eventos respiratorios por hora de sueño. En el año 2005 se publican los criterios diagnósticos de SAHS en niños<sup>(16,23)</sup>. Actualmente, es necesaria la valoración de los eventos respiratorios, apneas, hipopneas y RERA definidos según la AASM<sup>(15)</sup> para la indicación de tratamiento.

Los criterios polisomnográficos de normalidad se recogen en la tabla II.

En relación con la gravedad del SAHS, según la PSG ésta se clasifica en:

- SAHS leve: índice de apneas-hipopneas (IAH) < 5.
- SAHS moderado: IAH de 5 a 10.
- SAHS grave: IAH > 10.

#### Tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en los niños

El tratamiento de elección del SAHS en los niños es quirúrgico (adenoamigdalectomía)<sup>(1,16,24,25)</sup>. Uno de los mayores problemas en niños es a quién y cuándo tratar. Está aceptado que los niños con SAHS grave o con riesgo de serias complicaciones, como *cor pulmonale* o fracaso del crecimiento, deben ser tratados siempre, requiriendo tratamiento urgente los niños que presenten fracaso cardiorrespiratorio o hipoxemia grave independientemente de la edad. También, existe acuerdo en no tratar quirúrgicamente a los niños con ronquido habitual; sin embargo, el tratamiento en los niños con alteraciones polisomnográficas leves es controvertido.

##### 1. Tratamiento quirúrgico:

- Adenoamigdalectomía: tradicionalmente la adenoamigdalectomía ha sido el tratamiento de elección para los TRS en el niño. Consigue la normalización del cuadro respiratorio nocturno, de la sintomatología diurna y la reversión en muchos casos de las complicaciones cardiovasculares, alteraciones neurocognitivas,

**Tabla I.** Eventos respiratorios nocturnos

Apnea obstructiva	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duración del evento equivalente a dos ciclos respiratorios</li> <li>2. El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal del termopar o termistor <math>\geq 90\%</math> durante más del 90% del total del evento, comparada con el nivel basal</li> <li>3. Persistencia o aumento del esfuerzo respiratorio durante el período de descenso del flujo oronasal</li> <li>4. Duración: desde el final de la última respiración normal hasta el inicio de la primera respiración que recupera el nivel basal</li> </ol>
Apnea mixta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duración del evento equivalente a dos ciclos respiratorios</li> <li>2. El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal del termopar o termistor <math>\geq 90\%</math> comparada con el nivel basal</li> <li>3. Ausencia de esfuerzo inspiratorio en la primera parte del evento seguido de resolución del esfuerzo inspiratorio antes del final del evento</li> </ol>
Apnea central	<p>Ausencia de esfuerzo inspiratorio durante todo el evento y uno de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duración del evento durante al menos 20 s</li> <li>2. Duración del evento al menos el tiempo equivalente a 2 ciclos respiratorios y asociado con <i>arousal</i>, despertar o desaturación <math>\geq 3\%</math></li> <li>3. Apnea central equivalente a dos ciclos respiratorios pero menor de 20 s que sigue a ronquido, suspiro, evento respiratorio o <i>arousal</i> no debe ser codificada, salvo que cause <i>arousal</i>, despertar o desaturación <math>\geq 3\%</math></li> </ol>
Hipopnea	<p>Debe cumplir todos los criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Descenso en la amplitud de la señal de la cánula nasal o de señal alternativa <math>\geq 50\%</math> comparada con la amplitud basal</li> <li>2. Duración: al menos el tiempo equivalente a dos ciclos respiratorios</li> <li>3. La caída en la amplitud de la cánula nasal debe durar <math>\geq 90\%</math> de todo el evento respiratorio comparado con la amplitud precedente al evento</li> <li>4. El evento está asociado con un <i>arousal</i>, despertar o desaturación <math>\geq 3\%</math></li> </ol>
RERA (evento respiratorio relacionado con <i>arousal</i> )	<p>Debe cumplir los criterios 1 o 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Con cánula nasal debe cumplir: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Caída discernible en la amplitud de la señal de la cánula, de menos de un 50% comparada con el nivel basal</li> <li>– Aplanamiento en la onda de presión nasal</li> <li>– El evento se acompaña de ronquido, respiración ruidosa, elevación en <math>PCO_2</math> <i>end-tidal</i> o transcutáneo o evidencia visual de aumento de esfuerzo respiratorio</li> <li>– La duración del evento debe ser al menos el tiempo equivalente a dos ciclos respiratorios</li> </ul> </li> <li>2. Con catéter esofágico debe cumplir: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aumento progresivo del esfuerzo respiratorio durante el evento</li> <li>– El evento se acompaña de ronquido, respiración ruidosa, elevación en el <math>PCO_2</math> <i>end-tidal</i> o transcutáneo o evidencia visual de aumento de esfuerzo respiratorio</li> <li>– La duración del evento debe ser al menos el tiempo equivalente a dos ciclos respiratorios</li> </ul> </li> </ol>
Hipoventilación	$CO_2 > 50$ mmHg durante $> 25\%$ del tiempo total de sueño, medido por <i>end-tidal</i> $CO_2$ o $CO_2$ transcutáneo
Respiración periódica	Presencia de $> 3$ episodios de apneas centrales de al menos $> 3$ s de duración separadas por no más de 20 s de respiración normal

**Tabla II.** Valores polisomnográficos normales

Parámetros	Niños	Comentarios
TST (h)	$\geq 6$ h	Aceptable en condiciones de laboratorio
Eficiencia de sueño	$\geq 85\%$	TST/tiempo de registro en %
Sueño REM (%TST)	15-30%	En la infancia hay incremento de REM
Sueño onda lenta (% TST)	10-40%	
Índice de apnea (N/h)	$\leq 1$	Media $\pm$ DE (0,1 $\pm$ 0,5), rango (0-3,1)
Pico Pet $CO_2$ (mmHg)	$\leq 53$	Media $\pm$ DE (46 $\pm$ 4), rango (38-53) Puede ser más bajo durante la infancia
Nadir Sat $O_2$ (%)	$\geq 92\%$	Media $\pm$ DE (96 $\pm$ 2), rango (89-98)
Desaturación $> 4\%$ (N/h TST)	$\leq 1,4$	Media $\pm$ DE (0,3 $\pm$ 0,7), rango (0-4,4) También puede aparecer por apneas centrales

Sat $O_2$ : saturación de oxígeno; TST: tiempo total de sueño.

retraso en el crecimiento y enuresis<sup>(1,16)</sup>. La eficacia de la adeno-amigdalectomía es de aproximadamente el 78% de los casos de SAHS infantil<sup>(25)</sup>.

El riesgo posquirúrgico pediátrico oscila entre el 0 y el 1,3%; sin embargo, en los niños con SAHS, se han encontrado tasas de entre el 16-27%, con mayor incidencia de complicaciones de la vía respiratoria, recomendándose monitorización en el postoperatorio en los casos de mayor riesgo<sup>(1)</sup>: edad menor de 3 años, anomalías craneofaciales, retraso de crecimiento, obesidad, parálisis cerebral, *cor pulmonale* o graves alteraciones en el estudio polisomnográfico previo a la intervención quirúrgica.

- Presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP): la CPAP no es un tratamiento curativo, lo cual implica que su aplicación debe ser continuada; por ello, obtener un adecuado cumplimiento resulta imprescindible. La CPAP constituye la segunda línea de tratamiento del SAHS en la infancia<sup>(26)</sup>; ya que, la mayoría de los niños con SAHS mejora con la adenoamigdalectomía, quedando un pequeño grupo de pacientes que requerirán tratamientos adicionales o en los que el CPAP será la primera opción. Generalmente, suelen ser niños con obesidad, alteraciones craneofaciales o enfermedades neuromusculares añadidas a la hipertrofia adenoamigdalor o sin hipertrofia adenoamigdalor.

La presión óptima en los pacientes con SAHS es la mínima presión que más efectivamente previene las consecuencias adversas del SAHS, al mismo tiempo que cause menor discomfort. La titulación de presión de CPAP en niños es necesario realizarla con PSG nocturna. La presión positiva continua binivel está fundamentalmente indicada en pacientes con hipoventilación.

Control y seguimiento de los niños tratados con CPAP: se debe realizar el seguimiento de estos pacientes regularmente durante los 3 primeros meses para evaluar la adaptación a la mascarilla y los posibles efectos adversos: 1 semana, 15 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses y, posteriormente, debido al rápido crecimiento craneofacial en los niños, debe evaluarse cada 6 meses. Se debe realizar una visita anual para evaluar la posibilidad de deficiencia del crecimiento maxilar.

- Oxigenoterapia: no se debe administrar oxígeno a los niños con SAHS si no es asociado a monitorización cardiorrespiratoria o en presencia de soporte ventilatorio.
- Tratamiento conservador: en todo niño obeso, la dieta es una de las primeras medidas terapéuticas, aunque, al igual que en el adulto, la pérdida de peso y la terapia posicional son poco efectivas.
- Tratamiento farmacológico: los corticoides tópicos nasales y los antagonistas de receptores de los leucotrienos<sup>(27)</sup> pueden ser un tratamiento en niños con SAHS leve, con hipertrofia adenoidea moderada-grave y predominio de síntomas nasales.
- Tratamiento ortodóntico: aunque los tratamientos ortopédicos no obtienen resultados inmediatos, el trata-

miento ortodóntico puede ser útil en el tratamiento de los niños con anomalías craneofaciales que constituyan factores de riesgo del SAHS<sup>(28)</sup>.

Ante un niño con SAHS, es necesaria una adecuada exploración esquelética y, en caso de presencia de anomalías esqueléticas craneofaciales, considerar la opción de tratamiento ortodóntico-ortopédico.

### Estrategia terapéutica

El SAHS en el niño no es consecuencia de una única causa, sino de la asociación de diferentes factores etiopatogénicos: mecánicos, neurológicos, genéticos, etc. El problema fundamental es el desconocimiento actual de la historia natural de la apnea del sueño<sup>(29,30)</sup>. Parece razonable no basarnos únicamente en niveles patológicos de IAH, sino además tener en cuenta otros factores como son la clínica y la comorbilidad para establecer una adecuada estrategia, tanto diagnóstica como terapéutica<sup>(31)</sup>. En este sentido, y basándonos en los criterios actuales de diagnóstico y los niveles de normalidad, se plantea una estrategia terapéutica que tenga en cuenta la asociación de valores de PSG, clínica y comorbilidad o consecuencias demostradas del SAHS. Para establecer indicación de tratamiento, consideraremos una serie de variables:

- IAH por hora de sueño.
- Índice de alteraciones respiratorias (IAR): índice de apnea + hipopnea + RERA obstructivo/hora de sueño.
- IER: índice de eventos respiratorios obstructivos en la poligrafía respiratoria.
- SatO<sub>2</sub>min: saturación de oxígeno mínima.
- % TST PetCO<sub>2</sub> > 50 mmHg: porcentaje de tiempo total de sueño con CO<sub>2</sub> transcutáneo o *end-tidal* por encima de 50 mmHg.
- Síntomas: teniendo en cuenta los síntomas mostrados en el árbol de decisión.
- Comorbilidad: teniendo en cuenta la comorbilidad mostrada en el árbol de decisión.
- Hipertrofia adenoamigdalor.

En cada caso, podremos considerar más de una opción de tratamiento, teniendo en cuenta la alteración predominante, las variables previamente mencionadas y el árbol de decisión (Fig. 2). Podemos establecer los siguientes grupos de tratamiento, siempre considerando cada caso concreto de forma individualizada:

1. Derivación a otorrinolaringología e indicación de adenoamigdalectomía: ante la presencia de síntomas y/o comorbilidad y alguna de las siguientes variables:
  - IER (en PR)  $\geq 5$ .
  - IAH (PSG) > 3.
  - IAH < 3 con IAR  $\geq 2$ .
  - SatO<sub>2</sub> mínima < 85% y % TST PetCO<sub>2</sub> > 50 mmHg durante > 25% TTS.

Cuando el IER (en PR) < 5, con presencia de síntomas y/o comorbilidad, es indicación de PSG.

2. Terapia antiinflamatoria (corticoides tópicos y antileucotrienos): cuando no exista SatO<sub>2</sub> mínima < 85% ni PETCO<sub>2</sub> > 50 mmHg durante > 25% TTS, en las siguientes circunstancias:

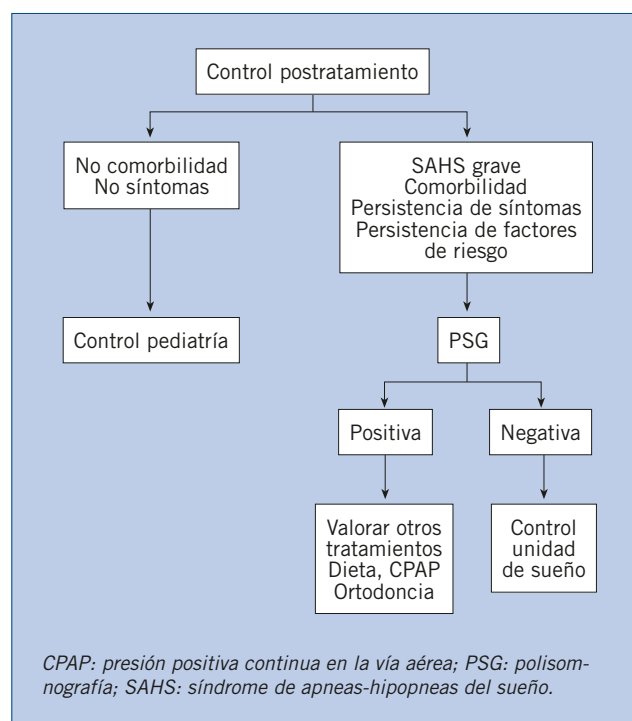


Figura 3. Control postratamiento

- IAH (PSG): 3-5 sin comorbilidad.
  - IAH (PSG): 1-3 con IAR  $\geq 2$ .
  - En caso de indicación quirúrgica y tiempo de espera quirúrgico  $\geq 4$  meses, se podría realizar tratamiento antiinflamatorio previo a cirugía.
3. Tratamiento con CPAP:
    - La presencia de un SAHS residual después de intervención quirúrgica.
    - SAHS asociado a otras patologías (p. ej., síndromes malformativos, síndrome de Down, enfermedades neuromusculares, obesidad), en el período de espera a tratamiento quirúrgico, ante SAHS residual o persistente después de tratamiento quirúrgico o ante imposibilidad o contraindicación de tratamiento quirúrgico.
    - En el período prequirúrgico, para estabilizar la vía aérea en niños con aumento de riesgo quirúrgico.
    - En el intervalo de crecimiento craneofacial y dental, hasta la intervención quirúrgica definitiva.
  4. Control evolutivo en el plazo aproximado de 6-12 meses.
    - IAH (PSG): 1-3 con IAR  $< 2$ .
    - IAH (PSG)  $< 1$ .
  5. En los casos concretos de hipoventilación que cursen con desaturaciones de oxígeno y PET CO<sub>2</sub> elevado, estaría indicado tratamiento quirúrgico y/o tratamiento con ventilación mecánica no invasiva.
  6. Tratamiento ortodóncico-ortopédico: valorar su indicación en los casos que presenten alteraciones craneofaciales.

### Control postratamiento

Todos los niños deben ser reevaluados clínicamente después de la cirugía, debiéndose realizar estudio de sueño

posquirúrgico<sup>(32)</sup> en los niños que fueran SAHS graves en el preoperatorio y en los que, aunque no sean SAHS graves, persistan factores de riesgo o síntomas de SAHS (Fig. 3).

### Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los miembros de las sociedades científicas integrantes de este documento por las sugerencias, comentarios y aportaciones que lo han hecho posible.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

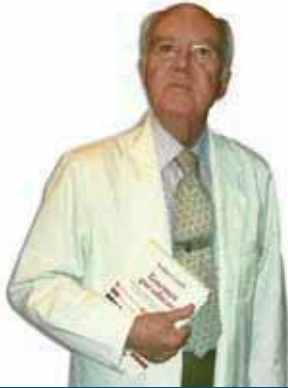
1. American Academy of Pediatrics Statement. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002; 109: 704-12.
2. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, Gozal D. Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: Evidence from children. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 51: 416-33.
3. Li AM, Au CT, Sung RY, Ho C, Ng PC, Fok TF, et al. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea—a community based study. *Thorax*. 2008; 63: 803-9.
4. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 801-4.
5. Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Gozal D. Autonomic alterations and endo-thelial dysfunction in pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2010; 11: 714-20.
6. Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2010; 33: 319-25.
7. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood obstructive sleep apnea: one or two distinct disease entities? *Clin Sleep Med*. 2007; 42: 374-9.
8. Freezer NJ, Bucens IK, Robertson CF. Obstructive sleep apnoea presenting as failure to thrive in infancy. *J Paediatr Child Health*. 1995; 31: 172-5.
9. Gozal D, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 1142-49.
10. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 401-8.
11. Beebe DW, Ris MD, Kramer ME, Long E, Amin R. The association between sleep disordered breathing, academia grades and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. *Sleep*. 2010; 33: 1447-56.
12. Byars K, Apiwattanasawee P, Leejakpai A, Tangchityongsiva S, Simakajornboom N. Behavioral sleep disturbances in children clinically referred for evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2011; 12: 163-9.
13. Aronen ET, Liukkonen K, Simola P, Virkkula P, Uschakoff A, Korkman M, et al. Mood is associated with snoring in preschool-aged children. *J Dev Behav Pediatr*. 2009; 30: 107-14.
14. American Thoracic Society. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1381-7.

15. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. AASM manual for scoring sleep; 2007.
16. Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del sueño. Grupo Español de Sueño (GES). El SAHS en la edad pediátrica. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Arch Bronconeumol. 2005; 41 (Supl 4):81-101.
17. Allenstein Gondim L, Matshie Matumoto L, Cezário de Melo Júnior MA, Bittencourt S, José Ribeiro U. Comparative study between clinical history and polisomnogram in the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Rev Bras Otorrinolaringol. 2007; 73: 733-7.
18. Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. Versión española del Pediatric Sleep Questionnaire. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. An Pediatr (Barc). 2007; 66: 121-8.
19. Kheirandish-Gozal L. What is «abnormal» in pediatric sleep? Respiratory Care. 2010; 55: 1366-76.
20. Myatt HM, Beckemham EJ. The use of diagnostic sleep nasendoscopy in the management of children with complex upper airway obstruction. Clin Otolaryngol. 2000; 25: 200-8.
21. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C, et al. A portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA Standards of practice. Sleep. 1994; 17: 378-92.
22. Alonso Álvarez ML, Terán Santos J, Cordero Guevara JA, Navazo Egüía AI, Ordax Carbajo E, Masa Jiménez JF, et al. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 318-23.
23. Katz ES, Marcus CL. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in infants and children. En: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, editores. Principles and practice of pediatric sleep medicine. Elsevier Saunders; 2005. p. 197-210.
24. Cervera Escario J, Del Castillo Martín F, Gómez Campderá JA, Gras Albert JR, Pérez Piñero B, Villafruela Sanz MA. Indicaciones de adenoidectomía y amigdalectomía. Documento de consenso de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología cervical y la Asociación Española de Pediatría. Acta Otorrinolaringol Esp. 2006; 57: 59-65.
25. Friedman M, Wilson M, Lin HC, Chang HW. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 140: 800-8.
26. Marcus CL, Rosen G, Sally L, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. Pediatrics. 2006; 117: 442-251.
27. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. Pediatrics. 2006; 117: e61-6.
28. Guilleminault C, Monteyrol PJ, Huynh NT, Pirelli P, Quo S, Li K. Adenotonsillectomy and rapid maxillary distraction in prepubertal children, a pilot study. Sleep Breathing. 2010; doi:10.1007/S11325-010-0419-3.
29. Alonso Álvarez ML, Terán Santos J, Cordero Guevara JA, Navazo Egüía AI. Síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño en niños. Arch Bronconeumol. 2006; 42(Supl 2): 47-53.
30. Li AM, Au CT, Ng SK, Abdullah VJ, Ho C, Fok TF, et al. Natural history and predictors for progression of mild childhood obstructive sleep apnoea. Thorax. 2010; 65: 27-31.
31. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children. Sleep Med. 2010; 11: 708-13.
32. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. Sleep. 2011; 34: 379-88.





## Crítica de libros



**Carlos Marina**  
Pediatra y Profesor de la  
Universidad Europea de  
Madrid (UEM)



### **Tratado de Pediatría. 10ª edición** Manuel Cruz Hernández. Madrid: Ergon; 2011.

Han pasado 45 años desde que en 1966 un joven Prof. Cruz publicara la 1ª edición del *Tratado de Pediatría* que ahora, en 2011, y ya en su 10ª edición, se ha convertido en libro de referencia para los pediatras de habla española. Tenemos en nuestras manos el más completo y valioso libro de Pediatría, a la altura, desde luego, de los mejores publicados en el mundo en estas últimas décadas. El admirable tesón, indeclinable lucidez, extraordinaria capacidad docente y envidiable espíritu de trabajo de D. Manuel Cruz han sido la clave, indudablemente, del éxito creciente de cada nueva edición del *Tratado de Pediatría*.

Todo empezó años ha, en 1957, cuando el más joven Catedrático de Pediatría de España, en Cádiz, comenzó a distribuir unos “Apuntes de Pediatría” muy artesanalmente recogidos por sus alumnos, como versión escrita de lo tan didácticamente explicado, con gran éxito, en las inolvidables clases de la asignatura de Pediatría durante el periodo de Licenciatura. Este fue el embrión de lo que más tarde se transformaría, año tras año, en un cada vez más completo

Libro y más tarde *Tratado de Pediatría*. En sus primeras ediciones, de un solo autor –D. Manuel–, para llegar en esta 10ª edición a contar con 343 autores colaboradores, representando a lo más granado de la pediatría clínica, docente e investigadora. Todos perfectamente coordinados por un inigualable equipo directivo encabezado por el Prof. Cruz.

El resultado, que vió la luz en este año 2011, no puede ser más espectacular y sorprendente. Dos hermosos tomos de más de 2.500 páginas, muy pulcramente editados por Ergon, divididos en 27 secciones, dan cabida a todo lo que hay que saber de la más actual Pediatría. Y todo ello expuesto, capítulo tras capítulo –auténticas lecciones– con el estilo claro y didáctico propio del Profesor Cruz Hernández de ahora y de siempre, sabiamente transmitido a sus tan variados como numerosos colaboradores.

El éxito del *Tratado de Pediatría* tanto en España como en los países hermanos de habla hispana está asegurado. Los miles de pediatras que utilizan el hermoso idioma castellano como inigualable lengua vehicular a lo largo del ancho mundo, están de enhorabuena. Cuentan ya con la, hasta la fecha, última edición de tan apreciado libro, excelente instrumento de docencia y formación permanente para el pediatra, responsable final del mejor cuidado de la salud del niño, del adolescente y de todo el entorno infanto-juvenil.

Cualquier tema o problema pediátrico que pueda interesar al inquieto lector va a encontrar pronta y clara respuesta en el *Tratado* que se comenta. Un completísimo índice alfabético, al final del libro, nos va a facilitar la búsqueda solicitada desde nuestra mesa de trabajo.

En su primera memoria de cátedra, el joven Prof. Cruz impresionó al tribunal con una cita tomada de Balmes: “*la enseñanza tiene dos objetivos: primero, instrucción de los alumnos; segundo, desarrollo de su talento. Al primero alcanzan todos los profesores que posean medianamente la ciencia; al segundo, los de mérito sobresaliente. Para el primero bastan hombres que conozcan los libros; para el segundo son necesarios los que conozcan las cosas*”.

El Prof. Cruz en su larga carrera docente, en sus clases y en sus escritos, como en este *Tratado de Pediatría*, ha sabido instruir y desarrollar el talento de sus alumnos. Estamos ante un auténtico profesor sobresaliente, privilegiado conocedor de los libros y de las cosas.

Nuestra más sincera enhorabuena y emocionado agradecimiento a tan insigne Maestro de la Pediatría, sin olvidar a sus numerosos y eficaces colaboradores, por esta nueva muestra de su incansable y brillante actividad intelectual: el *Tratado de Pediatría* en su 11ª edición. Una “Biblia Pediátrica” a nuestro alcance. El Prof. Cruz Hernández, mentalmente injubilable, no deja de dar vida a sus años para ejemplo permanente de todos los pediatras.

¡Gracias, Maestro!

## Visita nuestra web

Director: Dr. A. Redondo Romero



[www.sepeap.org](http://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](http://www.sepeap.org) ¡Te espera!**

### Pediatría Integral

#### 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

#### Volumen XV, Número 6

##### "Endocrinología 1"

Editorial

M.I. Hidalgo Vicario

1. Pubertad normal y sus variantes  
M. T. Muñoz Calvo, J. Pozo Román
2. Pubertad precoz y retraso puberal  
J. Pozo Román, M. T. Muñoz Calvo
3. Talla baja  
J. Pozo Román
4. Obesidad en la infancia y en la adolescencia  
M. T. Muñoz Calvo, M.I. Hidalgo Vicario
5. Síndrome metabólico en la infancia y en la adolescencia  
M. T. Muñoz Calvo, M. Güemes Hidalgo  
Regreso a las Bases  
Valoración auxológica del crecimiento I  
J. Pozo Román  
Brújula para Educadores  
La motivación  
J.A. Marina  
El Rincón del Residente  
Imagen en pediatría clínica. Haz tu diagnóstico  
A. Zaruza Santoveña, B. Fernández Caamaño, Y. Mozo del Castillo  
A hombros de Gigantes. + [Pediatrí@](mailto:Pediatrí@)  
D. Gómez Andrés

#### Temas de los próximos números

##### Volumen XV, Número 8

##### "Neurología 1"

1. Valoración del desarrollo psicomotor normal  
D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño, B. Calleja-Pérez
2. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia  
A. Fernández-Jaén, D. Martín Fernández-Mayoralas, B. Calleja Pérez, N. Muñoz-Jareño
3. Exploración neurológica para pediatras de AP  
J. Costa Sarri
4. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad  
P.J. Rodríguez Hernández, D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén
5. La parálisis cerebral. Actualización del concepto, diagnóstico y tratamiento  
I. Lorente Hurtado

**Volumen XV, Número 9****“Neurología 2”**

1. Trastornos del tamaño y forma del cráneo.  
Plagiocefalia  
J. Hinojosa
2. Convulsión febril  
M.L. Padilla Esteban, C. García Rebollar,  
A. de la Fuente García
3. Epilepsia en la infancia y en la adolescencia  
P. Tirado Requero, A. Martínez Bermejo
4. Trastornos paroxísticos no epilépticos  
J.L. Herranz Fernández
5. Cefalea en el niño  
R. Cancho Candela

**Volumen XV, Número 10****“Vacunas”**

1. Características generales. Vacunas: bases inmunológicas, inmunidad colectiva y de grupo.

Composición, conservación/manipulación, seguridad, contraindicaciones, vías, intervalos

- E.J. Álvarez García
2. Calendario vacunal. Mal vacunado. Vacunas combinadas  
J.C. Silva Rico
  3. Vacunas frente al neumococo. Situación actual  
J. Ruiz Contreras, Á. Hernández Merino
  4. Vacunación frente al papiloma y adolescencia  
J.M. Bayas Rodríguez
  5. Gripe estacional y pandémica  
J. Arístegui Fernández
  6. Vacunación en inmigrantes, viajeros, adoptados  
M.J. Cilleruelo Ortega, M. García Hortelano, R. Piñeiro Pérez
  7. Vacunas en enfermedades crónicas. Inmunodeprimidos, trasplantes  
D. Moreno Pérez
  8. Vacunas en situaciones especiales: prematuros, embarazo, personal sanitario, guarderías, pinchazo accidental con jeringa, abuso sexual, mordedura antirrábica...  
J. García Sicilia

**Fe de erratas**

1. En la tabla II del artículo *Lactancia artificial* (Pediatr Integral 2011; XV(4): 331-343) aparecieron publicados los siguientes datos:
  - Nutriben natal:  
LC PUFA: no. Otros componentes: L-arginina, taurina
  - Nutriben continuación:  
LC PUFA: no. Otros componentes: taurina
 Debiendo aparecer:
  - Nutriben natal:  
LC PUFA: sí. Otros componentes: nucleótidos, GOS, taurina, carnitina colina, inositol, selenio
  - Nutriben continuación:  
LC PUFA: no. Otros componentes: nucleótidos, GOS, colina, carnitina, selenio, taurina
2. En la pregunta 38 del Cuestionario de Acreditación, relacionada con el artículo *Síndrome metabólico en la infancia y en la adolescencia* (Pediatr Integral 2011; XV(6): 580-589), aparece como respuesta correcta la e, cuando en realidad la respuesta correcta es la d. Se procede a la anulación de la pregunta.



# XIX CONGRESO



Las Palmas de Gran Canaria  
17 al 19 de Mayo de 2012



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
GASTROENTEROLOGÍA,  
HEPATOLOGÍA Y  
NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA



## Secretaría Científica

Honorio M. Armas Ramos  
armashonorio9@gmail.com



## Secretaría Técnica

ERGON TIME  
C/ Arboleda, 1  
28221 Majadahonda (Madrid)  
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31  
ergontime@ergon.es



## XXVII Congreso de la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

CÓRDOBA, 10 al 12 de Mayo de 2012



REUNIÓN CONJUNTA SECIP-ANECIPN

### *Secretaría Científica*

Junta Directiva de la Sociedad Española de  
Cuidados Intensivos Pediátricos

### *Secretaría Técnica*

ERGON TIME  
C/ Arboleda, 1  
28221 Majadahonda (Madrid)  
Tel.: 91 636 29 30  
Fax: 91 636 29 31  
ergontime@ergon.es



# 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](http://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.

## Seguimiento del niño con diabetes tipo 1

1. Adolescente de 15 años con obesidad leve sin historia de diabetes que aporta perfiles de glucemia obtenidos en domicilio con glucómetro capilar durante una semana con las siguientes cifras de glucemia en ayunas: 96 mg/dl, 105 mg/dl, 110 mg/dl, 100 mg/dl, 117 mg/dl, 95 mg/dl, 125 mg/dl. ¿Qué piensa de las cifras aportadas?
  - a. Son normales.
  - b. El niño tiene diabetes y hay que remitirlo a la consulta de Endocrinología Infantil del hospital.
  - c. Alteración de la glucemia en ayunas.
  - d. Alteración de la tolerancia a la glucemia en ayunas.
  - e. La c y la d son verdaderas.
2. Respecto al tratamiento insulínico, ¿cuál de las siguientes insulinas le parece más apropiada para utilizar en las ingestas de un niño de 3 años, regular comedor, a quien sus papás le administran la insulina una vez conocen la ingesta realizada?
  - a. Insulina regular (Actrapid).
  - b. Insulina intermedia (NPH).
  - c. Insulina lispro (Humalog).
  - d. Insulina glulisina (Apidra).
  - e. Insulina aspártico (Novorapid).
3. Niño de 10 años con diabetes tipo 1, ¿cuántas raciones de hidratos de carbono necesitaría ingerir al día?
  - a. Las que él quiera.
  - b. 10.
  - c. 20.
  - d. 15.
  - e. 30.
4. Niño de 5 años con diabetes tipo 1 y síndrome gripal que presenta en los últimos días glucemias más altas de lo habitual y, además, presenta menor apetito. ¿Qué recomendaciones NO daría a los padres?
  - a. Que incrementen el número de controles de glucemia capilar diarios.
  - b. Que, en caso de glucemia alta, realicen tira de orina con frecuencia.
  - c. Que si no come no le administren insulina para evitar hipoglucemia.
  - d. Que, en caso de presentar cuerpos cetónicos en orina, si la glucemia es alta incrementen la dosis de insulina basal y la de las comidas.
  - e. Que intenten que tome la misma cantidad de hidratos de carbono en forma de alimentos de fácil digestión.
5. Niño de 12 años con diabetes tipo 1 que acude al Centro de Salud porque en los últimos días presenta unos perfiles de glucosa con cifras siempre por encima de 300 mg/dl y vómitos. ¿Cuál le parece lo más correcto?
  - a. Iniciar tolerancia con 200 cc de zumo y, si lo tolera, mandarle a domicilio con su pauta habitual.
  - b. Iniciar tolerancia con 200 cc de Coca Cola light y, si la tolera, mandarle a domicilio con su pauta habitual.
  - c. Valorar la presencia de cetonuria (o cetonemia) y, en caso de no estar presente, comprobar tolerancia con 200 cc de zumo y, si lo tolera, mandarle a domicilio indicándole que continuara con su pauta habitual y en ayunas.
  - d. Valorar la presencia de cetonuria (o cetonemia) y, en caso de no estar presente, comprobar tolerancia con 200 cc de Coca Cola light y, si la tolera, mandarle a domicilio con su pauta habitual, ajustando la insulina rápida a la cantidad de hidratos de carbono ingerida.
  - e. Valorar la presencia de cetonuria (o cetonemia) y, en caso de no estar presente, comprobar tolerancia con 200 cc de Coca Cola light y, si la tolera, mandarle a domicilio incrementándole la cantidad de insulina basal y ajustando la insulina rápida a la ingesta.
6. Acerca del caso clínico descrito, si en lugar de hiperglucemia la paciente tuviera hipoglucemia, ¿cuál habría sido su actitud?
  - a. La misma. Tiene cetosis y hay que descartar CAD.
  - b. Comprobar tolerancia oral porque la cetonuria refleja hipoglucemia tisular secundaria a la falta de aportes y, si se tolera, mandar a domicilio insistiendo en la ingesta de hidratos de carbono.
  - c. Al no existir hiperglucemia, la paciente no tiene CAD y, por tanto, no hay que tomar ninguna medida especial.
  - d. Todas son verdaderas.
  - e. Todas son falsas.
7. ¿Y si la glucemia hubiera sido normal?
  - a. Tiene cetosis, y no podemos asegurar que el paciente no esté en CAD.
  - b. Comprobar tolerancia oral porque la cetonuria refleja hipoglucemia tisular secundaria a la falta de aportes y, si se tolera, mandar a domicilio insistiendo en la ingesta de hidratos de carbono.
  - c. Al no existir hiperglucemia, la paciente no tiene CAD y, por tanto, no hay que tomar ninguna medida especial.
  - d. Todas son verdaderas.
  - e. Todas son falsas.
8. Si al llegar al hospital se hubiera descartado cetoacidosis, ¿cuál de las



siguientes aseveraciones le parece la más adecuada?

- Ingreso en el hospital.
- Comprobar tolerancia en el hospital y, en caso de tolerar, mandar a domicilio con su pauta habitual.
- Comprobar tolerancia en el hospital y, en caso de tolerar adecuadamente, remitir a domicilio con incremento de la dosis basal de insulina y la insulina prandial ajustando ésta a las raciones ingeridas.
- Comprobar tolerancia oral en el hospital y, en caso de no tolerar, ingresar en el hospital para administración IV de insulina.
- c y d son correctas.

### Hipotiroidismo congénito y neonatal

9. ¿Cuál es el objetivo principal de los Programas de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito?

- Prevenir el daño cerebral.
- Clasificar nuevos casos diagnosticados.
- Prevenir al lactante obeso.
- Evitar la talla baja.
- El hipotiroidismo congénito no es una enfermedad que se pueda diagnosticar en los Programas de Detección Precoz.

10. Una madre en tratamiento con tiroxina previamente a su embarazo, durante la gestación:

- Debe suspender el tratamiento.
- Debe disminuir la dosis de tiroxina.
- Debe suspender el tratamiento y no reanudarlo hasta esclarecer cuál es la causa de su hipotiroidismo.
- Debe continuar su tratamiento, optimizando la dosis mediante controles frecuentes de hormonas tiroideas.
- No es relevante este tratamiento durante la gestación.

11. Durante el embarazo:

- Se debe asegurar la ingesta adecuada de yodo.
- Se deben evitar las sustancias que proporcionen un exceso de yodo.
- El yodo no es un oligoelemento importante durante la gestación.

- Se debe monitorizar el nivel de yodo en todas las embarazadas.
- a y b son ciertas.

12. El tratamiento del hipotiroidismo congénito se realiza con:

- Propiltiouracilo.
- Levotiroxina sódica oral.
- Inicialmente triyodotironina.
- Triyodotironina parenteral.
- Triyodotironina y tiroxina asociadas en proporción 10:90.

13. El tratamiento del hipotiroidismo congénito en España:

- Se debe iniciar el mismo día que se realiza el diagnóstico mediante las pruebas de detección precoz, preferiblemente antes de los 15 días de edad.
- Se diagnostica cuando el paciente presente síntomas sugerentes.
- El tratamiento se pospone hasta que se clarifique la etiología exacta del diagnóstico.
- Una vez iniciado se interrumpe periódicamente para comprobar la respuesta.
- Se suspende si el niño recibe otras medicaciones concomitantes.

### Caso clínico

14. En este caso, con datos de hipotiroidismo congénito pero asociado de forma evidente a otra patología:

- Se debe esclarecer absolutamente el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento con tiroxina.
- Como en todos los casos de hipotiroidismo congénito, es un tratamiento prioritario que no se debe posponer.
- La gammagrafía tiroidea y el nivel de tiroglobulina no son útiles para establecer el diagnóstico y se debe realizar inmediatamente estudio genético molecular.
- Como es una paciente con múltiple patología se deben hacer controles periódicos de hormonas tiroideas por si normalizan espontáneamente.
- a y d son ciertas.

15. El tratamiento del hipotiroidismo congénito de esta paciente:

- Debe asegurar el aporte adecuado y eficaz de tiroxina ya sea parenteral u oral.

- Debe posponerse hasta que pueda deglutir normalmente.
- Debe asociarse en la misma toma a hidróxido de aluminio y sucralfato por si tiene reflujo gastroesofágico.
- Se suspenderá si recibe otras medicaciones concomitantes.
- Su suspende el día que se vaya a operar o a ser anestesiada por cualquier causa.

16. El estudio genético molecular en esta paciente:

- No está indicado.
- Es imprescindible, sin él no se puede diagnosticar.
- Es conveniente pues confirma el diagnóstico clínico y permitirá hacer consejo genético.
- Sera necesario para calcular la dosis necesaria de levotiroxina.
- Ninguna es cierta.

### Raquitismo carencial y otras formas de raquitismo

17. De las diferentes formas metabólicas de la vitamina D, señale cuál es el mejor marcador para conocer el umbral de suficiencia de la vitamina D en el organismo:

- Colecalciferol.
- Ergocalciferol.
- Calcidiol.
- Calcitriol.
- Todos son buenos marcadores metabólicos.

18. ¿En cuál de las siguientes formas de raquitismo son normales los valores de parathormona?

- Raquitismo por déficit exógeno de vitamina D.
- Raquitismo por déficit endógeno de vitamina D.
- Raquitismo hereditario tipo I por defecto de la 1- $\alpha$ -hidroxilación.
- Raquitismo por fármacos anti-convulsivantes.
- Raquitismo hipofosfatémico familiar.

19. ¿Qué valores plasmáticos son suficientemente sensibles para detectar el déficit leve de vitamina D?

- Calcio.
- Calcitriol.
- Calcio y fósforo.
- Parathormona y calcidiol.
- Calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas.

20. De las situaciones que se describen, indique en cuál no existen factores de riesgo de déficit de vitamina D:

- Recién nacido pretérmino de 34 semanas de gestación.
  - Niño de 5 meses con lactancia materna exclusiva.
  - Niño de 10 meses que toma 1 litro de leche de fórmula enriquecida en vitamina D.
  - Niño de 3 años con fibrosis quística de páncreas.
  - Adolescente que sigue una dieta vegetariana con alto contenido en fitatos.
21. En un lactante con raquitismo y alopecia congénita total el diagnóstico más probable es:
- Raquitismo hereditario tipo I.
  - Raquitismo hereditario tipo II.
  - Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al cromosoma X.
  - Raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico recesivo.
  - Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria.

#### Caso clínico

22. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- Raquitismo por déficit exógeno de vitamina D.
- Raquitismo por déficit endógeno de vitamina D.
- Raquitismo hereditario tipo I por defecto de la 1- $\alpha$ -hidroxilación.
- Raquitismo hipofosfatémico familiar.
- Son necesarios más estudios para poder realizar el diagnóstico.

23. ¿Cómo estarán los niveles plasmáticos de calcidiol y calcitriol?

- Normales.
- Disminuidos.
- Aumentados.
- Calcidiol normal y calcitriol elevado.
- Calcidiol normal y calcitriol disminuido.

24. ¿Cuál es la dosis correcta de colecalciferol para realizar el tratamiento?

- 600.000 unidades como dosis única en forma de choque.
- 2.000 UI/día durante 4 meses.
- 5.000 UI/día durante 2 meses.

d. Cualquiera de las tres pautas anteriores es correcta.

e. Son correctas las pautas b y c.

#### Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

25. Señale lo falso respecto a la forma con pérdida salina:

- Se caracteriza por una elevada natriuresis, deshidratación hiponatémica e hiperpotasémica y shock hipovolémico.
- El grado de severidad de la virilización guarda relación con el grado de gravedad de la pérdida salina.
- Es la forma de presentación más frecuente en las formas clásicas.
- Es menos prevalente que las formas tardías.
- Afecta igual a varones que a mujeres.

26. Usted está en su consulta de Atención Primaria atendiendo a un niño de 13 meses con HSC por déficit de 21-hidroxilasa al que le diagnostica una otitis media aguda. El niño está con fiebre 38°, buen estado general, contento y no presenta vómitos. El tratamiento de base es hidrocortisona (Hidroaltesona® comprimidos): 2 mg/ 8 horas y fluorhidrocortisona (Astonin® comprimidos 0,1 mg): ½ comprimido cada 12h. ¿Que haría?

- Duplicaría la dosis de hidrocortisona y de fluorhidrocortisona sólo mientras tuviera fiebre y realizaría un control clínico estrecho. Si comenzara con decaimiento o vómitos le remitiría a un hospital.
- Duplicaría la dosis de hidrocortisona mientras dure la fiebre y/u otalgia intensa (unos 3-4 días) sin aumentar la dosis de fluorhidrocortisona, y realizaría un control clínico estrecho. Si comenzara con decaimiento o vómitos le remitiría a un hospital.
- Darí una dosis extra de hidrocortisona oral.
- No precisa ningún cambio respecto a su tratamiento de base.
- Darí una dosis extra de fluorhidrocortisona oral.

27. Si, en el caso anterior, el niño acudiera a su Centro de Salud muy de-

caído, con fiebre de 38° y vómitos, ¿qué opción le parece la más correcta?

- Diría a los padres que fueran a Urgencias al Hospital.
- Administraría hidrocortisona, 50 mg vía parenteral, y fluorhidrocortisona.
- Administraría hidrocortisona 100 mg vía parenteral y lo derivaría al Hospital.
- Administraría hidrocortisona 25 mg vía parenteral y lo derivaría al Hospital.
- Administraría una dosis extra de hidrocortisona y fluorhidrocortisona oral.

28. A la consulta le llega una niña de 7 años con pubarquia y aumento subjetivo de la velocidad de crecimiento. A la exploración física, no tiene telarquia, presenta vello púbico y axilar (A2P3S1), y unos genitales externos femeninos normoconfigurados. Ha aumentado la talla del p50 a p75 en los últimos 8 meses. ¿Qué pensaría?

- Está iniciando la pubertad, por lo que es normal el aumento de la velocidad de crecimiento.
- Se trata de una pubertad prematura y la citarí en 6 meses para ver la evolución clínica.
- La edad ósea no aporta información al caso.
- Realizaría una edad ósea y derivaría a consulta de Endocrinología Pediátrica para valoración.
- Realizaría una analítica sanguínea con iones para descartar una forma con pérdida salina.

29. La detección precoz de déficit de 21-OH se basa en la determinación a las 48 horas de vida de:

- 17-hidroxiprogesterona.
- 17-hidroxipregnenolona.
- Deoxicortisol.
- Cortisol basal.
- Deoxicorticosterona.

#### Caso clínico

30. Señale la opción falsa:

- Una niña con el grado máximo de virilización tiene fenotipo indistinguible de un varón con criptorquidia bilateral.
- Valores elevados de 17-OHP en la prueba de talón confirman

- siempre el diagnóstico de HSC e iniciaría el tratamiento específico de la enfermedad.
- Los valores de 17-OHP difieren en función de la edad gestacional y el peso al nacimiento.
  - Los neonatos gravemente enfermos tienen niveles elevados de 17-OHP los primeros días de vida.
  - Probablemente presente un cuadro de pérdida salina.
31. ¿Cuál es el tratamiento que con menos probabilidad recibirá este paciente?
- Hidrocortisona.
  - Fluorhidrocortisona.
  - Vaginoplastia.
  - Plastia de clítoris.
  - Suprarrenalectomía.
32. En relación con el programa de detección precoz de HSC por déficit de 21-hidroxilasa, señale lo falso:
- Evita la asignación incorrecta de sexo en las recién nacidas con genitales muy virilizados.
  - Evita el diagnóstico tardío de la enfermedad.
  - No se anticipa a la aparición de la pérdida salina, potencialmente mortal.
  - Diagnostica precozmente las formas virilizantes para evitar su virilización durante la infancia.
  - Todas son ciertas.
- ### Hiperandrogenismo
33. En relación con las siguientes respuestas, señale la correcta:
- El hiperandrogenismo es un trastorno poco prevalente en la mujer.
  - Su principal manifestación es la aparición de una pubertad precoz.
  - Es causa de síndrome de ovario poliquístico en la adolescente.
  - Su diagnóstico es, fundamentalmente, analítico.
  - No es necesario realizar seguimiento a largo plazo de los pacientes.
34. En relación con la pubertad fisiológica, señale la respuesta falsa:
- La pubertad es la consecuencia de una compleja interacción entre factores fisiológicos, genéticos y ambientales.
  - Comienza en las niñas entre los 8 y los 13 años.
  - Comienza en los niños entre los 9 y los 14 años.
  - En España, la edad media de aparición de la menarquia es de  $12,0 \pm 0,4$  años.
  - Se está produciendo una tendencia secular a un retraso en la aparición de la pubertad.
- 35.Cuál de las siguientes respuestas es falsa en relación con la pubarquia prematura:
- Es la aparición de vello púbico antes de los 8 años en niñas y niños.
  - Es secundaria al aumento de la producción de andrógenos.
  - Puede ir acompañada o no de la aparición de vello axilar, acné y aumento del olor corporal.
  - La edad ósea se suele corresponder al crecimiento lineal de los pacientes.
  - Su marcador bioquímico es la elevación de la DHEAS.
- 36.Cuál de las siguientes respuestas es correcta en los tumores suprarrenales productores de andrógenos:
- Son frecuentes en la infancia y excepcionales en adultos.
  - En las niñas se presentan con virilización y clitoromegalia.
  - Deben sospecharse cuando el inicio de los síntomas sea lento y progresivo.
  - El diagnóstico se basa en la determinación de unos niveles elevados de andrógenos.
  - El tratamiento es médico y consiste en la administración de fármacos que bloquean la síntesis suprarrenal.
37. No es una manifestación del SOP:
- Hirsutismo.
  - Acné.
  - Alopecia androgénica.
  - Irregularidades menstruales.
  - Obesidad.
- ### Caso clínico
38. Señale la respuesta falsa en relación con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP):
- La ecografía es requisito indispensable para realizar el diagnóstico de SOP.
  - El marcador analítico más sensible es la testosterona libre.
  - La ecografía suele mostrar ovarios aumentados de tamaño ( $>10$  ml) y/o  $\geq 12$  folículos de 2-9 mm en al menos uno de los ovarios.
  - La analítica debe realizarse en la fase folicular del ciclo o en amenorrea.
  - Es conveniente realizar una glucemia e insulinemia para detectar precozmente trastornos de tolerancia a la glucosa.
39. Ante el cuadro clínico de hiperandrogenismo, señale la respuesta falsa:
- Valores de 17-OHP de 0,7 ng/ml descartan el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.
  - Se debe descartar patología tiroidea.
  - La causa más frecuente de hiperandrogenismo en adolescentes es la hiperprolactinemia.
  - La progresión rápida de los signos de hiperandrogenismo y el inicio brusco fuera del periodo peripuberal obligan a descartar origen tumoral.
  - Algunas niñas con historia de pubarquia prematura desarrollan en la adolescencia o en la edad adulta un síndrome de ovario poliquístico.
40. En relación con el tratamiento en esta paciente con SOP, señale la respuesta verdadera:
- Los anticonceptivos orales son muy útiles para el control del hirsutismo hasta 5 años después de suspendido el tratamiento.
  - Puede tener insulinoresistencia e hiperinsulinemia a pesar del normopeso.
  - Los anticonceptivos mejoran la tolerancia a los hidratos de carbono y la resistencia a la insulina.
  - Los anticonceptivos empeoran el perfil lipídico disminuyendo la fracción HDL.
  - Sólo es necesario recomendar estilos de vida saludables que incluyan el mantenimiento de una dieta equilibrada y la realización regular de ejercicio físico en las pacientes con sobrepeso u obesidad.

# 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). <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](mailto: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](mailto: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/](http://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](mailto: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.