



# Manual práctico de endocrinología pediátrica

Editores:

**Dra. Eulalia Piedad Garrido Magaña**

**Dr. Héctor Raúl Rivero Escalante**

**Dra. María de la Luz Ruiz Reyes**



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permayer.com](http://www.permayer.com)

# Manual Práctico de Endocrinología Pediátrica SMEP

Editores:

Dra. Eulalia Piedad Garrido Magaña

Dr. Héctor Raúl Rivero Escalante

Dra. María de la Luz Ruiz Reyes



**SANDOZ** A Novartis  
Division



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permayer.com](http://www.permayer.com)

Agradecemos a la Confederación Nacional de Pediatría de México y a la Asociación Mexicana de Pediatría por su difusión del presente libro *Manual Práctico de Endocrinología Pediátrica SMEP*.



**ASOCIACION MEXICANA DE PEDIATRIA**



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**PERMANYER**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

© 2023 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)

© 2023 Permanyer México

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
[mexico@permanyer.com](mailto:mexico@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-19418-91-3

Ref.: 7825AX231

#### Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

# Autores

**Karina Aguilar Cuarto**

Unidad de Bienestar Infantil  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Blanca Estela Aguilar Herrera**

Práctica Privada  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Liuba Marina Aguirre Salas**

Hospital Civil de Guadalajara  
Nuevo Hospital de Guadalajara  
“Dr. Juan I. Menchaca”  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Guadalajara, Jalisco

**Nelly F. Altamirano Bustamante**

Servicio de Endocrinología  
Instituto Nacional de Pediatría  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Myriam M. Altamirano Bustamante**

Unidad de Investigación en  
Enfermedades Metabólicas  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ciudad de México

**Abril Adriana Arellano Llamas**

Servicio Endocrinología Pediátrica  
Hospital General “Dr. Gaudencio  
González Garza”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de Mexico

**Paola Esperanza Arroyo Becerril**

Servicio de Endocrinología Pediátrica  
Centro Médico Nacional de Occidente  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Guadalajara, Jalisco

**Consuelo Barrón Uribe**

Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Raúl Calzada León**

Servicio de Endocrinología  
Instituto Nacional de Pediatría  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Alan Cárdenas Conejo**

Departamento Clínico de Genética Médica  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ciudad de México

**Ninel Coyote Estrada**

Práctica Privada  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Elisa Lizbeth Dávila Sotelo**

Servicio de pediatría  
Hospital Regional Monterrey  
Instituto de Seguridad y Servicios  
Sociales de los Trabajadores del Estado  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Monterrey, Nuevo León

**Irene Díaz Rodríguez**

Servicio Endocrinología Pediátrica  
Hospital General “Dr. Gaudencio  
González Garza”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de Mexico

**María del Carmen García Cruz**

Servicio de Rehabilitación  
Instituto Nacional de Pediatría  
Ciudad de México

**Leticia Margarita García Morales**

Servicio de Endocrinología Pediátrica  
Departamento de Endocrinología  
Hospital Infantil de México  
“Federico Gómez”  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Guadalupe Nayely Garibay Nieto**

Unidad de Bienestar Infantil  
Hospital General de México  
“Dr. Eduardo Liceaga”  
Universidad Nacional Autónoma  
de México  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Eulalia Piedad Garrido Magaña**

Práctica privada  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Aidy González Núñez**

Práctica privada  
Hospital Médica Sur  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Robert Luis Hamilton**

Servicio de Endocrinología  
Hospital Infantil de Tamaulipas  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad Victoria, Tamaulipas

**Ana Carolina Hill de Titto**

Departamento de Educación de Pre y  
Posgrado  
Hospital Infantil de México  
“Federico Gómez”  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Hebert Huerta Martínez**

Servicio de Endocrinología Pediátrica  
Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Lorena Lizárraga Paulin**

Servicio de Endocrinología Pediátrica  
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Ana Laura López Beltrán**

Servicio de Endocrinología Pediátrica  
Centro Médico Nacional de Occidente  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Guadalajara, Jalisco

**Luis Arturo López Rivera**

Hospital General Naval de Alta Especialidad  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Mónica Margarita Madrigal****González**

Servicio de Endocrinología Pediátrica  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría  
“Dr. Silvestre Frenk Freund”  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Martha Cristina Maldonado Ramírez**

Servicio de Endocrinología Pediátrica  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital General Regional 2:  
“El Marqués”  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Santiago de Querétaro, Querétaro

**María del Rocío Martínez Alvarado**

Departamento de Endocrinología  
Instituto Nacional de Cardiología  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Patricia Guadalupe Medina Bravo**

Departamento de Endocrinología  
Hospital Infantil de México  
“Federico Gómez”  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**América Liliana Miranda Lora**

Unidad de Investigación Epidemiológica  
en Endocrinología y Nutrición  
Hospital Infantil de México  
“Federico Gómez”  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Darío Jorge Mario Molina Díaz**

Departamento de Endocrinología  
Hospital Infantil de México  
“Federico Gómez”  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Hortencia Montesinos Correa**

Servicio de Endocrinología  
Instituto Nacional de Pediatría  
Ciudad de México

**Marco Antonio Morales-Pérez**

Servicio de Pediatría  
Hospital General Regional No. 17  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Cancún, Quintana Roo

**Elisa Nishimura Meguro**

Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**José Antonio Orozco Morales**

Departamento de Educación de Pre y  
Posgrado  
Hospital Infantil de México  
"Federico Gómez"  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Miriam M. Padrón Martínez**

Clínica de Obesidad  
Instituto Nacional de Pediatría  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Catalina Peralta Cortázar**

Hospital de Ginecopediatría  
Centro Médico Nacional del Bajío  
Unidad Médica de Alta Especialidad 48  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
León, Guanajuato

**María Juana Piña Ramírez**

Servicio de Salud Mental  
Instituto Nacional de Pediatría  
Ciudad de México

**Silvia Quintana Vargas**

Hospital Regional de Alta Especialidad  
del Bajío  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Guanajuato, Guanajuato

**Aleida de Jesús Rivera Hernández**

Departamento de Endocrinología  
Pediátrica  
Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk  
Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Héctor Raúl Rivero Escalante**

Centro de Endocrinología y Nutrición  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Cancún, Quintana Roo

**Ada Alicia Rojas Zacarías**

Servicio Endocrinología Pediátrica  
Hospital General "Dr. Gaudencio  
González Garza"  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Deyanira Ruiz Ochoa**

Marina Armada de México  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**María de la Luz Ruiz Reyes**

Servicio de Endocrinología  
Instituto Nacional de Pediatría  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Manuel Sevilla Domingo**

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Mérida, Yucatán

**Mayra Torres Castañeda**

Servicio de Endocrinología Pediátrica  
Hospital General “Dr. Gaudencio  
González Garza”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Margarita Torres Tamayo**

Práctica privada  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**Alejandro Valderrama Hernández**

Servicio de Endocrinología  
Instituto Nacional de Pediatría  
Ciudad de México

**Eréndira Villanueva Ortega**

Unidad de Bienestar Infantil  
Hospital General de México  
“Dr. Eduardo Liceaga”  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

**José Hugo Yépez Álvarez**

Hospital Infantil de Tamaulipas  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad Victoria, Tamaulipas

**Jessie N. Zurita Cruz**

Unidad Periférica  
Hospital Infantil de México  
“Federico Gómez”  
Unidad de Investigación Clínica  
Universidad Nacional Autónoma de  
México  
Sociedad Mexicana de Endocrinología  
Pediátrica A.C.  
Ciudad de México

# Abreviaturas

<b>ACTH</b>	hormona adrenocorticotropina
<b>AD</b>	autosómico dominante
<b>ADH</b>	hormona antidiurética
<b>AF</b>	antecedente familiar
<b>aGnRH</b>	análogo de la hormona liberadora de gonadotropina
<b>AHF</b>	antecedentes heredo familiares
<b>AINE</b>	antiinflamatorios no esteroideos
<b>ALAD</b>	Asociación Latinoamericana de Diabetes
<b>ALS</b>	subunidad ácido-lábil
<b>AN</b>	acantosis <i>nigricans</i>
<b>Apo</b>	apolipoproteína
<b>AR</b>	autosómico recesiva
<b>AVP</b>	arginina vasopresina
<b>B-T</b>	brazada – talla
<b>BAAF</b>	biopsia por aspiración con aguja fina
<b>BOHB</b>	$\beta$ -hidroxibutirato
<b>BUN</b>	nitrógeno ureico sérico
<b>C-HDL</b>	colesterol de lipoproteínas de alta densidad
<b>C-LDL</b>	colesterol de lipoproteínas de baja densidad
<b>C-VLDL</b>	colesterol de lipoproteína de muy baja densidad
<b>CAD</b>	cetoacidosis diabética
<b>CaSR</b>	receptor sensor de calcio
<b>CDC</b>	Centros de Control y Prevención de Enfermedades
<b>CHARGE</b>	coloboma (C), malformaciones cardiacas (H), atresia de coanas (A), retraso psicomotor y/o en el crecimiento (R), hipoplasia de genitales (G), malformaciones auriculares y/o sordera (E)
<b>CMT</b>	cáncer medular de tiroides
<b>CRH</b>	hormona liberadora de corticotropina
<b>CT</b>	colesterol total
<b>CTOG</b>	curva de tolerancia oral a la glucosa
<b>11-DOC</b>	11-desoxicortisol
<b>DCCT</b>	<i>Diabetes Control Complications Trial</i>
<b>DE</b>	desviación estándar
<b>DEB</b>	diepoxibutano

<b>DHA</b>	ácido docosaheptaenoico
<b>DHEA</b>	dehidroepiandrosterona
<b>DHEAS</b>	dehidroepiandrosterona sulfato
<b>DI</b>	diabetes insípida
<b>DIC</b>	diabetes insípida central
<b>DIN</b>	diabetes insípida nefrogénica
<b>DLP</b>	dislipemia
<b>DM</b>	diabetes <i>mellitus</i>
<b>DM1</b>	diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
<b>DM2</b>	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
<b>DMPT</b>	diabetes <i>mellitus</i> postrasplante
<b>DS</b>	desviación estándar
<b>DSD</b>	desarrollo sexual diferente
<b>DUP</b>	disomía uniparental
<b>DVEU</b>	días de vida extrauterina
<b>E2</b>	estradiol
<b>EAC</b>	enfermedad arterial coronaria
<b>EC</b>	edad cronológica
<b>EG</b>	enfermedad de graves
<b>ELISA</b>	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
<b>ENSANUT</b>	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
<b>EO</b>	edad ósea
<b>EPA</b>	ácido eicosapentaenoico
<b>ES</b>	estrógeno
<b>FA-BRCA</b>	anemia de Fanconi-Gen del cáncer de mama
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos
<b>FFA</b>	ácido graso libre
<b>FQ</b>	fibrosis quística
<b>FRCV</b>	factor de riesgo cardiovascular
<b>FSH</b>	hormona foliculoestimulante
<b>FT3</b>	triyodotironina libre
<b>FT4</b>	tiroxina libre
<b>GCH</b>	gramos de hidratos de carbono consumidos
<b>GH</b>	hormona del crecimiento
<b>GHRH</b>	factor liberador de hormona de crecimiento
<b>GIM</b>	grosor de la íntima media
<b>GnRH</b>	hormona liberadora de gonadotropina
<b>HAS</b>	hipertensión arterial
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glucosilada A1c
<b>HC</b>	hipotiroidismo congénito
<b>HC</b>	hormona del crecimiento
<b>hCG</b>	gonadotropina coriónica humana
<b>HDL</b>	lipoproteína de alta densidad
<b>HF</b>	hipercolesterolemia familiar
<b>HFHe</b>	hipercolesterolemia familiar heterocigota

<b>HHO</b>	hipotálamo-hipófisis-ovario
<b>HLA</b>	antígeno leucocitario de histocompatibilidad
<b>HSC</b>	hiperplasia suprarrenal congénita
<b>HSC21OH</b>	hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa
<b>I<sup>131</sup></b>	Iodo 131
<b>IAA</b>	insuficiencia adrenal aguda
<b>IAP</b>	insuficiencia adrenal primaria
<b>IAPP</b>	polipéptido amiloide de los islotes
<b>IC</b>	intervalo de confianza
<b>IDF</b>	Federación Internacional de Diabetes
<b>IGF</b>	factor de crecimiento tipo insulina
<b>IGF-1</b>	factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1
<b>IGFBP</b>	proteína transportadora de factor de crecimiento tipo insulina
<b>IgG1</b>	inmunoglobulina G tipo 1
<b>IM</b>	intramuscular
<b>IMC</b>	índice de masa corporal
<b>IMSS</b>	Instituto Mexicano Del Seguro Social
<b>IR</b>	resistencia a la insulina
<b>IRCT</b>	insuficiencia renal crónica
<b>IV</b>	intravenoso
<b>KISS</b>	kisspeptina
<b>LDL</b>	lipoproteína de baja densidad
<b>LDLr</b>	receptor de lipoproteína de baja densidad
<b>LH</b>	hormona luteinizante
<b>LHRH</b>	hormona liberadora de hormona luteinizante
<b>Lp(a)</b>	lipoproteína (a)
<b>MAP</b>	proteínas activadas por mitógenos
<b>MCG</b>	monitoreo continuo de glucosa
<b>MODY</b>	diabetes del adulto en la etapa juvenil
<b>NGSP</b>	Programa de Estandarización Nacional de Hemoglobina Glucosilada
<b>NODAT</b>	nueva diabetes postrasplante
<b>NPH</b>	insulina protamina neutra de Hagedorn
<b>17-OH</b>	hidroxiprogesterona
<b>OB</b>	obesidad
<b>OG</b>	oftalmopatía de Graves
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	razón de riesgo
<b>PAD</b>	presión arterial diastólica
<b>PAPA-A2</b>	papalisina tipo A 2
<b>PAS</b>	presión arterial sistólica
<b>Pb</b>	probable
<b>Pc</b>	percentila
<b>PC</b>	perímetro cefálico
<b>PFT</b>	pruebas de función tiroidea

<b>PL</b>	perfil de lípidos
<b>PP</b>	pubertad precoz
<b>PPC</b>	pubertad precoz central
<b>PPDM</b>	diabetes <i>mellitus</i> pospancreatitis
<b>PPP</b>	pubertad precoz periférica
<b>PR</b>	pubertad retrasada
<b>PTH</b>	hormona paratiroidea
<b>QM</b>	quilomicrón
<b>RCC</b>	retraso constitucional del crecimiento
<b>RCCD</b>	retraso constitucional del crecimiento y desarrollo
<b>RI</b>	resistencia a la insulina
<b>RIA</b>	radioinmunoanálisis
<b>RN</b>	recién nacido
<b>RNV</b>	recién nacido vivo
<b>SC</b>	subcutánea
<b>SCPS</b>	síndrome cerebral perdedor de sal
<b>SEARCH</b>	estudio de detección de diabetes en los jóvenes
<b>SG</b>	solución glucosada
<b>SI</b>	segmento inferior
<b>SIHAD</b>	síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética
<b>SM</b>	síndrome metabólico
<b>SNC</b>	sistema nervioso central
<b>SNG</b>	sonda nasogástrica
<b>SS</b>	segmento superior
<b>SS</b>	somatostatina
<b>STAT</b>	proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción
<b>SULT2</b>	sulfotransferasa
<b>T3</b>	triyodotironina
<b>T4</b>	tiroxina
<b>T4L</b>	tiroxina libre
<b>TBF</b>	talla baja familiar
<b>TBG</b>	globulina transportadora de hormonas tiroideas
<b>Tc<sup>99m</sup></b>	tecnecio 99m
<b>Tg</b>	tiroglobulina
<b>TG</b>	triglicérido
<b>TI-RADS</b>	sistema de información y datos de imagen tiroidea
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	factor de necrosis tumoral alfa
<b>TPO</b>	peroxidasa tiroidea
<b>TRH</b>	hormona liberadora de hormona estimulante de tiroides
<b>TSH</b>	hormona estimulante de la tiroidea
<b>TSHR</b>	receptor de tirotropina
<b>TSHRb</b>	receptor de tirotropina bloqueante
<b>TSI</b>	inmunoglobulina estimulante de la tiroides
<b>USG</b>	ultrasonido
<b>VC</b>	velocidad de crecimiento

# Índice

<b>Prólogo</b> .....	<b>XV</b>
<b>Capítulo 1</b>	
<b>Crecimiento y variantes normales</b> .....	<b>1</b>
<i>Robert Luis Hamilton, José Hugo Yépez Álvarez y Raúl Calzada León</i>	
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Crecimiento normal y sus alteraciones.</b>	
<b>Abordaje de talla baja y alta</b> .....	<b>15</b>
<i>Ninel Coyote Estrada y América Liliana Miranda Lora</i>	
<b>Capítulo 3</b>	
<b>Síndromes genéticos asociados a talla baja</b> .....	<b>29</b>
<i>Alan Cárdenas Conejo, Jessie N. Zurita Cruz, Lorena Lizárraga Paulín y Mayra Torres Castañeda</i>	
<b>Capítulo 4</b>	
<b>Pubertad normal</b> .....	<b>37</b>
<i>Eulalia Piedad Garrido Magaña y Martha Cristina Maldonado Ramírez</i>	
<b>Capítulo 5</b>	
<b>Pubertad precoz</b> .....	<b>49</b>
<i>Héctor Raúl Rivero Escalante y Leticia Margarita García Morales</i>	
<b>Capítulo 6</b>	
<b>Pubertad retrasada</b> .....	<b>57</b>
<i>Blanca Estela Aguilar Herrera y Marco Antonio Morales Pérez</i>	
<b>Capítulo 7</b>	
<b>Obesidad exógena y secundarias</b> .....	<b>65</b>
<i>Nayely Garibay Nieto y Eréndira Villanueva Ortega</i>	
<b>Capítulo 8</b>	
<b>Síndrome metabólico</b> .....	<b>75</b>
<i>Miriam Mercedes Padrón Martínez y Darío Jorge Mario Molina Díaz</i>	
<b>Capítulo 9</b>	
<b>Diabetes mellitus tipo 1</b> .....	<b>87</b>
<i>Nelly Altamirano Bustamante, Myriam M. Altamirano Bustamante, Silvia Quintana Vargas, Alejandro Valderrama Hernández, Hortencia Montesinos Correa, María Juana Piña Ramírez y María del Carmen García Cruz</i>	
<b>Capítulo 10</b>	
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b> .....	<b>97</b>
<i>Patricia Guadalupe Medina Bravo y José Antonio Orozco Morales</i>	

<b>Capítulo 11</b>	
<b>Otros tipos de diabetes</b> . . . . .	<b>105</b>
<i>Elisa Lizbeth Dávila Sotelo y Ana Carolina Hill de Titto</i>	
<b>Capítulo 12</b>	
<b>Hipotiroidismo congénito</b> . . . . .	<b>113</b>
<i>María de la Luz Ruiz Reyes y Liuba Marina Aguirre Salas</i>	
<b>Capítulo 13</b>	
<b>Hipertiroidismo</b> . . . . .	<b>123</b>
<i>Raúl Calzada León y Aidy González Núñez</i>	
<b>Capítulo 14</b>	
<b>Bocio y nódulo tiroideo</b> . . . . .	<b>135</b>
<i>Karina Aguilar Cuarto y Catalina Peralta Cortázar</i>	
<b>Capítulo 15</b>	
<b>Desarrollo sexual diferente</b> . . . . .	<b>143</b>
<i>Elisa Nishimura Meguro y Hebert Huerta Martínez</i>	
<b>Capítulo 16</b>	
<b>Hiperplasia suprarrenal congénita</b> . . . . .	<b>153</b>
<i>Consuelo Barrón Uribe y Manuel Sevilla Domingo</i>	
<b>Capítulo 17</b>	
<b>Diabetes insípida, secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome cerebral perdedor de sal</b> . . . . .	<b>161</b>
<i>Aleida Rivera-Hernández y Mónica Madrigal-González</i>	
<b>Capítulo 18</b>	
<b>Panhipopituitarismo</b> . . . . .	<b>163</b>
<i>Deyanira Ruiz Ochoa y Luis Arturo López Rivera</i>	
<b>Capítulo 19</b>	
<b>Alteraciones en el metabolismo de los lípidos</b>	
<b>Abordaje de dislipemias</b> . . . . .	<b>175</b>
<i>Margarita Torres Tamayo y María del Rocío Martínez Alvarado</i>	
<b>Capítulo 20</b>	
<b>Cetoacidosis diabética</b> . . . . .	<b>191</b>
<i>Ana Laura López Beltrán y Paola Esperanza Arroyo Becerril</i>	
<b>Capítulo 21</b>	
<b>Insuficiencia suprarrenal aguda</b> . . . . .	<b>201</b>
<i>Ada Alicia Rojas Zacarías, Abril Adriana Arellano Llamas e Irene Díaz Rodríguez</i>	
<b>Capítulo 22</b>	
<b>Hipoglucemia en pediatría</b> . . . . .	<b>209</b>
<i>Abril Adriana Arellano Llamas, Ada Alicia Rojas Zacarías e Irene Díaz Rodríguez</i>	
<b>Capítulo 23</b>	
<b>Hipocalcemia</b> . . . . .	<b>217</b>
<i>Irene Díaz Rodríguez, Abril Adriana Arellano Llamas y Ada Alicia Rojas Zacarías</i>	

# Prólogo

Los procesos biológicos en pediatría se caracterizan, entre otros aspectos, por su ritmo, magnitud y oportunidad. Determinados padecimientos que no son detectados ni tratados en forma oportuna y adecuada pueden dejar consecuencias irreversibles en un paciente en crecimiento y desarrollo en sus aspectos biológico, psicológico y social. Este *Manual práctico de endocrinología pediátrica* pretende ser una guía para identificar en forma temprana posibles alteraciones hormonales, e incluye referencias utilizadas para nuestra población si así procede, propias de normativas nacionales, consensos, guías o recomendaciones aplicables a nuestra población. Para facilitar su uso, siempre que era posible se privilegió agrupar la información en tablas y figuras, y los capítulos incluyen los padecimientos más frecuentes de la especialidad, algunos de ellos verdaderos problemas de salud pública como la diabetes y la obesidad, así como los que son de presentación exclusiva de la etapa pediátrica o que por las características propias de esta etapa de la vida hacen que su abordaje diagnóstico y terapéutico y su seguimiento clínico difieran del esperado en la población adulta. El manual incluye aspectos básicos que facilitarán identificar diferencias como parte de una variabilidad normal del crecimiento y desarrollo, o como el dato clínico que obliga a descartar alguna condición de enfermedad.

Para su integración, la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica reunió los esfuerzos de miembros de su agrupación reconocidos por su amplia trayectoria de asistencia, docencia e investigación, con la experiencia en difusión de conocimientos y claro entendimiento del manejo de los aspectos de salud y el comportamiento de las enfermedades endocrinológicas en la población pediátrica de nuestro país. Esperamos que este manual sea un instrumento útil por su practicidad, actualización y adecuación a las necesidades de nuestra población médica.

**Elisa Nishimura Meguro**  
*Ex presidente de la Sociedad Mexicana  
de Endocrinología Pediátrica*

# Crecimiento y variantes normales

Robert Luis Hamilton, José Hugo Yépez Álvarez y Raúl Calzada León

## INTRODUCCIÓN

Cada niño tiene un potencial genético definido para crecer en condiciones óptimas, pero que se encuentra influenciado por diferentes factores orgánicos, nutricionales, emocionales y sociales. Por ello, el análisis periódico del crecimiento expresado e incluso del pronóstico de estatura final se consideran, junto con el estudio del estado nutricional y el desarrollo psicosocioemocional, como indicadores del estado de salud durante la infancia y la pubertad.

Creecer significa que mediante la síntesis *de novo* se forman nuevos elementos estructurales y funcionales, lo que se traduce en un incremento del número (hiperplasia) y tamaño celular (hipertrofia), así como de tejido intercelular (acreción), aumentando las dimensiones del organismo.

En la actualidad, los estudios del genoma (*Genome-Wide Association Studies*) muestran que el proceso de crecimiento longitudinal de los huesos es gobernado por un complejo de interacciones de señales endocrinas y sus receptores celulares (hormona de crecimiento [HC], factores de crecimiento tipo insulina [IGF] –particularmente IGF-1 e IGF-2–, proteínas transportadoras de IGF [IGFBP] –sobre todo IGFBP-3– y papalisinias, particularmente la tipo 2), factores paracrinos (diversos factores de crecimiento producidos por el hueso), efectores intracelulares (proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción [STAT], proteínas activadas por mitógenos [MAP]), hormonas tiroideas y esteroides sexuales, entre otras, que actúan sobre la placa epifisaria de crecimiento.

## CRECIMIENTO EN EL EMBRIÓN Y FETO

Los factores antropométricos maternos y paternos tienen un impacto limitado sobre el crecimiento fetal, por lo tanto, el crecimiento fetal está determinado más por la nutrición fetal y su salud. Otros aspectos que influyen

al crecimiento del feto serían también el tamaño del útero, la placenta, la circulación feto-placentaria y el aporte de oxígeno y nutrientes.

El IGF-2 expresado en el sincitiotrofoblasto se considera fundamental para el crecimiento fetal en las fases tempranas del desarrollo y disminuye significativamente en el periodo posnatal.

La HC no es un factor determinante en el crecimiento fetal, siendo más importante los IGF-1 e IGF-2. Las hormonas tiroideas son requeridas para acreción de masa fetal y la iniciación de eventos de crecimiento y diferenciación en los tejidos somáticos, que son los que se encargan de formar los tejidos y los órganos.

El periodo embrionario es la etapa de crecimiento más acelerada en la vida de un individuo. El crecimiento longitudinal por semana es de aproximadamente 1.2-1.5 cm hasta la mitad de la gestación, posteriormente disminuye hasta ser de 1.5 cm/semana de las semanas 28 a 32, 1.0 cm/semana de las semanas 33 a 36 y de 0.5 cm/semana de las semanas 37 a la 40. En el tercer trimestre la longitud del producto se duplica.

## **CRECIMIENTO POSNATAL**

La nutrición es un factor importante para el crecimiento lineal en los primeros dos años de vida y puede ser el motivo por el que en estos años vemos cambios de los carriles de crecimiento en las gráficas poblacionales. Posteriormente, para mantener un crecimiento óptimo toman importancia la HC, el IGF-1, la función tiroidea y una nutrición adecuada.

En los primeros 12 meses el crecimiento es de 25 cm en promedio, en los 12-24 meses es de 12 cm y en los 24-36 meses es de unos 8 cm. De los tres a los cinco años se experimenta una desaceleración del crecimiento; los niños deben seguir su carril familiar, que se vuelve más uniforme, incrementando la talla unos 6-8 cm por año.

El desarrollo de los caracteres sexuales secundarios marca el inicio de la pubertad, un periodo de aceleración del crecimiento durante el cual se adquiere entre el 15 y 20% de la talla final, y que representa entre 23 y 25 cm en las niñas y 25 cm en los varones, aproximadamente.

## **EL EJE: FACTOR LIBERADOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO – HORMONA DE CRECIMIENTO – FACTOR DE CRECIMIENTO DE INSULINA TIPO 1 (GHRH-HC-IGF1)**

Para un crecimiento adecuado intervienen varias hormonas: factor liberador de HC (GHRH), HC, IGF-1 y somatostatina (SS). Otras hormonas importantes son las tiroideas y diversos secretagogos de HC, de los cuales el más estudiado es la grelina.

La HC es un aminoácido producido por el somatotropo, sintetizado por un efecto combinado de GHRH y SS, y desencadenado por GNRH.

La grelina es una hormona intestinal que también actúa y activa el eje HC a nivel del hipotálamo y periféricamente también estimula las células de HC directamente, ocasionando un efecto sinérgico a nivel de la hipófisis.

Hay muchos factores involucrados en la secreción de la HC como GHRH, neuropéptidos, factor liberador de tirotrópina, neurotransmisores, hormonas péptidas periféricas como leptina, adiponectina, así como la actividad física, el sueño en la etapa IV, el ayuno y los agonistas de dopamina.

La HC tiene secreción pulsátil que cambia con la edad. Por ejemplo, los pulsos son menos frecuentes en la niñez y de predominio nocturno, en tanto que durante la pubertad se incrementan en frecuencia y amplitud tanto de día como de noche. El efecto de los estrógenos en ambos sexos favorece la liberación de HC. Es un proceso muy complejo mediado por vías estimulatorias e inhibitorias.

La HC tiene dos mecanismos de acción: uno directo, en el que la HC se une a su receptor en la placa de crecimiento y activa varias señales intracelulares, y el otro indirecto, en el cual la HC es transportada por una proteína específica (GHBP) hasta el hígado, donde estimula simultáneamente la secreción de IGF-1 (responsable del crecimiento lineal), de la proteína transportadora IGFBP-3 y de la subunidad ácido-lábil (ALS). El papel de la ALS es estabilizar la unión entre IGF-1 e IGFBP-3, aumentando la vida media de ambas. Sin embargo, se requiere el efecto de la papalisina tipo A 2 (PAPA-A2) para liberar tanto IGF-1 (IGF-1 libre) como IGFBP-3 (IGFBP-3 libre), que entonces pueden interactuar con receptores de membrana específicos para cada una de ellas.

## VIGILANCIA DE LA TALLA

Inicialmente se debe realizar una historia clínica muy completa y posteriormente la somatometría del paciente, que incluye talla, peso, perímetro cefálico, segmentos superior (SS) e inferior (SI), así como brazada y talla sentada.

La longitud desde el nacimiento hasta los dos o tres años se debe determinar con el sujeto acostado (talla en decúbito) y con un infantómetro. El niño se coloca en decúbito supino, una persona mantiene su cabeza fija contra la tabla y otra le estira las piernas y mantiene los pies en ángulo recto, deslizando la superficie vertical móvil hasta que quede firmemente en contacto con los talones.

A partir de los dos o tres años la estatura se debe determinar estando el sujeto de pie (talla de pie) y utilizando un estadiómetro. El sujeto deberá permanecer de pie, teniendo la cabeza, escápulas, glúteos y talones en contacto con la superficie vertical. Hombros relajados y ambos brazos a los costados. La cabeza debe mantener el plano de Frankfurt. Se pide al paciente que haga una inspiración profunda y se estira haciéndose lo más alto posible, mientras se tracciona suavemente la cabeza hacia arriba.

Para la medición del peso, debe procurarse que el niño esté desnudo o vista la menor cantidad posible de ropa, con la vejiga y recto vacíos, parado en el centro de la base de la báscula y manteniéndose inmóvil durante la medición.

Para la medición del perímetro cefálico, se rodea la cabeza con una cinta métrica tomando como puntos de referencia el occipucio y la glabella, manteniendo la cinta tensa para comprimir el cabello sobre el cráneo.

Para medir el SI se toma la distancia del sinfisión (punto medio del borde superior de la sínfisis púbica) al calcáneo medida en decúbito dorsal.

El SS se determina restando la longitud del SI de la talla en decúbito. Sirve para valorar la proporcionalidad.

Al nacer, la relación entre el SS y el SI es de 1.7:1, o el tronco más largo que las piernas. La SS/SI disminuye 0.1 cm cada año hasta los 10 años en las mujeres y hasta los 12 años en los varones, cuando el SS es igual al SI (tronco = piernas). Ya de adultos, el valor de SS/SI es de 0.9-1.1 en las mujeres y de 0.8-0.9 en los varones.

La brazada es la distancia desde la punta del dedo de una mano hasta la punta del dedo más largo de la otra, teniendo ambos brazos totalmente extendidos y a 90° en relación con el tronco. Una vez obtenida esta longitud, se resta de la talla de pie, obteniéndose el valor brazada – talla (B-T). Al nacimiento, el BT es -2.5 a -3.5 cm y disminuye paulatinamente hasta un valor de 0 a los 10 años en las mujeres y a los 12 años en los varones, para ser mayor la longitud de la brazada que la de la talla a partir de estas edades, por lo que en los adultos el valor suele ser de +2-3 cm en las mujeres y +4-5 cm en los varones.

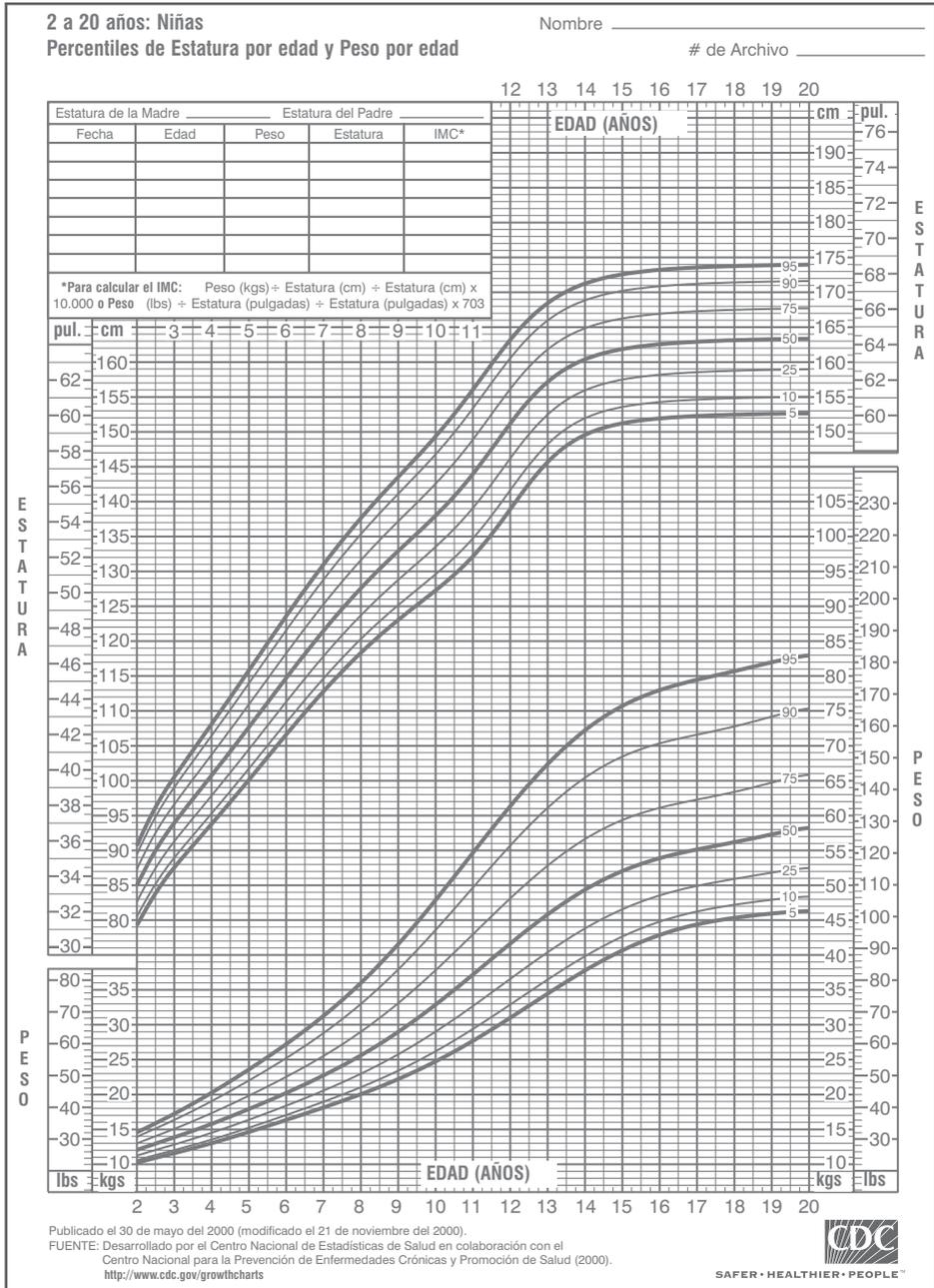
## GRÁFICAS Y PERCENTILES

En todo niño la longitud (o la talla) y el peso deben ser graficados y ubicar en percentiles en cada consulta. El sistema de centiles indica la posición de un individuo en comparación con 100 sujetos sanos en una determinada población, y hacerlo facilita la detección oportuna de algún problema. En México se recomienda que utilicemos las gráficas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta los dos años y después la del *Center Disease Control* (CDC) hasta los 20 años. Hay gráficas para cada sexo e incluso para muchas alteraciones genéticas (Fig. 1 y 2).

## ¿CÓMO SE DETERMINA CUÁL ES LA ESTATURA ADECUADA?

Cuando no existan factores limitantes en el crecimiento, la estatura heredada debe expresarse totalmente. La forma más cercana para determinar si la expresión se encuentra en niveles óptimos es calcular la talla blanco familiar (TBF), obtenida a partir de la talla del padre y la madre:

- TBF para mujeres: a la talla media de los padres se le restan 6.5 cm.
- TBF para varones: a la talla media de los padres se le suman 6.5 cm.



**Figura 1.** Percentiles de estatura y peso por edad para niñas de 2-20 años.

Una vez obtenida la TBF para el género, se toleran variaciones máximas de 4 cm hacia arriba o hacia abajo. Es importante mencionar que antes de los dos años los niños no forzosamente siguen un mismo carril de crecimiento, y pueden mostrar aceleraciones o desaceleraciones para situarse entre los dos o tres años en el carril correspondiente a la TBF.



## Velocidad de crecimiento

Se determina mediante el cálculo de la diferencia entre la estatura actual en relación con la expresada 365 días antes. Para hacer un correcto análisis de la velocidad de crecimiento tenemos que considerar los siguientes aspectos:

- Se debe utilizar la gráfica adecuada para el género biológico.
- El lapso analizado para considerar que el resultado es realmente cierto es de  $365 \pm 5$  días, pero como es difícil que un paciente acuda con esta periodicidad a consulta, se considera adecuado un periodo de cuatro a seis meses.
- Cuando la velocidad de crecimiento se determina en lapsos menores a 365 días, se debe considerar que ésta varía en cada estación del año, siendo mayor en verano y otoño, y menor en invierno y primavera.
- Se considera normal si la velocidad de crecimiento se encuentra por encima del centil 25, sospechoso de que existe una limitación del crecimiento si se encuentra entre los centiles 11 y 24, y claramente anormal si está en o por debajo del centil 10.

## Edad ósea

La valoración de la EO es recomendable tanto en el diagnóstico como en el pronóstico y la predicción de la talla. La valoración de la EO se realiza mediante métodos clásicos, como el método comparativo de Greulich y Pyle, los métodos de «puntuación», como el de Tanner-Whitehouse, y más recientemente con los métodos automáticos, como el BoneXpert. El de la mano y muñeca no dominante es el más utilizado.

7

## Edad dental

Se considera un indicador de maduración biológica y se ha utilizado en la práctica odontológica con la finalidad de determinar la maduración dental para el grupo de edad.

## Maduración puberal

Se basa en la estadificación de la maduración mamaria en las mujeres y de la genital en los varones de acuerdo con los criterios descritos por Tanner y Marshall (v. capítulo «Pubertad normal»).

## VARIANTES NORMALES DEL CRECIMIENTO

### Introducción

La evaluación del crecimiento en los menores de edad siempre será un reto para el profesional de la salud debido al dinamismo con el cual se presenta dicha condición. Sin duda, el fenómeno del crecimiento en pediatría es el resultado del equilibrio biopsicosocial y nutricional en la infancia.

## Definición

La definición de talla baja según la OMS se establece como una talla inferior a 2 desviaciones estándar (DS) a la media de la población.

Sin embargo, también se tiene que considerar la expresión de la talla en función de la TBF, y estar más de 4 cm por debajo de ésta se debe identificar como una alteración del crecimiento.

Existen dos condiciones de crecimiento muy bien identificadas, que conocemos como variantes normales (Fig. 3). En ellas se encuentran involucrados factores genéticos, que marcan un ritmo de crecimiento bien establecido y donde no existen condiciones patológicas asociadas, las cuales son retraso constitucional del crecimiento (RCC) y la talla baja familiar (TBF). Su diagnóstico siempre deberá ser por exclusión de otras enfermedades y será abordado en lo subsecuente.

## RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO

### Introducción

Una de las consultas más frecuentes en pediatría es la evaluación del crecimiento. Para ello se recomienda registrar la estatura en gráficas del CDC, que son las recomendadas en nuestro país. El RCC es una de las variantes normales, donde la estatura puede presentar un patrón de desaceleración desde temprana edad. Incluso se puede presentar un crecimiento ascendente, aunque paralelo a  $-2$  DS, lo que puede llegar a ser preocupante en el paciente y su familia (Fig. 3).

### Epidemiología

En EE.UU., aproximadamente el 24% de los pacientes evaluados por talla baja corresponden a RCC y TBF. En México no contamos con cifras aproximadas de tal condición. Lo cierto es que muchos de estos pacientes no llegan a ser valorados ni si quiera por el pediatra ni por el médico familiar o el médico general.

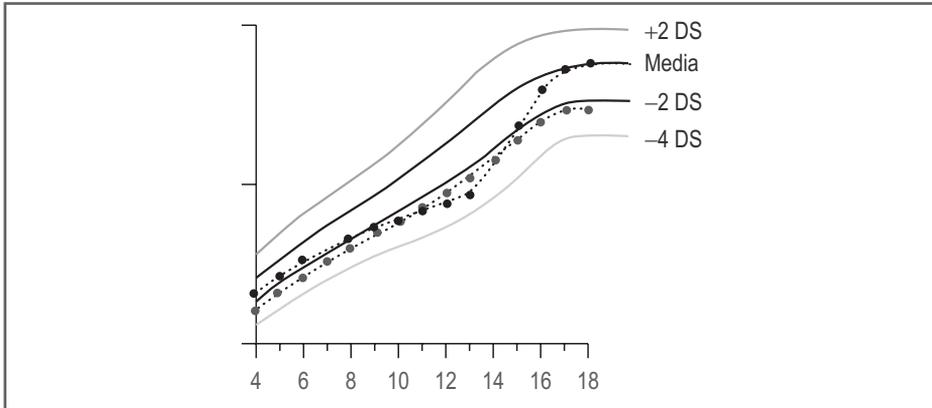
### Genética

Existe evidencia de que este antecedente se encuentra presente al menos en un miembro de la familia hasta en un 60-90% de los casos. No obstante lo anterior, se ha fortalecido la evidencia de alteraciones en diferentes genes.

### Comportamiento clínico

Por lo general, los pacientes muestran una desaceleración del crecimiento entre los dos y cuatro años, acompañada de una velocidad de maduración esquelética más lenta, y a partir de ese momento crecen a velocidad normal y la

diferencia entre la EO y la edad cronológica se mantiene. Cuando la EO difiere en más de dos años con la edad cronológica y la velocidad de crecimiento se encuentra por debajo del centil 25, es necesario descartar la existencia de una enfermedad crónica (Fig. 3).



**Figura 3.** Comportamiento de la TBF versus el RCC.

## Diagnóstico diferencial

Condiciones nutricionales, afectivas y/o emocionales pueden afectar al crecimiento, así como enfermedades subyacentes no detectadas. Sin duda, el patrón familiar de talla baja será la primera condición a descartar.

9

## Seguimiento

Al contar con la posibilidad diagnóstica del RCC es importante evaluar la velocidad de crecimiento en las citas subsecuentes. Ello deberá realizarse al menos cada seis meses, idealmente cada año. No será necesaria una modificación en los hábitos alimentarios siempre y cuando se cumplan con las reglas nutricionales correctas. Tampoco será necesaria la intervención con suplementos nutricionales cuando no se encuentre sustentada dicha necesidad.

La práctica de actividad física no requiere limitación *per se*; sin embargo, deberá llevarse a cabo considerando la afinidad de la persona.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

El paciente será referido en alguna de las siguientes consideraciones:

- Cuando la velocidad de crecimiento se encuentre por debajo del percentil 25 (es decir, menor de 4.5 cm por año en edad escolar).
- Cuando la EO se encuentre retrasada.
- Cuando exista discordancia entre la EO y la madurez sexual.
- Cuando exista desproporción en los segmentos corporales.

## **Tratamiento**

Por tratarse de una de las variantes normales del crecimiento y en la que es de esperar una estatura final adecuada el RCC, no requiere un tratamiento específico.

Siempre será importante complementar con soporte psicológico en el paciente y la familia, ya que de esa manera se consigue una estabilidad en el entorno familiar y, por ende, mantener un cautivo seguimiento.

## **Pronóstico**

Cuando existe precisión en el diagnóstico de esta variante normal del crecimiento, es de esperar una estatura final acorde a las tallas familiares.

## **TALLA BAJA FAMILIAR**

### **Introducción**

La TBF se caracteriza por una estatura final por debajo del percentil 3, pero dentro lo esperado para la TBF, y en ausencia de estados patológicos, con velocidad de crecimiento y EO normales. Por lo tanto, siempre será un diagnóstico por exclusión de condiciones mórbidas.

### **Etiología**

En la actualidad, con los estudios del genoma completo de las familias, un porcentaje muy elevado de los casos de TBF han sido identificados como portadores de variantes o alteraciones genéticas, por lo que se considera que la TBF obedece a una condición patológica, hasta no demostrar lo contrario.

### **Epidemiología**

La prevalencia de talla baja en México según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 fue del 13.6%, de la cual el 2.8% estaba relacionada con bajo peso. Actualmente se estima que existen 13 millones de personas con dicha condición en nuestro país. Soliman, et al. encontraron una relación entre TBF y RCC de hasta un 40% en ambas condiciones.

### **Fisiopatología**

Los pacientes con TBF tienen una longitud normal al nacimiento, mantienen una proporcionalidad corporal normal, la velocidad de crecimiento se sitúa muy cercana al centil 25 y la EO es igual a la edad cronológica, por lo que mantienen un crecimiento paralelo a los centiles poblacionales. Además, iniciarán la pubertad a la edad cronológica esperada y su crecimiento durante la pubertad será normal.

Es primordial realizar exámenes de primera línea normales para descartar afecciones comunes. De encontrar alguna variabilidad en la velocidad de crecimiento (VC) y/o edad ósea (EO), puede ser necesaria la opinión en el segundo o incluso en el tercer nivel de atención. La TBF será un diagnóstico por exclusión.

## **Evaluación**

La historia clínica, así como la exploración física, es determinante para concluir en el diagnóstico de TBF. Los exámenes necesarios para el análisis deben ser los básicos y disponibles en el primer y/o segundo nivel de atención. La evaluación de la EO es primordial. Otro de los aspectos a evaluar, y no menos importante, será el aspecto psicológico.

## **Tratamiento**

Al concluir el protocolo de estudio y establecer el diagnóstico de TBF, es importante establecer un plan de manejo. Puede llegar a ser necesaria ayuda por parte del área de psicología en caso de afección en la salud mental del paciente. Los efectos más comunes son baja autoestima, ansiedad y/o depresión.

Será importante establecer con el paciente y la familia las metas durante el seguimiento; la velocidad de crecimiento medida idealmente en 12 meses o al menos en seis meses será fundamental para valorar un curso correcto y satisfactorio.

## **Diagnóstico diferencial**

Se deben descartar condiciones socioeconómicas-nutricionales inadecuadas. Es muy importante analizar las proporciones corporales, pues casos leves de displasias esqueléticas, sobre todo las que afectan predominantemente a las extremidades, se pueden confundir con TBF.

## **Criterios de referencia**

- El paciente será referido en alguna de las siguientes consideraciones:
- Cuando la velocidad de crecimiento se encuentre por debajo del percentil 25 (es decir, menor de 4.5 cm por año en edad escolar).
  - Cuando la EO se encuentre retrasada o adelantada.
  - Cuando exista discordancia entre la EO y la madurez sexual.
  - Cuando exista desproporción en los segmentos corporales.

## **Pronóstico**

La estatura final se situará, por definición, más de 2 DS por debajo de la media poblacional.

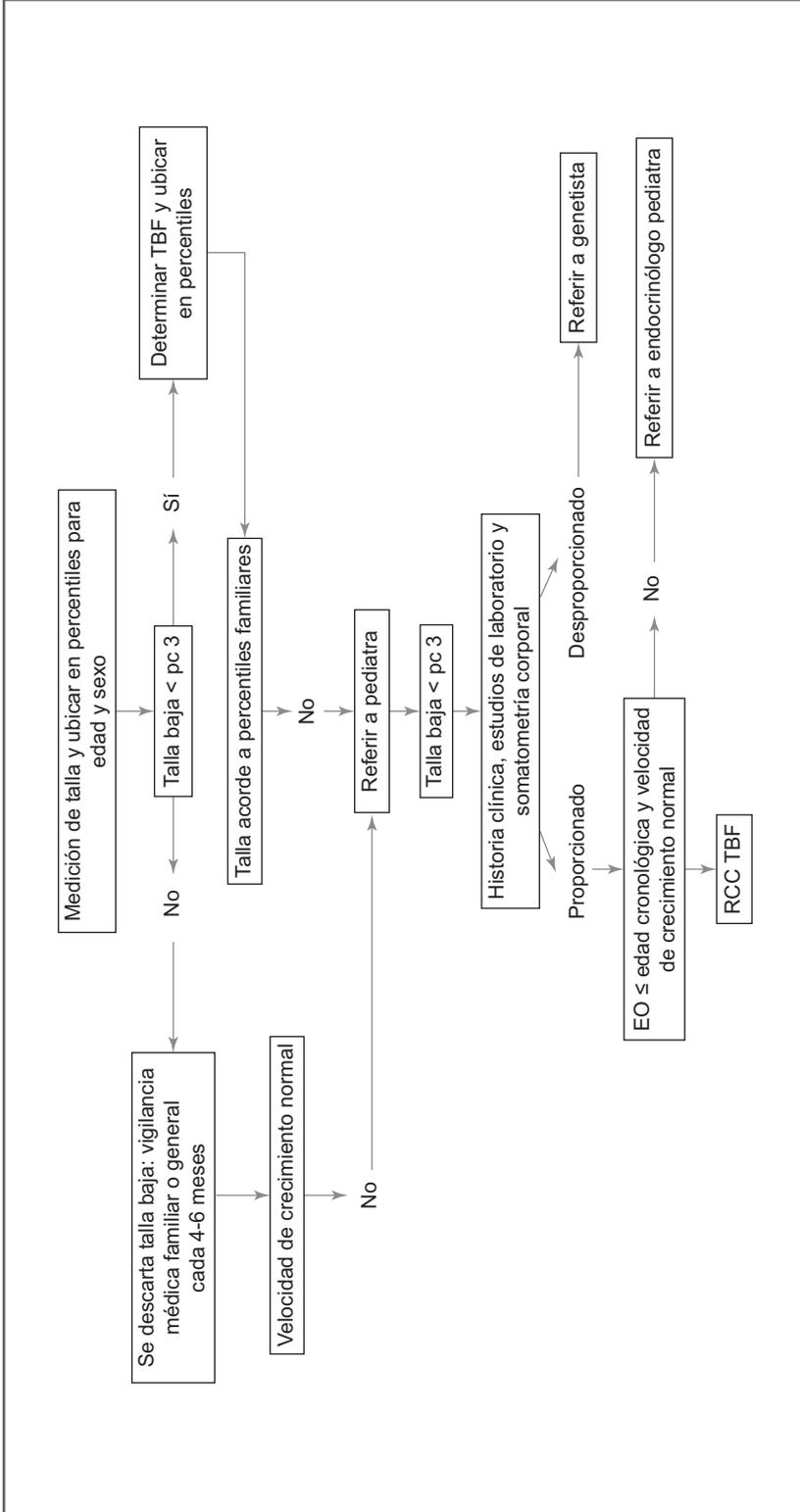


Figura 4. Algoritmo en el abordaje de talla baja y criterios de referencia en el primer y segundo nivel de atención. pc: percentila.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con talla baja. México: Secretaría de Salud, 2011.
- Barroso PS, Jorge AAL, Lerario AM, Montenegro LR, Vasques GA, Lima Amato LG, et al. Clinical and Genetic Characterization of a Constitutional Delay of Growth and Puberty Cohort. *Neuroendocrinology*. 2020;110(11-12):959-966.
- Benyi E, Säwendahl L. The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(1):6-14.
- Guía para la evaluación del crecimiento físico. Sociedad Argentina de Pediatría, 2021.
- Martínez Gutiérrez VM, Ortega-Pertuz AI. Comparación de los métodos de Nolla, Demirjian y Moorrees en la estimación de la edad dental con fines forenses. *Rev Odont Mex*. 2017;21(3):155-64.
- Mayumi T, Tadayuki A, Rie T. Comparative study on three different methods for arm-span measurement: the Japan environment and Children's study pilot. *Environ Health Prev Med*. 2017;22:28.
- Soliman AT, De Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(5):698-705.

# Crecimiento normal y sus alteraciones. Abordaje de talla baja y alta

Ninel Coyote Estrada y América Liliana Miranda Lora

## INTRODUCCIÓN

El crecimiento es uno de los principales parámetros de monitoreo en los pacientes pediátricos. Un patrón de crecimiento normal sugiere una buena salud general, mientras que alteraciones de éste pueden indicar enfermedades subagudas o crónicas subyacentes. El crecimiento es un proceso continuo que inicia desde la etapa intrauterina, donde es determinado por la nutrición materna, factores uterinos y placentarios. Esta fase es seguida por un crecimiento en la infancia, que inicialmente es muy rápido y desacelera gradualmente durante la niñez, para presentar nuevamente una aceleración en la pubertad y finalmente volver a disminuir hasta finalizar la etapa de crecimiento lineal. El propósito de la evaluación es identificar aquellos pacientes con causas patológicas que alteran el crecimiento y principalmente a los que se puedan beneficiar con alguna intervención.

15

## TALLA BAJA

### Epidemiología

La talla baja es un motivo frecuente de consulta en pediatría. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2017 el retraso en el crecimiento afectaba a unos 162 millones de niños menores de cinco años y se pronostica que para el año 2025 habrá 127 millones de niños afectados. En México, de acuerdo con las últimas Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición se reportaron prevalencias de talla baja para la población menor de cinco años entre el 13.5 y 14.2%.

### Definición

La talla baja se define como una estatura 2 desviaciones estándar o menos de la media, para individuos de la misma edad y sexo, en una población

determinada. Esto equivale a una estatura por debajo del percentil 3. Los niños por encima de esa estatura no requieren evaluación de talla baja a menos que haya un descenso en percentiles, hallazgos dismórficos, evidencia de enfermedades sistémicas o que presenten un crecimiento debajo del potencial esperado para la estatura de sus padres.

**Tabla 1. Clasificación de la talla baja**

– Falla primaria de crecimiento:
• Síndromes clínicos definidos (p. ej., síndromes de Turner, Prader-Willi, Noonan, etc.)
• Pequeños para la edad gestacional sin crecimiento de recuperación
• Displasias esqueléticas (p. ej., acondroplasia, hipocondroplasia, etc.)
– Falla secundaria de crecimiento:
• Ingesta insuficiente de nutrientes (malnutrición)
• Enfermedades orgánicas (cardiopatías, neumopatías, hepatopatías, etc.)
• Deficiencia de hormona de crecimiento
• Deficiencia primaria y resistencia de IGF-1
• Otras alteraciones endocrinas asociadas con talla baja (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, pubertad precoz, etc.)
• Alteraciones metabólicas (dislipidemias, alteraciones del metabolismo del calcio y fósforo, etc.)
• Alteraciones psicosociales (deprivación psicosocial, depresión, anorexia, etc.)
• Causas iatrogénicas (uso de glucocorticoides, tratamientos relacionados con un cáncer, etc.)
– Talla baja idiopática:
• TBF idiopática
• Talla baja idiopática no familiar

## Etiología y clasificación

En la tabla 1 se presenta la clasificación de talla baja de acuerdo con la Clasificación Internacional de Diagnósticos en Endocrinología Pediátrica.

## Cuadro clínico

Los pacientes con talla baja suelen referir menor estatura comparada con la de sus pares o hermanos, o bien identifican cambios poco frecuentes en la talla de ropa y zapatos. Sin embargo, las manifestaciones clínicas acompañantes pueden ser diversas y dependen de la etiología. En la tabla 2 se presentan los aspectos importantes en la historia clínica para la valoración de pacientes con talla baja.

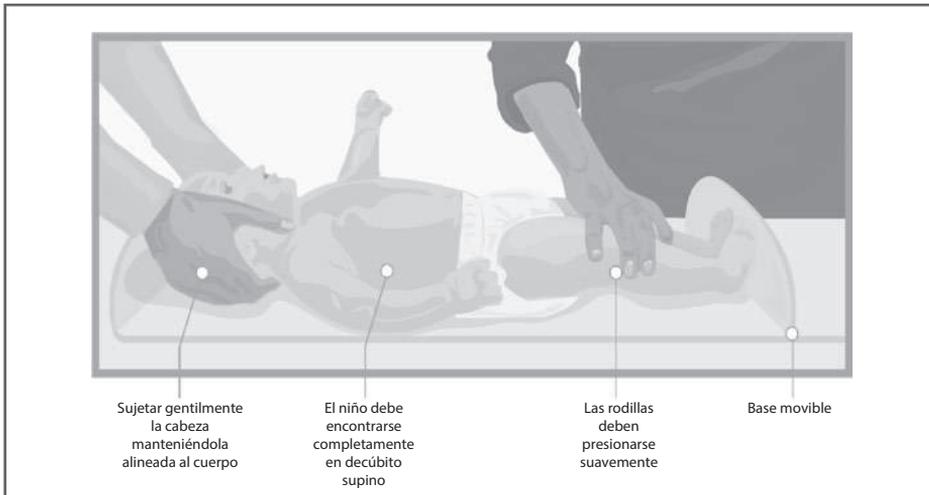
## Abordaje diagnóstico

El abordaje inicial de estos pacientes es clínico, para el cual se requiere evaluar los siguientes aspectos:

- Medir. Los niños deben medirse desde el nacimiento hasta alcanzar la talla adulta. Es importante una medición adecuada, ya que mediciones inexactas pueden ocasionar errores o retrasos en el diagnóstico.

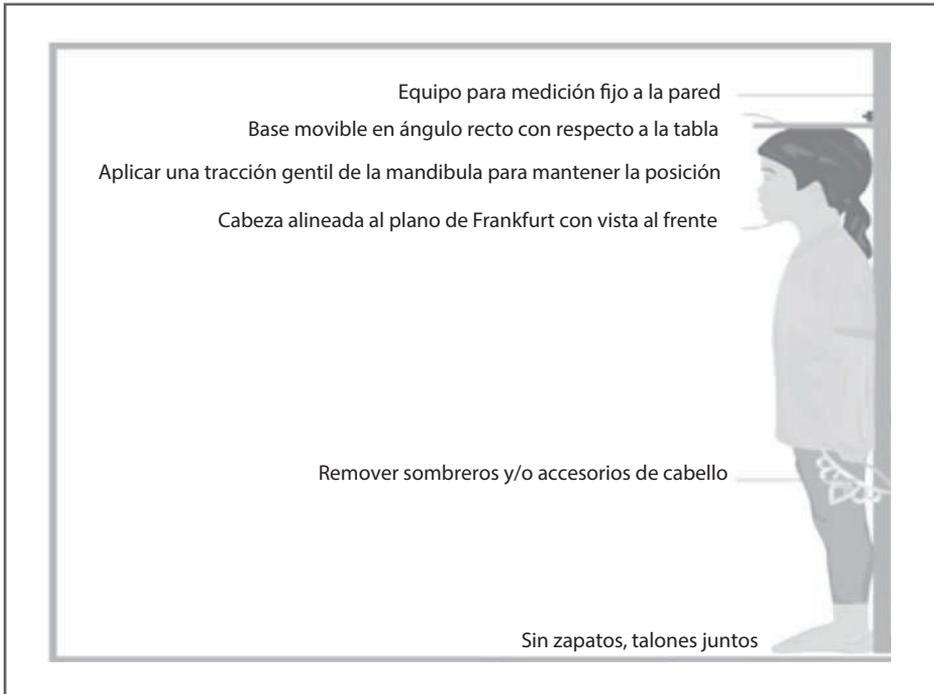
**Tabla 2. Aspectos relevantes de la historia clínica en los pacientes con talla baja**

– Talla (de ser posible corroborarla) de padres y hermanos, así como antecedentes de su desarrollo
– Antecedentes familiares de consanguinidad, alteraciones esqueléticas, problemas de crecimiento y enfermedades crónicas
– Antecedentes perinatales (complicaciones, peso, talla y perímetro cefálico)
– Condiciones familiares y sociales, historia de alimentación, tolerancia digestiva, actividad física y sueño
– Interrogatorio por aparatos y sistemas en búsqueda de enfermedades que afecten al crecimiento
– Exploración física completa y antropometría
– Evaluación del desarrollo puberal

**Figura 1.** Medición en decúbito supino para menores de dos años.

En los menores de dos años se utiliza la longitud en decúbito, preferentemente utilizando un infantómetro, como se muestra en la figura 1. En caso de utilizar una cinta métrica, deberá realizarse sobre una superficie firme y plana, y manteniendo la posición adecuada. En los mayores de dos años la medición se realiza de pie mediante un dispositivo de medición fijo a una pared (estadiómetro), como se muestra en la figura 2. La estatura de pie es generalmente un poco menor que la de cúbito.

- Graficar. La estatura o longitud deben compararse con parámetros de referencia y graficarse de acuerdo con la edad y el sexo. Para ello se cuenta con los parámetros de longitud de la OMS, que describen el crecimiento normal desde el nacimiento hasta los cinco años, y a los que se puede acceder en la web <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>.



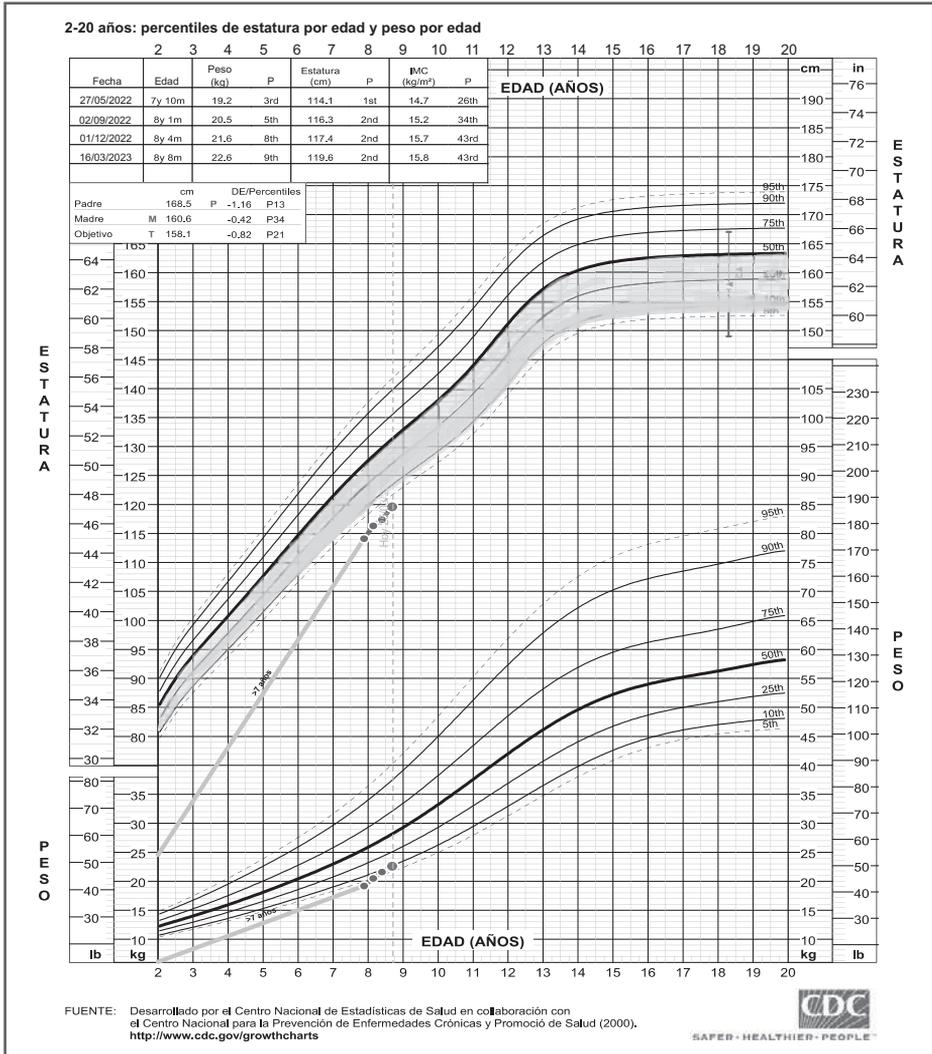
**Figura 2.** Medición en bipedestación en mayores de dos años.

También se cuenta con los parámetros de referencia de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, que describen el crecimiento desde el nacimiento hasta los 20 años, y a los cuales se puede acceder en la web [https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.html](https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.html). En el caso de los niños prematuros, se recomienda corregir la talla para la edad gestacional hasta los 3.5 años. Es recomendable tener en el expediente clínico del niño una gráfica de crecimiento correspondiente a su género, como se muestra en la figura 3.

– Evaluar el crecimiento de acuerdo con la talla parental. Para obtener la talla blanco familiar se utiliza la siguiente fórmula (de preferencia medir la estatura de los padres):

- Niños  $([talla\ paterna + talla\ materna]/2) + 6.5\text{ cm.}$
- Niñas  $([talla\ paterna + talla\ materna]/2) - 6.5\text{ cm.}$

Del resultado se tomará en ambos sexos  $\pm 4\text{ cm}$  de acuerdo con su carril familiar, y resulta conveniente identificarlos dentro de la gráfica de crecimiento, como se muestra en la figura 3. Si la altura proyectada es menor al carril familiar, entonces el niño puede considerarse anormalmente bajo para su familia biológica. Sin embargo, hay que considerar que, si uno de los padres tiene una estatura muy baja, se debe considerar la posibilidad de un trastorno hereditario dominante que afecte al crecimiento.



**Figura 3.** Gráfica de crecimiento de paciente del sexo femenino con talla baja secundaria al antecedente de pequeña para la edad gestacional con talla no recuperada. La talla blanco familiar corresponde a 158.1 cm (percentil 21) y la zona sombreada corresponde a los límites de su carril familiar de crecimiento. Se observa que la curva de crecimiento de la paciente se encuentra entre los percentiles 1 y 2 (talla baja) y es menor a su carril familiar de crecimiento. Se puede observar también una mayor afectación de la estatura que del peso.

– Calcular la velocidad de crecimiento. Las mediciones seriadas de la estatura son un parámetro importante en el monitoreo de la salud de los niños y permiten determinar la velocidad de crecimiento.

Ésta puede calcularse en centímetros por año mediante mediciones precisas en intervalos de al menos seis meses. Se puede hablar de una desaceleración del crecimiento si la curva de talla para la edad se desvía más de dos carriles percentilares grandes o bien si los niños crecen por debajo de los siguientes límites:

- Menos de 5.5 cm/año de los dos a los cuatro años.

- Menos de 5 cm/año de los cuatro a los seis años.
- Menos de 4 cm/año en niños de los seis años a la pubertad.
- Menos de 4.5 cm/año en niñas de los seis años a la pubertad.

Los niños con talla baja pero velocidades de crecimiento por encima de estos puntos de corte usualmente no tienen causas patológicas de talla baja y corresponden más a diagnósticos como talla baja familiar (TBF) y retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo (RCCD). Por el contrario, los niños con talla baja y velocidad de crecimiento por debajo de esos puntos de corte es más probable que presenten causas patológicas. Para una valoración más precisa se pueden usar gráficas de velocidad de crecimiento, a las cuales se puede acceder en la web <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173956/#!PO=16.667>. Si el paciente presenta una velocidad de crecimiento entre los percentiles 10 y 25, puede alertar una posible falla del crecimiento; si la velocidad es menor del percentil 10, requiere una evaluación más exhaustiva.

- Evaluar el peso para la talla. Esto permite identificar si el niño tiene el peso adecuado para la talla o si presenta sobrepeso o desnutrición. En los niños mayores de tres años, se debe calcular el índice de masa corporal y debe evaluarse de acuerdo con los percentiles para edad y sexo, a los cuales se puede acceder en la web <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>. Es frecuente observar una mayor afectación de estatura que de peso en los padecimientos endocrinológicos.
- Medición de segmentos. El paciente con talla baja deberá ser sometido a medición de segmentos para evaluar la proporcionalidad entre ellos. La brazada se mide con los brazos completamente extendidos y en abducción de 90°. Normalmente la brazada es menor que la talla en los prepúberes y ligeramente mayor en los púberes. Una diferencia entre la talla y la brazada mayor de 4 cm habla de desproporción. La medición del segmento inferior (SI) se realiza con el paciente en bipedestación, colocado como se muestra en la figura 2, y se mide del borde superior de la sínfisis del pubis al suelo. El segmento superior (SS) en los menores de dos años se mide del vértex al cóccix, y en los mayores de dos años se determina restando el SI a la talla. La relación de los segmentos se modifica a través de la edad (Tabla 3) y su evaluación es fundamental para determinar si la talla baja es proporcionada o desproporcionada. La desproporción de segmentos orienta a diagnósticos como raquitismo y displasias esqueléticas.
- Exploración física completa. La exploración física debe incluir la valoración del desarrollo puberal de acuerdo con los estadios de Tanner y la búsqueda intencionada de dismorfias y características fenotípicas que orienten a alguno de los síndromes genéticos asociados a talla baja.
- Estudios complementarios. En todo paciente con talla baja se debe solicitar edad ósea (menores de dos años, pie y tobillo, y mayores de dos años, mano no dominante). Se considera que la edad ósea se encuentra retrasada o adelantada cuando difiera en 2 desviaciones estándar.

**Tabla 3. Relación de segmentos de acuerdo con la edad**

Edad	Relación SS/SI
Recién nacido	1.7
1 años	1.5
2 años	1.4
4 años	1.2
6 años	1.2
10 años	1.0
> 10 años	0.97

SS/SI: segmento superior/segmento inferior.

Esto se traduce en una diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica de aproximadamente 12 meses entre los dos y cuatro años, de 18 meses entre los 4 y 12 años, y de 24 meses después de los 12 años. Los métodos más utilizados para determinar la edad ósea son el de Greulich y Pyle, y el de Tanner-Whitehouse.

La edad ósea proporciona información importante sobre las posibles causas de la baja estatura. Una edad ósea retrasada es consistente con el RCCD, aunque también puede observarse en deficiencias nutricionales, enfermedades sistémicas subyacentes y deficiencia de la hormona del crecimiento. Una edad ósea avanzada se observa ocasionalmente en niños mayores y adolescentes con baja estatura, y puede ser secundario a condiciones como pubertad precoz o hipertiroidismo.

Se deben realizar estudios complementarios en aquellos pacientes con estaturas muy bajas, baja velocidad de crecimiento o en los que la historia clínica o el examen físico sugieran trastornos sistémicos, endocrinos o genéticos. Las pruebas pueden variar de acuerdo con los síntomas del niño y el entorno clínico. Dentro del abordaje inicial se consideran la realización de biometría hemática con diferencial, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea completa, examen general de orina y coproparasitoscópico seriado. Considerar perfil tiroideo en pacientes con talla baja posnatal cuando presenten edad ósea retrasada o sospecha de hipotiroidismo, así como anticuerpos para enfermedad celíaca en pacientes con afectación de peso y síntomas gastrointestinales. Pruebas como la curva de hormona de crecimiento con doble estímulo, factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3), resonancia magnética de cráneo, cariotipo y otros estudios genéticos podrán ser indicados en etapas posteriores por el subespecialista.

## Algoritmo diagnóstico

Partiendo de la historia clínica (Tabla 2) y de la edad ósea, se pueden distinguir variantes normales del crecimiento o bien causas patológicas, como se muestra en la figura 4. La TBF y el RCCD son las causas más comunes de baja estatura más allá del segundo año de vida (ver características clínicas en la figura 4). Si bien estas condiciones tradicionalmente han sido consideradas como variantes normales del crecimiento, algunos casos pueden corresponder a causas patológicas.

## Criterios de envío a los diferentes niveles de atención

Los niños que cumplen la definición de talla baja deben someterse a una evaluación más detallada, cuyo primer abordaje se puede realizar en el entorno de atención primaria y derivar si la velocidad de crecimiento es lenta. El médico general debe referir al niño con el pediatra cuando la talla no esté acorde con su canal familiar de crecimiento.

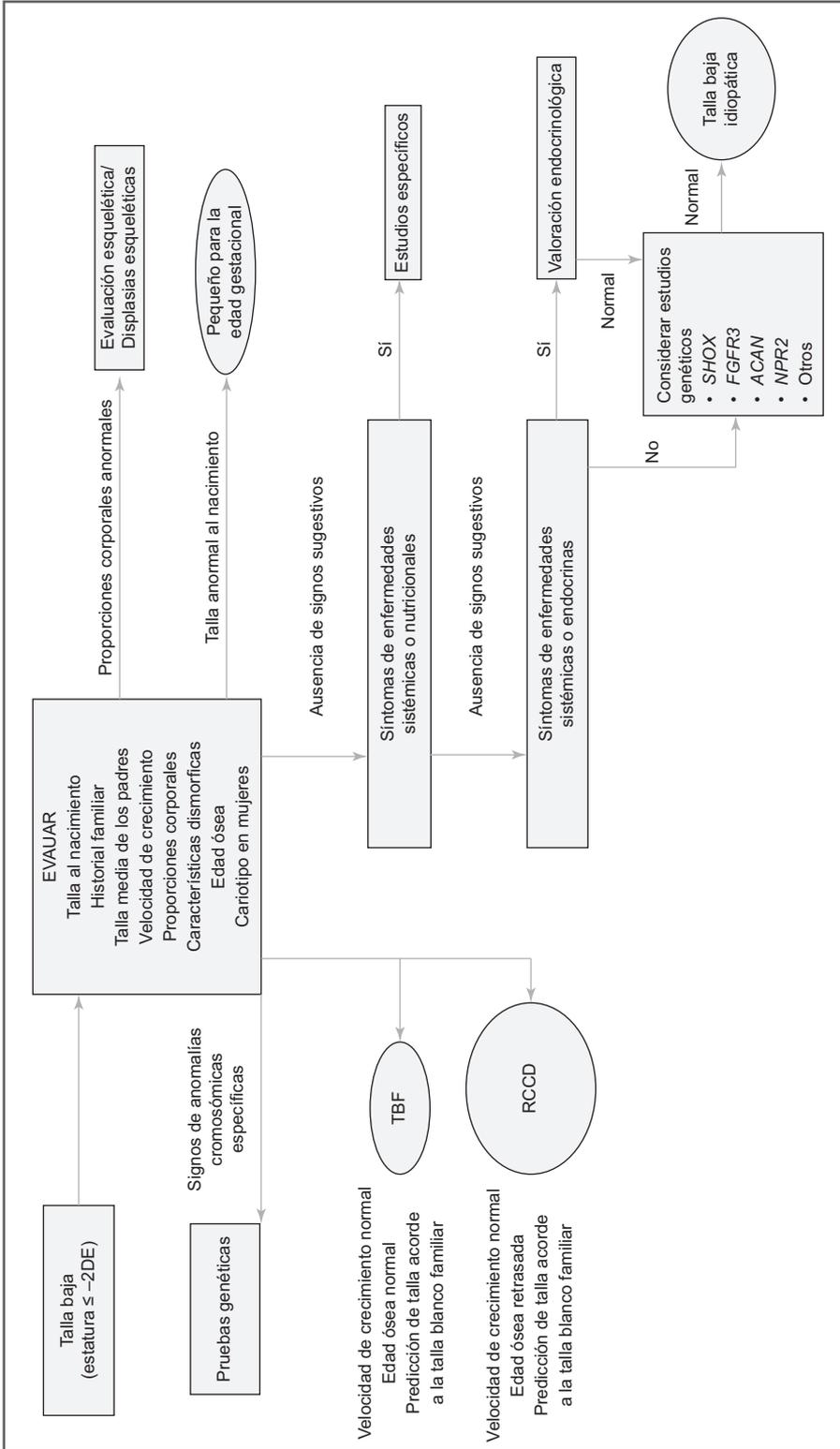
Se deberán referir al endocrinólogo pediatra aquellos pacientes con talla baja extrema ( $-2.25$  desviaciones estándar o  $<$  percentil 1), baja velocidad de crecimiento, niños con antecedente de pequeños para la edad gestacional sin recuperación de la talla entre los dos y cuatro años, niños con talla baja y peso en rango de obesidad, casos con discordancia entre la edad cronológica y la edad ósea, sospecha de hipotiroidismo, presencia de dismorfias que sugieran síndromes genéticos, sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento, insuficiencia renal crónica o síndrome de Turner.

Se deben referir a un médico genetista aquellos casos en los que se identifican dismorfias o talla baja desproporcionada, y referir a servicios de soporte nutricional a los pacientes con peso bajo para la talla y los que tengan talla baja y presenten enfermedades crónicas.

## Tratamiento

El tratamiento de la talla baja está enfocado en incrementar la velocidad de crecimiento, mejorar el percentil de la talla actual y favorecer una estatura acorde a la poblacional o a su potencial genético. El tratamiento dependerá de la causa (Tabla 1). En las variantes no patológicas, el tratamiento es exclusivamente expectante, con recomendaciones de una correcta alimentación, actividad física, higiene de sueño y revisiones periódicas para vigilar la velocidad de crecimiento.

El uso de hormona de crecimiento recombinante humana está indicado en los niños carentes de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Silver-Russell, deficiencia del gen *SHOX*, retraso del crecimiento intrauterino no recuperado, insuficiencia renal crónica y talla baja idiopática.



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico de talla baja (adaptado de Inzaghi, et al.). DE: desviaciones estándar.

Todos estos pacientes deben ser referidos al endocrinólogo pediatra, quien será el indicado de establecer el tratamiento con hormona de crecimiento a los casos que lo requieran o bien considerar tratamientos como el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), IGF-1 recombinante o inhibidores de aromatasa.

## **TALLA ALTA**

### **Epidemiología**

A pesar de que estadísticamente la talla alta puede ser tan común como la talla baja, pocos pacientes acuden a valoración médica, ya que se considera una condición socialmente aceptable e incluso ventajosa. Por lo anterior, no se cuenta con información precisa sobre su prevalencia.

### **Definición**

La talla alta se define como una estatura  $\geq 2$  desviaciones estándar de la media para edad y sexo ( $>$  percentil 97). También se deben de considerar aquellos casos con desviación de la curva de crecimiento hacia arriba aunque no hayan desarrollado talla alta. Se considera una velocidad de crecimiento acelerada cuando el crecimiento es de:

- Más de 9 cm/año entre los dos y cuatro años.
- Más de 8.5 cm/año entre los cuatro y seis años.
- Más de 6 cm/año en los niños de seis años a la pubertad.
- Más de 6.5 cm/año en las niñas de los seis años a la pubertad.

Para una evaluación más precisa del crecimiento lineal, se puede evaluar el percentil de velocidad de crecimiento. Una velocidad de crecimiento mayor al percentil 75 justifica una evaluación de talla alta y más del percentil 90 suele requerir valoración por endocrinólogo.

### **Etiología y clasificación**

La mayoría de los niños con crecimiento excesivo son parte del continuo de una curva de distribución normal y solamente una minoría presentan condiciones patológicas que requieren ser identificadas (Tabla 4). Algunas causas de talla alta afectan desde la etapa de lactante y preescolar, como el hijo de madre diabética, el síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) o el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Otras causas pueden presentarse en escolares y adolescentes, como la talla alta familiar, pubertad precoz, hipertiroidismo, obesidad exógena o síndromes genéticos como el de Klinefelter o Marfan.

**Tabla 4. Clasificación de la talla alta**

- Trastornos primarios del crecimiento:
  - Síndromes de los cromosomas sexuales, incluyendo aneuploidías (p. ej., síndrome de Klinefelter, síndrome de X frágil)
  - Síndromes con anomalías autosómicas, incluyendo aneuploidías (p. ej., mosaico de tetrasomía 9p, síndrome de delección intersticial 13q)
  - Síndromes sin anomalía cromosómica conocida (p. ej., alteraciones metabólicas, alteraciones del tejido conectivo, síndrome de Sotos, síndrome de Beckwith-Wiedemann, etc.)
- Alteraciones secundarias del crecimiento:
  - Sobrecrecimiento asociado a incremento en la secreción o acción de hormonas (p. ej., gigantismo, hiperinsulinismo, hipertiroidismo, exceso de esteroides sexuales, etc.)
  - Sobrecrecimiento asociado a disminución en la secreción o acción hormonal (p. ej., deficiencia familiar aislada de glucocorticoides, deficiencia de estrógenos, deficiencia de gonadotropinas, etc.)
  - Otras causas secundarias de talla alta (p. ej., obesidad)
- Talla alta idiopática:
  - Talla alta familiar idiopática
  - Talla alta idiopática no familiar

**Tabla 5. Aspectos relevantes de la historia clínica en pacientes con talla alta**

- Alteraciones primarias del crecimiento:
  - Antecedentes médicos: retraso en el neurodesarrollo, problemas conductuales, crecimiento fetal excesivo, alteraciones cardíacas u oftalmológicas
  - Historia familiar: herencia dominante de talla alta, desproporciones, dismorfias, alteraciones oftalmológicas o cardíacas
  - Exploración física: desproporciones, dismorfias, aracnodactilia, signo de la muñeca o el pulgar, deformidad esternal, macrocefalia, ginecomastia, criptorquidia, micropene
- Alteraciones secundarias del crecimiento:
  - Antecedentes médicos: incremento del apetito, pérdida de peso, irritabilidad, transpiración excesiva, cefaleas, problemas visuales, náusea, vómito
  - Historia familiar de enfermedad tiroidea
  - Exploración física: inicio de pubertad antes de los ocho años en las niñas y antes de los nueve años en los niños, síntomas de hipertiroidismo, problemas visuales, síntomas neurológicos

## Cuadro clínico

El sobrecrecimiento es la primera característica en estos pacientes, el cual puede identificarse por una mayor estatura en comparación a sus pares o una estatura por encima del carril familiar de crecimiento. Otras manifestaciones clínicas dependerán de la etiología del padecimiento.

La talla alta familiar o talla alta constitucional es una variante normal del crecimiento y desarrollo. Se define como una condición en la que la altura se encuentra 2 desviaciones estándar por encima de la media para la edad y sexo en ausencia de causas patológicas de estatura alta.

El diagnóstico se establece por antecedentes familiares de talla alta, falta de rasgos dismórficos, velocidad de crecimiento en el rango normal-alto, edad ósea acorde a la cronológica y no requiere tratamiento. Sin embargo, a través de una historia clínica adecuada (Tabla 5) esta variante normal debe distinguirse de causas patológicas de talla alta.

### **Abordaje diagnóstico**

El abordaje básico para la estatura alta comprende la evaluación de la estatura del paciente y sus padres, así como la búsqueda intencionada de características dismórficas. Adicionalmente se deberá evaluar la edad ósea para identificar la madurez biológica, lo que puede informar sobre el potencial de crecimiento del niño y la altura probable de la edad adulta. Si la edad ósea se retrasa o avanza, entonces el percentil de altura del niño se puede volver a calcular en función de la edad ósea, en lugar de la edad cronológica. La edad ósea orienta sobre el diagnóstico diferencial en los casos de sobrecrecimiento. La mayoría de las causas endocrinas de estatura alta están asociadas con la edad ósea avanzada, excepto por la deficiencia o insensibilidad de las hormonas sexuales, que se asocian con el retraso en la edad ósea. Por el contrario, la estatura alta familiar generalmente se asocia con la edad ósea normal. Los estudios complementarios posteriores se solicitarán de acuerdo con los datos identificados en el abordaje inicial. En la figura 5 se presenta un algoritmo diagnóstico para el estudio de pacientes con talla alta.

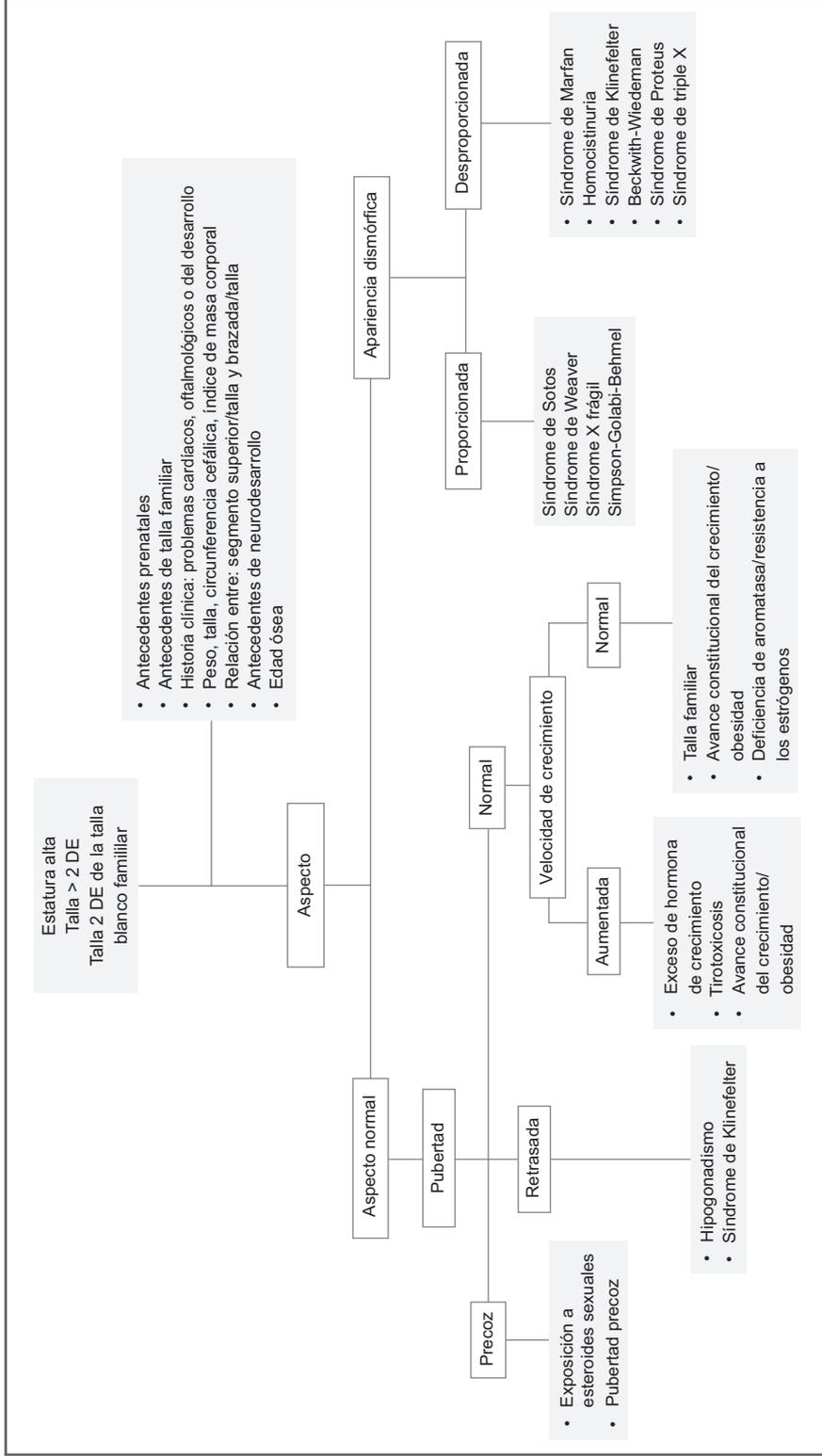
### **Criterios de envío a los diferentes niveles de atención**

La historia clínica, los antecedentes familiares y el examen físico son los pilares de la evaluación de los niños con sobrecrecimiento. Todos aquellos casos con características dismórficas deben ser derivados al subespecialista.

### **Tratamiento**

Generalmente la talla alta no requiere tratamiento a menos que se trate de un origen patológico. Existen etiologías que requieren tratamiento específico, como el exceso de hormona de crecimiento (GH)/IGF-1, obesidad, hipertiroidismo, deficiencia de aromatasa y pubertad precoz, las cuales deben ser referidas al endocrinólogo pediatra. En otras etiologías el endocrinólogo podrá valorar la inducción de la pubertad en niñas mayores de ocho años y niños mayores de nueve años que no han iniciado la pubertad o bien la referencia para la realización de epifisiodesis en niñas con edad ósea menor a 12.5 años con desarrollo puberal pero que no han presentado menarca o en niños con edad ósea menor de 14 años.

### **Algoritmo diagnóstico**



**Figura 5.** Algoritmo diagnóstico de talla alta (adaptado de Corredor, et al.).

## BIBLIOGRAFÍA

- Corredor B, Dattani M, Gertosio C, et al. Tall stature: A challenge for clinicians. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):10-21.
- Guía de Práctica Clínica IMSS-510-11. Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con talla baja. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/510GER.pdf>.
- Halas JG, Grimberg A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing, and deciding. *Minerva Pediatr.* 2020;72(3):206-225.
- Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(2):71-83.
- Lauffer P, Kamp GA, Menke LA, et al. Towards a rational and efficient diagnostic approach in children referred for tall stature and/or accelerated growth to the general paediatrician. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(5):293-310.
- Quigley CA, Ranke MB. International classification of pediatric endocrine diagnoses. 2016. Disponible en: [www.icped.org](http://www.icped.org)
- Richmond EJ, Rogol AD. Diagnostic approach to children and adolescents with short stature. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [acceso el 9 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Richmond EJ, Rogol AD. The child with tall stature and/or abnormally rapid growth. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [acceso el 9 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

# Síndromes genéticos asociados a talla baja

Alan Cárdenas Conejo, Jessie N. Zurita Cruz,  
Lorena Lizárraga Paulin y Mayra Torres Castañeda

## INTRODUCCIÓN

El crecimiento humano representa un proceso fisiológico complejo y altamente regulado en el que participan múltiples genes, cuya expresión controla la proliferación e hipertrofia celular, la producción de matriz extracelular y la condrogénesis de la placa del crecimiento. A su vez, estos mecanismos pueden estar influenciados por factores hormonales, nutricionales, infecciosos, inflamatorios y psicosociales. En consecuencia, cualquier alteración en alguno de estos componentes epigenómicos y adquiridos puede originar una modificación en la talla final esperada de una persona, pudiendo existir sobrecrecimiento o restricción de éste. En este sentido, la talla baja se define como una medición de la altura por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) para la edad, el sexo y la etnia o población de origen de una persona, o bien cuando la expresión de la talla está más de 4 cm por debajo del centil familiar. La talla baja puede afectar hasta al 2.5% de los niños de la población general y es una de las razones más comunes de consulta al médico especialista en pediatría.

Debe tenerse en consideración que los hijos de padres altos pueden tener una expresión de talla significativamente inferior a la esperada para la familia, sin por ello caer por debajo de 2 DS para la talla, sexo, etnia o población de origen.

Con el incremento del uso de las nuevas herramientas de diagnóstico molecular, como la secuenciación de siguiente generación, los microarreglos y las técnicas de análisis de metilación del ADN para los trastornos de la impronta genómica, se ha logrado identificar un número creciente de nuevas enfermedades con origen molecular en pacientes que habían estado catalogados como casos de talla baja idiopática; un porcentaje estimado sitúa a estos casos resueltos en hasta un 25-40% de dicho grupo. Se debe sospechar de una talla baja patológica en el caso de talla extrema, talla mucho menor para la talla familiar,

antecedentes o examen físico sugestivos de enfermedad crónica, velocidad de crecimiento disminuida, proporción de segmentos inadecuada y rasgos dismórficos.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Posterior a la exclusión exhaustiva de las causas más frecuentes de falla del crecimiento, debe considerarse la participación del endocrinólogo pediatra y del especialista en genética médica corriendo en paralelo con las demás disciplinas médicas para que, en conjunto, se establezca si la talla baja pudiere estarse presentando de manera aislada o relacionada con otras anomalías congénitas que permitan sospechar una condición sindrómica específica, y en ambos escenarios clínicos el origen podría ser monogénico, cromosómico o multifactorial (ver anotaciones en la figura 1).

Existen diferentes condiciones de origen genético que cursan con talla baja como una de sus manifestaciones principales (Tabla 1). Debemos comentar la importancia de realizar una somatometría completa, incluyendo la determinación de la proporción de segmentos corporales, la armonía entre ellos y la simetría de estos, debido a que representa una oportunidad valiosa de encaminar de una manera más dirigida un abordaje específico de la talla baja.

## CRITERIOS DE ENVÍO AL ESPECIALISTA

En la tabla 2 se muestran los principales criterios de referencia que el equipo interdisciplinario de atención médica podría tomar en cuenta para enviar a evaluación por especialista en genética médica.

En este contexto, lograr establecer un diagnóstico definitivo de alguna enfermedad que curse con talla baja, ya sea de presentación aislada o sindrómica, facilita el diseño de una intervención terapéutica global que esté dirigida de una manera más personalizada, lo cual incluye el aspecto farmacológico. El uso de hormona de crecimiento está indicado en algunos síndromes genéticos en los que se ha demostrado su utilidad, como en los síndromes de Turner, Noonan y Prader-Willi, y variantes patogénicas del gen *SHOX*.

Determinar un diagnóstico preciso en el niño también brinda un claro beneficio psicosocial a la familia al concluir la búsqueda de las razones definitivas del padecimiento, que en ocasiones puede durar años y generar angustia y ansiedad. Además, potencia los beneficios del asesoramiento genético con base al riesgo de recurrencia para la pareja y de ocurrencia en la futura descendencia del caso índice. También profundiza en la explicación de la historia natural de la enfermedad, guía a los padres a buscar grupos de ayuda especializados al incrementar el conocimiento y la sensación de empoderamiento, disminuye la sensación de «culpabilidad» e incrementa la calidad de vida del paciente y su familia.

**Tabla 1. Ejemplos de talla baja en diversos contextos clínicos**

Condicción médica		Datos clínicos «distintivos»		Etiología molecular		Modelo de herencia		Método diagnóstico	
<b>Talla baja desproporcionada (displasias esqueléticas)</b>									
Acondroplasia	Acortamiento de segmento rizo mélico en extremidades superiores e inferiores, mano en tridente, frontal prominentemente con PC normal para la edad o en ocasiones a +2 DE por hidrocefalia, <i>genu varo</i> , hiperlordosis e intelecto normal	Monogénico Ganancia de función en <i>FGFR3</i> Efecto de edad paterna avanzada	Autosómico dominante	Secuenciación de Sanger o NGS Panel génico					
Pseudoacondroplasia	Talla baja manifiesta hasta los 12-24 meses de edad, cara sin hipoplasia medio facial, sin dismorfias faciales, dolor articular muy temprano, lengüeta en cara anterior de cuerpos vertebrales, así como ensanchamiento habitual de distancia interpedicular en perfil radiográfico	Monogénico: <i>COMP</i>	Autosómico dominante	NGS: panel génico de displasias óseas					
Discondrosteosis de Léri-Weill	Se considera el fenotipo grave del espectro molecular de <i>SHOX</i> , se caracteriza por mesomelia en hasta el 100% en las mujeres y el 80% en los varones mayores de 6 años de edad, deformidad de Madelung y triangularización de los carpos	Monogénico Delección 10kb-2Mb <i>SHOX</i>	Pseudoautosómica dominante	Microarreglos Xp22.32 y Yp11.3 NGS: panel génico					
Síndrome de Turner	Debe considerarse en toda recién nacida con linfedema de manos y pies, fisuras palpebrales inclinadas en sentido inferior, cara de aspecto triangular, cuello alado, acortamiento del cuarto metacarpiano o metatarsiano y uñas displásicas	Cromosómico Haploinsuficiencia de <i>SHOX</i> y otros genes contenidos en Xp22.3	Esporádico (60% de los casos corresponde a 45,X)	Cariotipo Microarreglos					
Mucopolisacaridosis IV Enfermedad de Morquio	Marcada desproporción a expensas del segmento superior ( <i>pectus carinatum</i> ), desviación cubital de las muñecas, <i>genu valgo</i> , opacidad corneal y catarata	Monogénico: <i>GALNS</i> <i>GIL1</i>	Autosómico recesivo	NGS: panel génico de displasias óseas					

(Continúa)

**Tabla 1. Ejemplos de talla baja en diversos contextos clínicos (continuación)**

Condición médica	Datos clínicos «distintivos»	Etiología molecular	Modelo de herencia	Método diagnóstico
<b>Talla baja proporcionada con PC normal o aumentado (sindrómica)</b>				
Neurofibromatosis tipo 1	La constituyen > 6 manchas café con leche, neurofibromas cutáneos y plexiformes, evaluar máculas lentiginosas axilares e inguinales, y descartar nódulos de Lisch por oftalmología	Monogénico: <i>NF1</i>	Autosómico dominante	NGS: panel génico de rasopafías
Síndrome de Noonan	Condición más distintiva dentro de las rasopafías, se caracteriza por ptosis, epicanjo, cardiopatía congénita, en especial estenosis pulmonar, además de cuello corto y criptorquidia	Monogénico: <i>PTPN11, SOS1, LZTR1, SOS2, KRAS</i>	Autosómico dominante	NGS: panel génico de rasopafías
Síndrome cardioceluláneo	Se observa ptosis, hipertelorismo, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, epilepsia, macrocefalia, cardiomiopatía hipertrófica y <i>ulerythema ophryogenes</i>	Monogénico: <i>BRAF, MAP2K1, MAP2K2, KRAS</i>	Autosómico dominante	NGS: panel génico de rasopafías
Síndrome de Costello	Le distingue el cabello escaso pero rizado, macrocefalia, labios gruesos, papilomatosis perioral, pliegues palmares muy profundos, verticalización del tendón de Aquiles y cardiomiopatía hipertrófica	Monogénico: <i>HRAS</i>	Autosómico dominante	NGS: panel génico de rasopafías
Síndrome de Kabuki	Talla baja de inicio a los 12 meses. Identificar fisuras palpebrales largas y eversion del tercio externo del párpado, cejas arqueadas, pabellones auriculares acopados, cardiopatía congénita y persistencia de almohadillas o cojinetes fetales en la punta de los dedos	Monogénico: <i>KMT2D, KDM6A</i>	Autosómico dominante ligado al cromosoma X	NGS: panel génico
<b>Talla baja proporcionada con microcefalia (sindrómica)</b>				
Síndrome de Cornelia de Lange	Identificar el fenotipo clásico, que incluye: sinfíridia, pestañas largas, hipertriosis, manos y pies pequeños, hipoplasia de genitales y cardiopatía congénita	Monogénico: <i>NIPBL, SMC1A, HDAC8, SMC3, BRD4, RAD21</i>	Autosómico dominante ligado al cromosoma X	NGS: panel génico Exoma
Síndrome KBG	Una clave para el diagnóstico es la macrodonia de los incisivos centrales superiores, cara de aspecto triangular, narinas antevertidas, epilepsia, braquidactilia y trastorno del espectro autista	Monogénico: <i>ANKRD11</i> Deleción 16q24.3	Autosómico dominante	NGS: panel génico Microarreglos: deleción 16q24.3

(Continúa)

**Tabla 1. Ejemplos de talla baja en diversos contextos clínicos (continuación)**

Condición médica	Datos clínicos «distintivos»	Etiología molecular	Modelo de herencia	Método diagnóstico
Síndrome de Seckel	Le distingue frontal inclinado o <i>sloping forehead</i> , talla baja a -7 DE, microcefalia grave, nariz prominente y en forma de «pico», micrognatia, hiperactividad, hipoplasia de cerebelo, criptorquidia e hipospadias	Monogénico: ATR, CENPJ CEP152, CEP63	Autosómico recesivo	NGS: panel génico
Anemia de Fanconi	Buscar anomalías esqueléticas del eje radial de las extremidades superiores, manchas café con leche, falla progresiva de la médula ósea en la primera década de la vida y malformaciones genitourinarias	Monogénico: FANCA, FANCC, FANCG, otros 20 genes más de la vía FA-BRCA	Autosómico dominante Autosómico recesivo Ligado al cromosoma X	NGS: panel génico (Inducción de rupturas cromosómicas con DEB)
Síndrome de Bloom	Hipersensibilidad a radiación ultravioleta (solar), lesiones cutáneas hipopigmentadas/hiperpigmentadas, rash eritematoso en alas de mariposa, inmunodeficiencia, predisposición a padecer cáncer	Monogénico: RECG3	Autosómico recesivo	NGS: panel génico
Síndrome de Nijmegen	Identificar fisuras palpebrales inclinadas en sentido superior, microcefalia progresiva, micrognatia, inmunodeficiencia, predisposición a neoplasias linfoides	Monogénico: NBN	Autosómico recesivo	NGS: panel génico
Síndrome SHORT	Puede haber lipodistrofia, resistencia a la insulina, piel adelgazada	Monogénico: PIK3R1	Autosómico dominante	NGS: panel génico
<b>Talla baja proporcionada con PC variable + asimetría corporal (impronta genómica)</b>				
Síndrome de Silver-Russell	Cara triangular, hipoglucemia en ayuno, pequeño para la edad gestacional con PC normal, frontal prominente, asimetría corporal, clinodactilia del quinto dedo de las manos, manchas café con leche. Score clínico Netchine-Haribson	Pérdida de la metilación de H19/IGF2 paterno 35-50% DUP materna C17	Defecto de impronta genómica	MIPA sensible a metilación Hasta un 40% sin confirmación molecular
Síndrome de Prader-Willi	Hipotonía neonatal grave, pobre succión, hipogonadismo, por lo que debe explorarse micropene, criptorquidia e hipoplasia de labios mayores, manos y pies < p3. Entre los 6 y 12 años con hiperfagia y obesidad central	Pérdida de la expresión de SNRPN, MAGEL2, NDN, MKRN3 de origen paterno	Defecto de impronta genómica (región de 2.5Mb en 15q11,2-q13.3)	MIPA sensible a metilación detecta el 99% de los casos, no determina el mecanismo, el 70% deleción paterna 15q11,2-q13.3

(Continúa)

**Tabla 1. Ejemplos de talla baja en diversos contextos clínicos (continuación)**

Condición médica	Datos clínicos «distintivos»	Etiología molecular	Modelo de herencia	Método diagnóstico
Síndrome de Temple	Pequeño para la edad gestacional, frontal prominente, hipotonía neonatal, manos y pies < p3 punta nasal bulbosa y base ancha, pubertad precoz, dificultad para alimentación, hidrocefalia	Disomía uniparental materna del cromosoma 14 en el 80%	Defecto de impronta genómica	Análisis de microsatélites para descartar DUP materna de Cr14
Pseudohipoparatiroidismo lar Fenotipo osteodistrofia hereditaria de Albright	Resistencia hormonal múltiple (PTH, TSH, LH, FSH, GHRH), fenotipo Albright en el que destaca talla baja, cara redonda, calcificaciones subcutáneas y manifestaciones variables de braquidactilia tipo E	Trastorno de inactivación de GNAS de origen materno	Autosómico dominante	NGS: panel génico Análisis de metilación de 20q13.32
Síndrome IMAGE	Puede presentarse al primer mes de vida con crisis adrenal o tardío con falla para crecer y vómito recurrente	Monogénico Ganancia de función de CDKN1C materno	Autosómico dominante con impronta materna	NGS: panel génico
<b>Talla baja no grave con/sin desproporción y aparentemente aislada</b>				
Agrecanopatía (ACAN)	Afección leve de talla, ligeramente desproporcionada a expensas, braquidactilia, acortamiento del segundo, tercer y cuarto metacarpiano, el 20-40% cursan con edad ósea adelantada en promedio 6 meses, osteoartritis de inicio temprano y enfermedad degenerativa de disco intervertebral	Monogénico: ACAN	Autosómico dominante	NGS: panel génico de displasias óseas
Braquidactilia tipo A (IHH)	La relación de talla sentada/talla de pie se encuentra aumentada a +2.4 DE, braquimesofalangia del segundo, tercer y cuarto dedo de las manos	Monogénico: IHH	Autosómico dominante	NGS: panel génico de displasias óseas.

**Etiología multifactorial**

Las múltiples condiciones clínicas que cursan con talla baja y en las que no se ha logrado establecer una causa específica habiendo utilizado todas las herramientas citogenómicas y moleculares disponibles deberían ser consideradas de origen multifactorial. En este gran grupo quedarían incluidos aquellos casos en los que en mayor o menor proporción existe una participación de factores ambientales, disruptores endocrinos, agentes infecciosos crónicos, etc., pero siempre sobre una base genómica o epigenómica de posible susceptibilidad o predisposición. Sugiero que su diagnóstico esté basado en la exclusión de un origen cromosómico y monogénico con las herramientas moleculares disponibles, y tomar en cuenta todos los aspectos de la historia clínica detallada.

S (*short stature*), H (*hyperlaxity*), O (*ocular depression*), R (*rieger anomaly*), T (*teeth anomalies*), IMAGe: I (*intrauterine growth restriction* [IUGR]), M (*metaphyseal dysplasia*), A (*adrenal hypoplasia congenita*), Ge (*genitourinary abnormalities*). DE: desviación estándar; DEB: disomía uniparental; FA-BRCA: anemia de Fanconi-Gen del cáncer de mama; FSH: hormona foliculo estimulante; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; LH: hormona luteinizante; p: percentil; PC: perímetro cefálico; PTH: hormona paratiroidea y TSH: hormona estimulante tiroidea.

**Tabla 2. Criterios de referencia a especialidad de genética médica**

Talla baja más dismorfias faciales y corporales (p. ej., epicanto, ptosis, microtia, clinodactilia, sindactilia, etc.)
Talla baja más malformaciones mayores (p. ej., cardiopatías congénitas, anomalías renales, cerebrales, etc.)
Talla baja más microcefalia (p. ej., síndromes de Seckel, Cockayne, Bloom, Cornelia de Lange, coloboma (C), malformaciones cardíacas (H), atresia de coanas (A), retraso psicomotor y/o en el crecimiento (R), hipoplasia de genitales (G), malformaciones auriculares y/o sordera (E), CHARGE, Fanconi)
Talla baja más retraso global del neurodesarrollo y/o discapacidad intelectual (p. ej., síndromes de Down, Williams)
Talla baja más epilepsia con o sin posible origen metabólico (p. ej., cardiofaciocutáneo, fenilcetonuria, Rett)
Talla baja con alteración en la proporción de segmento superior/inferior (p. ej., displasias esqueléticas)
Talla baja con datos clínicos que sugieren trastorno de la impronta genómica (p. ej., síndromes de Prader-Willi y Silver-Russell)

**BIBLIOGRAFÍA**

- Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):161-167.
- Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev*. 2018;39(6):851-94. Erratum in: *Endocr Rev*. 2019;40(1):96.
- Gripp K, Slavotinek A, Hall J, Allanson J. *Handbook Of Physical Measurements*. 3.<sup>a</sup> ed. Oxford University Press; 2013.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990-3993.
- Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age (SGA): Etiology and Management from Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev*. 2023;44(3):539-565.
- Mastromauro C, Chiarelli F. Novel Insights into the Genetic Causes of Short Stature in Children. *touchREV Endocrinol*. 2022;18(1):49-57.
- Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res*. 2009;72(4):206-217.
- Van der Kaay DCM, Roctus A, Binder G, Kurth I, Prawitt D, Netchine I, et al. Comprehensive genetic testing approaches as the basis for personalized management of growth disturbances: status and perspectives. *Endocr Connect*. 2022;11(11):e220277.

# Pubertad normal

Eulalia Piedad Garrido Magaña y Martha Cristina Maldonado Ramírez

## INTRODUCCIÓN

La pubertad es la etapa de la vida en la que se lleva a cabo el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la maduración completa de las gónadas, así como la adquisición del pico de masa ósea, grasa y muscular. Además, se obtiene la talla final adulta y la maduración para la fertilidad.

La definición de pubertad normal de acuerdo con la edad de presentación es entre los 8 y 13 años en las niñas y entre los 9 y 14 años en los niños. Los criterios estadísticos establecen la aparición de los caracteres sexuales secundarios dentro del intervalo de  $\pm 2.5$  desviaciones estándar para sexo y población de referencia.

Sin embargo, en los últimos años se ha observado una tendencia secular a la disminución del inicio de la pubertad, la cual se ha asociado a diferentes factores tanto intrínsecos (estado de nutrición) como extrínsecos (disruptores endocrinos), entre otros.

## FISIOLOGÍA

El inicio de la pubertad es un proceso complejo que depende de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Se caracteriza por un incremento en la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) desde el hipotálamo, adoptando un ritmo circadiano que conducirá a las gonadotropinas (hormona luteinizante [LH] y hormona foliculoestimulante [FSH]) localizadas en la adenohipófisis para estimular la producción de estrógenos (ES) y testosterona por las gónadas.

El incremento en la secreción de GnRH está regulado por un sistema de señales transinápticas de dos tipos: excitatorias, que incluyen a kisspeptina (KISS-1), catecolaminas y glutamato, e inhibitorias, con ácido gamma aminobutírico y péptidos opioides. Esta regulación se ve favorecida por señales de células

giales que contribuyen a la activación de la secreción de GnRH por dos mecanismos: a través de la liberación de factores de crecimiento que actúan sobre los receptores de las neuronas GnRH (factor de crecimiento transformante beta) y por cambios en la adhesividad de las células gliales sobre las neuronas GnRH. La leptina interviene en las etapas tempranas de la pubertad tanto para la inducción de GnRH como de la activación de hormona de crecimiento e factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1).

La producción de FSH en la mujer mantiene la función de las células de la granulosa y la maduración del folículo ovárico, para la secreción de estradiol, en combinación con la LH, que intervienen en la maduración de los folículos primordiales. Los ES estimularán la aparición de los caracteres sexuales secundarios, la distribución del tejido adiposo, el crecimiento del cartilago epifisario, cambios en la mucosa vaginal y moco cervical.

En el varón, la LH actúa en las células de Leydig para inducir la síntesis y secreción de testosterona. La FSH, al unirse a las células de Sertoli, estimula la secreción de inhibina y la espermatogénesis.

Para identificar estos cambios puberales se utiliza la escala de maduración descrita por Tanner, la cual se divide en cinco estadios o etapas, con progresión entre cada una de ellas de 6 a 12 meses, considerándose el tiempo transcurrido desde el inicio del Tanner II hasta alcanzar el estadio puberal V entre los tres y cuatro años.

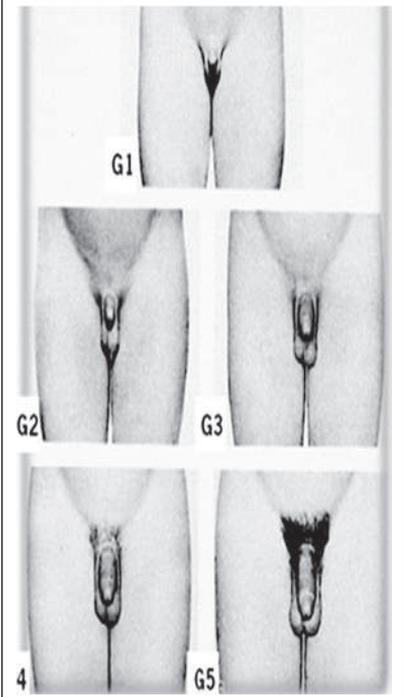
El primer signo de desarrollo puberal en el varón es el crecimiento testicular, el cual se puede evaluar por medio del orquidómetro de Prader (volumen  $\geq 4$  cc) o de Vernier ( $\geq 2.5$  cm de longitud). Posterior al incremento testicular se espera la aparición de vello púbico (pubarca) (Fig. 1).

El estirón puberal se inicia en los estadios III y IV de Tanner genital, coincidiendo con el crecimiento longitudinal del pene, presentándose una velocidad de crecimiento de  $10 \pm 2$  cm, con un incremento total de talla de 25 cm durante la pubertad. La espermarquia suele aparecer alrededor de los 13 años, cuando el volumen testicular se encuentra alrededor de 12 cc, y los cambios de voz aparecen generalmente en el estadio IV-V puberal.

La primera manifestación de la pubertad en la mujer generalmente es la presencia del botón mamario, el cual puede ser unilateral o bilateral (telarquia). Posteriormente se produce la aparición de pubarca. El pico máximo de crecimiento se produce en el Tanner II-III, con una velocidad de crecimiento alrededor de 9 cm/año y un incremento total de la talla entre 16 y 18 cm durante la pubertad. En más del 60% de los casos la primera menstruación (menarquia) se presenta entre los estadios III y IV mamario (Figs. 2 y 3).

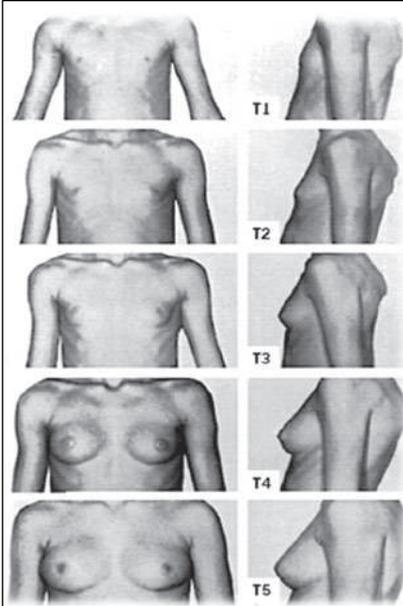
Durante la pubertad hay un aumento de la densidad mineral ósea (40% de la masa ósea total) y de la masa magra, con disminución del contenido de tejido adiposo. Si bien en ambos sexos el estradiol es la principal hormona que estimula la maduración ósea, se requiere de la integridad de diferentes factores de crecimiento y hormonas calciotrópicas, (hormonas paratiroides, metabolitos de vitamina D y calcitonina, entre otras) para lograr un crecimiento y ganancia de masa ósea y muscular óptima.

Estadios	Genital
<b>Estadio I</b>	Genitales prepuberales <b>Volumen testicular &lt; 4 ml</b>
<b>Estadio II</b>	Agrandamiento de escroto y testículos, piel escrotal enrojecida y rugosa, escaso o nulo aumento de pene <b>Volumen testicular <math>\geq 4</math> ml</b>
<b>Estadio III</b>	Mayor crecimiento del pene en longitud y crecimiento de testículos <b>Volumen testicular de 8-12 ml</b>
<b>Estadio IV</b>	Aumento de grosor del pene y desarrollo del glande, mayor agrandamiento de escroto y testículos, incremento en lapigmentación escrotal <b>Volumen testicular de 12-20 ml</b>

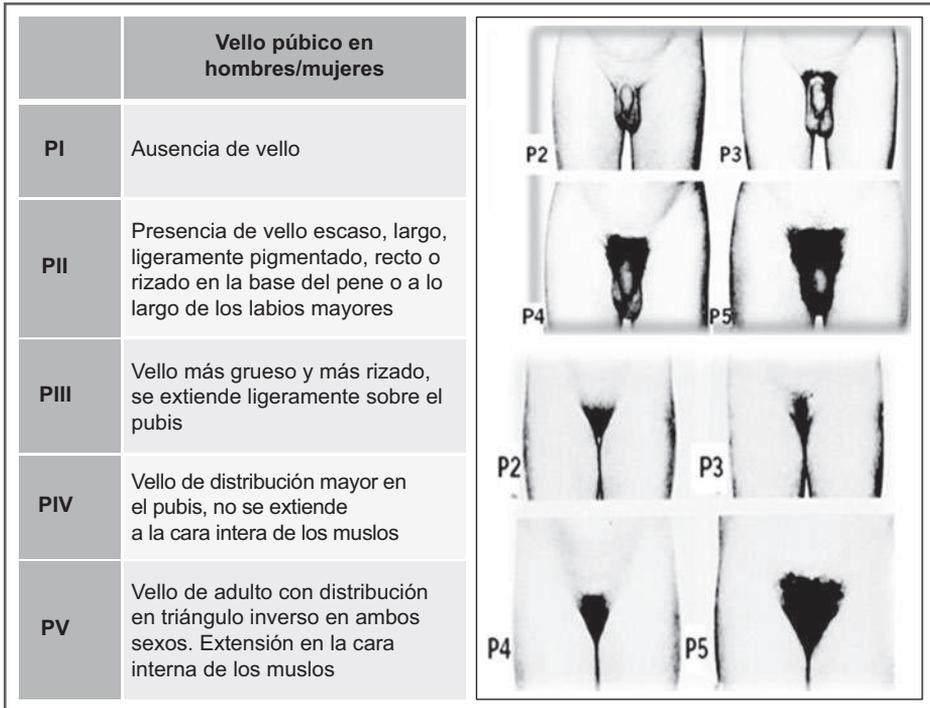


**Figura 1.** Estadios de desarrollo puberal de Tanner y Marshall en comparación con el orquidómetro de Prader.

Estadios	Mamario
<b>Estadios I</b>	Ausencia de tejido mamario
<b>Estadios II</b>	Botón mamario. Elevación de la mama y la areola, no supera el diámetro de areolar
<b>Estadios III</b>	Mayor aumento de la mama y la areola, sin separación de sus contornos, supera el tamaño areolar
<b>Estadios IV</b>	La areola y el pezón se sobreelevan sobre la mama formando una elevación separada
<b>Estadios V</b>	Regresión de la areola, de forma que sólo protruye el pezón sobre la mama



**Figura 2.** Estadios de desarrollo mamario.



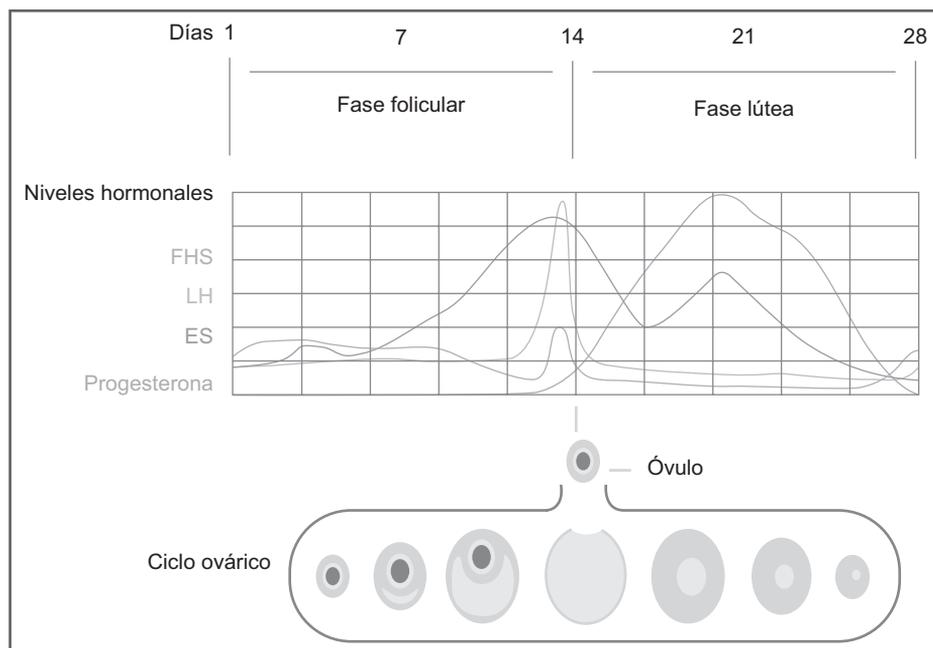
**Figura 3.** Estadios de desarrollo púbico en hombres y mujeres (adaptado de Marshall, et al.).

El ciclo menstrual es el resultado de la retroalimentación positiva y negativa entre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), que dará como resultado la liberación de un ovocito maduro. En el caso de no presentarse fecundación, el endometrio se desprenderá para dar paso a otro ciclo.

La presentación de la menarquía en adolescentes caucásicas es a los 12.7 años en comparación a las afroamericanas, que se produce a los 12.2 años. En la población mexicana se ha reportado el primer sangrado a los  $12.5 \pm 0.75$  años y a los 15 años el 98% ya ha presentado su menarquía. La menarquía generalmente se presenta dos años después de la aparición de la telarquía, posterior a la fase máxima de velocidad de crecimiento.

Si bien los ciclos menstruales varían considerablemente durante los primeros años después de la menarquía, la mayoría de los ciclos duran de 21 a 45 días, con 2-7 días de sangrado menstrual. La pérdida sanguínea en cada periodo menstrual es de 30 ml, con un límite superior normal de 80 ml.

- El ciclo menstrual se divide en tres fases (folicular, ovulatoria y lútea):
- Primera fase, folicular. Duración de 10 a 14 días. Se produce la selección de un folículo maduro para la ovulación. Intervienen FSH, estradiol e inhibina; estas últimas participan en la regulación de FSH por medio de una retroalimentación negativa. De las tres fases, ésta es la que puede presentar mayor duración.



**Figura 4.** Ciclo menstrual.

- Segunda fase, ovulatoria. Se produce de 24 a 36 h después de que se alcanza la concentración máxima de estradiol, debido al pico de LH. Recientemente se ha identificado que esta elevación de LH se debe a cambios inducidos por ES en la acetilación de histonas del promotor de KISS en el hipotálamo, que tiene una participación importante en la retroalimentación positiva y es responsable de la generación del pico preovulatorio de la GnRH.
- Tercera fase, lútea. Duración de 14 días. Las células de la granulosa sufren el proceso de luteinización, formando el cuerpo lúteo. La concentración de progesterona sintetizada por el cuerpo lúteo aumenta tras la ovulación y alcanza su pico máximo aproximadamente ocho días después del pico de LH. En ausencia de fecundación, la progesterona inicia la luteólisis y los ES disminuyen, para producir cambios vasculares en el endometrio y presentarse la menstruación (Fig. 4).

La duración de la menstruación es variable, el porcentaje de sangre venosa es del 25% y contiene prostaglandinas, restos de tejido y productos de la degradación de la fibrina. En el primer año posmenarca el 15% de los ciclos son ovulatorios, mientras que en el sexto año posmenarca lo son el 95%.

La alteración menstrual más frecuente en el 95% de los casos es el sangrado uterino disfuncional, caracterizado principalmente por irregularidades menstruales debidas a una inmadurez del eje HHO. Durante el primer año posmenarca se presenta en un 37-50% de los casos, con disminución al 20% en el segundo año y al 14.8% a los seis años posmenarca.

El 5% restante de las alteraciones menstruales son anormales y pueden deberse a enfermedades infecciosas, tumorales, discrasias sanguíneas, alteraciones endocrinas, enfermedades sistémicas o medicamentos, entre otras.

## **VARIANTES NORMALES DE LA PUBERTAD**

### **Adrenarquia prematura**

#### ***Definición***

Se define como la aparición de vello púbico antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los niños, con predominio del sexo femenino (9:1), la edad ósea (EO) se encuentra normal o ligeramente adelantada en relación con la edad cronológica (EC) y se ha observado mayor prevalencia en niñas con antecedentes de bajo peso para la edad gestacional.

Generalmente se debe a una maduración precoz de la zona reticular de la glándula suprarrenal, que origina una mayor producción de andrógenos suprarrenales, con un aumento de la actividad 17,20-liasa del citocromo P-450c17, produciendo un aumento principalmente de la sulfato deshidroepiandrosterona (DHEAS), lo que se conoce como adrenarquia y cuya expresión clínica es la pubarquia o pubarca. Cuando la pubarquia se asocia a niveles normales de andrógenos, podría deberse a un aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción androgénica.

#### ***Cuadro clínico***

Se caracteriza por la presencia de vello púbico rizado y grueso localizado en la región interna de los labios en las niñas y en el escroto en los varones, pudiendo invadir el pubis. La aparición de vello púbico puede ser aislada o ir acompañada de vello axilar, olor apocrino y lesiones acneiformes. Se presenta con mayor frecuencia entre los cinco y siete años, puede observarse una aceleración del ritmo de crecimiento, así como un incremento ligero de la maduración ósea, sin efectos negativos sobre la talla final.

#### ***Diagnóstico diferencial***

El diagnóstico es de exclusión y el menor siempre debe ser derivado a un especialista. El diagnóstico diferencial debe realizarse con pubertad precoz central, hiperplasia suprarrenal de presentación tardía, tumor virilizante suprarrenal o gonadal, o bien la exposición a tratamiento con corticoides tópicos o gonadotropinas exógenas.

Su evolución generalmente es autolimitada seguida de una pubertad normal; sin embargo, el seguimiento pospuberal demuestra una frecuencia elevada de síndrome de ovario poliquístico. Cuando se agrega el antecedente de retraso intrauterino del crecimiento o bajo peso para la edad gestacional, se incrementa el riesgo de obesidad y síndrome metabólico.

## **Tratamiento**

Estas niñas no requieren tratamiento, pero es recomendable realizar seguimientos periódicos hasta el final de la pubertad para evaluar la talla final y prevenir alteraciones metabólicas (Fig. 5).

## **Telarca prematura o precoz**

### **Definición**

Es la aparición de desarrollo mamario en niñas antes de los ocho años, sin presentar otros signos de maduración sexual. La incidencia de telarca prematura es de aproximadamente 21.2/100.000 pacientes/año. En el 60% de los casos aparece antes de los dos años.

Se desconoce el mecanismo involucrado para su presentación, pero se ha propuesto una activación parcial del eje HHO con excesiva producción de FSH, que induciría en las niñas el desarrollo de uno o varios quistes foliculares en ovario, así como también el aumento de sensibilidad de la mama a los ES, secundarios a la presencia de contaminantes naturales y/o químicos con actividad estrogénica en el ambiente y/o alimentación, llamados disruptores endocrinos.

### **Cuadro clínico**

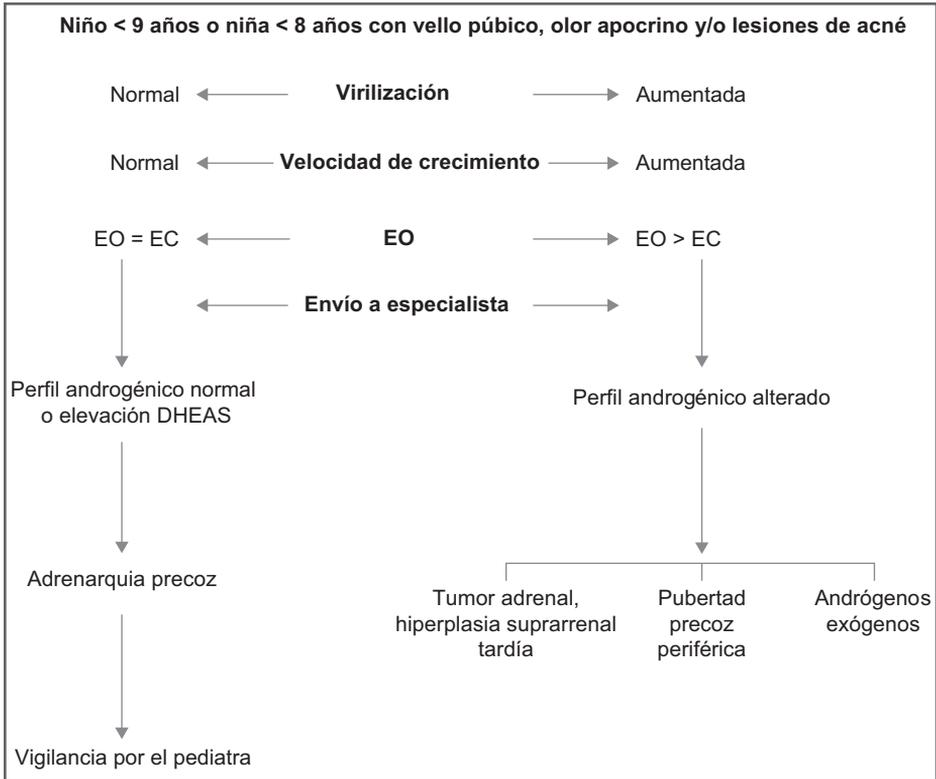
Suele presentarse desde el nacimiento, el crecimiento mamario es de tamaño variable y aparece entre los 3 y 12 meses de edad. Generalmente su remisión es espontánea, con velocidad de crecimiento y EO normales. La presentación de telarca prepuberal incrementa un 14% la probabilidad de desarrollar pubertad precoz central.

### **Clasificación**

- Telarca neonatal. Se produce por el traspaso de hormonas maternas y ocasionalmente se acompaña de secreción láctea. Desaparece alrededor de a las dos semanas. En las niñas puede tener una duración de varios meses.
- Telarca no neonatal o prepuberal. Tiene una mayor incidencia antes de los dos años y un segundo grupo entre los cinco y siete años.

### **Diagnóstico diferencial**

Es importante descartar otras masas o tumoraciones (abscesos o mastitis). En el periodo prepuberal, hay que considerar otros diagnósticos como pubertad precoz central o periférica, hipotiroidismo, ingesta de medicamentos o hemangiomas.



**Figura 5.** Algoritmo adrenarquia precoz (adaptado de Muñoz Calvo MT, Pozo Román J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral*. 2011;XV(6):507-18).

## Tratamiento

No requiere tratamiento; sin embargo, es recomendable realizar seguimientos periódicos hasta la desaparición de la telarca o el inicio de la pubertad normal (Fig. 6).

## Ginecomastia puberal

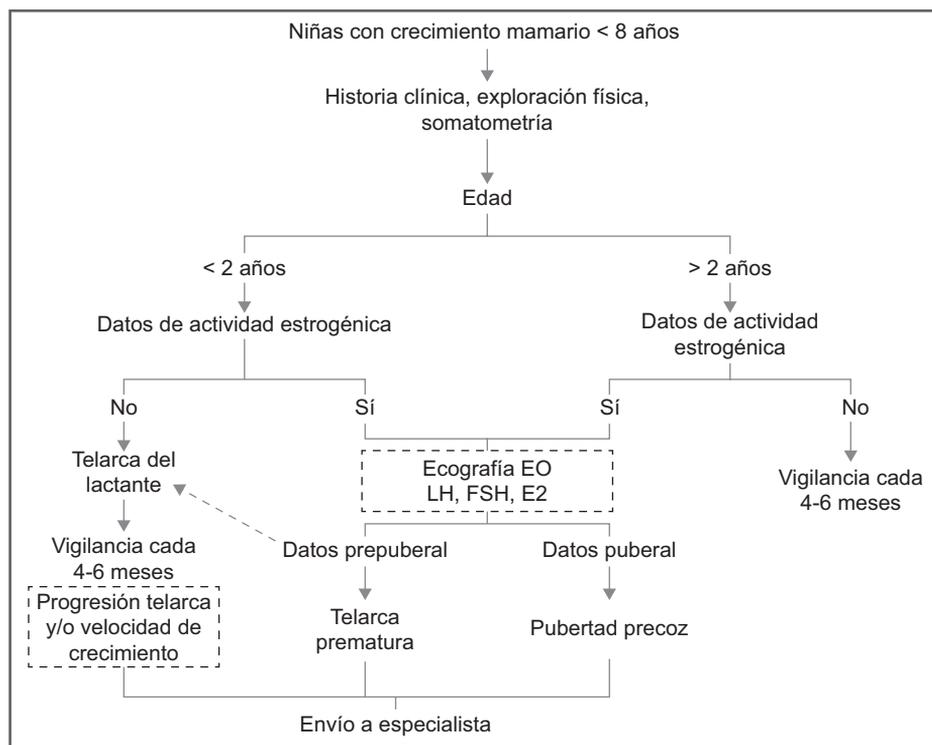
### Definición

Se define como el crecimiento de la glándula mamaria unilateral o bilateral en hombres en fase de desarrollo puberal, con una frecuencia de presentación en el 50-60%.

La ginecomastia puberal se asocia con un desbalance en el cociente ES/andrógenos, aunque también podría intervenir en su producción un aumento de la sensibilidad de la glándula mamaria a valores normales de estradiol.

### Cuadro clínico

Presencia de tejido mamario en tamaño variable, principalmente en los estadios III y IV de Tanner.



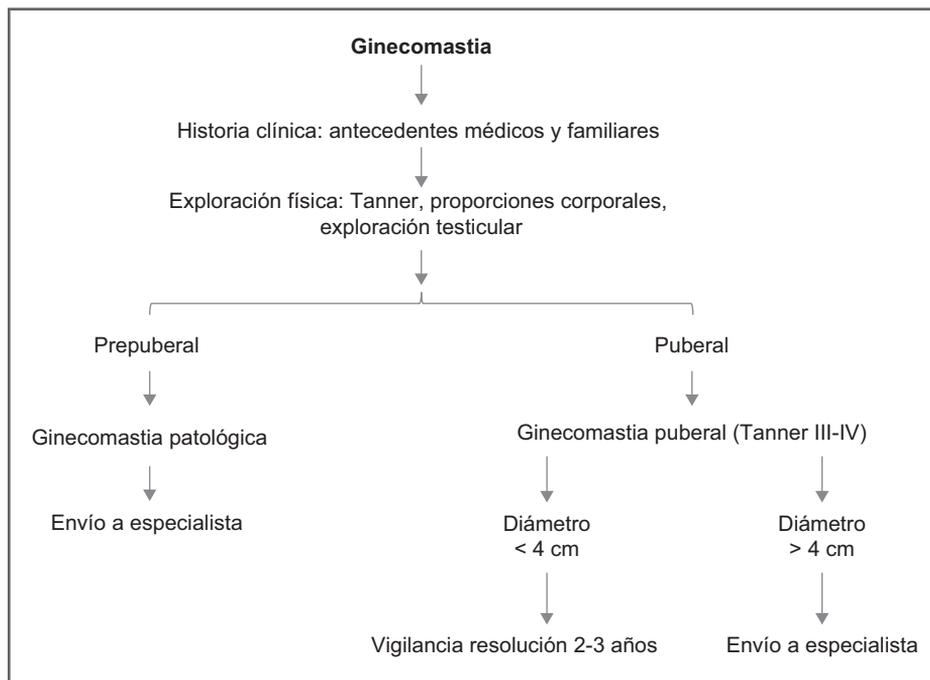
**Figura 6.** Algoritmo de telarca precoz (adaptado de Muñoz Calvo MT, Pozo Román J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral*. 2011;XV(6):507-18). E2: estradiol; EO: edad ósea.

### Diagnóstico diferencial

Se debe excluir pseudoginecomastia (adipomastia, neoplasia), por lo que es necesario evaluar el estado nutricional, presencia de bocio, alopecia, hirsutismo, obesidad troncular, estrías cutáneas, signos y síntomas de afectación hepática o renal, y talla y proporciones corporales (síndrome de Klinefelter). Determinar el estadio de desarrollo puberal y palpar ambos testículos en busca de masas u otras lesiones (Figura 7).

### Tratamiento

El crecimiento mamario es generalmente autolimitado. La resolución espontánea se observa en un 75 y 90% a los dos y tres años, respectivamente, y sólo el 10% de los casos puede requerir tratamiento. Los factores asociados a peor pronóstico son antecedentes familiares de macroginecomastia (> 4 cm), dolor importante, crecimiento rápido y duración > 12 meses, ya que ésta condiciona mamas grandes y fibróticas, lo que condiciona menor respuesta al tratamiento médico.



**Figura 7.** Algoritmo de ginecomastia.

**Tabla 1. Características de variantes normales de pubertad y criterios de referencia**

Variante pubertad	Datos clínicos	EO	Criterios de referencia
Adrenarca prematura (niños/as 5-7 años)	Vello púbico aislado o vello axilar. Olor apocrino sin desarrollo mamario o testicular	EO = EC o EO > EC (no mayor de 1 año)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virilización progresiva</li> <li>- Aumento de la velocidad de crecimiento o EO</li> <li>- Aparición de otros signos de pubertad (telarca, crecimiento testicular o de pene)</li> <li>- Descartar pubertad precoz central o periférica</li> </ul>
Telarca prematura (< 8 años)	Desarrollo mamario aislado y velocidad de crecimiento normal	EO = EC	Evidencia de progresión puberal o EO
Ginecomastia puberal (10-12 años)	Crecimiento de glándula mamaria unilateral o bilateral	EO = EC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asimetría testicular</li> <li>- Presentación a los 3-8 años</li> <li>- Galactorrea</li> <li>- Crecimiento rápido y progresivo de la mama</li> <li>- Talla alta e hipogenitalismo</li> <li>- Ginecomastia &gt; 4 cm</li> </ul>

## Criterios de referencia

Deben de ser enviados a especialista todos los menores que presenten cambios puberales antes de los ocho años en el caso de las niñas y de los nueve años en el de los niños, o retraso en la aparición de estos después de los 13 años y 14 años, respectivamente (Tabla 1).

## BIBLIOGRAFÍA

- Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett T, Stewart PM, Krone N, et al. Premature adrenarche – novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):189-207.
- Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, Calogero AE, Bártfai G, Corona G, et al. EAA clinical practice guidelines—gynecomastia evaluation and management. *Andrology.* 2019;7:778-93.
- Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. En: Cruz M, ed. *Tratado de pediatría.* 10ª ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 1079-86.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-24.
- Muñoz M, Pozo J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral.* 2011;XV(6):507-18.
- Pozo J, Muñoz MT. Pubertad normal. *Pediatr Integral.* 2020;XXIV(4):231.e1-e10.
- Serret MJ, Hernández AC. Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(1):63-76.
- Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65.
- Zhu SY, Du ML, Huang TT. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(6):533-8.

# Pubertad precoz

Héctor Raúl Rivero Escalante y Leticia Margarita García Morales

## INTRODUCCIÓN

La pubertad no es un proceso lineal ni un evento único. La progresión a través de la pubertad requiere la interacción de varios factores genéticos y epigenéticos, y depende de una anatomía hipotalámica-pituitaria normal.

La pubertad precoz (PP) es una de las condiciones más comunes encontradas en la práctica de la endocrinología pediátrica, y se define como el inicio de los caracteres sexuales secundarios antes de los ocho años en las niñas o de los nueve años en los niños. En la mayoría de los casos se debe a la activación temprana del eje gonadotrópico con secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH), que conduce a un aumento en la secreción de la hormona luteinizante (LH) y, en menor grado, de la hormona foliculoestimulante (FSH). Este mecanismo debe diferenciarse de otras formas de PP ocasionadas por la producción autónoma de esteroides sexuales por las gónadas o las glándulas suprarrenales, por la exposición farmacológica o ambiental a los esteroides sexuales o por la producción de gonadotropina coriónica humana (hCG) por algunos tumores.

Las estimaciones conservadoras sugieren que la incidencia de la PP central (PPC) puede ser tan común como 1/5,000, mientras que las definiciones más modestas estiman una incidencia de 1/10,000. Los datos del Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca indican que la prevalencia de la PPC en las mujeres es casi 10 veces mayor que en los hombres: un 0.2% de mujeres contra un 0.05% de hombres. En México no existen datos poblacionales significativos.

La PPC puede estar asociada con una variedad de trastornos de comorbilidad y concurrentes. Las personas diagnosticadas con PPC tienen un riesgo estadísticamente mayor de desarrollar síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina. Además, debido a las preocupaciones de imagen corporal asociadas

con la edad, parece haber una mayor probabilidad de estrés psicológico. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento de la PPC tienen impactos a corto y largo plazo en la salud y el bienestar futuros de nuestros pacientes.

## CUADRO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

La PP se asocia con crecimiento acelerado, edad ósea avanzada, desarrollo de características sexuales secundarias y cierre temprano de las epífisis óseas. Definir la causa etiológica es importante para el manejo de la enfermedad subyacente. Se debe buscar información sobre el inicio de los signos, la tasa de progresión y el ritmo de crecimiento en los últimos 6-12 meses y la presencia de características sexuales secundarias (acné, piel grasa, erección, eyaculación nocturna y sangrado vaginal), además de la presencia de signos puberales. La historia de PP en la familia sustenta el diagnóstico de las formas familiares. La estadificación puberal debe realizarse de acuerdo con el método de Tanner-Marshall en el examen físico, y las evaluaciones antropométricas deben definirse midiendo el peso, la altura y las proporciones corporales. Todos los datos antiguos y nuevos deben marcarse en el gráfico de crecimiento. Se debe calcular la velocidad de crecimiento por año, pero si se trata de un paciente de primera vez en la consulta, debe ser seguido prospectivamente durante al menos seis meses. En la mayoría de los pacientes con PPC la velocidad de crecimiento es superior a 2 desviaciones estándar (DE) del percentil blanco familiar (v. capítulo «Crecimiento y variantes normales»). La edad ósea debe determinarse mediante una radiografía de la mano izquierda y la muñeca. Si la edad ósea está avanzada más de 2 DE para la edad cronológica, es poco probable que el niño tenga una variante normal del desarrollo puberal. Si es posible, se debe calcular la relación entre la edad ósea  $\Delta$ /edad cronológica  $\Delta$ ; si esta relación es mayor que 1.2, está a favor de la PPC progresiva.

Si el volumen testicular es menor de 4 ml en presencia de características sexuales secundarias en un niño, esta PP probablemente sea causada por enfermedades suprarrenales. El agrandamiento testicular asimétrico se observa en los casos de síndrome de McCune-Albright y tumores de células de Leydig, mientras que el agrandamiento testicular bilateral es común en la testotoxicosis, los tumores secretores de hCG y los casos de PPC. El agrandamiento de los testículos es en grado moderado y nunca supera a Tanner III en la testotoxicosis y los tumores secretores de hCG. Los casos con sólo uno de los signos puberales, sin crecimiento acelerado y edad ósea avanzada, pueden aceptarse como variante normal, pero deben ser seguidos en la consulta.

A partir de la epidemia mundial de la obesidad infantil es muy frecuente la aparición de signos relacionados con la secreción de andrógenos (pubarca, actividad apocrina, acné, etc.), principalmente en niñas, aun antes de la activación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, lo cual se asocia al aumento de los niveles de insulina y estimulación directa de las glándulas suprarrenales, y en muchos casos también de las gónadas. Este fenómeno debe descartarse de la PP de origen central.

**Tabla 1. Etiología de la PP**

Central	Periférica	Periférica
♂ ♀	♂	♀
Idiopática Familiar No familiar	Gonadal Testotoxicosis familiar, tumores de células de Leydig, resistencia familiar a glucocorticoide, síndrome de McCune-Albright	Gonadal Tumores ováricos, quiste ovárico, síndrome de McCune-Albright
Genética Disregulación genética de <i>KISS1</i> , <i>GPR54</i> , <i>MKRN3</i> , <i>MAGUEL II</i> , <i>NOTCH 1 y 2</i> , <i>DLK1</i> , <i>NROB1</i>	Adrenal HSC, adenoma o carcinoma adrenal funcional	Adrenal HSC, adenoma o carcinoma adrenal funcional
Lesiones del SNC Tumores: astrocitoma, glioma óptico, hamartoma hipotalámico, craneofaringioma, ependimoma Otras lesiones: abscesos, encefalitis, trauma, hidrocefalia, quiste aracnoideo, radiación al SNC, quimioterapia	Tumores secretores de hGC SNC: corioepitelioma, disgerminoma, teratoma Otros: coriocarcinoma, hepatoma, teratomas	Tumores secretores de hGC SNC: corioepitelioma, disgerminoma, teratoma Otros: coriocarcinoma, hepatoma, teratomas
Secundarias Síndrome de McCune-Albright, HSC	Otros Exposición a testosterona, hipotiroidismo primario	Otros Exposición a estrógenos, hipotiroidismo primario, síndrome de Peutz-Jegher

SNC: sistema nervioso central; hGC: gonadotropina coriónica humana.

La PP se clasifica de la siguiente manera:

- Pubertad precoz central: también conocida como PP dependiente de gonadotropinas o PP verdadera, es causada por la maduración temprana del eje hipotálamo-pituitario-gonadal. La PPC se caracteriza por la maduración secuencial de las mamas y el vello púbico en las mujeres, y por el agrandamiento de los testículos, el pene y vello púbico en los hombres. En estos pacientes, las características puberales son apropiadas para el sexo del niño (isosexual) pero no concuerda con su edad cronológica. La PPC en el 20-75% de los casos en los hombres puede ser de origen tumoral, en comparación con el 10-20% en las mujeres, de ahí la importancia de un diagnóstico correcto y temprano de los pacientes. También es importante mencionar que el inicio de caracteres sexuales secundarios de forma prematura puede o no progresar a PPC. Se ha descrito que del 21-64% de las niñas que inician con el desarrollo del botón mamario antes de los ocho años presentan una telarca aislada y no evolucionan a PPC.
- Pubertad precoz periférica (PPP): también conocida como PP independiente de gonadotropinas, es causada por una secreción excesiva de hormonas sexuales de las gónadas o las glándulas suprarrenales, fuentes exógenas de esteroides sexuales o producción ectópica de gonadotropinas por un tumor de células germinales. La PPP puede ser isosexual

o contrasexual, con virilización de las mujeres y feminización de los hombres, dependiendo del tipo de esteroide sexual al que se encuentre expuesto el paciente.

La PPP surge como resultado de la exposición a esteroides sexuales endógenos o exógenos, independientemente de la activación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. La etiología más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), seguida del quiste ovárico funcional (37%) y el síndrome de McCune-Albright (26%). Los tumores secretores de gonadotropina coriónica humana incluyen coriocarcinoma de hígado, hepatoblastoma y tumores de células germinales de la región selar-supraselar y mediastino. Los pacientes con tumores de la corteza suprarrenal se presentan a una edad más temprana que los de otras etiologías. Los tumores ováricos incluyen el teratoma quístico maduro, disgerminoma, tumor de granulosa juvenil y tumor de células esteroides, síndrome de exceso de aromatasa e hipotiroidismo (síndrome de Van Wyk-Grumbach) (Tabla 1).

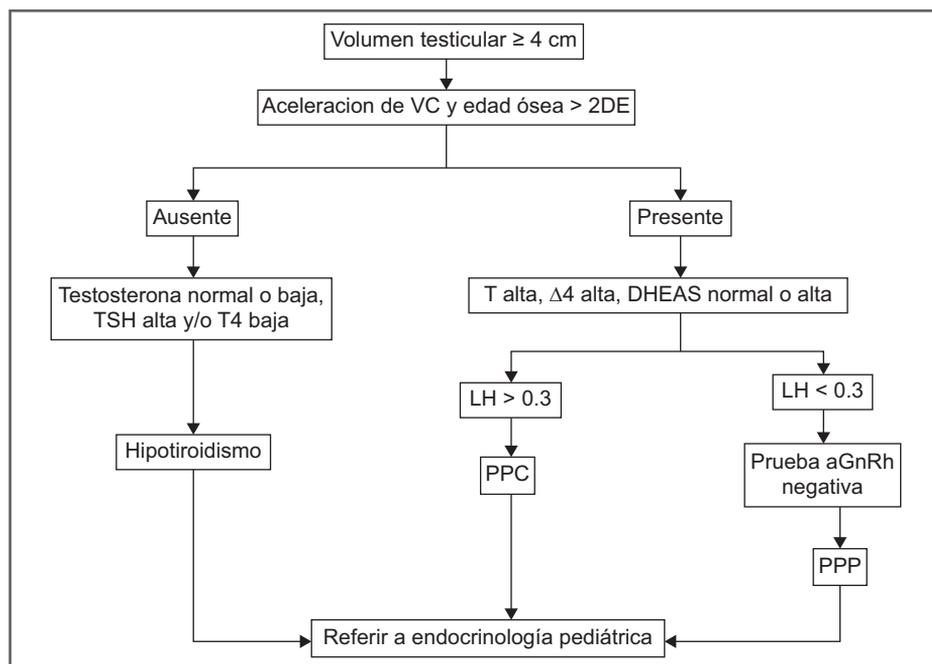
## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El paso inicial para poder confirmar el diagnóstico de PP es verificar si el desarrollo puberal está ocurriendo antes de la edad normal, ya que la aparición de caracteres sexuales secundarios de forma prematura puede o no progresar a PP.

Algunos de los hallazgos clínicos que hay que tomar en cuenta para el diagnóstico pueden ser la aceleración de la velocidad de crecimiento, la progresión de más de un estadio de Tanner en seis meses o la no regresión de caracteres sexuales secundarios. Sin embargo, se necesita de estudios complementarios, ya que los criterios clínicos mencionados previamente pueden no ser suficientes para determinar la presencia de PPC; esto es, para poder identificar las formas progresivas de pubertad en niñas con inicio de telarca antes de los ocho años y en niños con incremento del volumen testicular ( $\geq 4 \text{ cm}^3$ ) antes de los nueve años. La aceleración del crecimiento lineal es una de las características importantes de la PP. Por lo tanto, además de lo mencionado anteriormente se debe documentar la estatura, el peso, la velocidad de crecimiento (cm/año) y el índice de masa corporal exactos.

Se recomienda evaluar de manera inicial la maduración esquelética de los pacientes con sospecha de PPC, ya que uno de los hallazgos esperados es el adelanto de la edad ósea con respecto a la edad cronológica. A pesar de que el adelanto de la edad ósea es un indicador que facilita el diagnóstico, no es un criterio suficiente para identificar la PPC. Como ya se ha mencionado, el aumento de la adiposidad también acelera la maduración esquelética, sobre todo en los casos de pubertad temprana, por lo que se deberán hacer estudios complementarios.

Las pruebas hormonales diferencian las causas periféricas de las centrales. Un nivel de LH basal  $\geq 0.3 \text{ UI/l}$  medido por ensayos inmunoenzimáticos corrobora la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y sugiere PPC, por lo



**Figura 1.** Abordaje y diagnóstico de la PPC en niños. T4: tiroxina; TSH: estimulante de tiroides.

que se considera el mejor parámetro bioquímico para establecer el diagnóstico de PPC junto con la presencia de datos clínicos. Asimismo, los valores basales de estradiol o testosterona y la relación LH/FSH  $> 0.6$  pueden ser útiles para permitir la detección de PPC, aunque su especificidad es menor que la de la determinación basal de LH.

En los casos en que no sea posible la determinación de gonadotropinas ultrasensibles o cuando exista mucha duda diagnóstica, se puede realizar la prueba de estimulación con un análogo de GnRH (aGnRH). Otras evaluaciones endocrinológicas pueden incluir pruebas de tiroides, nivel de 17-OHP y medición de hCG, dependiendo de los signos clínicos.

La ecografía pélvica es otra prueba que debe realizarse en las niñas. Los tamaños ovárico y uterino deben compararse con los niveles de referencia. El aumento de los volúmenes ováricos es importante. En pacientes con PPC suelen presentarse ambos ovarios de tamaño puberal y con folículos, y el volumen uterino es puberal en todos los casos.

Se deben realizar imágenes de resonancia magnética craneal e hipofisaria para descartar PPC orgánica a todos los pacientes de sexo masculino, masculinos o femeninos con síntomas o factores de riesgo neurológico, y en los que presenten un inicio puberal antes de los seis años. Se sugiere considerar su realización en aquellas pacientes femeninas mayores de seis años con progresión rápida de la pubertad o adelanto de la edad ósea mayor de años con respecto a la edad cronológica.

En las pacientes cuyas determinaciones de gonadotropinas no sean concluyentes se debe considerar la posibilidad de PPP. La causa más común es la presencia de quistes ováricos funcionales, seguida por el síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa polioestótica, manchas café con leche y ovarios multiquísticos). En estos casos es fundamental una historia clínica exhaustiva en busca de enfermedades asociadas o etiologías menos frecuentes de la misma (Figs. 1 y 2).

## CRITERIOS DE ENVÍO A ESPECIALISTA

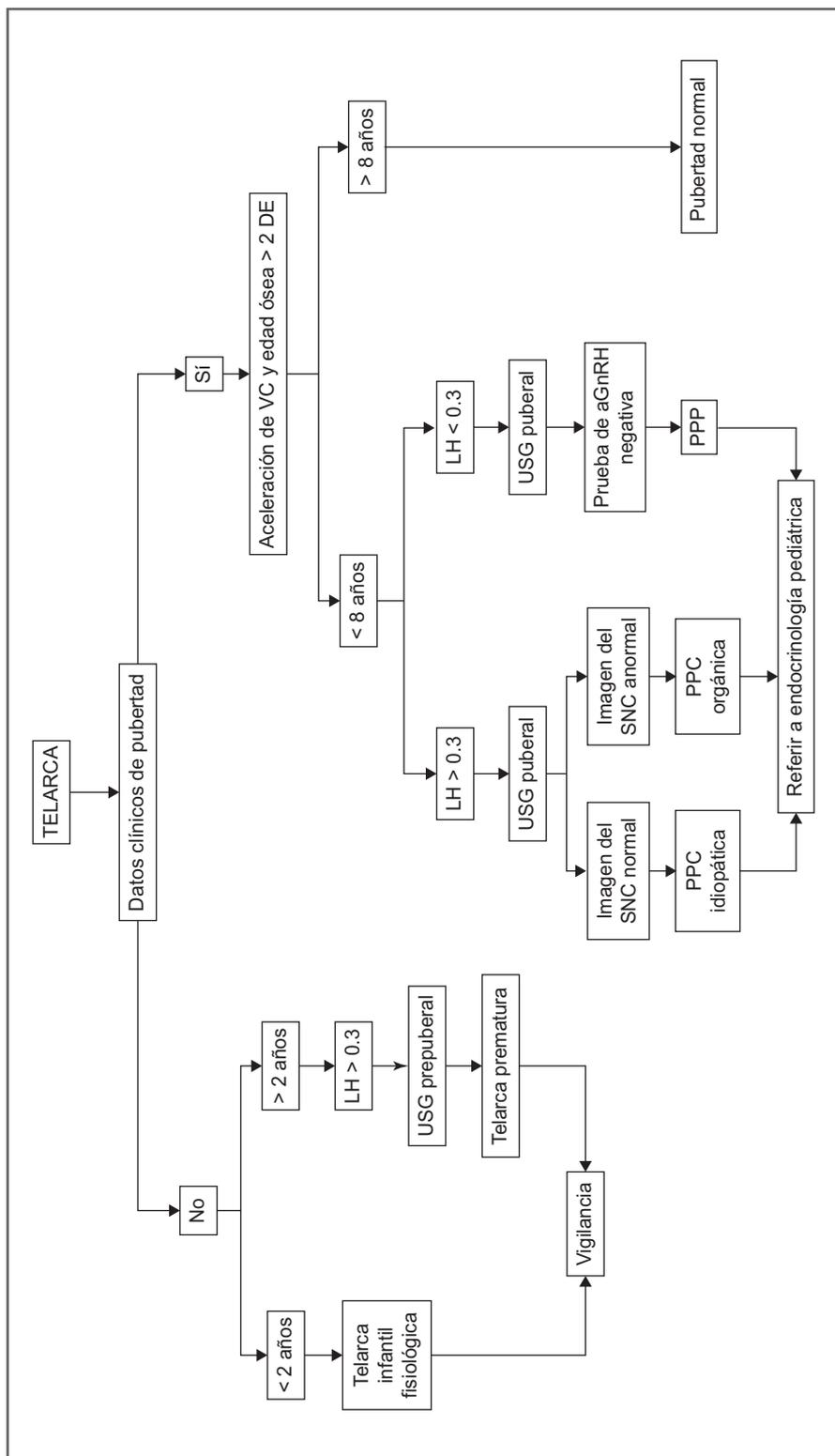
- Presencia de caracteres sexuales secundarios, Tanner II en niñas antes de los ocho años o niños antes de los nueve años.
- Velocidad de crecimiento acelerada para edad, sexo y estadio puberal.
- En general, los autores recomendamos a los padres que, en el momento de presentar olor axilar o vello púbico en edades tempranas con o sin presencia de telarca o gonadarquia, acudan a valoración por un especialista.

## TRATAMIENTO

De acuerdo con la guía de práctica clínica de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, se recomienda que todos los casos de PPC con edad menor de siete años en niñas y menor de ocho años en niños en el momento de la valoración reciban tratamiento con aGnRH para lograr la supresión puberal. Las dosis más utilizadas son 3.75 mg cada mes o 11.25 mg cada tres meses. Se sugiere utilizar la dosis mínima necesaria para inducir la supresión. Sin embargo, habrá pacientes que diagnostiquemos con una etiología familiar, idiopática o central sin alteración del eje hipotalámico-hipofisario que su crecimiento sea acorde a su talla blanco familiar y que no tengan ninguna afección psicosocial con el inicio de la menarca temprana. En estos casos, para los autores sólo requieren vigilancia sin manejo con aGnRH.

En las niñas después de los siete años y en los niños después de los ocho años se puede considerar el tratamiento con aGnRH si presentan un mal pronóstico de talla final o impacto psicosocial importante atribuible a los cambios puberales, y sea una causa de ansiedad o baja autoestima, por lo que deberán acudir con un profesional de la salud mental. Se ha demostrado que el bloqueo puberal en estas edades en general no mejora la talla final, y sólo se han logrado ganancias de pocos centímetros si se asocia a tratamiento con hormona de crecimiento recombinante y pudiera impactar en un pico menor de ganancia de masa ósea. Esta decisión deberá tomarse junto con los padres del paciente.

En los casos de PPP el manejo deberá ser específico según la etiología. En el capítulo de HSC se describe su tratamiento, y en la testotoxicosis y el síndrome de McCune-Albright el manejo es con inhibidores de la aromatasa.



**Figura 2.** Abordaje y diagnóstico de la PPC en niñas. USG: ultrasonido.

## BIBLIOGRAFÍA

- Atay Z, Yesilkaya E, Savas S, Turan S, Akin L, Eren E, et al. The Etiology and Clinical Features of Non-CAH Gonadotropin-Independent Precocious Puberty: A Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1980-8.
- Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis, and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74.
- Fuqua, Jhon S. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2198-207.
- Miranda-Lora A, Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz J, Aguilar-Herrera B, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Diagnóstico de pubertad precoz: guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77 (Supl 1):7-14.
- Moise-Silverman J, Silverman L. A review of the genetics and epigenetics of central precocious puberty. *Front Endocrinol.* 2022;13:1029137.
- Sarantis L, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. *Current Opinion Pediatr.* 2016;28:551-8.
- Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz J, Aguilar-Herrera B, Miranda-Lora A, Calzada León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Inhibición de la pubertad: guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77 (Supl 1):19-25.
- Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz J, Aguilar-Herrera B, Miranda-Lora A, Calzada León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Intervenciones adyuvantes en el manejo de la pubertad precoz: guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77 (Supl 1):26-8.

# Pubertad retrasada

Blanca Estela Aguilar Herrera y Marco Antonio Morales-Pérez

## INTRODUCCIÓN

La pubertad retrasada (PR) es la falla en el inicio y/o progresión de la maduración sexual. Se define como la ausencia de estos cambios puberales a una edad cronológica superior a 2-2.5 desviaciones estándar respecto a la media de la población de referencia. Para fines prácticos, se considera PR en las niñas cuando no han presentado desarrollo mamario o caracteres sexuales secundarios a los 13 años, y en los niños cuando no muestran crecimiento testicular mayor a 4 cc en volumen o 2.5 cm en longitud a los 14 años.

El inicio de la pubertad presenta una variabilidad de 4-5 años entre los niños normales con características similares, la cual está determinada por factores genéticos y su expresión con los factores ambientales, como las condiciones nutricionales, socioeconómicas, disruptores endocrinos, condiciones intrauterinas, etc.

La presentación tardía de los caracteres sexuales secundarios puede tratarse únicamente de una variante normal, pero también ser parte del cuadro clínico del hipogonadismo, por lo que el médico general o médico pediatra que se enfrenta en el primer o segundo nivel de atención a estas situaciones debe desarrollar la capacidad para realizar el abordaje diagnóstico inicial, brindar información y consejería a los padres y pacientes y, en los casos necesarios, realizar una referencia precoz y oportuna a endocrinología pediátrica. Una parte fundamental de este abordaje es realizar una historia clínica cuidadosa (antecedentes de criptorquidia, quimioterapia, radioterapia), exploración física minuciosa (con búsqueda de características físicas que orienten a entidades sindrómicas), antropometría y exploración genital (grado de maduración según los estadios de Tanner). Y de acuerdo a estos hallazgos, se decidirá el tipo de estudios complementarios a realizar.

## CLASIFICACIÓN Y CUADRO CLÍNICO

La PR se puede clasificar en:

- Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD).
- Pubertad retrasada secundaria a enfermedades crónicas.
- Hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Hipogonadismo hipergonadotrópico.

### Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

El RCCD es la causa más frecuente de PR y talla baja en ambos sexos, aunque principalmente en los niños. Estos pacientes presentan una desaceleración en el crecimiento lineal en los primeros tres años de vida seguido de un crecimiento normal que los sitúa por debajo del crecimiento poblacional y del canal de crecimiento familiar. Cuando se alcanza la edad media de presentación de la pubertad, la talla comienza a moverse aún más lejos de las curvas poblacionales debido al retraso en el inicio del estirón puberal; sin embargo, una vez que inicia el brote puberal, presentan un crecimiento de recuperación. En la mayoría de los casos existen antecedentes familiares semejantes; hasta el 80% de los varones y el 75% de las mujeres tienen un familiar de primer grado con antecedente de RCCD, por lo que se ha propuesto una herencia autosómica dominante (Tabla 1).

Por definición, el RCCD es un diagnóstico de exclusión tras descartarse otras posibles causas. En estos casos, una vez que el paciente inicia la pubertad, ésta progresará de forma normal y deberá estar completa alrededor de los 18 años; sin embargo, un 15% de los pacientes se sitúan por debajo de la talla familiar esperada.

### Pubertad retrasada secundaria a enfermedades crónicas

En este rubro se engloba una amplia categoría de enfermedades crónicas que explica el 16-20% de los retrasos puberales en los niños con características clínicas similares (Tabla 1). Se puede presentar cuando existe un balance energético negativo, como en los estados malnutricionales, anorexia nerviosa o la presentación de enfermedad de Crohn, e incluso en las niñas con actividad física intensa. En algunos casos, estas condiciones clínicas pueden favorecer la presentación de alteraciones psicosociales, ausentismo escolar, depresión, cambios en la autopercepción corporal y dificultades para la socialización, por lo que su detección y manejo son indispensables para asegurar una evolución favorable respecto a la esfera del desarrollo sexual.

Entre las causas más frecuentes encontramos:

- Enfermedades gastrointestinales: celiaquía, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal.
- Enfermedades hematológicas: anemias, talasemia, leucemias.
- Enfermedades renales: acidosis tubular renal, insuficiencia renal.

**Tabla 1. Características clínicas del RCCD y la PR secundaria a enfermedades crónicas**

	RCCD	PR secundaria a enfermedades crónicas
Nacimiento	Peso y longitud normales para la EG	Peso y longitud normales para la EG
Crecimiento	Desaceleración a los 2-3 años, situándose por debajo del p3 y canal familiar	Normal hasta el inicio de la enfermedad base
Velocidad de crecimiento	Normal, después de la desaceleración	Baja, una vez iniciada la enfermedad base
Edad ósea	Retrasada respecto a la EC, generalmente > 2 años	Normal o retrasada < 2 años respecto a la EC
Antecedentes familiares	Positivos	Negativos
Causas	Ausencia de causa orgánica o emocional	Causa orgánica detectable
Talla adulta	Normal dentro del contexto familiar	Depende de la enfermedad de base: tiempo de evolución de la misma y oportunidad de tratamiento
Pruebas diagnósticas	No existen	Específicas para la enfermedad base

Adaptado de Pozo Román, et al. EC: edad cronológica; EG: edad gestional; p3: percentil 3.

- Enfermedades endocrinas: hipotiroidismo, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, diabetes mellitus.
- Atletas de alto rendimiento.
- Anorexia y bulimia.
- Deprivación afectiva.
- Cardiopatías congénitas cianógenas.
- Neoplasias.
- Tóxicas: consumo de marihuana, exposición a plomo.

### Hipogonadismo hipogonadotrópico

Es causado por anomalías hipotalámico-hipofisarias y se caracteriza por niveles bajos de gonadotrofinas (hormonas luteinizante [LH] y foliculoestimulante [FSH]) y esteroides sexuales. Puede ser congénito o adquirido, siendo este último el más frecuente.

- Hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido: es un trastorno que induce alteraciones en la producción de hormona liberadora de Gonadotrofinas (GnRH), LH o FSH. La causa más frecuente son los tumores, que por extensión hipotálamo-hipofisaria o por tratamiento quirúrgico o radioterápico (> 40 Gy) generan modificaciones parciales o totales en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. El craneofaringioma es el tumor más frecuente en la etapa infantil. Procesos infiltrativos (hemocromatosis,

histiocitosis, sarcoidosis), infecciones del sistema nervioso central (SNC), traumatismos craneoencefálicos también pueden condicionar afectación funcional hipotálamo-hipofisaria con alteraciones hormonales aisladas o múltiples que retrasen el inicio o la progresión de la pubertad.

- Hipogonadismo hipogonadotrópico congénito: el síndrome de Kallmann es un hipogonadismo hipogonadotrópico con anosmia o hiposmia, sin afectación de otras líneas hormonales hipofisarias, debido a mutaciones específicas (*KAL1*) que alteran el proceso migratorio en la placa olfativa y que, al tener un origen común, afecta tanto a las neuronas secretoras de GnRH como a las olfatorias. Existen otros hipogonadismos que pueden ser aislados (afectación sólo de GnRH) o asociados a otras deficiencias hormonales hipofisarias (hipopituitarismo), como la afectación genética en *GnRH1*, *KISS1*, *LEP*, *PRO1*, *LHX3*, entre otros genes, cuyo diagnóstico es complejo por sus características clínicas y accesibilidad a las pruebas moleculares diagnósticas.

Los síndromes de Prader-Willi, CHARGE y Laurence-Moon, además de sus características clínicas muy específicas, pueden asociarse con cuadros clínicos de hipogonadismo hipogonadotrópico, por lo que, una vez diagnosticados y al entrar en la edad puberal, requieren vigilancia estrecha.

## Hipogonadismo hipergonadotrópico

60

Se denomina hipogonadismo primario, ya que la lesión primordial se encuentra en la gónada, con una función hipotálamo-hipofisaria normal que, por la mínima o nula producción de esteroides sexuales, no recibe la retroalimentación negativa suficiente para regular la producción de LH y FSH, induciendo así una elevación de éstas.

El cuadro clínico depende del género y se caracteriza por ausencia de brote puberal o, si ya había iniciado, ausencia de progresión de los caracteres sexuales secundarios, ausencia de menarca 3-5 años después de la presentación de la telarca, amenorrea secundaria después de 6-12 meses e involución del desarrollo testicular.

Existen dos anormalidades cromosómicas específicas que inducen hipogonadismo hipergonadotrópico y que toman relevancia sobre otras alteraciones por la frecuencia de su presentación. Éstas son:

- Síndrome de Turner: caracterizado por un complemento cromosómico 45,X0, por la ausencia parcial o total del segundo cromosoma X, sumado a rasgos clínicos característicos. La tasa de prevalencia es de 1/2,000 recién nacidas vivas, por lo que la identificación de esta entidad es fundamental en el abordaje de niñas con retraso puberal.

Las características clínicas más frecuentes son: talla baja (95-100%), falla para crecer durante el primer año de vida (50%), epicanto (20%), otitis media aguda de repetición (60%), micrognatia (60%), paladar ojival o alto (35%), implantación baja de la línea posterior del cabello (40%), cuello corto (40%), *pterygium colli* (25%), tórax en escudo (30%), linfedema de manos y pies (25%), nevos

faciales (25%), *cubitus valgus* (50%), acortamiento del cuarto metacarpiano (35%), *genu valgo* (35%), deformidad de Madelung (5%), válvula aórtica bicúspide (14-34%), coartación aórtica (7-14%) y aneurisma aórtico (3-14%), entre otras, y que al presentarse en conjunto deben orientar a la presencia de la enfermedad e inducir el abordaje diagnóstico.

- Síndrome de Klinefelter: es la alteración genética más frecuente en los varones, con una prevalencia de 1/660 recién nacidos vivos, caracterizado por un cromosoma X adicional, siendo 47,XXY el complemento cromosómico más frecuente. Además del hipogonadismo hipergonadotrópico, cursa con diversas anormalidades clínicas, dentro de las más frecuentes se describen: talla alta, testículos pequeños, ginecomastia en etapa puberal, signos de déficit androgénico y niveles bajos de testosterona con elevación de gonadotropinas (LH, FSH), azoospermia y oligospermia, además de túbulos seminíferos con fibrosis o hialinización, que inducen la reducción del tamaño testicular. Algunos pacientes pueden iniciar con brote puberal espontáneo, el cual no progresa del modo normal, con detención del crecimiento testicular antes de alcanzar los 6 cc de volumen.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El algoritmo del abordaje diagnóstico se muestra en la Figura 1.

### CRITERIOS DE ENVÍO A LOS DIFERENTES NIVELES DE ATENCIÓN

El paciente con PR deberá ser referido a valoración por endocrinología pediátrica cuando:

- Se sospeche enfermedad genética (síndromes de Turner, Klinefelter, Kallmann, etc.).
- Edad de 13 años en la niña o 14 años en el varón sin brote puberal.
- Niñas con edad de 15 años, con caracteres sexuales secundarios, sin presencia de menarca o que hayan transcurrido más de tres años desde el inicio del desarrollo mamario, independientemente de la edad a la que lo inició.
- Niñas con amenorrea secundaria por más de 6-12 meses.
- Varones sin progresión del crecimiento testicular o con involución del tamaño previamente alcanzado.
- Varones con ginecomastia, talla alta y ausencia de brote puberal.

## TRATAMIENTO

El tratamiento está relacionado directamente con la causa. En general, los pacientes con RCCD no requieren tratamiento farmacológico; sin embargo, es indispensable brindar información clara y suficiente a los padres y al paciente, además de ofrecer soporte psicológico y una vigilancia del inicio y progresión

puberal. Sólo en algunos casos en los que se comprometa la salud mental y existan repercusiones sociales se puede evaluar la inducción puberal farmacológica por endocrinología pediátrica.

En los pacientes que cursan con PR secundaria a enfermedades crónicas, el tratamiento debe estar dirigido a la corrección o control de la enfermedad de base y mejorar el estado nutricional, con la finalidad de favorecer el inicio de la pubertad de modo espontáneo.

En los estados hipogonádicos es necesario inducir la pubertad o favorecer la progresión de ésta y, posteriormente, lograr el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, por lo que, de acuerdo con la causa del hipogonadismo, se deberá individualizar la sustitución gonadal en apego a las guías actuales de manejo para cada enfermedad y buscando alcanzar los objetivos de esta sustitución.

El acompañamiento psicológico es indispensable para cada una de estas enfermedades, por lo que la referencia oportuna a un servicio de psicología, psiquiatría o salud mental permitirá que el paciente y su familia enfrenten el duelo que representan los hipogonadismos y especialmente las condiciones de infertilidad en las enfermedades que cursan con ello en un gran porcentaje, como lo son los síndromes de Turner y de Klinefelter.

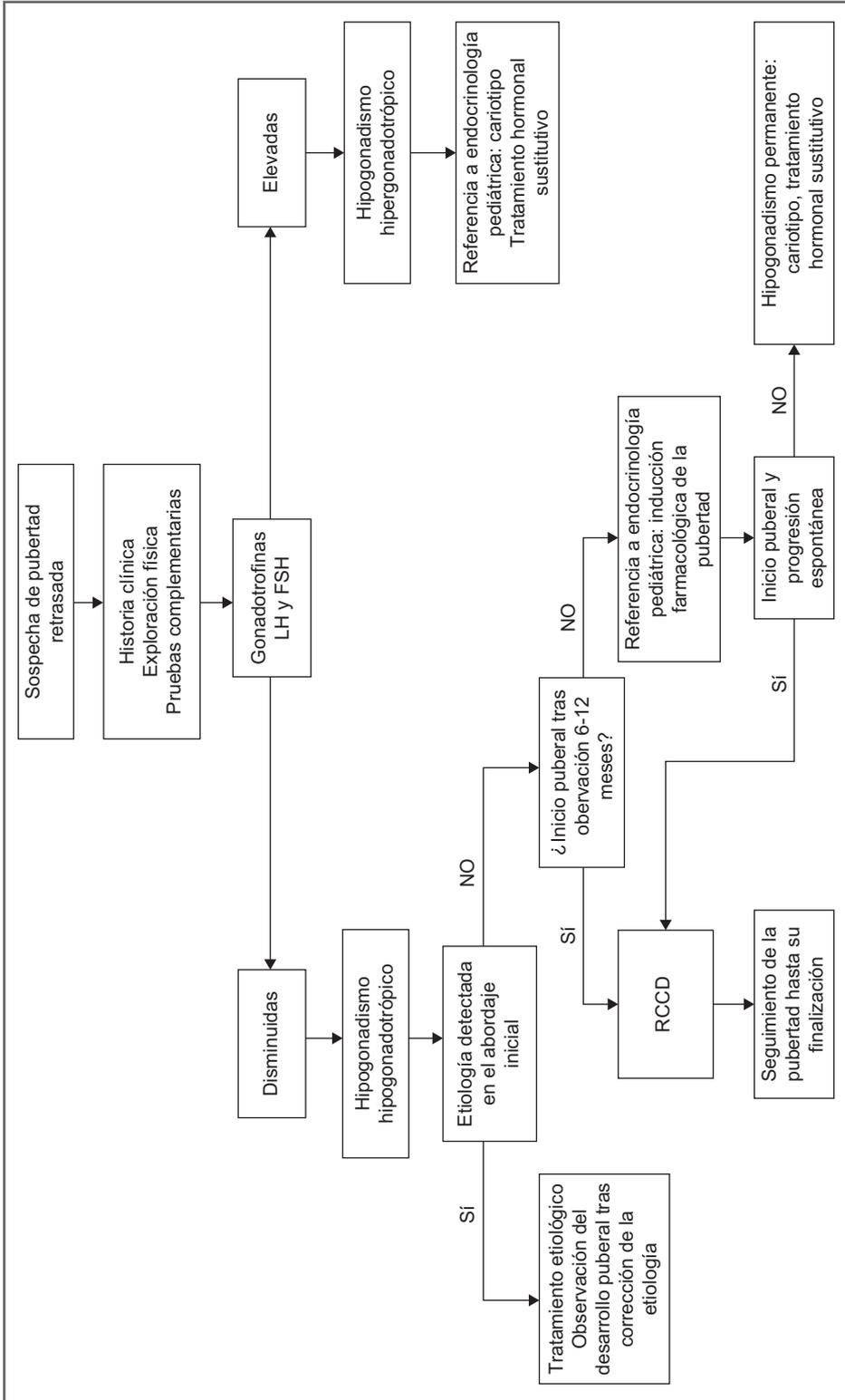


Figura 1. Algoritmo del abordaje diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:123.
- Cañete R, Gil M, Cañete M. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. *Protocolos de Endocrinología.* 2.ª ed. Córdoba: Exlibris; 2019. p. 255-9.
- Gaudino R, De Filippo G, Bozzola E, Gasparri M, Bozzola M, Villani A, et al. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):45.
- Gohil A, Eugster EA. Delayed and Precocious Puberty – Genetic Underpinnings and Treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(4):742-5.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70.
- Pozo Román J. Pubertad normal. *Pediatría Integral.* 2020;XXIV(4):231.e5-e6.
- Pozo Román J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatría Integral.* 2015;XIX(6):389-408.
- Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101316.

# Obesidad exógena y secundarias

Nayely Garibay Nieto y Eréndira Villanueva Ortega

## INTRODUCCIÓN

En las últimas cinco décadas la obesidad en los niños y adolescentes se ha convertido en un problema creciente de salud pública a nivel mundial. La obesidad se ha definido como un exceso de acumulación de grasa corporal de origen multifactorial, entre los que se enlistan factores genéticos, conductuales y socioculturales.

Desde 1975 hasta 2016, la prevalencia global de obesidad en niños y adolescentes de 5 a 19 años se ha incrementado de un 0.7% hasta un 5.6% en niñas y de un 0.9% hasta un 7.8% en niños. Debido a la emergencia epidemiológica por la covid-19, las cifras de sobrepeso y obesidad se han incrementado de forma global, posiblemente relacionadas con las medidas de distanciamiento social, inseguridad alimentaria y factores psicológicos.

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2020, en menores de cinco años la prevalencia combinada entre sobrepeso y obesidad se incrementó 1.6 puntos porcentuales (8.4%) con respecto a la ENSANUT 2018; en niños de 5 a 11 años hubo un incremento del 2.7% en la prevalencia combinada de sobrepeso/obesidad (38.2%), y finalmente en los adolescentes la prevalencia nacional combinada de sobrepeso/obesidad aumentó un 5.4% respecto a la ENSANUT 2018, siendo los varones los más afectados, con un incremento del 8.2% (43.1%), mientras que en las mujeres el aumento fue del 2.6% (44.6%).

Más allá de la obesidad, es importante destacar que hasta un 50% de los niños y adolescentes con obesidad pueden cursar con alteraciones metabólicas en el momento de su primera evaluación, tales como síndrome metabólico, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión, enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica, así como otras alteraciones musculoesqueléticas y de la salud mental. La presencia de estas comorbilidades incrementa el riesgo de mortalidad, principalmente de origen cardiovascular, en la vida adulta.

Como ya se ha definido, la obesidad es un exceso de adiposidad. Un primer limitante para la medición de la adiposidad es que el estándar de oro para la evaluación de la grasa corporal requiere de instrumentos poco accesibles en la práctica clínica, por lo que la medición indirecta a través del índice de masa corporal (IMC) es una herramienta práctica y útil que en la mayoría de los casos ayuda a determinar la grasa corporal con alta correlación al estándar de oro.

Es fundamental que el valor del IMC en niños mayores de dos años se grafique en valores percentilares o puntaje Z según el sexo y la edad, lo que permite definir si el paciente se encuentra en normopeso, sobrepeso u obesidad, según los criterios utilizados para su determinación y clasificación.

En el año 2000, los *Centers for Disease Control and Prevention* publicaron estándares de referencia de IMC por sexo para niños de 2 a 20 años. De acuerdo con el carril percentilar, sobrepeso se define como un valor de IMC mayor o igual al percentil (Pc) 85 y menor al Pc 95, mientras que obesidad se define como un IMC mayor o igual al Pc 95 según edad y sexo. Una alternativa de evaluación es la clasificación y referencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2007, en las que un IMC  $\geq 1$  desviación estándar, pero menor a 2 desviaciones estándar, corresponde a sobrepeso, y en el caso de obesidad, corresponde a 2 desviaciones estándar o más.

## CLASIFICACIÓN

Si bien desde el año 2000 la prevalencia de obesidad a nivel global se ha estabilizado, se ha hecho presente la presencia de obesidad cada vez más grave en la población infantil, por lo que se han realizado distintas propuestas para categorizarla. Una de las propuestas que ha adquirido mayor interés es la del porcentaje de exceso de obesidad a partir del Pc 95, clasificación que es extrapolable a la edad adulta y está relacionada con una mayor prevalencia de comorbilidades según la clase de obesidad (Tabla 1). También podemos encontrar el término de obesidad extrema, que se utiliza para definir a los pacientes que se encuentran con un IMC  $> 120\%$  del Pc 95, que correspondería a la clasificación de obesidad clases 2 y 3 (Tabla 1).

**Tabla 1. Definiciones de sobrepeso, obesidad y obesidad grave**

Categoría		Rango percentilar
Sobrepeso		IMC $\geq$ Pc 85 y $\leq$ Pc 95
Obesidad clase 1		IMC $\geq$ Pc 95 y $\leq$ 120% del valor en Pc 95
Obesidad extrema	Obesidad clase 2	IMC $\geq$ 120% y $\leq$ 140% del valor en Pc 95
	Obesidad clase 3	IMC $\geq$ 140% del valor en Pc 95

Es importante hacer el diagnóstico diferencial entre obesidad exógena y obesidad secundaria a otras condiciones endocrinas o genéticas. En las causas endocrinas se debe considerar y descartar la presencia de hipotiroidismo, hiper cortisolismo y deficiencia de hormona de crecimiento. Además de las características clínicas específicas, difieren de la obesidad exógena en la talla, que en endocrinopatías suele ser baja o tener una velocidad de crecimiento disminuida. Otras condiciones son las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis por trauma o cirugía. Algunos tratamientos farmacológicos pueden predisponer al desarrollo de obesidad, como glucocorticoides, anticonvulsivos, insulina y algunos antipsicóticos y antidepresivos como olanzapina, risperidona, amitriptilina e imipramina. En las causas genéticas, particularmente en menores de cinco años con obesidad, es importante en el diagnóstico diferencial la presencia de los síndromes de Prader-Willi, de Bardet-Biedl y de X frágil, y causas de obesidad monogénica.

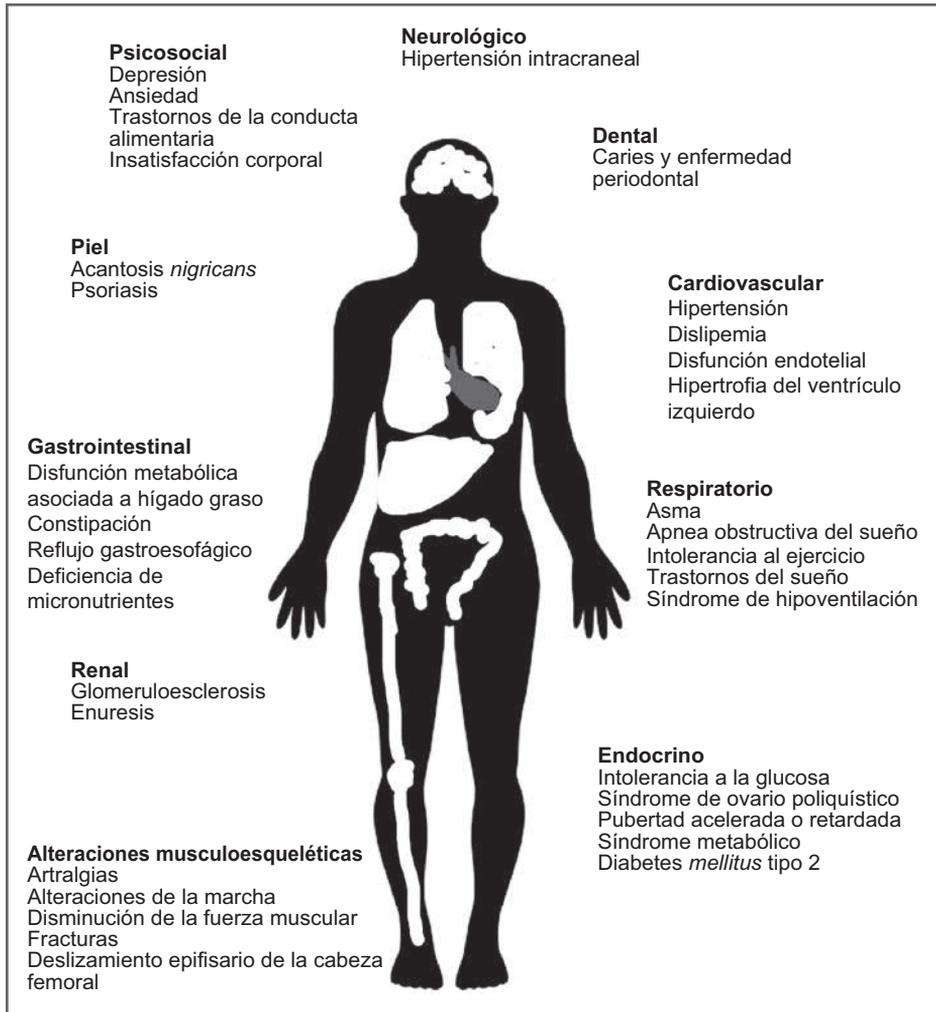
La obesidad debe tratarse en un modelo de atención crónica. La historia clínica completa y exhaustiva nos permitirá identificar los factores de riesgo del paciente, antecedentes heredofamiliares para diabetes *mellitus* tipo 2, factores de riesgo cardiovascular, dislipemias, endocrinopatías, entre otros aspectos. Es de gran relevancia reconocer los antecedentes perinatales como peso y talla bajos al nacimiento, diabetes gestacional o eventos de preeclampsia/eclampsia, que podrían estar asociados a una programación metabólica anómala con efectos en la salud cardiovascular y metabólica a mediano y largo plazo. También es importante realizar un interrogatorio exhaustivo sobre el estilo de vida, tipo de alimentación, hábitos de sueño, realización de actividad física y actividades sedentarias, y la duración de los tiempos frente a las pantallas.

## COMORBILIDADES

La obesidad está relacionada con distintas enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, endocrinas, renales, respiratorias, dermatológicas, ortopédicas, neurológicas, de salud reproductiva y psicológicas (Fig. 1).

### Enfermedades cardiovasculares

Como ya se ha comentado previamente, la obesidad infantil está asociada con un incremento del riesgo cardiovascular en la vida adulta, como la hipertensión arterial, cuya prevalencia va del 3.8 al 24.8% en niños con sobrepeso y obesidad. Las cifras de tensión arterial deben percentilarse de acuerdo con la edad, sexo y percentil de talla de acuerdo con percentiles publicados en la guía de hipertensión arterial de la Academia Americana de Pediatría 2017 y posteriormente clasificarse (Tabla 2) ([https://publications.aap.org/pediatrics/article/140/3/e20171904/38358?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=TrendMD&utm\\_campaign=Pediatrics\\_TrendMD\\_0y](https://publications.aap.org/pediatrics/article/140/3/e20171904/38358?utm_source=TrendMD&utm_medium=TrendMD&utm_campaign=Pediatrics_TrendMD_0y)).



**Figura 1.** Complicaciones y comorbilidades asociadas a la obesidad en niños y adolescentes (*adaptado de Jebeile, et al.*).

**Tabla 2. Clasificación de la hipertensión arterial**

	Niños de 1-13 años	Mayores de 13 años
Normal	< Pc 90	< 120/< 80 mmHg
Presión arterial elevada	≥ Pc 90 a < Pc 95 o 120/80 mmHg	120/< 80 a 129/< 80 mmHg
Hipertensión estadio I	≥ Pc 95 a < Pc 95 + 12 mmHg o de 130/80 a 139/89 mmHg	130/80 a 139/89 mmHg
Hipertensión estadio II	≥ Pc 95 + 12 mmHg o ≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg

**Tabla 3. Interpretación del perfil de lípidos**

	Edad	Rango normal
Triglicéridos	0-9 años	< 75 mg/dl (aceptable)
		75-99 mg/dl (límite alto)
		> 100 mg/dl (alto)
	10-19 años	< 90 mg/dl (aceptable)
		90-129 mg/dl (límite alto)
		> 130 mg/dl (alto)
Colesterol LDL	< 110 mg/dl (aceptable)	
	110-129 mg/dl (límite alto)	
	> 130 mg/dl (alto)	
Colesterol HDL	< 40 mg/dl (bajo)	
	40-45 mg/dl (límite bajo)	
	> 45 mg/dl (aceptable)	

Un factor encontrado con gran frecuencia en pacientes infantiles con obesidad es la dislipemia combinada, que se compone de hipertrigliceridemia y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL). En menor frecuencia, encontramos también niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Tabla 3).

El tejido adiposo del compartimento visceral se ha definido como un factor de riesgo cardiometabólico en pacientes con sobrepeso/obesidad, y la circunferencia de cintura, asociada a adiposidad visceral, correlaciona con los factores que integran el síndrome metabólico cuando es mayor al Pc 90 para edad y sexo. En dos estudios con puntos anatómicos distintos se han propuesto percentiles para población mexicana por sexo y edad: Klünder tomó como referencia el punto medio de la distancia entre el borde costal inferior y la cresta ilíaca al final de la espiración en escolares y adolescentes de 6 a 16 años, y Fernández evaluó una población mexicoamericana de 2 a 18 años midiendo la circunferencia sobre el borde lateral superior del ilion derecho al final de una espiración normal.

## Enfermedades endocrinas

La Academia Americana de Diabetes recomienda tamizar a niños y adolescentes asintomáticos con sobrepeso u obesidad a partir de los 10 años o al inicio de la pubertad, lo que suceda primero, que cuenten con uno o más de los siguientes factores asociados a diabetes:

- Antecedente perinatal de diabetes gestacional o materna.
- Antecedente familiar en primer o segundo grado con diabetes.
- Grupo étnico entre los que se encuentra la población latinoamericana.
- Datos clínicos de resistencia a insulina (acantosis *nigricans*, hipertensión, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico o antecedente de pequeño para la edad de gestación).

**Tabla 4. Interpretación y diagnóstico de prediabetes y diabetes**

	Glucosa en ayuno	Prueba de tolerancia oral a la glucosa (2 h)	HbA1c
Normal	≤ 99 mg/dl	≤ 139 mg/dl	≤ 5.6%
Prediabetes	100-125 mg/dl	140-199 mg/dl	5.7-6.4%
Diabetes	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	> 6.5%

El tamizaje puede hacerse mediante determinación de glucosa en ayuno, tolerancia oral a la glucosa de 2 h, 75 g de glucosa anhidra y niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) con un método certificado por la *National Glycohemoglobin Standardization Program* (Tabla 4).

La enfermedad por hígado graso, ahora denominada disfunción metabólica asociada a enfermedad por hígado graso, es la hepatopatía crónica más frecuente en población pediátrica y, sin duda, se asocia a la prevalencia creciente de obesidad. La prevalencia en población con obesidad oscila entre un 30 y 80% según la metodología que se emplee en el diagnóstico.

Otras enfermedades a considerar en la evaluación del paciente pediátrico con obesidad son alteraciones musculoesqueléticas como *genu valgo* y dolor articular, apnea obstructiva del sueño, reflujo gastroesofágico, ansiedad, depresión, trastornos de la conducta alimentaria, distorsión e insatisfacción de la imagen corporal, entre otras.

## CRITERIOS DE REFERENCIA A ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Todos los pacientes con obesidad con alguna comorbilidad deben ser referidos para un manejo oportuno, así como todo paciente con obesidad sin comorbilidad que, después de haber sido intervenido en un programa de modificación de cambios en los estilos de vida, haya incrementado su IMC o no haya tenido mejoría alguna. Los pacientes con sobrepeso u obesidad secundaria a hipotiroidismo, hipercortisolismo, obesidad de origen central o genética también deben ser referidos para un tratamiento integral (Fig. 2).

## RELEVANCIA DEL MANEJO INDIVIDUALIZADO EN OBESIDAD

El manejo actual de la obesidad debe ser individualizado y centrado en el paciente, tomando en cuenta la salud funcional, la emocional y la del entorno social. De igual forma, las familias de pacientes con obesidad deben ser orientadas en lo complejo de la enfermedad, en estilos de crianza y la práctica de estilos de vida saludables para ayudar en soporte y solución a las condiciones sociales y familiares que pueden limitar la adherencia y el éxito de la intervención.

Las modificaciones conductuales multicomponente (patrones de alimentación, actividad física, sedentarismo, higiene de sueño y componentes conductuales) siguen siendo la estrategia de primera línea y más importante a corto y largo plazo en el tratamiento de la obesidad.

De manera pragmática, el objetivo del manejo de la obesidad en niños y adolescentes es disminuir la adiposidad, evaluar y tratar las complicaciones físicas y psicosociales, así como disminuir los riesgos de otras comorbilidades. Con sus limitantes, el IMC es uno de los parámetros más objetivos que permite sugerir que una disminución entre 0.25 y 0.50 del valor de Z-score del índice mejora alteraciones clínicas y metabólicas, entre ellas una disminución  $> 10$  mmHg de presión sistólica, una disminución de 5 a 10 mmHg de presión diastólica, una disminución de LDL  $> 20$  mg/dl y una disminución  $> 50$  mg/dl de triglicéridos.

En la intervención alimentaria se sugiere educación de la familia en el consumo de una alimentación balanceada, suficiente y adecuada, no restrictiva, respetando la cultura local y limitando al máximo el consumo de productos ultraprocesados y bebidas endulzadas.

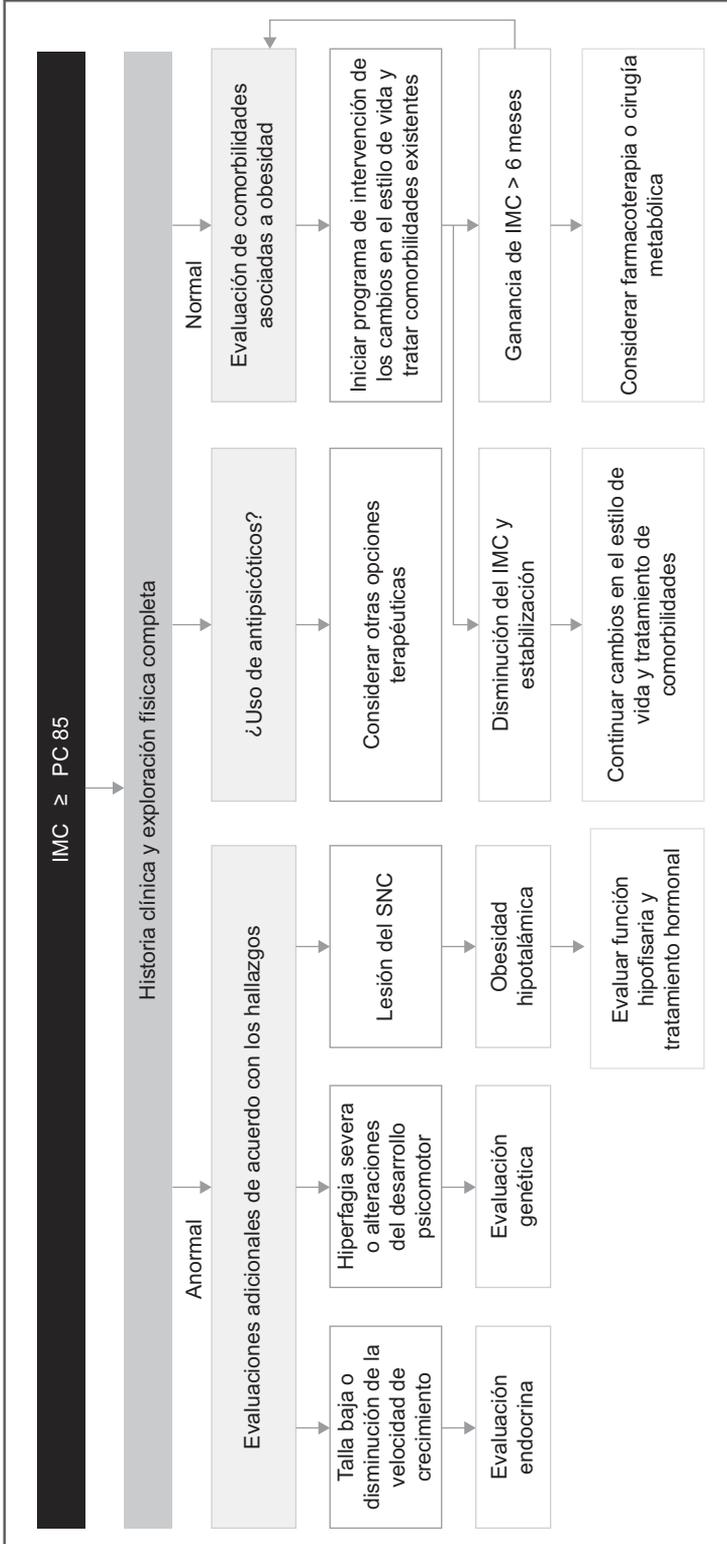
La actividad física debe ser acorde a la edad del paciente: en niños pequeños se sugiere el juego libre hasta 180 min, mientras que en escolares y adolescentes se sugiere una combinación de juego con ejercicio estructurado entre 60 y 180 min al día, teniendo en mente que parte de los objetivos del ejercicio debe ser generar un entorno seguro, de sustento, divertido y sin prejuicios.

En la esfera conductual se debe intervenir en la salud mental, calidad de vida, autoestima e imagen corporal, e identificar factores como depresión, ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria. Dentro de las intervenciones, la terapia cognitiva conductual ha logrado modificaciones significativas en los estilos de vida, considerando la terapia individual familiar o grupal, según se requiera.

Existen muy pocos fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad en adolescentes, como la liraglutida y la combinación de fentermina-topiramato, lo cuales han demostrado tener beneficios también sobre parámetros metabólicos y de preservación de la función de las células  $\beta$ , y deben ser indicados por personal experto en el manejo de obesidad infantil.

La cirugía metabólica se puede emplear en adolescentes con obesidad grave en quienes un programa de intervención de cambios en el estilo de vida no haya tenido éxito en disminuir significativamente el IMC y las comorbilidades, independientemente del uso de tratamiento farmacológico. El paciente debe demostrar habilidades para el apego a hábitos de alimentación y ejercicio, así como redes de ayuda familiar, y deben ser operados estrictamente por cirujanos expertos en centros especializados, por el alto riesgo de morbilidad y mortalidad.

Un aspecto muy importante es que el personal de salud en general debe identificar la obesidad como una enfermedad, a fin de evitar el estigma hacia los pacientes con obesidad.



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico y de seguimiento de pacientes con sobrepeso y obesidad. SNC: sistema nervioso central.

**BIBLIOGRAFÍA**

- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care*. 2022;45 (Suppl 1):S17-38.
- Hampel SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640.
- Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):351-65.
- McPhee PG, Singh S, Morrison KM. Childhood Obesity and Cardiovascular Disease Risk: Working Toward Solutions. *Can J Cardiol*. 2020;36(9):1352-61.
- Reinehr T, Lass N, Toschke C, Rothermel J, Lanzinger S, Holl RW. Which Amount of BMI-SDS Reduction Is Necessary to Improve Cardiovascular Risk Factors in Overweight Children? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3171-9.
- Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19 Resultados Nacionales. México. Instituto Nacional de Salud Pública 2021 [acceso el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2020/doctos/informes/ensanutCovid19ResultadosNacionales.pdf>.
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity- Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-57.
- Weihrauch-Blüher S, Kromeyer-Hauschild K, Graf C, Widhalm K, Korsten-Reck U, Jödicke B, et al. Current Guidelines for Obesity Prevention in Childhood and Adolescence. *Obes Facts*. 2018;11(3):263-76.

# Síndrome metabólico

Miriam Mercedes Padrón Martínez y Darío Jorge Mario Molina Díaz

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo (obesidad central, alteración del metabolismo de la glucosa, dislipemia e hipertensión arterial) para enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Actualmente no existe una definición internacionalmente aceptada en pediatría; sin embargo, la definición propuesta por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) resulta sencilla y fácil de usar en la práctica clínica, con la indudable ventaja de requerir mediciones rápidamente accesibles en la práctica clínica (Tabla 1).

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sugiere la inclusión de criterios para la población pediátrica de 6 a 18 años, que es igual a la propuesta por el grupo de expertos de la IDF para la población de 10 a 16 años, sólo que en estos criterios se incluyen niños desde los seis años (Tabla 2). De acuerdo con esta guía, el diagnóstico se establece cuando está presente la obesidad abdominal y dos o más de los cuatro criterios restantes.

La epidemiología del SM varía de acuerdo con la definición que se utilice; sin embargo, estimaciones recientes indican que el SM está presente en un 29-33% de los adolescentes con obesidad (índice de masa corporal [IMC]  $\geq$  Pc 95), en un 7-10% de los que tienen sobrepeso (IMC entre Pc 85 y Pc 95) y sólo en el 0.6% de los eutróficos (IMC = Pc 10-Pc 84).

En México, López, et al. evaluaron niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, reportando una prevalencia de SM de acuerdo con los criterios de la IDF del 32.8%, siendo la hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia los componentes más frecuentes, en un 37.4 y 56.6%, respectivamente. En 2009, en el Instituto Nacional de Pediatría, Perea, et al. estudiaron 180 adolescentes con obesidad, reportando resistencia a la insulina (IR) en 148 casos (82.2%) y SM de acuerdo con los criterios de la IDF en un 39.4% de los casos.

**Tabla 1. Definición de SM de la IDF**

Grupo de edad	Obesidad abdominal (perímetro de cintura)	Triglicéridos	Presión arterial	Colesterol HDL	Glucosa
10-18 años	≥ Pc 90	≥ 150 mg/dl	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg	≤ 40 mg/dl	≥ 100 mg/dl

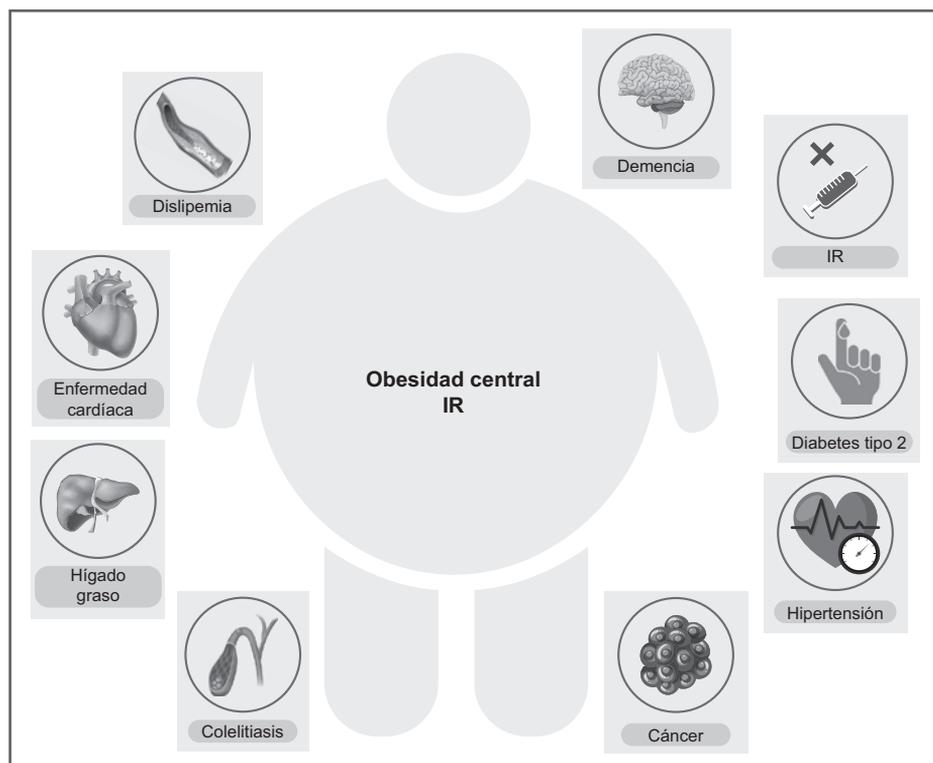
**Tabla 2. Definición de SM de la ALAD**

Grupo de edad	Obesidad abdominal (perímetro de cintura)	Triglicéridos	Presión arterial	Colesterol HDL	Glucosa
6-18 años	≥ Pc 90 o mayor del umbral para adultos	≥ 150 mg/dl	PAS ≥ 130 mmHg PAD ≥ 85 mmHg	≤ 40 mg/dl	≥ 100 mg/dl (o DM2 manifiesta) Si ≥ 100 mg/dl se recomienda CTOG

Entre los diferentes factores de riesgo que predisponen a la población infantil al desarrollo de obesidad y SM se encuentran los siguientes: ser hijo de madre con diabetes previa al embarazo o de madre con diabetes gestacional en ese embarazo, bajo peso al nacimiento (< 2.5 kg), así como también peso alto al nacer (> 4 kg), recuperación ponderal a un ritmo muy rápido en los primeros meses de vida, inicio de alimentación complementaria temprana (antes de los seis meses de edad), alimentación con leches industrializadas en los primeros seis meses de edad, ser hijo de padres con obesidad, no realizar ejercicio ni actividad física, invertir más de 2 h en actividades sedentarias (computadora, televisión, videojuegos, tareas escolares, etc.), tener antecedentes familiares de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular cerebral, comer más de dos veces por semana fuera de casa, estar acostumbrado al consumo de bebidas que contienen azúcar, como jugos, refrescos, etc. y, finalmente, bajo consumo de leche (menos de dos raciones al día).

## ETIOPATOGENIA

La interrelación entre los cinco componentes del SM (obesidad abdominal, glucosa alterada, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDL] bajo) y el papel de la insulina parece ser el responsable de este síndrome (Fig. 1). La obesidad en estudios clínicos y epidemiológicos es uno de los componentes más fuertes asociados a la IR, la cual se define como una reducida respuesta fisiológica de los tejidos, principalmente hepáticos, musculares y adiposos, a la acción de la insulina.



**Figura 1.** La obesidad y la IR tienen un papel clave en la patogénesis del SM (adaptado de Wang, et al.).

Por lo tanto, la IR representa el punto medular del SM, implicada en la patogénesis de la hipertensión arterial a través del aumento en la absorción renal de sodio, la actividad adrenérgica y antagoniza la acción del óxido nítrico (potente vasodilatador). Por otra parte, la IR produce una dislipemia aterogénica, caracterizada por niveles elevados de triglicéridos y descenso del colesterol HDL (hipoalfalipoproteinemia) con cambios cualitativos en las partículas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), haciéndolas más pequeñas y densas, es decir, más aterogénicas. En el metabolismo de la glucosa, la IR provoca cambios conformacionales en el receptor de la insulina, así como alteraciones en la fosforilación de éste, provocando una disminución en la captación celular de la glucosa mediada por insulina y, por ende, niveles altos de glucosa sérica.

## CUADRO CLÍNICO

El sobrepeso y la obesidad son de las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas al SM. En este sentido, el IMC es una de las medidas antropométricas más utilizada en la práctica médica para determinar el estado nutricional del paciente, es decir, eutrófico con IMC entre el percentil (Pc) 10 y 84, sobrepeso entre el Pc 85 y 94, y obesidad  $\geq$  Pc 95. El cálculo del IMC se

realiza a través de la siguiente fórmula: peso (kg)/talla (m<sup>2</sup>). Posteriormente, habrá que percentilar el IMC calculado por medio de gráficas; las de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) pueden ser una buena opción (Fig. 2).

El IMC superior al Pc 95 o por encima de 2 desviaciones estándar para la edad y sexo muestra una asociación más clara entre la obesidad y el SM. No obstante, el IMC no es un marcador suficiente para identificar obesidad y riesgo cardiometabólico, ya que la distribución de grasa de predominio central influye de manera significativa en el desarrollo de las alteraciones metabólicas. Por lo tanto, la circunferencia abdominal ha sido reconocida como un buen indicador clínico de acúmulo de grasa visceral (Fig. 3).

Si bien los percentiles de Fernández fueron utilizados en los criterios de ALAD. Actualmente, el índice o relación cintura/estatura  $\geq 0.50$  es una medida sensible para identificar pacientes pediátricos mexicanos con alteraciones cardiometabólicas, y sirve como una herramienta útil para detectar poblaciones en riesgo de síndrome metabólico; sin necesidad de referencias, como el mensaje práctico: “Que la medida de tu cintura sea menor que la mitad de tu estatura”. (Tabla 3).

Un factor clave dentro del SM es la IR, la cual clínicamente puede manifestarse como una hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo de color negro llamado acantosis *nigricans* (AN), el cual tiene un grado de afección cutánea variable que puede ir desde una pigmentación muy leve y limitada hasta un proceso verrugoso muy pigmentado que se extiende a áreas de flexión, tales como cuello, axilas, ingle, codos y rodillas, entre otras zonas (Tabla 4).

La dislipemia va correlacionada con el incremento en la grasa visceral y la sensibilidad a la insulina, de forma que existe una elevación de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol LDL, con una disminución importante del colesterol HDL, lo cual puede conllevar un proceso de aterosclerosis desde la infancia, por lo que es de vital importancia evaluar el perfil de lípidos con un ayuno de 12 h.

La hipertensión arterial es una comorbilidad que se presenta como uno de los últimos componentes del SM. Su etiopatogenia es multifactorial y se caracteriza por un aumento sostenido de los niveles de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) o ambas. Es importante que la medición se haga de manera correcta con el manguito de acuerdo con las diferentes edades pediátricas. Cifras mayores al Pc 95 de acuerdo con la edad, sexo y talla definen la hipertensión arterial, o también cifras  $\geq 135/85$  mmHg.

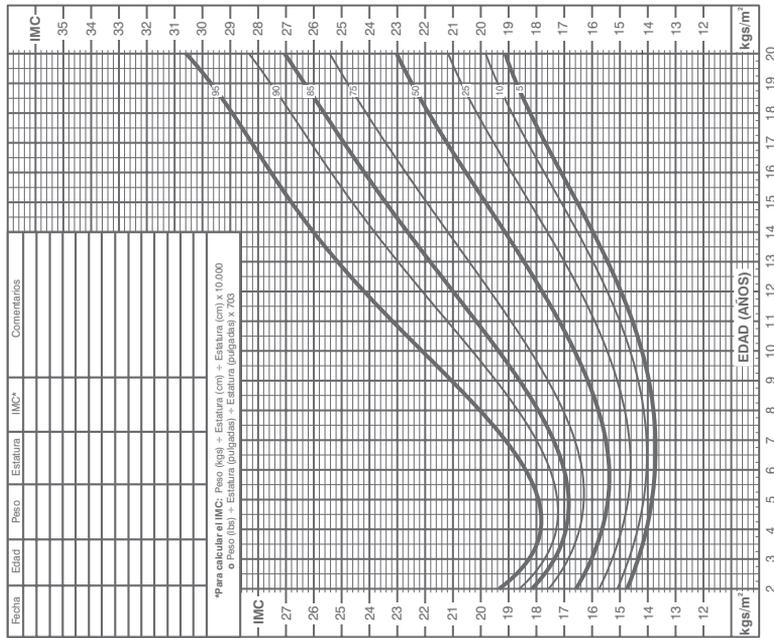
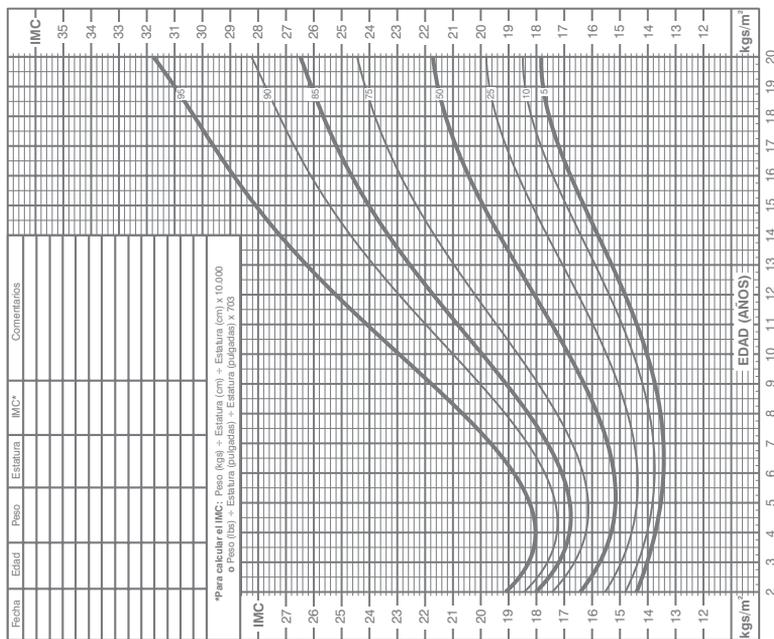
La AN en la población pediátrica puede ser un presagio de alteraciones tempranas en los niveles de glucosa. Si bien la DM2 en la mayoría de los pacientes se presenta en la vida adulta, un número creciente se presenta en la adolescencia, y la mayoría son relativamente asintomáticos, con sólo hiperglucemia leve-moderada en combinación con obesidad. La IDF considera como criterios el diagnóstico previo de DM2 o hiperglucemia en ayunas (glucosa  $\geq 100$  mg/dl o 5.6 mmol/l). En este caso, la IDF y la ALAD recomiendan realizar la prueba oral de tolerancia a la glucosa, aunque no es imprescindible para diagnosticar este síndrome.

2 a 20 años: Niñas  
 Percentiles del Índice de Masa Corporal por edad

2 a 20 años: Niños  
 Percentiles del Índice de Masa Corporal por edad

Nombre \_\_\_\_\_ # de Archivo \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ # de Archivo \_\_\_\_\_



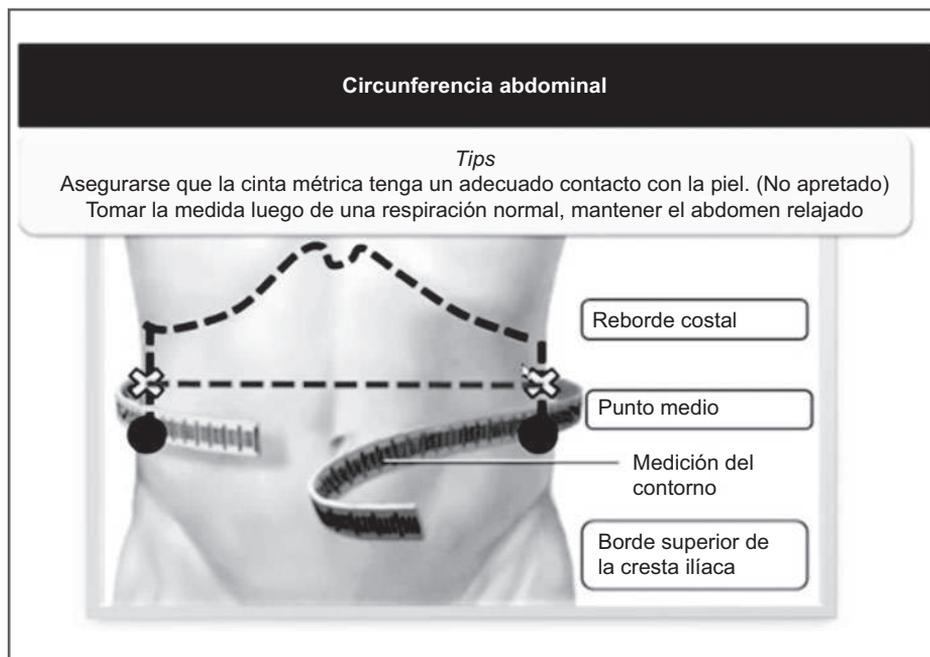
Publicado el 8 de mayo de 2000 (Revisado el 16 de octubre de 2000).  
 FUENTE: Datos proporcionados por el Comité Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el  
 Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Publicado el 8 de mayo de 2000 (Revisado el 16 de octubre de 2000).  
 FUENTE: Datos proporcionados por el Comité Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el  
 Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Figura 2. Gráficas de los CDC para el IMC de niñas y niños de 2-20 años.



**Figura 3.** Técnica para la medición de la circunferencia abdominal (adaptado de OMS, 2008).

**Tabla 3. Valores de circunferencia abdominal de niños y adolescentes mexicanoamericanos para cada sexo**

Edad (años)	Percentil para niños			Percentil para niñas		
	50	75	90	50	75	90
2	47.6	49.8	53.2	48.0	50.0	53.5
3	49.8	52.5	56.7	50.1	52.6	56.7
4	52.0	55.3	60.2	52.2	55.2	59.9
5	54.2	58.0	63.6	54.2	57.8	63.0
6	56.3	60.7	67.1	56.3	60.4	66.2
7	58.5	63.4	70.6	58.4	63.0	69.4
8	60.7	66.2	74.1	60.4	65.6	72.6
9	62.9	68.9	77.6	62.5	68.2	75.8
10	65.1	71.6	81.0	64.6	70.8	78.9
11	67.2	74.4	84.5	66.6	73.4	82.1
12	69.4	77.1	88.0	68.7	76.0	85.3
13	71.6	79.8	91.5	70.8	78.6	88.5
14	73.8	82.6	95.0	72.9	81.2	91.7
15	76.0	85.3	98.4	74.9	83.8	94.8
16	78.1	88.0	101.9	77.0	86.4	98.0
17	80.3	90.7	105.4	79.1	89.0	101.2
18	82.5	93.5	108.9	81.1	91.6	104.4

Adaptado de Fernández JR. J Pediatric. 2004;145:439-44.

<b>Tabla 4. Escala de AN</b>	
<b>Localización y puntaje</b>	<b>Descripción</b>
<b>Cuello</b>	
Grado I	Presente sólo a la inspección cercana, no visible para el explorador, la extensión no es medible, áspero al tacto; diferencia clara en comparación con la piel normal
Grado II	Leve: limitado a la base del cráneo, no se extiende a márgenes laterales de cuello (< 7.5 cm de amplitud). Macroscópicamente la piel se observa gruesa y elevada en ciertas áreas
Grado III	Moderado: se extiende a márgenes laterales del cuello (borde del esternocleidomastoideo de 7.5 a 15 cm), pero no es visible si se observa al sujeto de frente. Piel extremadamente gruesa, con «montañas y planicies»
Grado IV	Severo: se extiende anteriormente (> 15 cm) y es visible cuando se observa al sujeto de frente. Piel engrosada y verrugosa
<b>Axila</b>	
Grado 1	Presente sólo a la inspección cercana, extensión no medible
Grado 2	Leve: limitada a la porción central de la axila
Grado 3	Moderada: involucra toda la fosa axilar; no se observa con el brazo en aducción completa
Grado 4	Severa: visible desde frente o por detrás cuando el brazo está en aducción completa
<b>Nudillos</b>	<b>Ausente</b>
	Presente
<b>Codos</b>	<b>Ausente</b>
	Presente
<b>Rodillas</b>	<b>Ausente</b>
	Presente

Adaptado de Burke, 1999.

En el caso de la población pediátrica, la carga se calcula a 1.75 g/kg de peso, hasta un máximo de 75 g de glucosa, disueltos en 300 ml de agua. Si a los 120 min las cifras de glucosa son  $\geq 140$  mg/dl, el diagnóstico es de intolerancia a la glucosa, y si es  $\geq 200$  mg/dl, el diagnóstico es de diabetes mellitus (DM).

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Si bien no existe una definición universal, los riesgos se determinan a partir de la adiposidad central incrementada, recordando que puede estar incrementada en pacientes con y sin sobrepeso. Después de indagar en la historia clínica, antecedentes prenatales, preferencias de alimentación, actividad física y antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y hipertensión arterial (HAS), hay que evaluar si existen alteraciones que forman parte de los criterios clínicos, que son: medición del perímetro de cintura, toma de presión

arterial con el brazalete adecuado para la edad pediátrica y posteriormente documentar alteraciones bioquímicas (elevación de glucosa y triglicéridos, y disminución de colesterol HDL), ya que son los que determinan el riesgo cardiometabólico. Cuando se ha determinado incremento de adiposidad central y evidencia de dos o más alteraciones clínicas y/o bioquímicas, se considera el diagnóstico de SM.

Se han descrito tres simples acciones para sospechar este diagnóstico, que son: revisar al paciente a fin de observar presencia de AN, preguntar por antecedentes familiares de DM2 y medir la relación cintura/talla ( $> 0.5$ ). Estas tres simples acciones pueden representar una poderosa herramienta en manos de los pediatras para identificar a los niños obesos con alto riesgo cardiovascular y metabólico.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

Todos los pacientes con obesidad sin respuesta a cambios de vida saludable, durante más de seis meses y presencia de complicaciones asociadas (alteración del metabolismo glucosa, hipertensión, dislipemia, etc.) deben ser evaluados por especialistas para disminuir el riesgo cardiovascular.

## RECOMENDACIONES

La prevención de la obesidad es la estrategia más importante para reducir la prevalencia del SM en la edad pediátrica.

Se debe conducir a los pacientes a una nutrición adecuada y realizar ejercicio, que se deben verificar con seguimiento cercano, promover la disminución del sedentarismo y mantener una adecuada higiene del sueño.

## ALGORITMO

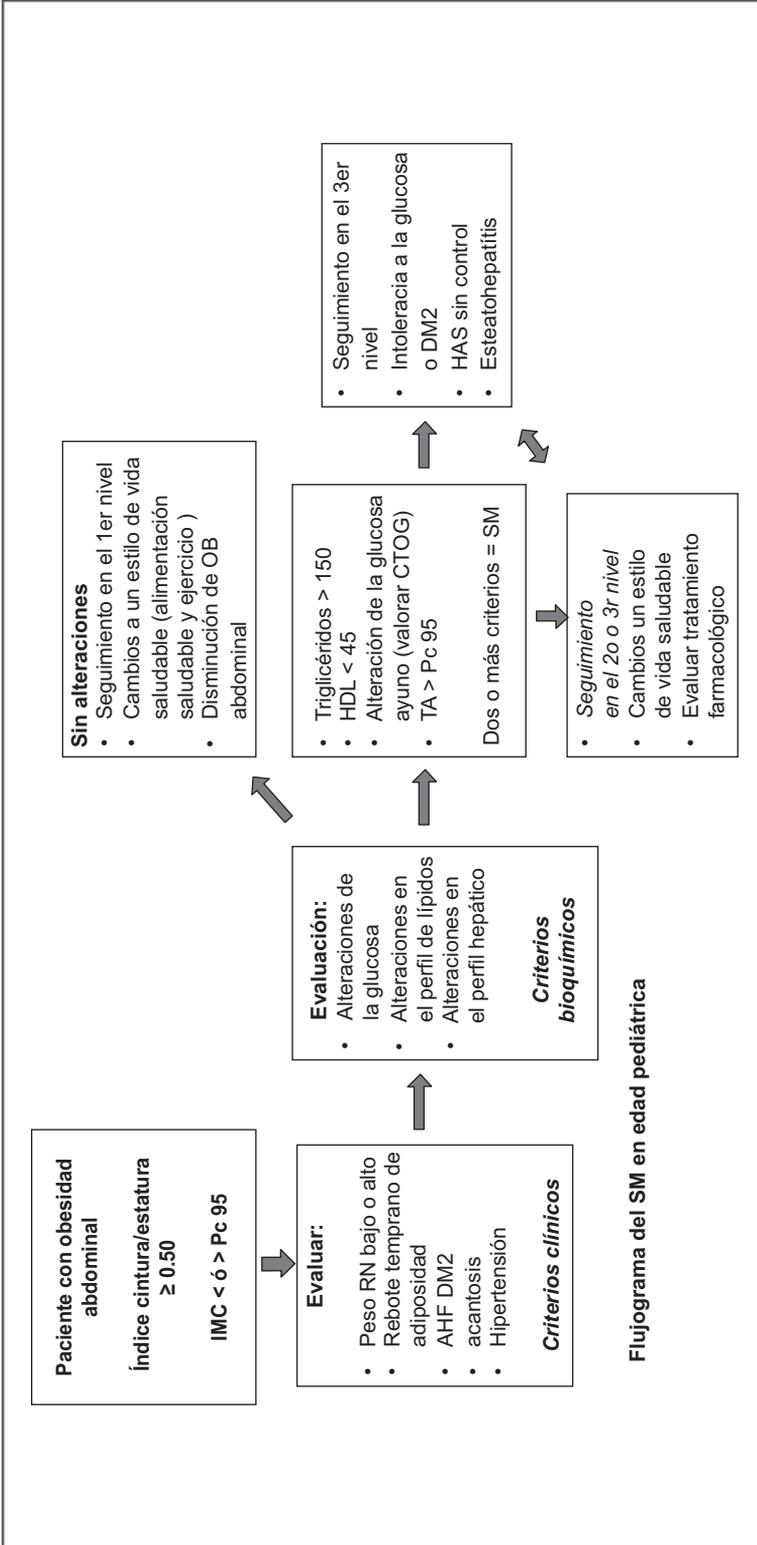
El algoritmo para el diagnóstico del SM se muestra en la figura 4.

## TRATAMIENTO

El primer enfoque del SM en niños consiste en intervenciones en el estilo de vida (educación nutricional y actividad física). La reducción de peso a fin de disminuir la adiposidad central y el ejercicio para aumentar la utilización de energía han sido efectivos para reducir las anomalías metabólicas. Cabe señalar que la mejor manera de reducir la prevalencia del SM en el futuro es prevenir la aparición de la obesidad entre los niños y adolescentes. Esto incluye esfuerzos para fomentar un estilo de vida activo desde una edad temprana y preservar los niveles de actividad física entre los niños más pequeños (antes de la disminución habitual de la actividad durante la adolescencia). También incluye alentar a las familias a mantener el consumo de alimentos frescos y evitar los alimentos de alto contenido calórico, incluso a medida que éstos se

introducen cada vez más en las partes desarrolladas del mundo, así como la necesidad de identificar tempranamente a los pacientes con mayor necesidad de evaluación, realizar intervenciones destinadas a modificar factores del estilo de vida poco saludables que contribuyeron al desarrollo de problemas metabólicos, disminuyendo la relación entre la energía ingerida y la gastada, y buscar beneficios a largo plazo, más que cambios en el peso. Esto subraya la potencial utilidad del seguimiento de los cambios de SM a lo largo del tiempo durante la intervención, potencialmente como un motivador para que los pacientes persistan en sus cambios y disminuir riesgos futuros.

Estas recomendaciones a menudo son difíciles de lograr, especialmente para los adolescentes, por lo que en algunos casos puede ser necesaria una intervención farmacológica en niños con obesidad, con el objetivo de mejorar los efectos de estas intervenciones de prevención primaria. La metformina parece ser segura y presenta efectos positivos evidentes sobre la sensibilidad a la insulina, pero todavía faltan datos consistentes y a largo plazo para establecer su papel en la población, y también de otros tratamientos emergentes como los análogos del péptido 1 similar al glucagón para la pérdida de peso.



**Figura 4.** Flujiograma del SM en edad pediátrica. AHF: antecedentes heredero familiares; AN: acantosis nigricans; CTOG: curva de tolerancia oral a glucosa; OB: obesidad; RN: recién nacido.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care*. 1999;Oct;22(10):1655-9.
- DeBoer MD. Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrients*. 2019;11(8):1788.
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004 Oct;145(4):439-44.
- López D, Miranda A, Klünder M, Queipo-García G, Bustos-Esquivel M, Paez-Villa M, Villanueva-Ortega E, et al. Diagnostic performance of waist circumference measurements for predicting cardiometabolic risk in Mexican children. *Endocr Pract*. 2016;22(10):1170-1176.
- Murillo M, Bel M. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;1:285-294.
- Perea A, Bárcena E, Rodríguez R, Greenawalt-Rodríguez S, Carbajal-Rodríguez L y Zarco-Román J. Obesidad y comorbilidades en niños y adolescentes asistidos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2009;30(3):167-174.
- Rosas J, Torres M, Calzada R, Sinay I, Costa J. Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en pediatría. *Revista ALAD*. 2009;XVII(1):16-31.
- Serbis A, Giapros V. Metabolic syndrome in children and adolescents: is there a universally accepted definition? does it matter? *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18(10):462-470.
- Wang H, Ki Lee D, Liu M, Potincasa P y Wang DQ. Novel insights in to pathogenesis and management of the metabolic syndrome: *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(3):189-230.
- World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2008:8-11.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306.

# Diabetes *mellitus* tipo 1

Nelly Altamirano Bustamante, Myriam M. Altamirano Bustamante,  
Silvia Quintana Vargas, Alejandro Valderrama Hernández,  
Hortencia Montesinos Correa, María Juana Piña Ramírez y  
María del Carmen García Cruz

## INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es el tipo de diabetes más común en pediatría. La incidencia ha aumentado a escala mundial, con dos picos en la edad pediátrica –4-6 años a partir de la década de 1990– y el pico clásico –9-12 años–. La prevalencia global de la DM1 en niños y adolescentes en 2021 se estimó en 1,211,900. En Norteamérica, México ocupa el segundo lugar en DM1 después de EE.UU.

El proyecto DIAMOND reportó a México como un país de baja incidencia 1.15/100,000 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.75-1.70) en Veracruz-Boca del Río de 1978 a 1992. Este estudio fue validado corroborando el diagnóstico en todos los pacientes al cotejar con los registros médicos privados o institucionales. Sin embargo, parece haber un aumento en las últimas dos décadas –aunque aún se requiere comprobación–, que coloca a México como un país de incidencia media: 6.58/100,000 (IC 95%: 2.83-8.72) por año. La edad más frecuente fue de 15 a 19 años. En menores de cinco años la incidencia aumentó en 2005 y se mantuvo estable desde 2011, con un repunte post-covid-19.

La DM1 es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T en sujetos con genes de susceptibilidad (*HLA-DR3DR4*, antígenos de leucocitos humanos (*HLA*)-*DQ8*) que, ante factores disparadores externos, permiten que la célula  $\beta$  se convierta en una célula presentadora de antígenos hasta su destrucción progresiva con insulinopenia absoluta.

La DM1 puede ser considerada una enfermedad conformacional. El polipéptido amiloide de los islotes (IAPP), también conocido como amilina, tiene 37 residuos. Aunque el conocimiento actual del papel del IAPP en la DM1 es limitado, la evidencia sugiere que podría jugar un papel inmunomodulador en la progresión de la enfermedad.

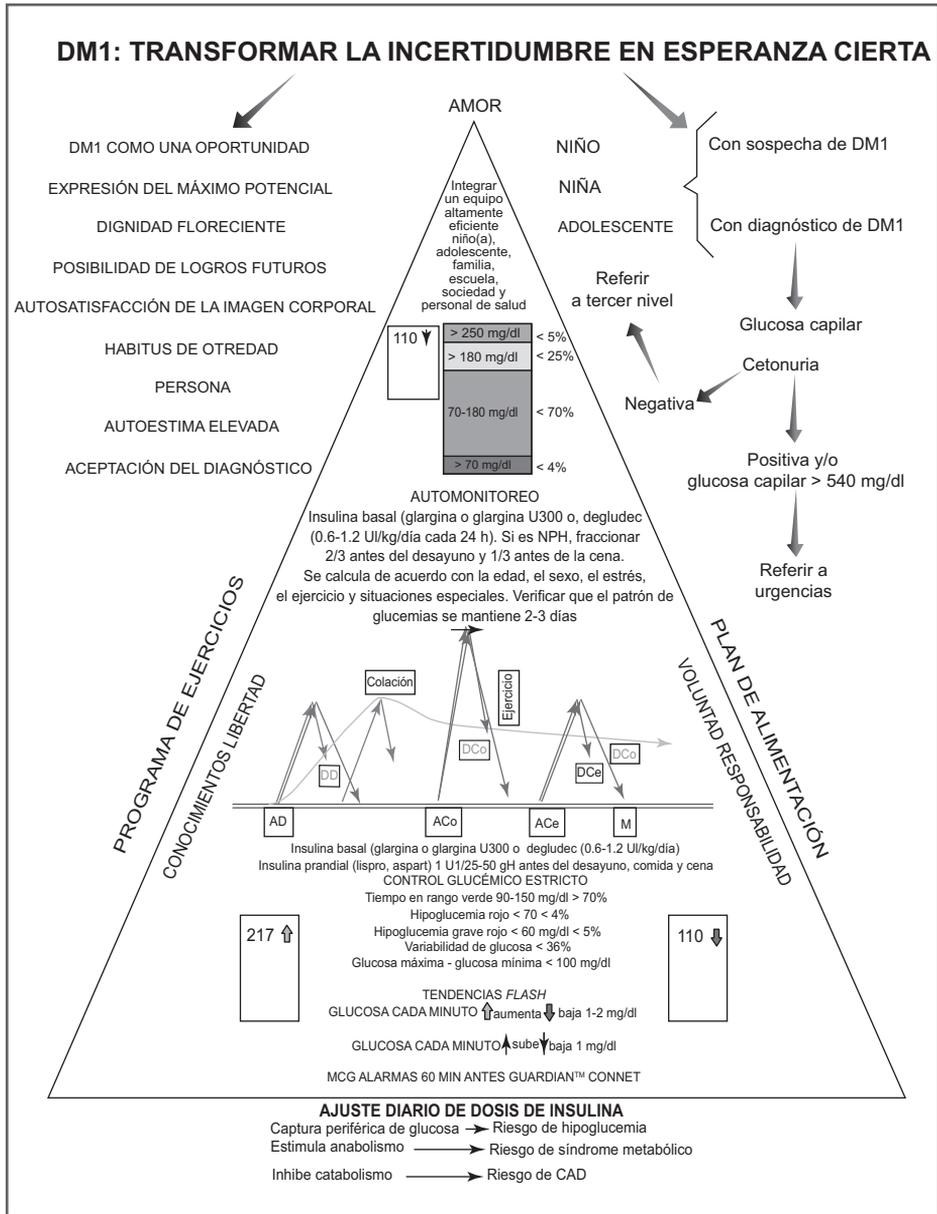


Figura 1. Tratamiento diabetes tipo 1.

El IAPP desplegado se libera, junto con la insulina, al exponerse en sangre a un ambiente químico ácido o a glucolipototoxicidad forma oligómeros citotóxicos, que activan a los linfocitos T a través de citocinas inflamatorias o moléculas de estrés oxidativo, dando lugar a una acumulación de fibras pequeñas y a su depósito tisular, que activan, expanden y aceleran la destrucción citotóxica de la célula  $\beta$ , lo que motiva al potencial cambio de paradigmas diagnósticos y terapéuticos al considerarla una enfermedad conformacional (Fig. 1).

## CUADRO CLÍNICO

La DM1 se diagnostica tardíamente cuando la masa de célula  $\beta$  es menor al 20%. La hiperglucemia resultante explica los síntomas más frecuentes en el niño y adolescente –poliuria con nicturia, polidipsia y pérdida de peso–, que rápidamente pueden progresar a un cuadro de cetoacidosis diabética (CAD) en uno de cada tres pacientes (33-80%). La CAD es la forma más frecuente de debut de la DM1 y una complicación aguda que pone en peligro la vida, lo que agrava aún más el impacto emocional de la aceptación del diagnóstico. Es una urgencia endocrinológica grave, con alta tasa de morbimortalidad si no se instituye el tratamiento apropiado de manera temprana. Se debe a la falta absoluta o relativa de insulina asociada con el incremento de hormonas contrarreguladoras, lo que provoca hiperglucemia por aumento de la producción hepática (glucogenólisis + gluconeogénesis) con disminución de la captura periférica de glucosa e hipercetonemia por lipólisis y cetogénesis incrementada con baja captura periférica de cetonas. Se asocia con deshidratación grave, alteraciones electrolíticas y acidosis metabólica, que rápidamente puede progresar a choque y falla orgánica múltiple.

El biotipo ectomórfico del paciente con DM1 en las últimas dos décadas ha disminuido, ya que actualmente la prevalencia de obesidad en el momento del diagnóstico de la DM1 ha aumentado tres veces (del 27 al 86.8%), así como la del síndrome metabólico, del 32.5 al 48.6%, situación que aumenta la carga de la enfermedad por mayor riesgo de complicaciones crónicas y exige un tratamiento más intensivo.

## DIAGNÓSTICO

Las primeras dos etapas de la DM1 son preclínicas. En países de alta incidencia o en gemelos monocigotos se realiza tamizaje en el hermano no afectado para identificar si es de alto riesgo –dos o más autoanticuerpos positivos–, y si así ocurre, se valora la reserva pancreática (curva de tolerancia oral a la glucosa [CTOG]) y la presencia de genes de susceptibilidad.

- Etapa 1: presencia de dos o más autoanticuerpos contra determinantes de la célula  $\beta$  positivos con genes de susceptibilidad con tolerancia a la glucosa normal.
- Etapa 2: presencia de dos o más autoanticuerpos contra determinantes de la célula  $\beta$  positivos con genes de susceptibilidad asociado con intolerancia a la glucosa de ayuno (glucosa 100-125 mg/dl) o con intolerancia a los hidratos de carbono (glucosa 140-199 mg/dl poscarga oral a las 2 h).
- Etapa 3: presencia de dos o más autoanticuerpos contra determinantes de la célula  $\beta$  positivos con genes de susceptibilidad más hiperglucemia.

El diagnóstico de la DM1 A se basa en tres criterios:

- Hiperglucemia con dependencia absoluta de insulina: la glucosa de ayuno y la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) deben ser, en ausencia de síntomas, determinada en dos ocasiones:
  - Glucosa de ayuno  $\geq 126$  mg/dl (después de 8-12 h de ayuno nocturno).

- Glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dl a las 2 h poscarga (CTOG [1.75 g/kg con tope de 75 g, con ayuno nocturno de al menos 8 h]).
- Síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, polifagia).
- Glucosa plasmática tomada al azar (sin ayuno)  $\geq 200$  mg/dl.
- Hemoglobina glucosilada  $\geq 6.5\%$  (HbA1c estandarizada, determinada por un método certificado por el Programa de Estandarización Nacional de Hemoglobina Glucosilada [NGSP], estandarizada por el ensayo DCCT [Diabetes Control Complications Trial] y aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA]).

El hallazgo de péptido C  $< 0.2$  implica baja reserva de células  $\beta$  y se asocia con mayor posibilidad de complicaciones crónicas.

- Autoinmunidad contra determinantes de célula  $\beta$ : presencia de autoanticuerpos contra determinantes de célula  $\beta$  (insulina, preproinsulina, proinsulina, descarboxilasa del ácido glutámico 65, antígeno de tirosina fosfatasa similar al insulinoma, IGRP [proteína relacionada con la subunidad catalítica de la glucosa 6 fosfato específica del islote], ZnT8 [proteína transportadora de zinc 8], IAPP).
- Genes de susceptibilidad: moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR3/DR4 en desequilibrio de unión con DQ8/DQ2).

En el momento del diagnóstico debe realizarse una exploración física completa, valorando el estado de conciencia, de ánimo y de hidratación; signos vitales, ojos, boca, tiroides, corazón, pulsos, estadio de Tanner, genitales, piel, sensibilidad, tono, fuerza, trofismo y cuidado de los pies. Es crucial descartar procesos infecciosos, analizar el patrón de crecimiento y desarrollo, valorar la salud reproductiva, la presencia de otras enfermedades autoinmunes –tiroiditis, enfermedad celíaca, vitiligo– o de complicaciones, depresión, ansiedad, trastornos de alimentación, escolaridad, posibilidad de logros futuros, formas de afrontar la enfermedad y redes de apoyo.

## CRITERIOS DE ENVÍO

En el paciente con sospecha de DM1 lo prioritario es descartar o confirmar CAD, asociada o no a un proceso infeccioso. Hay que determinar glucosa capilar y cetonuria en orina reciente.

Si el paciente no tolera la vía oral, en 4 h no se han negativizado las cetonas, tiene CAD grave (pH  $< 7.2$ ) o CAD con hiperosmolaridad (glucosa  $> 540$  mg/dl), debe remitirse de inmediato a urgencias, de preferencia a un centro especializado en atención de diabetes.

Una vez resuelta la CAD o confirmada la hiperglucemia, todo niño con DM1 debe ser transferido a una clínica de diabetes institucional que cuente con un programa educativo sistematizado, integral y transfuncional (Fig. 1).

## TRATAMIENTO

El arte de vivir con DM1 requiere de un programa educativo integral que dé atención individual a través de cursos, talleres y campamentos basados en la persona. La educación es la única alternativa real de tratamiento de la DM1 y es crucial en esta etapa de cambios en la sensibilidad de insulina por el pico puberal, el impacto y las necesidades emocionales, la capacidad variable de aprendizaje, el entendimiento de la enfermedad, la necesidad de supervisión, el ambiente escolar, familiar y social en que se vive, las unidades recreativas y deportivas cerca de casa, la dinámica familiar, el nivel de responsabilidad y conciencia de la gravedad de la enfermedad, los recursos disponibles, la capacidad de gestión, y la vulnerabilidad neurológica y cognitiva a las excursiones de glucosa con o sin cetosis para optimizar la memoria metabólica.

## CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Antes del descubrimiento de la insulina en 1922, la DM1 era fatal a corto plazo. Actualmente la CAD es, en el momento del diagnóstico, la principal causa de muerte (< 2%), especialmente en niños y adolescentes sin acceso a centros especializados que les brinden atención de manera oportuna (v. capítulo «Cetoacidosis diabética»).

## PROGRAMA EDUCATIVO

El automonitoreo de glucosa es la base y eje rector del tratamiento, pues dirige e integra las tres herramientas fundamentales para el control: plan de alimentación, programa de ejercicio y ajuste diario de dosis de insulina. Las metas de control glucémico (glucosa, HbA1c y variaciones de glucosa en metas) se establecen de acuerdo con la edad del paciente tanto por la Asociación Americana de Diabetes como por la Federación Internacional de Diabetes –HbA1c < 8.5% (glucosa: 147-217 mg/dl) en niños menores de seis años; menor del 7.5% (glucosa: 123-185 mg/dl) en pacientes de 6-12 años y < 6.5% (glucosa: 100-152 mg/dl) en adolescentes > 12 años.

El avance tecnológico ha facilitado este proceso. La disponibilidad de sensores que miden la glucosa intersticial (p. ej., Flash FreeStyle Libre cada 5 min durante 14 días) ha revolucionado la adherencia terapéutica, y el control glucémico estricto ha aumentado del 25 al 45% de los pacientes. Con el monitoreo continuo de glucosa (MCG) con alarmas predictivas 60 min antes a través de un teléfono inteligente para el paciente y para el cuidador (GUARDIAN™ CONNET, *care line*), la posibilidad de control estricto se logra en el 51% de los pacientes, y asociado con una bomba de infusión de insulina, en el 57% (Fig. 1).

**Tabla 1. Distribución de un plan de alimentación de 1,800 kilocalorías con cantidad de equivalentes de los grupos de alimentos en un ejemplo de desayuno****Distribución en un tiempo de comida (1/5 = Desayuno)**

El 50% de las calorías proceden de hidratos de carbono y menos del 10% de carbohidratos simples (frutas), con aporte de 75 g de fibra (cereales, frutas con cáscara o semillas y verduras) por cada 1,000 calorías diarias. El 20% del aporte calórico procede de proteínas de alto valor biológico, 2/3 partes de origen animal como carne roja tres servicios por semana para disminuir la carga renal y 1/3 parte de origen vegetal. Las grasas aportan el 30% de las calorías diarias, con un 12% de grasa poliinsaturada y menos del 8% de grasa saturada. Con < 300 mg de colesterol/día.

Alimentos	Cantidad	Equivalente	kcal	gHC
Leche descremada	250 ml	1 lácteo	95	12
Pollo asado	40 g	1 parte de origen animal	75	0
Tortillas de maíz	2 piezas	2 cereales	140	30
Nopales con jitomate	1 taza	1 verdura	25	5
Guayaba	1 pieza	1/2 fruta	30	7
Total			365	54

gHC: gramos de hidratos de carbono consumidos.

**Cambio terapéutico de estilo de vida**

La clave del éxito es diseñarlo de acuerdo con las preferencias individuales y costumbres familiares. Siempre que sea posible se debe concertar un contrato con el paciente teniendo en cuenta la edad, el estilo de vida, la motivación y la capacidad de aprender. Es necesario adaptar el plan de alimentación y el programa de ejercicio con el ajuste diario del tratamiento insulínico intensivo de acuerdo con el automonitoreo de glucosa, para que la memoria metabólica de cada niño y adolescente con DM1 le permita obviar o retrasar las complicaciones crónicas (Tabla 1 y Fig. 1).

**Tratamiento intensivo con insulina**

La elección del tratamiento de insulina depende de la disponibilidad y asequibilidad de los suministros que proporciona cada sistema de salud y de las características personales de cada individuo. La estrategia es simular la secreción fisiológica con múltiples dosis o con bomba de infusión por vía subcutánea con ajuste diario de acuerdo con metas, resultados, actividades y emociones. El tratamiento intensivo exige MCG y demanda mayor educación en diabetes, ya que todos los pacientes con DM1 son sujetos de alto riesgo para presentar hipoglucemia. Es fundamental rotar los sitios de administración de la insulina para disminuir el riesgo de lipodistrofia y se debe cambiar de vial cada mes, sobre todo si no se mantiene en refrigeración (Tabla 2 y Fig. 1).

**Tabla 2. Tipos de insulina por inicio y duración de efecto administrada por vía subcutánea para el control glucémico en pacientes con DM1**

Se elige el tipo de insulina tanto basal como prandial de acuerdo con la disponibilidad. Es ideal utilizar análogos de insulina. Si sólo disponemos de NPH [2/3 de la dosis antes del desayuno y 1/3 de la dosis antes de la cena] y de insulina rápida (sólo antes del desayuno y antes de la cena 1-4 U), aumenta el riesgo de hipoglucemia, por lo que es crucial ajustar con el plan de alimentación.

Tipo de insulina	Administración subcutánea	Inicio de acción	Pico máximo (h)	Duración (h)	Aplicación
Insulina rápida	Cristalina	30 min	2-4	6-8	2-4 UI antes del desayuno 1-2 UI antes de la cena
Insulinas prandiales  <i>Bolus</i> antes del desayuno, antes de la comida y antes de la cena	Análogos de insulina rápida (aspart, lispro, glulisina)	0-15 min	1	5	1 UI x 25-50 g HC
Insulina basal 1-2 dosis/día	Insulina NPH	2 h	4-8	12-16	0.6 UI/kg/día
	Glargina (Lantus)	3 h	3-5	12-24	0.6 UI/kg/día Antes del desayuno o de la cena
	Glargina U300 (Toujeo)	3 h	3-5	24	0.6 UI/kg/día Antes del desayuno o de la cena
	Degludec (Tresiba)	3 h	3-5	24	0.6 UI/kg día Antes del desayuno o de la cena

### ***Insulina basal***

La dosis se calcula en 0.6 U/kg/día con insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) (fraccionada en dos dosis: 2/3 partes antes del desayuno y 1/3 parte antes de la cena) o con análogos –glargina, glargina U300 o degludec antes del desayuno. Representa el 60% de la dosis diaria para mantener normoglucemia en ayuno, antes de los alimentos y en la madrugada. La dosis se ajusta de acuerdo con las metas de control glucémico para la edad. Si existe hipoglucemia cada 24 h, se reduce la dosis, en tanto que cuando se presenta hiperglucemia hay que valorar la respuesta cada 3-4 días y de acuerdo con ella ajustar. Cuando sólo disponemos de insulina NPH, es crucial indicar el consumo de colación 3-4 h después de la aplicación y ajuste estricto del horario de las comidas.

## **Insulina prandial**

Es el bolus de insulina ultrarrápida con análogos de insulina rápida –lispro, aspart, glulisina– antes del desayuno, la comida y la cena. Se calcula de acuerdo con los gramos de hidratos de carbono a consumir (1 UI/10-40 g de gramos de hidratos de carbono consumidos [HC]) y se ajusta de acuerdo con la glucosa previa, actividad a realizar después y glucosa posprandial a las 2 h. Cuando sólo disponemos de insulina rápida, la dosis varía de 1-3 U antes del desayuno y la cena, y se ajusta de acuerdo con la respuesta (Tabla 2).

## **Hipoglucemia**

El valor de glucosa = 70 mg/dL (< 3.9 mmol/l) se utiliza como valor de alerta para la hipoglucemia. Los niños y adolescentes con DM1 deben saber reconocerla al presentar síntomas neuroglucopénicos asociados con síntomas adrenérgicos. Todos los pacientes deben tener disponible una fuente de carbohidratos simples y media colación (alimentos con carbohidratos complejos + grasa poliinsaturada o proteínas) para evitar que progrese y así poder disminuir la hiperglucemia de rebote. El valor de glucosa < 54 mg/dl es clínicamente hipoglucemia grave, se asocia con disfunción cognitiva y requiere asistencia de otra persona para iniciar tratamiento urgente con carbohidratos (azúcar sublingual, jugo) combinado con glucagón (1 mg para niños > 25 kg y 0.5 mg para niños < 25 kg por vía subcutánea [sc] o intramuscular [IM]) o infusión de dextrosa intravenosa (dextrosa al 10%, 2 ml/kg). Según la velocidad de descenso de glucosa puede haber síntomas de hipoglucemia con cifras > 70 mg/dl. Se recomienda seguir la regla de los 15-15, esto es, consumir 15 g de carbohidratos y checar el nivel de glucosa en la sangre después de 15 min. Si todavía se encuentra por debajo de los valores deseados, consumir otra ración.

## **Soporte psicológico individual y familiar**

Es imprescindible para empoderarlos respecto a la aceptación del diagnóstico, su imagen corporal, autoestima, los cambios en su estilo de vida y resistir el habitus de otredad.

## **Inmunointervención**

En los últimos 30 años la posibilidad de curar la DM1 es motivadora, pero hasta el momento sólo puede retrasarse la progresión –alrededor de cuatro años– en sujetos con DM1 en etapa 1 con el anticuerpo monoclonal anti-CD3 (teplizumab, administrado por vía intravenosa durante 14 días).

## **CRITERIOS DE REFERENCIA**

Todos los pacientes con diagnóstico de DM1 deben ser enviados a unidades de atención especializada una vez que se haya resuelto el cuadro de cetoacidosis.

## CONCLUSIONES

La DM1 es una enfermedad catastrófica con gran costo para el individuo, las familias, las instituciones sanitarias y la economía de los países. El arte de vivir con DM1 es un reto para los pacientes y sus familias, aun para aquellos que tienen acceso a un tratamiento intensivo con múltiples dosis o con bomba de infusión de insulina, MCG, educación estructurada y consejo médico experto, a través de objetivos diarios simples, específicos, medibles y logrables en escala creciente. El fin último del tratamiento es que un paciente con DM1 alcance la sensación de sentirse bien, la posibilidad de logros futuros, la dignidad floreciente, la autosatisfacción y que sus expectativas y calidad de vida sean similares cuando se compare con sus pares sin diabetes. Es importante empoderarlos para que expresen su máximo potencial como seres humanos. El reto es poder armonizar la supervisión exigente con la independencia creciente hacia la adultez.

## BIBLIOGRAFÍA

- Altamirano-Bustamante MM, Altamirano-Bustamante NF, Larralde-Laborde M, Lara-Martínez R, Leyva-García E, Garrido-Magaña E, et al. Unpacking the aggregation-oligomerization-fibrillization process of naturally-occurring hIAPP amyloid oligomers isolated directly from sera of children with obesity or diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2019;9(1):18465.
- Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923-1049.
- Calderón-Hernández MF, Altamirano-Bustamante NF, Revilla-Monsalve C, Mosquera-Andrade MB, Altamirano-Bustamante MM. What can we learn from  $\beta$ -cell failure biomarker application in diabetes in childhood? A systematic review. *World J Diabetes.* 2021;12(8):1325-62.
- Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44:S15-33.
- Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):835-56.
- Guía de práctica clínica: evidencias y recomendaciones. México C. Diagnóstico y tratamiento de la DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2 en paciente pediátrico en los tres niveles de atención. Catálogo Maest Guías Práctica Clínica. 2021;51(1):<http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-302-2>. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im1310.pdf>
- Rueda OA, Libman IM, Bustamante NA, Valdes CR, LaPorte RE. Low incidence of IDDM in children of Veracruz-Boca del Rio, Veracruz: Results of the first validated IDDM registry in Mexico. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1372-3.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
- Wacher NH, Gómez-Díaz RA, Ascencio-Montiel I de J, Rascón-Pacheco RA, Aguilar-Salinas CA, Borja-Aburto VH. Type 1 diabetes incidence in children and adolescents in Mexico: Data from a nation-wide institutional register during 2000–2018. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107949.

# Diabetes *mellitus* tipo 2

Patricia Guadalupe Medina Bravo y José Antonio Orozco Morales

## INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es una de las mayores emergencias sanitarias a nivel mundial. Según estadísticas de la Federación Internacional de Diabetes, en 2019 el número de personas con diabetes a nivel mundial fue de 463 millones. Tomando en cuenta ediciones anteriores, los datos muestran un incremento de los casos de diabetes, lo que pronostica que las cifras actuales se duplicarán en muchas regiones para el año 2045.

Si bien la etiología de la DM es heterogénea, la mayoría de los casos en población pediátrica se pueden clasificar en dos categorías etiopatogénicas:

- Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), que se caracteriza principalmente por una deficiencia de la secreción de insulina.
- Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), que resulta de una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina (IR), así como una respuesta compensatoria inadecuada de secreción de insulina para el grado de RI.

La DM2 es una enfermedad emergente en niños y adolescentes que ha aumentado dramáticamente en los últimos 20 años. Según los reportes del estudio SEARCH (estudio de detección de diabetes en los jóvenes), la prevalencia de DM2 en este grupo se ha incrementado en las últimas décadas, encontrando que la edad del individuo tiene un papel clave para el inicio, ya que dicha prevalencia aumenta con la edad, triplicándose de los 10-14 a los 15-18 años. También se ha reportado que la DM2 tiene una prevalencia mayor en los jóvenes de las minorías étnicas/raciales, así como en los entornos complejos y con problemas psicosociales.

A nivel mundial, la incidencia de DM2 en niños y adolescentes varía en un rango de 1-51/1,000. La tasa más alta reportada es para ciertos grupos étnicos de 15 a 19 años, en los que la prevalencia de DM2 por cada 1,000 fue de 50.9 para los indios pima. En América Latina, se ha reportado una tendencia alarmante y rápidamente creciente durante las últimas décadas.

## FISIOPATOLOGÍA

La DM2 se produce cuando la secreción de insulina es inadecuada para satisfacer la mayor demanda metabólica que presenta la RI, lo que lleva a una deficiencia relativa de insulina, la cual se asocia con otras anomalías metabólicas, como dislipemia, hipertensión arterial, esteatosis hepática y síndrome de ovario poliquístico.

A diferencia de la DM1, en la DM2 no hay un proceso autoinmune identificado que lleve a una secreción inadecuada de insulina. La fisiopatología de la DM2 en los jóvenes, al igual que en los adultos, se debe a dos principales factores: RI y falla en la producción de insulina en las células  $\beta$  pancreáticas; sin embargo, la DM2 de inicio en la juventud muestra aspectos únicos, como una disminución en la función de las células  $\beta$  rápidamente progresiva y el desarrollo acelerado de las complicaciones de la diabetes. Esto parece ser resultado de causas genéticas, ambientales y metabólicas. Los adultos con síntomas de DM2 tienen una reducción del 50% en la secreción de insulina en el momento del diagnóstico y pueden volverse dependientes de insulina en unos pocos años. En los adolescentes, en el momento del diagnóstico de DM2 la secreción de insulina en relación con su sensibilidad a la insulina se ve afectada en aproximadamente el 85%.

### **Factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2 en la infancia**

#### ***Pubertad***

La incidencia de DM2 de inicio en la juventud es extremadamente baja entre los niños prepúberes y rara vez se observa en menores de 10 años. La incidencia aumenta gradualmente en la pubertad, ya que esta etapa se asocia con una reducción transitoria de la sensibilidad a la insulina en un 50%, y para compensar, la secreción de insulina debe aumentar, lo que puede conducir a hiperglucemia en adolescentes que tengan una capacidad disminuida en la producción de insulina por las células  $\beta$  debido a factores genéticos, epigenéticos y/o de estilo de vida. Por lo tanto, la pubertad, similar al embarazo, crea un periodo de alto riesgo para el desarrollo de la diabetes en individuos susceptibles.

#### ***Historia familiar de diabetes mellitus tipo 2***

Es bien sabido que el antecedente de tener un familiar con DM2 es un elemento importante en el abordaje de los jóvenes con DM2. La Asociación Americana de Diabetes afirma que el 45-80% de los niños que desarrollan DM2 tienen un padre que padece la enfermedad y el 74-90% reportan al menos un familiar de primer o segundo grado afectado.

## **Obesidad**

Aunque la genética juega un papel importante en el desarrollo de la DM2, la actual epidemia de DM2 no puede explicarse por nuevas mutaciones genéticas, sino que en su lugar se explica en gran medida por la epidemia de obesidad. La prevalencia de obesidad infantil ha aumentado en más del 300% desde la década de 1970, con tasas tan bajas como del 0.8% en 1976 a las actuales del 35-40%.

### **Determinantes de la vida temprana: nutrición, diabetes materna y obesidad**

La exposición intrauterina a la diabetes materna (tanto diabetes pregestacional como diabetes gestacional), la obesidad materna y la sobrenutrición fetal se asocian con el desarrollo de DM2 en la descendencia. Pero la desnutrición materna, el retraso del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer también se han asociado con un mayor riesgo de obesidad y DM2 en la etapa adulta en algunas poblaciones.

El ambiente posnatal temprano y el momento de recuperación del crecimiento en la descendencia con bajo peso también pueden afectar este riesgo general; el aumento acelerado de peso durante los primeros cuatro meses de vida se asocia con un mayor riesgo de sobrepeso a los siete años.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de diabetes en los pacientes pediátricos requiere de la confirmación del diagnóstico, seguida de la determinación del tipo de diabetes. Los criterios para el diagnóstico de diabetes se basan en las mediciones de glucosa en la sangre y la presencia o ausencia de síntomas. Se pueden utilizar diferentes métodos para diagnosticar la diabetes:

- Síntomas clásicos de diabetes (polidipsia, poliuria y pérdida de peso inexplicable), con una concentración de glucosa en plasma  $\geq 200$  mg/dl.
- Glucosa plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dl. El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 h.
- Glucosa  $\geq 200$  mg/dl a las 2 h en una curva de tolerancia oral a la glucosa. La prueba debe realizarse con 1.75 g/kg de peso de glucosa anhidra disuelta en agua (máximo 75 g).
- Niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c)  $\geq 6.5\%$ , aunque un valor  $< 6.5\%$  no excluye el diagnóstico de diabetes. El papel de la HbA1c en el diagnóstico a esta edad es poco claro.

Una vez establecido el diagnóstico de diabetes, para realizar un abordaje adecuado se debe considerar la determinación de los niveles séricos de péptido C y las mediciones de autoanticuerpos contra las células  $\beta$ .

**Tabla 1. Tamizaje basado en el riesgo para DM2 en niños y adolescentes**

- Antecedentes familiares de DM2 en un familiar de primer o segundo grado
- Raza/origen étnico (afroamericano, nativo americano, latinoamericano, asiático, isleño del Pacífico del Medio Oriente, indígena australiano, Primeras Naciones canadienses)
- Datos de RI (acantosis *nigricans*, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico), bajo peso al nacer (pequeño para la edad gestacional) o alto peso al nacer
- Antecedentes maternos de DM2 o diabetes gestacional

Las pruebas de tamizaje o detección oportuna de DM2 en jóvenes deben considerarse después del inicio de la pubertad o de los 10 años, lo que ocurra antes, si un niño o adolescente tiene sobrepeso (IMC  $\geq$  percentil 85 para la edad y el sexo) u obesidad (IMC  $\geq$  percentil 95 para la edad y el sexo) con uno o más de los factores de riesgo que se muestran en la tabla 1.

## TRATAMIENTO

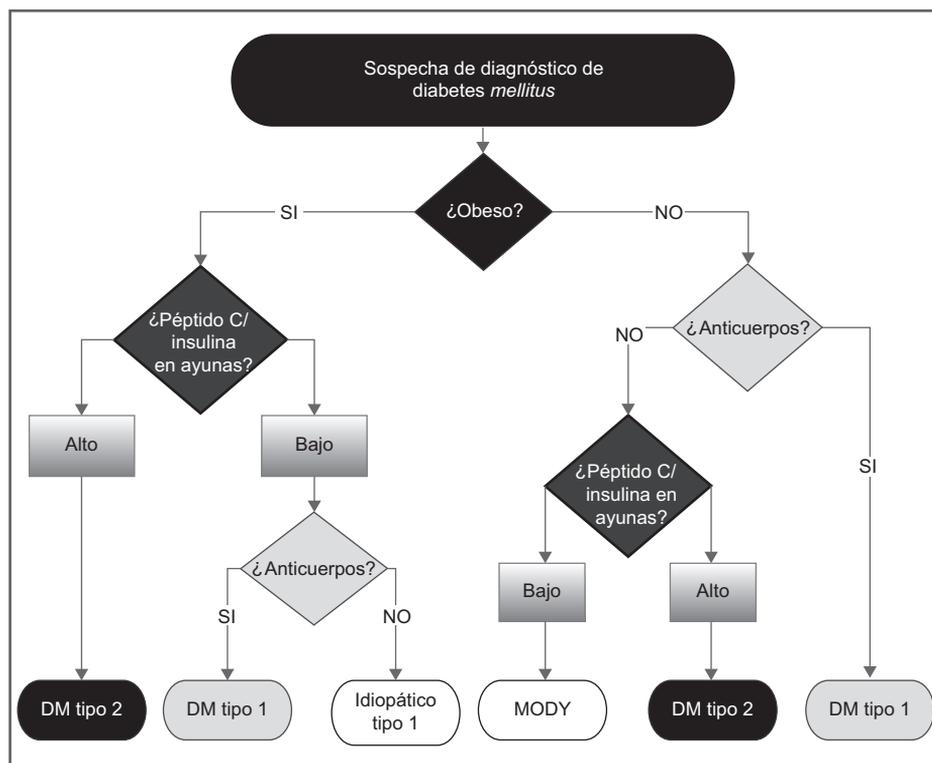
El tratamiento de la DM2 en niños y adolescentes debe incluir modificaciones en el estilo de vida, educación para el autocontrol de la diabetes y tratamiento farmacológico. Los objetivos de la terapia en pacientes con DM2 de inicio en la infancia son mejorar la glucemia, prevenir complicaciones agudas y crónicas, prevenir la descompensación metabólica, mejorar la sensibilidad a la insulina, mejorar la secreción de insulina endógena si es posible, restaurar la fisiología del glucagón e incretinas, y proporcionar insulina exógena cuando sea necesario. La elección del enfoque terapéutico debe considerar el efecto sobre las comorbilidades y el riesgo cardiovascular.

Los medicamentos actualmente aceptados para el tratamiento de la DM2 en niños y adolescentes incluyen metformina, insulina y análogos de GLP-1 (liraglutida), como monoterapia o en combinación. Los aspectos específicos de la modalidad de tratamiento inicial están determinados por los síntomas, la gravedad de la hiperglucemia y la presencia o ausencia de cetosis o cetoacidosis.

Si el paciente se encuentra metabólicamente estable (HbA1c  $<$  8.5%) y no presenta síntomas, la metformina es el tratamiento de elección, junto con cambios saludables en el estilo de vida. En pacientes con cetosis/cetonuria/cetoacidosis o HbA1c  $>$  8.5%, inicialmente se requerirá insulina. La metformina generalmente se puede iniciar al mismo tiempo que la insulina, a menos que haya acidosis. En caso de no alcanzar el control metabólico según las cifras de HbA1c, se debe considerar tratamiento con análogos de GLP-1 (liraglutida).

## FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO

La hipertensión arterial, la dislipemia proaterogénica (valores bajos de c-HDL e hipertrigliceridemia), la enfermedad de hígado graso no alcohólico, el síndrome de ovario poliquístico y la apnea obstructiva del sueño son comorbilidades que se observan a menudo en adolescentes con DM2.



**Figura 1.** Abordaje diagnóstico en niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad y sospecha de DM (adaptado de *Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en paciente pediátrico en los tres niveles de atención. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México: CENETEC; 2021*).

La presencia de estas condiciones en la infancia también puede identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar DM2 de inicio en la juventud.

## COMPLICACIONES

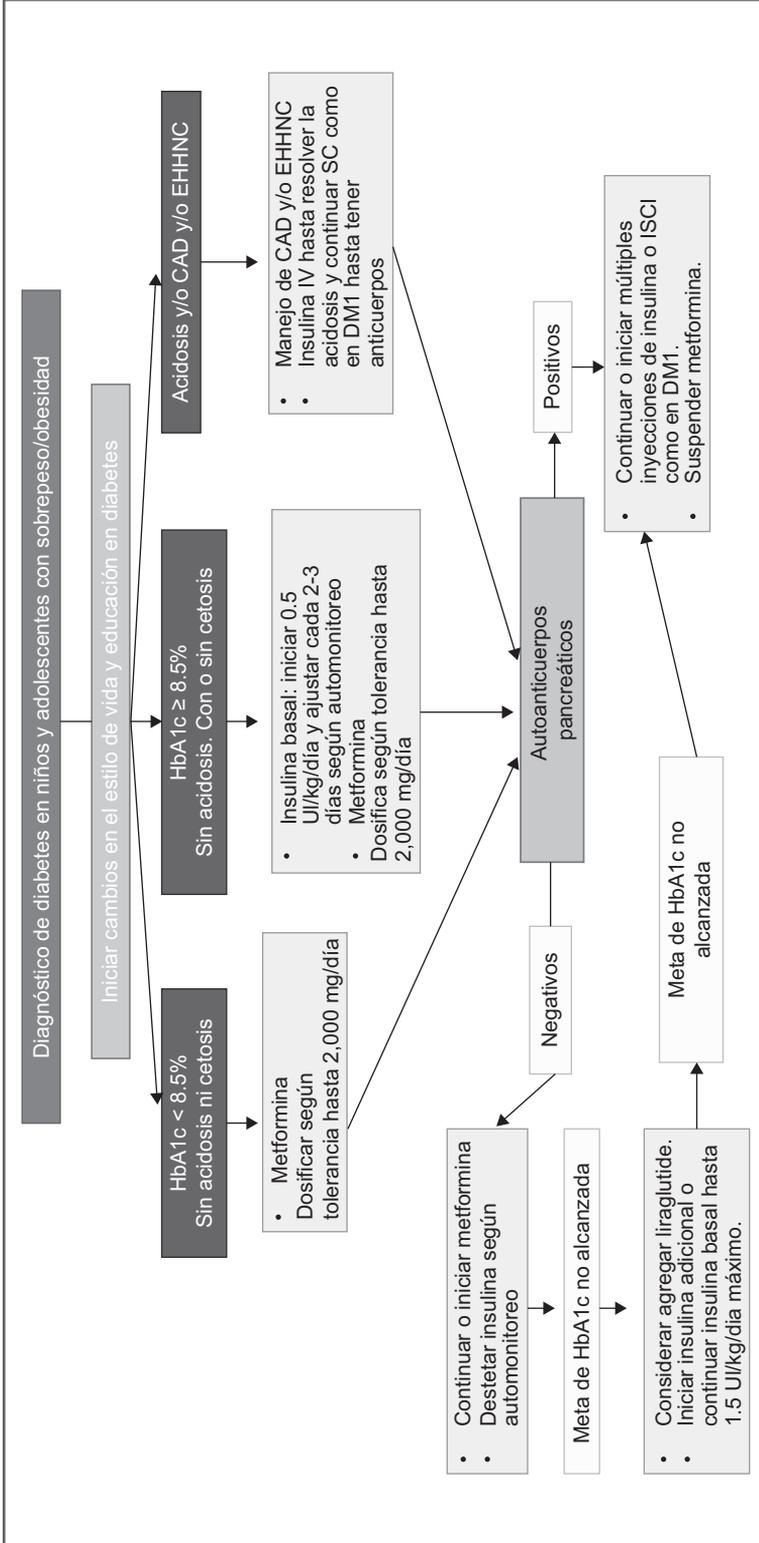
La DM2 se asocia a complicaciones crónicas a largo plazo que provocan una morbilidad frecuente y una disminución significativa de la esperanza de vida. Las complicaciones crónicas pueden dividirse en microangiopatías, que incluyen nefropatía, retinopatía y neuropatía, y macroangiopatías, que incluyen la enfermedad arterial coronaria, vascular periférica y cerebrovascular.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

Los pacientes con DM2 deben ser referidos desde el momento del diagnóstico para ser atendidos por un equipo multidisciplinario.

## CONCLUSIONES

La DM2 en niños y adolescentes es un problema de salud pública creciente en todo el mundo. Existe una necesidad apremiante de comprender mejor la



**Figura 2.** Tratamiento inicial y abordaje diagnóstico en niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad y diagnóstico de diabetes (adaptado de American Diabetes Association).

fisiopatología única de la DM2 en la población pediátrica, que incluye la interacción de la genética, la pubertad y el medio ambiente, y, lo que es más importante, cómo prevenir la DM2 o mejorar el impacto en la salud a largo plazo.

El manejo del paciente pediátrico con DM2 requiere de un grupo multidisciplinario, que incluye endocrinólogo pediatra, nutriólogo pediatra, pediatra, psicólogo y educador en diabetes. La educación es la clave para un manejo exitoso de la diabetes.

Las complicaciones crónicas de la enfermedad se pueden prevenir mediante programas integrales que proporcionen educación en diabetes, evaluación psicosocial, tratamiento integral y multidisciplinario, así como un seguimiento estrecho del paciente pediátrico con DM2.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S163-82.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311:1778-86.
- Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en paciente pediátrico en los tres niveles de atención. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México: CENETEC; 2021.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VA, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S230-53.
- Han Cho N, et al. IDF Diabetes Atlas 2019. International Diabetes Federation. 2019. 9.<sup>a</sup> ed. p. 1-176
- International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas 2021. 10.<sup>a</sup> ed. p. 1-135.
- Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-74.
- Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):872-902.
- TODAY Study Group. Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in TODAY. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1749-57.

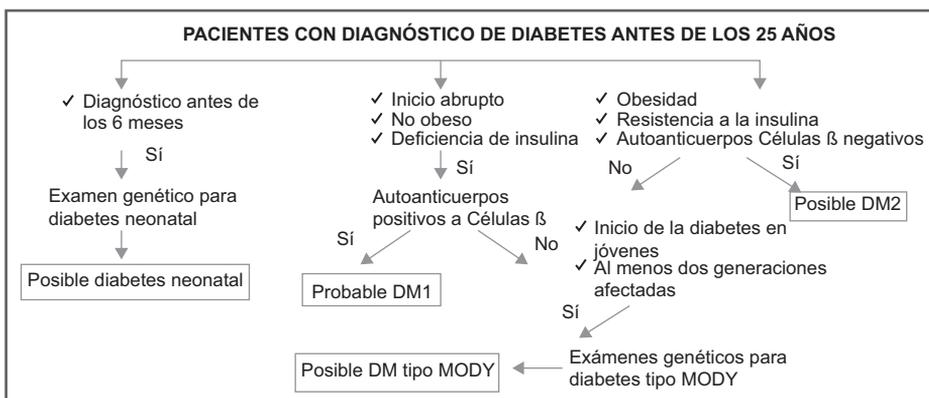
# Otros tipos de diabetes

Elisa Lizbeth Dávila Sotelo y Ana Carolina Hill de Titto

## INTRODUCCIÓN

La clasificación de la diabetes mellitus (DM) actual más ampliamente usada es de la *American Diabetes Association*, que se basa fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas. Comprende cuatro tipos (Fig. 1):

- Diabetes tipo 1: debida a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$ , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina; además, aquí está incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta.
- Diabetes tipo 2: debida a una pérdida progresiva no autoinmune de la secreción adecuada de insulina de las células  $\beta$ , frecuentemente en el contexto de resistencia a la insulina (RI) y síndrome metabólico.
- Otros tipos específicos de diabetes como, por ejemplo, síndrome de diabetes monogénica (como diabetes neonatal o diabetes de la edad madura)



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de la clasificación de la DM, basado en las guías de práctica clínica de la definición, epidemiología y clasificación de la diabetes en niños y adolescentes.

que se presenta en los jóvenes [diabetes del adulto en la etapa juvenil, MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis), y la diabetes inducida por sustancias químicas o medicamentos, o después de un trasplante de órganos. Éstas son las que desarrollaremos en este capítulo.

- Diabetes *mellitus* gestacional: diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación.

## **DIABETES SECUNDARIAS A ENFERMEDADES PANCREÁTICAS**

La diabetes pancreática incluye la pérdida tanto estructural como funcional de la secreción de insulina, y aquí se incluye pancreatitis (aguda y crónica), trauma o pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, trastornos genéticos raros y formas idiopáticas.

### **Pancreatitis**

Tanto la pancreatitis aguda como la crónica pueden provocar una DM pospancreatitis (PPDM), y el riesgo es mayor con los episodios recurrentes. Incluso un solo ataque puede conducir a PPDM. Unas características distintivas son la insuficiencia exocrina pancreática concurrente y la ausencia de autoinmunidad asociada a la diabetes tipo 1. Hay pérdida de la secreción de insulina y glucagón, además los pacientes requieren frecuentemente dosis de insulina más altas de lo esperado. El riesgo de complicaciones microvasculares parece ser similar al de otras formas de diabetes.

El cáncer de páncreas corresponde a adenocarcinoma ductal en aproximadamente el 90% de los casos. El diagnóstico suele ser tardío porque es clínicamente asintomático hasta que el tumor ha alcanzado una etapa avanzada. Presentan DM hasta el 50% de los pacientes con carcinoma de páncreas.

### **Fibrosis quística del páncreas**

Se presenta frecuentemente en pacientes de mayor edad y evolución más prolongada. Estudios informan una alta asociación con DM, llegando a un 20% de los adolescentes y un 50% de la población adulta con fibrosis quística. La insuficiencia de insulina es el principal defecto. Estos pacientes presentan sensibilidad a la insulina normal, excepto mientras cursan una infección aguda o están en tratamiento con glucocorticoides, cuando la RI puede ser severa. Las anomalías más leves de la tolerancia a la glucosa son aún más comunes y ocurren a edades más temprana. La curva de tolerancia a la glucosa es la prueba de detección recomendada y debe empezar a los 10 años, si no han sido diagnosticados previamente. La insulina sigue siendo la terapia más utilizada para la fibrosis quística (FQ) asociada a DM. El fundamento principal para el uso de insulina es inducir un estado anabólico mientras promueve la

retención de macronutrientes y el aumento de peso. A partir de los cinco años posteriores al diagnóstico de diabetes relacionada con la fibrosis quística se recomienda el control anual de las complicaciones de la diabetes.

## Hemocromatosis

Enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, causada por el almacenamiento excesivo de hierro, que provoca daño en múltiples órganos. Se produce por mutaciones en el gen *HFE*, ubicado en el cromosoma 6. La enfermedad es recesiva, por lo que las personas con hemocromatosis suelen ser homocigotos para la mutación C282Y, es decir, la mutación debe estar en los dos cromosomas 6 del individuo (heredados del padre y de la madre). El 30-60% de los pacientes con hemocromatosis presentan diabetes. La diabetes asociada con la hemocromatosis se debe principalmente a la pérdida de la capacidad secretora de insulina por las células  $\beta$  dañadas, y la RI juega un papel secundario. La prevalencia de diabetes en esta población no está bien caracterizada y probablemente ha sido subestimada.

## DIABETES INDUCIDA POR FÁRMACOS O SUSTANCIAS QUÍMICAS

Varios fármacos pueden inducir trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono por diferentes mecanismos y pueden precipitar una diabetes en individuos que ya tienen alguna alteración en la secreción o acción de la insulina. En neurocirugía, se utilizan con frecuencia grandes dosis de dexametasona para prevenir el edema cerebral. El estrés adicional de la cirugía puede sumarse a la RI inducida por fármacos y causar una deficiencia relativa de insulina, suficiente para causar diabetes transitoria. En oncología, los protocolos que emplean L-asparaginasa, dosis altas de glucocorticoides, ciclosporina o tacrolimus (FK506) pueden estar asociados con diabetes secundaria o transitoria. La L-asparaginasa generalmente causa una forma reversible de diabetes. El tacrolimus y la ciclosporina pueden causar una forma permanente de diabetes posiblemente por la destrucción de las células de los islotes.

Los glucocorticoides, por su amplia indicación y potencia diabetogénica, son los fármacos que más frecuentemente inducen hiperglucemia. Producen aumento de peso, a menudo con depósitos anormales de grasa en abdomen, zona interescapular y dorsocervical. Favorecen el paso de preadipocitos a adipocitos maduros. El efecto hiperglucemiante de los glucocorticoides en el metabolismo de la glucosa es consecuencia del aumento de la resistencia periférica de la insulina y, a nivel hepático, de la disminución de la sensibilidad a la insulina y mayor producción de glucosa. Las dosis altas de corticoides inducen disfunción de la célula beta (menor secreción de insulina). El efecto de los glucocorticoides es principalmente sobre la glucosa posprandial vespertina, y no en los niveles de glucosa en ayunas.

Los antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y ripiprazol) parecen inducir diabetes por promover aumento de peso y también inducir RI no relacionada con obesidad.

Los antirretrovirales inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos, utilizados en la infección por VIH, producen un síndrome caracterizado por una lipodistrofia característica con redistribución del tejido adiposo de la cara y extremidades al torso, con acumulación de grasa en abdomen y zona interescapular. La RI y alta frecuencia de DM se asocia a una dislipemia con niveles elevados de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad, reducido colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL) y tendencia a la acidosis láctica.

Los inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina) producen RI y daño tóxico directo sobre la célula. Es conocida la alta incidencia de DM por la terapia inmunosupresora postrasplante, independiente del uso de corticoides. Asimismo, los pacientes tratados con interferón desarrollan DM secundaria a anticuerpos contra las células de los islotes.

El ácido nicotínico aumenta la RI y las tiazidas alteran la secreción insulínica por hipocalemia.

## **DIABETES ASOCIADAS A ENDOCRINOPATÍAS**

El exceso de cualquiera de las hormonas que antagonizan la acción de la insulina, como cortisol, hormona de crecimiento, glucagón y epinefrina, pueden producir hiperglucemia. El síndrome de Cushing, la acromegalia, la feocromocitoma y el glucagonoma cursan con distintos grados de trastornos del metabolismo de la glucosa hasta DM.

## **DIABETES INDUCIDA POR INFECCIONES**

Algunos virus causan daño directo en la célula. Se han descrito DM no asociadas a autoinmunidad en rubéola congénita y otros virus, entre ellos los Coxsackie B, citomegalovirus y adenovirus.

## **FORMAS INFRECIENTES DE DIABETES MEDIADA POR INMUNIDAD**

La diabetes se puede asociar a múltiples enfermedades autoinmunes con diferente etiología pero que llevan a un proceso de insulinitis similar al de la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).

Los pacientes con el síndrome de *stiff-man* (hombre rígido), una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central caracterizada por rigidez y espasmos musculares dolorosos, suelen tener títulos elevados del autoanticuerpo anti-decarboxilasa del ácido glutámico. Un 30-50% de estos pacientes desarrollan DM1.

## OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A DIABETES

Muchos trastornos genéticos, como los síndromes de Down, Klinefelter, Turner y otros, van acompañados de una mayor incidencia de DM.

### DIABETES MELLITUS POSTRASPLANTE

Es la complicación metabólica más frecuente en los pacientes trasplantados. Se denominaba nueva diabetes postrasplante (NODAT), haciendo énfasis en las relevantes consecuencias fisiopatológicas del trasplante en el metabolismo glucémico; sin embargo, el *International Consensus Panel* acordó llamarla DM postrasplante (DMPT), ya que muchas correspondían a diabetes no diagnosticadas antes de la cirugía. El término NODAT involucraba haber hecho una pesquisa previa, lo que con gran frecuencia no ocurre. El término DMPT debe utilizarse para pacientes clínicamente estables que han presentado persistente hiperglucemia postrasplante.

La hiperglucemia es muy común durante el periodo postrasplante temprano, con aproximadamente el 90% de los receptores de aloinjertos renales que presentan hiperglucemia en las primeras semanas posteriores al trasplante. En la mayoría de los casos, dicha hiperglucemia inducida por estrés o esteroides se resuelve en el momento del alta. Aunque el uso de terapias inmunosupresoras contribuye de manera importante al desarrollo de la DMPT, los factores de riesgo de DMPT incluyen tanto riesgos generales de diabetes (como la edad, antecedentes familiares de diabetes, etc.) como factores específicos del trasplante, como el uso de agentes inmunosupresores. Mientras que la hiperglucemia posterior al trasplante es un factor de riesgo importante para la DMPT posterior, el diagnóstico se realiza de manera óptima una vez que el paciente está estable con la inmunosupresión de mantenimiento y en ausencia de infección aguda. En un estudio reciente de 152 receptores de trasplante de corazón, el 38% tenían DMPT al año. La curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) se considera la prueba estándar de oro para el diagnóstico (un año después del trasplante). La detección de personas con glucosa en ayunas y/o hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) puede identificar a las personas de alto riesgo que requieren una evaluación adicional y puede reducir la cantidad total de CTOG requerida.

La terapia con insulina es el agente de elección para el manejo de la hiperglucemia. Después del alta, las personas con diabetes preexistente podrían volver a su tratamiento anterior al trasplante si tenían un buen control antes del trasplante. Se necesitan ensayos de intervención bien diseñados que examinen la eficacia y la seguridad de otros agentes antihiper-glucémicos en pacientes con diabetes *mellitus* post trasplante (DMPT).

### DIABETES MONOGÉNICAS

Las diabetes monogénicas son resultado de una mutación puntual en algunos de los genes que están involucrados en la síntesis, secreción o acción

de la insulina. Es un grupo muy heterogéneo de enfermedades que constituyen el 1-6% de todas las diabetes, y muchas veces están mal diagnosticadas como diabetes tipo 1 o 2. Estos tipos de diabetes se pueden agrupar en tres grandes grupos: diabetes neonatal, diabetes tipo MODY y síndromes genéticos de RI.

### Diabetes neonatal

Se debe sospechar una diabetes neonatal cuando las glucosas son mayores de 250 mg/dl de manera persistente, cuando el control glucémico es dependiente de insulina y cuando se han eliminado otras posibles causas. Se presenta en 1/100,000 recién nacidos (RN) y por lo general antes de los seis meses de edad. Se recomienda realizar pruebas genéticas para detectar diabetes monogénicas. Muchos pacientes tienen antecedente de peso bajo al nacer y la mitad de estos pacientes tendrán una diabetes permanente el resto de la vida.

### *Maturity onset diabetes of the youth*

Las diabetes MODY constituyen el 1-4% de los pacientes con diagnóstico de diabetes y son los tipos más frecuentes de diabetes monogénicas. La mayoría tienen una herencia autosómica dominante y actualmente hay más de 14 mutaciones descritas. Las más frecuentes son la MODY 3, MODY 2 y MODY 1. Se debe considerar el diagnóstico cuando se identifican ciertas características clínicas en los pacientes (Tabla 1 y Tabla 2).

### Síndromes de resistencia monogénica a la insulina

La principal característica para sospechar alguna de estas condiciones es la presencia de acantosis *nigricans* muy marcada, con niveles muy altos de insulina o requerimientos muy altos de la misma, en ausencia de obesidad. Son enfermedades raras en el periodo de la infancia, sin embargo, una de las presentaciones más frecuentemente es el hiperandrogenismo ovárico en adolescentes.

La mutación del *INSR*, gen que codifica para el receptor de la insulina, es responsable de algunos de los casos raros de resistencia genética a la insulina.

**Tabla 1. Características en los pacientes que deben orientar a pensar en una diabetes MODY como opción diagnóstica**

- Inicio temprano (antes de los 25 años) e historia familiar de diabetes en una o más generaciones
- Datos de producción endógena de insulina (niveles de péptido C medibles o ausencia de cetoacidosis al suspender la insulina)
- Ausencia de anticuerpos contra el páncreas
- Ausencia de obesidad o datos de RI

Adaptado de Urbanova, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:355 y Urbanova, et al. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131:435-41.

**Tabla 2. Características de los tipos más frecuentes de MODY**

	<b>MODY 1</b>	<b>MODY 2</b>	<b>MODY 3</b>	<b>MODY 4</b>	<b>MODY 5</b>
Gen mutado	<i>HNFB4A</i>	Glucocinasa	<i>HNFB1A</i>	<i>PDX1</i>	<i>HNFB1B</i>
Tipo de herencia	AD	AD	AD	AD	AD
Frecuencia	2-5%	30%	20-50%	< 1%	< 1%
Características	Macrosomía al nacer. HDL y triglicéridos bajos	Glucosa alterada de ayuno y normal posprandial	Umbral renal bajo a glucosa	Puede haber hipoplasia pancreática	Alteraciones renales, genitourinarias o hepáticas
Tratamiento	Sulfonilureas	Sólo dieta	Sulfonilureas (1/3 insulina)	Antidiabéticos orales	Insulina
Complicaciones crónicas	Microvasculares y macrovasculares	No frecuentes, pero no protección contra DM2	Microvasculares y macrovasculares	—	Microvasculares y macrovasculares. IRCT

Adaptado de Bishay, et al. AD: autosómico dominante. DM2: diabetes mellitus tipo 2; IRCT: insuficiencia renal crónica y MODY: diabetes del adulto en la etapa juvenil.

El tipo más común es el tipo A, que se presenta en mujeres adolescentes no obesas con acantosis *nigricans* severa e hiperandrogenismo (síndrome de ovario poliquístico). Pueden tener hiperglucemia posprandial muy marcada, pero habitualmente presentan hipoglucemia en ayuno. Pueden presentar complicaciones crónicas asociadas a la diabetes. Se puede utilizar sensibilizadores a la insulina; sin embargo, habitualmente requieren dosis muy altas de insulina con poco efecto terapéutico.

Las lipodistrofias son un grupo de alteraciones caracterizadas por alteraciones en la formación de tejido adiposo, y que por ello se altera el perfil de adipocinas y aumenta la RI. Tienen ausencia de grasa subcutánea y una esteatosis hepática importante que puede condicionar una fibrosis hepática. Presentan diabetes, por lo general, en la etapa de la adolescencia.

Entre los síndromes relacionados con RI encontramos el síndrome de Alström y el de Bardet-Biedl. Ambos presentan pérdida de la visión por distrofia de conos y bastones, sordera neurosensorial, obesidad y DM. Esta obesidad tiene un origen multifactorial, y se han detectado algunas alteraciones en las vías de señalización de la leptina, explicando la poca saciedad que presentan.

Aunque los subtipos de diabetes analizados en esta sección son de baja frecuencia, es importante tenerlos presentes y hacer la pesquisa y el diagnóstico específico de ellos. La mayoría de las veces la clasificación del tipo de DM se realiza según las características clínicas del paciente (Tabla 3), y en un grupo pequeño el diagnóstico es sustentado por exámenes más específicos, como marcadores inmunológicos, función celular (péptido C) o estudios genéticos. El diagnóstico preciso es el camino que nos lleva a la mejor terapia de nuestros pacientes.

**Tabla 3. Características distintivas en los diferentes tipos de diabetes**

Características	DM1	DM2	MODY	Otros
Sexo	Igual proporción hombres y mujeres	Mayor proporción mujeres	Variable	Variable
Edad de aparición	Más frecuente en jóvenes	Generalmente arriba de 35 años	Inicio antes de los 25 años	Variable
Forma de presentación	Aguda	Insidiosa	Insidiosa	Aguda
Sintomas	Tríada clásica y pérdida de peso	Escasos	Depende del tipo	Depende de la causa
Peso	Normal	Obesos	Normal	Normal
Predisposición genética	Relación HLA	Polimorfismo genético	Mutaciones en un gen	No relación
Factores ambientales	Virus, toxinas, estimulación autoinmunitaria	Obesidad	No relación	Variable
Anticuerpos	50-85%	10%	Negativos	Negativos
Cetosis	Propensos	Resistente	Variable	No frecuente
Tratamiento con Insulina	Siempre indispensable	Puede ser necesario para mejorar el control metabólico	Depende del tipo	La mayoría de las veces

HLA: antígeno leucocitario de histocompatibilidad.

## Criterios de referencia

Todos estos pacientes deberán ser referidos al especialista para una evaluación más exhaustiva, con el fin de determinar la etiología y de esta manera ofrecer el mejor tratamiento posible.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bishay RH, Greenfield JR. A Review of maturity onset diabetes of the young (MODY and the challenges in the management of glucokinase-MODY. *MJA*. 2016;205(10):480-5.
- Blanco-Lemelman M, Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An update on the diagnosis and management. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):41-59.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40.
- Gabriela Sanzana G, Durruty P. Otros tipos específicos de diabetes mellitus. *Rev Med Clin Condes*. 2016;27(2):160-70.
- Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njolstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):47-63.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):7-19.
- Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):64-74.
- Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(Suppl 1):S1-S7.
- Uramaki T. Maturity-onset diabetes of the youth (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1047-56.

# Hipotiroidismo congénito

María de la Luz Ruiz Reyes y Liuba Marina Aguirre Salas

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es la enfermedad endocrina más frecuente en la etapa neonatal. Su detección oportuna y tratamiento en el primer mes de vida deben considerarse una urgencia médica, porque evitarán alteraciones graves en el neurodesarrollo y retraso mental frecuentemente profundo e irreversible, ya que las hormonas tiroideas son imprescindibles para la formación, diferenciación, migración e interconexión de las neuronas, así como para la mielinización tanto en la etapa prenatal como en la posnatal, y son necesarias para regular muchas funciones metabólicas.

113

## DEFINICIÓN

El HC representa un grupo heterogéneo de alteraciones tiroideas y no tiroideas que tienen en común la disminución o ausencia de la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos, con graves secuelas clínicas

## PREVALENCIA

La prevalencia varía según el lugar geográfico y la población. En nuestro país afecta a uno de cada 2,426 recién nacidos vivos y es más frecuente en las mujeres, con una relación de 2:1 respecto a los varones. La prevalencia más alta se ha encontrado en Quintana Roo (1:1,230), y la más baja, en Sinaloa (1:16,129 recién nacidos).

## ETIOLOGÍA

El HC se puede clasificar en permanente o transitorio.

### Hipotiroidismo transitorio

Algunos pacientes con una tiroides estructural y funcionalmente normal presentan una incapacidad temporal para sintetizar y secretar hormonas tiroideas. Esto sucede en prematuros, en pacientes con deficiencia o exceso de yodo, en aquellos con antecedente de que durante las dos últimas semanas de la gestación la madre estuvo expuesta a medios de contraste yodados, yodo polivinilpirrolidona, yoduro de potasio y/o amiodarona, o en aquellos cuya madre recibió medicamentos antitiroideos durante el último trimestre de la gestación. Y también se puede presentar en productos cuya madre tuvo enfermedad de Graves (activa o inactiva durante la gestación) o tiroiditis autoinmune, que mantienen circulantes anticuerpos maternos antitiroideos o antirreceptor que atraviesan la barrera placentaria.

Casos mucho menos frecuentes corresponden a deficiencia de selenio, mutaciones heterocigotas de *DUOX2* o *DUOX2A2*, hemangiomas hepáticos con concentraciones elevadas de desyodasa tipo 3 o cuando hay ajustes en la función tiroidea que se producen en la etapa fetal o neonatal ante la existencia de una enfermedad grave que compromete de manera importante el balance nutricional y/o funcional.

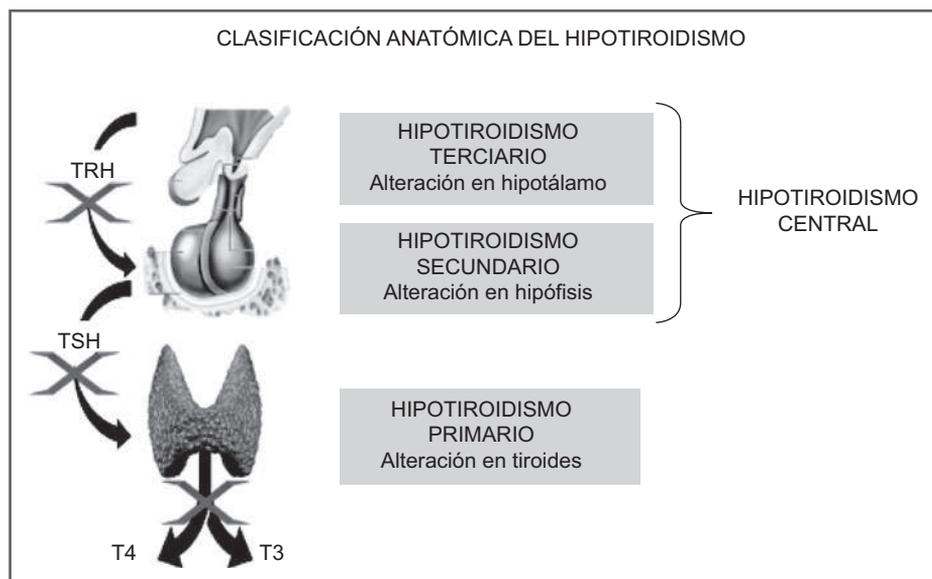
### Hipotiroidismo permanente

El HC permanente puede clasificarse anatómicamente en primario, secundario o terciario y periférico.

El HC primario se refiere a cuando la alteración se encuentra en la glándula tiroides, por lo que no se pueden producir hormonas tiroideas; el secundario se produce por afección a nivel de la hipófisis, por lo que no se produce la hormona estimulante de tiroides (TSH), y el terciario se produce a nivel del hipotálamo, con incapacidad para producir la hormona liberadora de TSH (TRH) (Fig. 1).

La disgenesia tiroidea es la principal causa del hipotiroidismo primario y se origina cuando la glándula tiroides no concluye el desarrollo y no finaliza la migración, como en la ectopia tiroidea o nódulo tiroideo ectópico, o bien porque no se desarrolló tejido tiroideo, lo que se conoce como agenesia tiroidea o atirosis. En pocos casos la causa de HC es una tiroides pequeña o hipoplasia tiroidea, y muy rara vez es por hemiagenesia tiroidea. El HC también puede ser por atirosis iatrogénica cuando la madre con hipertiroidismo recibe tratamiento con  $I^{131}$  durante la etapa de embriogénesis tiroidea del producto.

La disgenesia tiroidea es la causa de cerca del 90% de los casos de HC en México, de los cuales el 57% tiene glándula tiroides ectópica, el 36% agenesia tiroidea y un 7% defectos funcionales en la síntesis de las hormonas tiroideas.



**Figura 1.** Clasificación anatómica del hipotiroidismo.

Aunque parece evidente que existen alteraciones en los genes que median la diferenciación, la migración y el crecimiento de la tiroides, en la actualidad en menos del 5% de los pacientes se ha demostrado una mutación.

Los pacientes con dishormonogénesis representan cerca del 10% de la etiología de HC. Estos casos se heredan de manera autosómica recesiva y se caracterizan por no tener las enzimas necesarias para sintetizar y secretar las hormonas tiroideas. Su glándula tiroidea se formó y migró hasta su localización habitual, y frecuentemente se encuentra aumentada de tamaño o con bocio desde la etapa de recién nacido, aunque en pocos casos el tamaño puede ser normal (11%). La mayoría de los individuos con dishormonogénesis presentan mutaciones en genes que codifican componentes conocidos en la biosíntesis de la hormona tiroidea: *NIS/SLC5A5*, *PDS/SLC26A4*, *TPO*, *Tg*, *DUOX2*, *DUOX2* y la yodotirosina desyodasa *IYD (DEHAL1)*. Algunos autores refieren que más del 50% de los pacientes con HC y tiroides anatómicamente normal pueden tener mutaciones en uno de estos genes y frecuentemente en dos o más.

El HC de origen central puede ser por deficiencia aislada de la subunidad  $\beta$  de la TSH, que puede estar combinada con otras deficiencias hormonales, y se presenta en alrededor de un caso por cada 100,000 recién nacidos. En algunos pacientes hay mutaciones en *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*, *HESX1* y *PHF6*, que son factores de transcripción implicados en la síntesis de las otras hormonas hipofisarias.

El HC periférico o resistencia a hormonas tiroideas constituye un grupo de síndromes de causa genética caracterizados por la disminución de la sensibilidad tisular a estas hormonas. La resistencia a la acción hormonal se debe a mutaciones del gen que codifica el receptor nuclear de T3 (*THR $\beta$* ), alteraciones

en el transporte celular de T4 y T3 del gen transportador monocarboxilato (MCT8), que facilita el paso de hormonas tiroideas al sistema nervioso central, o a mutaciones en OATP1C1 y defectos en la conversión de T4 en T3 mediada por desyodasas.

Cualquier asociación sindrómica debe ser estudiada genéticamente para identificar nuevos genes CH y poder brindar un adecuado asesoramiento genético. La presencia de casos familiares de disgenesia en hermanos o padres debe conducir a la búsqueda de mutaciones en el receptor de TSH o PAX8, respectivamente.

## CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes presentan signos y síntomas tan leves que suelen pasar desapercibidos, y cuando se acentúan las manifestaciones y se permite su identificación, implica que ya existe daño neurológico.

Los niños con HC presentan una mayor frecuencia de malformaciones asociadas, como cardiopatías, nefropatías, gastrointestinales, auditivas y esqueléticas, por lo que éstas se deben descartar una vez confirmado el diagnóstico.

## Tamiz neonatal

116

La detección oportuna del HC debe ser una prioridad en todo el mundo. Uno de los avances más importantes en el diagnóstico temprano de esta enfermedad es la realización de tamiz neonatal en los recién nacidos, que se inició en Quebec y Pittsburg en 1974, y en nuestro país en 1988 con la expedición de la Norma Técnica 321 y posteriormente en la Norma Oficial Mexicana NOM 007-SSA2-1993, la cual establece su realización como una acción obligatoria en todo el personal involucrado en la atención materno-infantil. De esta manera se ha logrado identificar a la población de riesgo y, después de confirmar el diagnóstico, se inicia el tratamiento oportunamente para evitar el retraso mental. La prueba más sensible para detectar el HC primario es la determinación de TSH.

Antes de que se realizara el tamiz de forma sistemática en Canadá sólo el 10% de los RN se diagnosticaban antes del mes, el 35% a los tres meses, el 70% en el primer año y el 100% de los tres a cuatro años de edad. Esto no sólo tiene implicaciones con respecto al pronóstico de neurodesarrollo, sino también desde el punto de vista financiero y psicológico que implica una persona con discapacidad.

Mediante este estudio es factible detectar los casos de HC primario, en los cuales el nivel de TSH estará elevado. Cuando se determina TSH y T4 en el tamiz, además se pueden detectar los casos de HC central y los casos con elevación tardía de TSH. En algunos lugares se está implementando la determinación alternativa de globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG) y/o T4 libre en lugar de T4 total, aumentando así la frecuencia de diagnóstico de hipotiroidismo central.

**Tabla 1. Cuadro clínico**

Manifestaciones clínicas del HC	
Fontanela anterior amplia	Hipoactividad
Fontanela posterior abierta	Anemia, palidez
Llanto ronco	Hipotonía
Hernia umbilical	Alteración en la deglución
Succión débil	Reflujo gastroesofágico
Ictericia prolongada	Facies tosca
Piel seca	Crecimiento lento de uñas
Intolerancia al frío, hipotermia	Maduración ósea retrasada
Macroglosia	Somnolencia

El tamiz neonatal debe realizarse en el talón, idealmente entre el segundo y tercer día de vida. La ficha de identificación debe rellenarse completamente y con letra legible, ya que es la única forma de localizar oportunamente los casos sospechosos de HC. Debe incluir el nombre completo de la madre del recién nacido, teléfonos y domicilio completo (con detalles para su posible localización, ya que en nuestro país es frecuente que la madre pase la cuarentena en casa de la abuela), fecha de nacimiento del niño, edad gestacional, peso y talla del recién nacido, así como la fecha y sitio en donde fue tomada la muestra. La toma adecuada de la muestra en cantidad y calidad es indispensable para procesarla, por lo que una muestra inadecuada provoca retrasos innecesarios en el diagnóstico y la demora en el tratamiento oportuno. Idealmente los resultados del tamiz neonatal deben ser entregados por escrito de manera individual a los padres y el pediatra debe anexar una copia a su expediente.

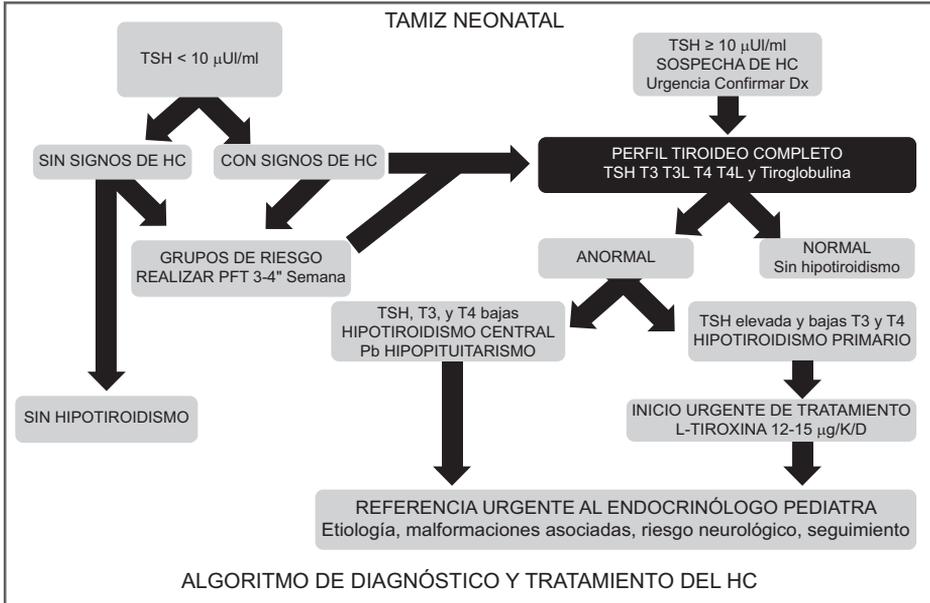
Cuando el reporte del tamiz muestra una TSH igual o superior a 10  $\mu$ UI/ml, debe considerarse sospechoso para HC y tenemos que localizar inmediatamente al paciente a fin de realizarle el estudio confirmatorio.

Es indispensable ser consciente de que un tamiz neonatal normal no significa que no haya HC, por lo que durante los primeros meses de vida se deben buscar intencionadamente signos y síntomas sugestivos (Tabla 1), y ante la presencia de una sola manifestación, se debe realizar un perfil tiroideo

## DIAGNÓSTICO

Todo resultado anormal en el tamiz neonatal debe ser confirmado mediante la determinación inmediata de un perfil tiroideo.

Los casos de HC primario presentarán una persistente elevación de TSH y bajas concentraciones de T4 total y T4 libre. Idealmente se debe solicitar tiroglobulina en el perfil tiroideo confirmatorio, ya que esta glucoproteína se sintetiza exclusivamente en el tejido tiroideo y su concentración es proporcional a la cantidad de tejido tiroideo funcional.



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de HC.

En los casos con HC central, la concentración de TSH será normal o baja, y los valores de T4 total, T4 libre y T3 también estarán bajos.

Si las concentraciones de T4 total están bajas sin elevación de TSH y la T4 libre es normal, se debe sospechar una deficiencia de TBG, que es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que no requiere tratamiento.

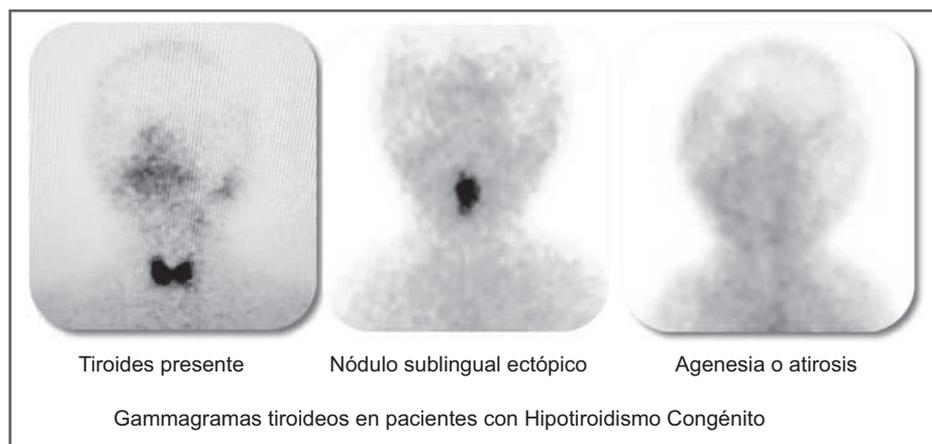
Cuando el tamiz neonatal se reportó normal, se debe considerar realizar un segundo tamiz entre los 21 y 28 días de vida en: prematuros, de bajo y muy bajo peso al nacer, enfermos, ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales, nacimientos múltiples, síndromes genéticos y cuando el tamiz se haya realizado en las primeras 24 h de vida.

A los recién nacidos que no se les haya realizado tamiz neonatal se recomienda que en su primera consulta de niño sano se solicite una determinación de TSH, T4 y T4 libre.

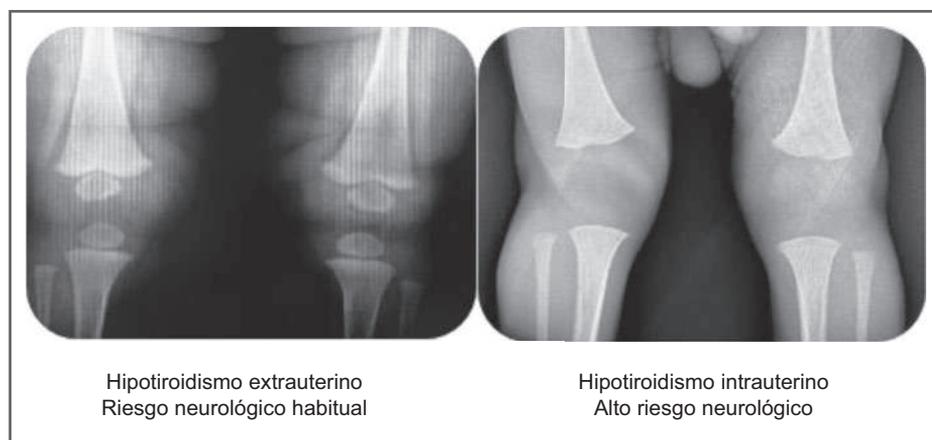
Ante un tamiz neonatal sugestivo de hipotiroidismo es urgente confirmar el diagnóstico con un perfil tiroideo, iniciar tratamiento y referir al endocrinólogo pediatra.

El endocrinólogo pediátrico debe investigar la etiología y evaluar el tratamiento, y sólo cuando no se pueda hacer la referencia inmediata, se podrán realizar los siguientes estudios de manera opcional:

- Gammagrama tiroideo con tecnecio 99 (antes de iniciar el tratamiento).
- Ultrasonido tiroideo en un centro que cuente con transductor adecuado (10-15 MHz y resolución de 0.7 mm) y personal con experiencia en recién nacidos.



**Figura 3.** Gammagrama con tecnecio 99 en pacientes con HC.



**Figura 4.** Radiografía de edad ósea en pacientes con HC.

- Edad ósea en rodillas en pacientes a término y sin antecedente de restricción de crecimiento intrauterino, para evaluar el momento de inicio de la falta de acción de las hormonas tiroideas, por la presencia o ausencia de la epífisis distal del fémur y la epífisis proximal de la tibia, y saber si el inicio del hipotiroidismo fue intrauterino o extrauterino, ya que este dato traduce el potencial daño neurológico y predice el programa de neurodesarrollo que requiere el paciente.

## GRUPOS DE RIESGO

Los pacientes prematuros y aquellos con muy bajo peso al nacer presentan disfunción de la tiroides, que incluirá hipotiroxinemia transitoria del prematuro (T4 baja con TSH normal).

Los recién nacidos prematuros presentan maduración retardada del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, que puede ocasionar un resultado de tamiz con una TSH inicialmente normal en un paciente con hipotiroidismo primario real y que posteriormente elevaría la TSH. Por lo anterior, en prematuros con resultado del tamiz normal se sugiere realizar perfil tiroideo en la tercera y cuarta semana de vida, para así poder diagnosticar a los pacientes con HC con resultado falso negativo del tamiz en este grupo de edad. También se sugiere en neonatos de partos múltiples y en aquellos con síndromes genéticos como de Down, Silver-Russell, etc.

## TRATAMIENTO

El reemplazo hormonal es una prioridad en estos pacientes, ya que debe instalarse, de ser factible, antes de la segunda semana de vida para evitar retraso mental irreversible.

En todos los casos debe ser el endocrinólogo pediátrico quien inicie el tratamiento, realice ajustes de la dosis y vigile la evolución del paciente, y sólo ante la imposibilidad de que el paciente sea atendido por esta especialidad, el pediatra podrá tomar decisiones terapéuticas y de vigilancia.

El medicamento de elección para el tratamiento del HC es levotiroxina por vía oral. La dosis de levotiroxina inicio en un recién nacido es de 12 a 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , para normalizar las concentraciones hormonales lo antes posible. La técnica de administración debe ser explicada a los padres, y la tableta debe triturarse y administrarse con una cuchara pequeña en unos pocos mililitros de agua. El medicamento se administra cada 24 h en ayuno y se debe esperar como mínimo media hora antes de la ingesta de leche.

El tratamiento sustitutivo con levotiroxina debe complementarse con un programa de neurodesarrollo específico para pacientes con riesgo neurológico por HC.

La realización de estudios complementarios no debe retrasar el inicio del tratamiento, ya que cada día de retraso disminuye el coeficiente intelectual del paciente.

Las fórmulas de soya y la fibra interfieren en la absorción de la levotiroxina, así como las gotas para los «cólicos» que contienen simeticona. No se debe administrar en conjunto con suplementos que contengan vitamina D, calcio o hierro. Los anticonvulsivantes incrementan la degradación de hormonas tiroideas.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

Es necesaria la referencia al especialista para la vigilancia de forma regular durante los primeros años de vida, para asegurar que la dosis es adecuada y que los niveles del perfil tiroideo se encuentren en los valores terapéuticos específicos para la edad.

Se debe evaluar el crecimiento, el perímetro cefálico y la maduración esquelética, así como la progresión en cada área de neurodesarrollo. Se deben realizar pruebas seriadas de audición y visuales, así como detectar posible retraso del lenguaje

El rendimiento escolar debe ser monitoreado, particularmente en los casos de alto riesgo neurológico: HC intrauterino, atirois, TSH muy alta y hormonas tiroideas muy bajas al diagnóstico.

El criterio para asesoramiento genético debe incluir el riesgo de recurrencia de HC en la familia afectada, en función de los antecedentes familiares y la morfología tiroidea al diagnóstico.

El tratamiento inadecuado tiene consecuencias importantes en el coeficiente intelectual, y los pacientes pueden presentar espasticidad, trastornos de la marcha y de la coordinación, cierre prematuro de suturas craneales, aceleración del crecimiento, diversos grados de discapacidad y problemas neurológicos.

## CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

Cuando se inició el tratamiento con levotiroxina sin confirmar el diagnóstico, o en los pacientes con atirois y niveles de tiroglobulina elevados antes del inicio del tratamiento, o en aquellos con dishormonogénesis, se debe continuar el tratamiento y la monitorización hasta que el paciente tenga tres años de edad neurológica, es decir, cuando logre subir y bajar escaleras alternando los pies y sin apoyar las manos, y además ya tenga control de los esfínteres tanto diurno como nocturno. A esta edad neurológica es factible suspender el tratamiento por 4-6 semanas para realizar un perfil hormonal y gammagrama tiroideo, y así poder confirmar o descartar el diagnóstico de HC sin lesionar el neurodesarrollo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Calzada-León R, Gómez-Vázquez V, Rivera-Hernández A, Ruiz-Reyes ML, Valles-Sánchez VE. Utilidad y limitaciones del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2017;4:89-101.
- Castilla Peón MF. Hipotiroidismo congénito. *Bol Hosp Inf Mex.* 2015;72,2:140-8.
- Díaz-Pérez EJ, Sánchez-Pérez MC, Moreno-Macías H, Echeverría-Arjonilla JC, Rivera-González IR, Calzada-León R, et al. Hipotiroidismo congénito primario y neurodesarrollo: un enfoque terapéutico integral. *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(4):299-315.
- Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363-84.
- Monroy-Santoyo S, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Greenawalt-Rodríguez S, Chacón-Rey J, Calzada-León R, et al. Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):61-4.
- Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease, congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European J Endocr.* 2018;179:R297-31.
- Ruiz-Reyes ML, Calzada-León R. Is thyroid scintigraphy necessary to evaluate athyrosis vs ectopic gland in congenital hypothyroidism? *Pediatr Res.* 2001;49(Suppl):153A.
- Tamiz neonatal. Detección y tratamiento oportuno e integral del hipotiroidismo congénito. Lineamiento técnico. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Secretaría de Salud; 2007.
- Van Vliet G, Deladoëy J. Diagnosis, treatment and outcome of congenital hypothyroidism. En: Szinnai G, editor. *Paediatric thyroidology.* Basel, Suiza: Karger; 2014. p. 50-9.
- Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Publica Mex.* 2004;46:141-8.

# Hipertiroidismo

Raúl Calzada León y Aidy González Núñez

## INTRODUCCIÓN

### Epidemiología

De forma global, el hipertiroidismo se presenta en 1-3/100,000 personas adultas; solamente un 15% de los casos comienzan antes de los 10 años. La adolescencia suele ser la etapa de mayor incidencia y es más frecuente en las mujeres (5:1) a partir de la adolescencia.

La enfermedad de Graves (EG) en la infancia representa el 5% de todos los casos de EG a lo largo de la vida. La incidencia anual global en mayores de 15 años es de 4.6/100,000, de los 5 a los 15 años disminuye a 1-2.9/100,000 y en menores de cinco años es 10 veces menor.

### Definición

El hipertiroidismo es un estado patológico caracterizado por un aumento en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (tiroxina [T4] y triyodotironina [T3]) por la glándula tiroides, mientras que la tirotoxicosis se refiere al cuadro clínico causado por el exceso de hormona tiroidea.

## CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

En la infancia y adolescencia, la causa más frecuente de hipertiroidismo es la EG, seguida de hashitoxicosis y tiroiditis subaguda.

## Clasificación etiológica del hipertiroidismo

### *Hipertiroidismo*

#### *AUTOINMUNE*

La enfermedad tiroidea autoinmune es la alteración autoinmune órgano-específica de mayor prevalencia en los seres humanos. Su presentación puede variar desde enfermedad tiroidea hiperfuncional (EG) hasta enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), según predominen, respectivamente, anticuerpos del receptor de tirotropina (TSHR) inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI) o bloqueantes (TSHRb). Los anticuerpos antitiroglobulina (Tg) y antiperoxidasa tiroidea (TPO) coexisten en ambas alteraciones. Cualquier forma de hipertiroidismo autoinmune puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celíaca, vitíligo).

- Enfermedad de Graves. Se caracteriza por el desarrollo de autoanticuerpos TSHR o TSI, predominantemente inmunoglobulina G tipo 1 (IgG1), que se unen al dominio extracelular del TSHR y provocan un efecto estimulante del folículo tiroideo y una sobreproducción y liberación de hormonas tiroideas, T4 y T3, con hipertrofia/hiperplasia de los folículos tiroideos, que tienen un contenido escaso de material coloide. La etiopatogenia consiste en una susceptibilidad genética (relacionada con HCP5 para inicio temprano y *CTLA4*, *IL-2RA* y *PTPN22*, *TSHR*) que interacciona con factores endógenos y ambientales. Se desconocen los mecanismos involucrados y no se ha descrito un gen único responsable. Los linfocitos intratiroideos son la mayor fuente de producción de TSI. La inflamación intratiroidea (tiroiditis autoinmune) también produce citocinas (interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) interferón  $\gamma$ ), que inducen la expresión de moléculas CD8+, CD54, CD40. El antígeno leucocitario de histocompatibilidad (HLA) en los haplotipos HLA-DR4 y HLA-DR5 se asocia a mayor riesgo de bocio, tiroiditis y EG, en tanto que HLA-DR3 lo hace a la variante de tiroiditis atrófica.
- La EG consta de cuatro etapas: la primera representada por el componente genético, la segunda aunada al desarrollo de autoanticuerpos, en la tercera se agrega supresión de la TSH y en la última se elevan T4 y T3. En la órbita ocular, la estimulación con anticuerpos TSHR en los fibroblastos induce un cambio a fenotipo secretor con producción de ácido hialurónico, potenciado por la interacción entre TSHR y los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina 1, acompañado de inflamación retroorbital, rotura de fibras musculares extraoculares y edema tisular. Finalmente, la estimulación con TSHR induce a los fibroblastos a diferenciarse en adipocitos, lo que da como resultado la expansión del tejido en la órbita.
- Enfermedad de Graves neonatal. Producida generalmente por la transferencia placentaria de anticuerpos TSI desde una madre con EG activa o inactiva. Es una situación generalmente transitoria, aunque en algunos casos puede ser permanente debido a mutaciones activadoras del TSHR.

- Hashitoxicosis. Fase hipertiroidea de la tiroiditis de Hashimoto secundaria a la destrucción masiva de los folículos tiroideos, lo que produce la liberación aguda y elevada de hormonas tiroideas, presentando elevación de los anticuerpos anti-TPO y en menor grado de los anticuerpos anti-Tg.

### ***DE ORIGEN TIROIDEO***

- Nódulos tiroideos autónomos hiperfuncionales. Habitualmente por mutación activadora somática en *TSHR*, *GNAS* o *EZH1*, adenoma tóxico esporádico, carcinoma papilar o folicular hiperfuncionante.
  - Único: adenoma tiroideo tóxico.
  - Múltiples: bocio multinodular hiperfuncional.
- Síndrome de McCune-Albright. Mutación poscigoto activadora del gen *GNAS* que modifica a la proteína *Gs- $\alpha$* . Se presenta con bocio tóxico, a menudo multinodular, ocurre en la primera o segunda década de la vida, acompañado en forma común con manchas café con leche, que no rebasan la línea media, irregulares, y con menor frecuencia con displasia fibrosa poliostótica. Algunos pacientes pueden presentar pubertad precoz periférica.
- Tiroiditis subaguda o tiroiditis de De Quervain (viral o bacteriana) o pos-radioterapia. Destrucción del tejido tiroideo con liberación de hormonas tiroideas.
- Mutaciones activadoras del *TSHR* (hipertiroidismo no autoinmune familiar, herencia autosómica dominante, congénito).

### ***EXCESO DE GONADOTROPINA CORIÓNIC***

- Coriocarcinoma, mola hidatídica (adolescencia/edad adulta) (gonadotropina coriónica humana [hCG] elevada, cadenas de la subunidad  $\alpha$  comunes con TSH).

### ***HIPERSECRECIÓN DE TIROTROPINA HIPOFISARIA***

- Adenoma hipofisario secretor de TSH.

### ***Hipertiroidismo iatrogénico***

- Ingesta excesiva de hormonas tiroideas (accidental o inducida, facticia).
- Fármacos: amiodarona, heparina, anfetaminas, antirretrovirales, anticuerpos monoclonales.
- Sobrecarga de yodo: efecto de Jod-Basedow (en zonas deficientes de yodo). Los factores que se consideran de riesgo para presentar hipertiroidismo son:
  - Antecedentes familiares: existe la probabilidad de que uno o más genes hagan que una persona sea más propensa al trastorno. En aproximadamente el 15% de los casos hay un familiar de primer grado con enfermedad tiroidea autoinmune.

- Sexo: las mujeres son más propensas que los varones.
- Otros trastornos autoinmunitarios: diabetes *mellitus* tipo 1, enfermedad celíaca, enfermedad de Addison (síndrome de Schmidt o síndrome poliglandular autoinmune tipo 2), vitiligo, *alopecia areata*, anemia por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, miastenia grave, alergias y asma.
- Estrés físico o emocional.
- Embarazo: el embarazo y el posparto aumentan el riesgo de padecer el trastorno, particularmente en mujeres con genes que aumentan su riesgo.
- Tabaquismo: el cual, además, aumenta el riesgo de oftalmopatía tiroidea.
- Síndromes genéticos (de Down, Turner, etc.).
- Puede iniciar después de intervenciones como el trasplante de médula ósea.

## CUADRO CLÍNICO

El inicio de la tirotoxicosis puede ser rápido y severo, pero en la infancia y adolescencia suele ser lento e insidioso, lo que demora el diagnóstico en ocasiones varios meses, por síntomas inespecíficos, sobre todo considerando que no suele haber una afectación grave.

Además, puede haber un retraso en el diagnóstico cuando se confunde el cuadro clínico con una enfermedad conductual, gastrointestinal, respiratoria o cardíaca.

Los signos y síntomas de hipertiroidismo en la infancia son similares a los de la adultez, pero además hay que agregar:

- Crecimiento y maduración ósea acelerados.
- Deterioro del rendimiento académico por hiperactividad, déficit de atención, trastornos del sueño, ansiedad y fatiga.

En casi todos los casos se encontrará:

- Aumento de tamaño de ambos lóbulos tiroideos (bocio simétrico), la consistencia se palpa ahulada o ligeramente endurecida, con aumento del flujo sanguíneo (puede haber frémito a la palpación o soplo a la auscultación) y a la palpación no existe dolor.
- Cuando la tiroides está dolorosa, la consistencia está aumentada, y existe febrícula o fiebre, se debe sospechar una tiroiditis subaguda en fase tóxica de origen viral.
- Cuando sólo un lóbulo está afectado y el otro es completamente normal, puede tratarse de una tiroiditis subaguda de origen bacteriano.
- Cuando coexisten cefalea, alteración de campos visuales y/o galactorrea, debe descartarse un adenoma hipofisario productor de TSH (tirotropinoma).

Las manifestaciones que son similares en frecuencia e intensidad a las que se presentan en adultos son:

- Taquicardia y/o palpitaciones.
- Elevación de la presión arterial.
- Nerviosismo, irritabilidad, excitabilidad fácil.
- Cansancio.

- Intolerancia al calor, diaforesis, o piel caliente y húmeda.
- Pérdida de peso incluso asociada a hiperfagia.
- Temblor fino en párpados y manos, fasciculaciones en la lengua.
- Reflejos aumentados.
- Incremento en el número y frecuencia de evacuaciones o incluso diarrea.
- Si inicia antes de la pubertad, puede retrasar el inicio puberal, y si se presenta posterior a la menarca, puede generar polimenorrea y, menos frecuentemente, oligomenorrea.
- Los varones pueden presentar ginecomastia.

### Oftalmopatía de Graves

La frecuencia de la oftalmopatía de Graves (OG) en pacientes pediátricos con EG es del 27 al 63%, similar a la de los adultos.

En el 19-69% de los casos los miembros de la familia también tienen disfunción tiroidea.

La relación mujer:varón está en 3.3-7.1:1.

El tiempo entre el diagnóstico de la disfunción tiroidea y la aparición de los signos oculares suele ser inferior a los seis meses, pero hay reportes de inicio de OG hasta 18 meses después o antes del estado de hipertiroidismo, en algunos casos son simultáneos, e incluso previos.

Al igual que en adultos, los factores de riesgo independientes son: tabaquismo (razón de riesgo [OR] =7.1), anticuerpos TSHR (OR=6.4), estrés (OR=6.0) y tiroxina libre (T4L) alta al diagnóstico (OR=6.0).

Se caracteriza por:

- Retracción palpebral bilateral, simétrica o asimétrica (72%; rango del 23-91%).
- Proptosis bilateral (exoftalmos), simétrica o asimétrica (53%; rango del 4-92%), y que en la mayoría de los pacientes tiene un curso leve.
- Sensación de arena, presión o dolor a nivel ocular.
- Párpados hinchados o retraídos.
- Desde ojos enrojecidos o inflamados hasta queratitis y quemosis.
- Hipersensibilidad a la luz.
- Oftalmoplejía con visión doble.
- Pérdida de la visión.

### Hipertiroidismo neonatal

Se presenta en el recién nacido hijo de madre con EG o su antecedente, y tiene las siguientes características:

- Puede asociarse a retraso del crecimiento intrauterino con o sin prematuridad, *hydrops fetalis* y muerte intrauterina.
- Taquicardia y arritmias con insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva.
- Irritabilidad.
- Vómitos, diarrea.
- Apetito excesivo con escasa ganancia ponderal o incluso pérdida rápida de peso.

**Tabla 1. Escala de Burch y Wartofsky para evaluar el riesgo de crisis tirotóxica**

Parámetro diagnóstico		Puntuación
Temperatura (°C)	37.2-37.7	5
	37.8-38.3	10
	38.3-38.8	15
	38.9-39.4	20
	39.4-39.9	25
	≥ 40	30
Afectación del SNC	Leve: agitación	10
	Moderada: delirio, psicosis, letargia extrema	20
	Severa: convulsiones, coma	30
Frecuencia cardíaca (lpm)	100-109	5
	110-119	10
	120-129	15
	130-139	20
	≥ 140	25
Fibrilación auricular	Presente	10
Insuficiencia cardíaca congestiva	Leve	5
	Moderada	10
	Severa	20
Afectación digestiva-hepática	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	10
	Ictericia	20
Factores precipitantes		10

Adaptado de Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 1993;22:263-77. SNC: sistema nervioso central.

- Bocio difuso.
- Exoftalmos.
- El inicio de los síntomas suele ser a los 2-9 días posparto, al desaparecer el efecto de los fármacos antitiroideos de la madre y aumentar la actividad de la 5-monodesyodasa, aumentando la producción de T3 a partir de T4 plasmática.
- Dado que la vida media de los anticuerpos antitiroideos maternos en la etapa neonatal es de aproximadamente 12 días, a partir de la segunda semana suele disminuir la intensidad en forma progresiva, para desaparecer a las 12 semanas.
- Los TSI pueden estar presentes en la madre gestante con EG, aunque haya sido tratada previamente con cirugía o Iodo 131 ( $I^{131}$ ) y durante el embarazo, aunque esté en tratamiento con levotiroxina por hipotiroidismo posterior al tratamiento con  $I^{131}$ .

## Crisis tirotóxica

Se trata de una condición grave con mortalidad elevada (10-30%) que debe ser considerada cuando cualquier paciente presenta datos acentuados o severos de hipertiroidismo asociados a:

- Fiebre (siempre presente).
- Trastornos psiquiátricos.
- Sudoración profusa.
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Taquicardia (> 140 latidos por minuto).
- Arritmias con riesgo alto de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.

Se puede utilizar la escala de Burch y Wartofsky (Tabla 1) para establecer la probabilidad diagnóstica, considerando que una puntuación de 45 o más es altamente sugestiva de tormenta tiroidea, 25-44 sugiere tormenta inminente y por debajo de 25 es poco probable que presente una tormenta tiroidea.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Si se presenta en la etapa neonatal o hay evidencia de una crisis tiroidea, se debe remitir de inmediato a un tercer nivel de atención para valoración y tratamiento urgente por endocrinología pediátrica, sin realizar ningún estudio que retrase el envío.

En las demás condiciones, cuando el cuadro clínico es sugestivo, debe solicitarse un perfil tiroideo.

La mayoría de los casos muestran concentraciones séricas altas de T4 libre (FT4) o T3 libre (FT3) y TSH completamente suprimida (< 0.1 mIU/l).

En etapas tempranas de la enfermedad, únicamente la TSH podría estar suprimida (< 0.4 mIU/l), cursando con valores normales de FT4 y FT3 (hipertiroidismo subclínico).

Un nivel elevado de FT3 es un marcador más sensible de hipertiroidismo manifiesto que la FT4, y de hecho los niveles de FT3 pueden estar aumentados en T3-tirotoxicosis, cursando con TSH y FT4 normales, TSH suprimida con FT4 normal o en forma simultánea con FT4 alta y TSH suprimida.

Los valores de Tg están directamente relacionados con el tamaño tiroideo.

Dado que la EG es la causa más frecuente de hipertiroidismo, también se deben medir los anticuerpos anti-TSHR y anti-TPO. Los anticuerpos TSI son detectables en plasma en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos casos, y con frecuencia en la infancia, pueden ser negativos. Si el cuadro clínico es sugestivo de EG pero no hay anticuerpos antitiroideos, se deben repetir a las pocas semanas. Si todavía no hay signos de autoinmunidad tiroidea, se puede considerar un ultrasonido tiroideo, una gammagrafía, preferiblemente con tecnecio 99m (Tc<sup>99m</sup>)-pertenectato, y estudios de laboratorio adicionales.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con EG tiene además anticuerpos anti-TPO y el 25-55% anticuerpos anti-Tg.

Si bien la determinación de TSI/TSHRb es de utilidad en la predicción de recidivas, evolución y diagnóstico de hipertiroidismo neonatal, estos estudios se deberán realizar en el centro de tercer nivel de atención a donde se refirió urgentemente al paciente.

En el caso muy infrecuente de un tumor secretor de TSH, coexistirían junto con clínica de hipertiroidismo y bocio, pero sin exoftalmos distiroideo, aunado a valores elevados de FT4, pero característicamente TSH inapropiadamente normal o un poco alta. En estos casos está indicada la realización de resonancia magnética.

En el hipertiroidismo por exceso de yodo, los niveles de yodo en orina (yoduria) estarían elevados (normal: 10-199  $\mu\text{g/l}$ ), por ejemplo, en pacientes que iniciaron tratamiento con amiodarona.

En las tiroiditis agudas con fase inicial hiperfuncional son orientadoras la velocidad de sedimentación globular elevada y el análisis de proteínas séricas, y también se encuentran elevados los niveles de Tg, al destruirse el folículo tiroideo.

En el hipertiroidismo inducido por ingesta excesiva de hormonas tiroideas (iatrogénica, facticia) no hay captación tiroidea en gammagrafía y los niveles de Tg plasmática están disminuidos.

La maduración ósea debe ser solicitada, ya que suele estar acelerada, al igual que la velocidad de crecimiento, que puede manifestarse a mediano plazo como talla alta.

En todo paciente con hipertiroidismo se debe evitar la exposición innecesaria a la radiación producida por la gammagrafía realizada con  $\text{I}^{131}$ ; sin embargo, este estudio se puede realizar con  $\text{I}^{123}$  o  $\text{Tc}^{99\text{m}}$ . En su defecto se puede realizar un ultrasonido tiroideo con evaluación del flujo sanguíneo Doppler; sin embargo, estos estudios de gabinete no están indicados de rutina en el paciente con hipertiroidismo. Por otro, lado la gammagrafía es el mejor método para diagnosticar un nódulo hiperfuncionante autónomo o «caliente» y excluir la tirotoxicosis con baja captación de yodo.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

Envío urgente a un hospital para manejo por endocrinología pediátrica, sin necesidad de tomar estudios de laboratorio ni de gabinete (Fig. 1):

- Crisis tirotóxica.
- Hipertiroidismo neonatal.

Envío inmediato no urgente a consulta con endocrinología pediátrica para confirmación de diagnóstico y tratamiento (Fig. 1):

- Sospecha fundada de hipertiroidismo.

Idealmente debe enviarse sin tratamiento farmacológico, pero si el acceso al especialista se tarda por cualquier razón, se puede considerar:

- $\beta$ -bloqueadores, para ayudar a acortar la duración de la mayoría de los síntomas mientras comienza el efecto de los fármacos antitiroideos. El  $\beta$ -bloqueador más usado es el propranolol (0.5-2 mg/kg/día), cada 8 h, hasta que disminuyan la taquicardia, la sudoración y el nerviosismo. Los fármacos  $\beta$ -bloqueadores (particularmente cardioselectivos como atenolol o metoprolol), deben evitarse en los pacientes con asma e insuficiencia cardíaca, y en aquellos en los que la tirotoxicosis es la causa del fallo cardíaco.
- No debe administrarse ningún medicamento antitiroideo, pues esto limitará en forma importante la posibilidad de hacer estudios por el especialista en endocrinología pediátrica.

## TRATAMIENTO

Debido a los efectos nocivos del exceso de hormona tiroidea en múltiples sistemas de órganos, el hipertiroidismo en la niñez o pubertad requiere tratamiento inmediato.

En todos los casos será responsabilidad de endocrinología pediátrica determinar en forma individual el tipo y duración del tratamiento, valorando entre las siguientes opciones:

- Tratamiento médico: fármacos antitiroideos.
- Radioterapia con  $I^{131}$  (contraindicada en < 5 años).
- Cirugía.

131

## Riesgo de cáncer de tiroides

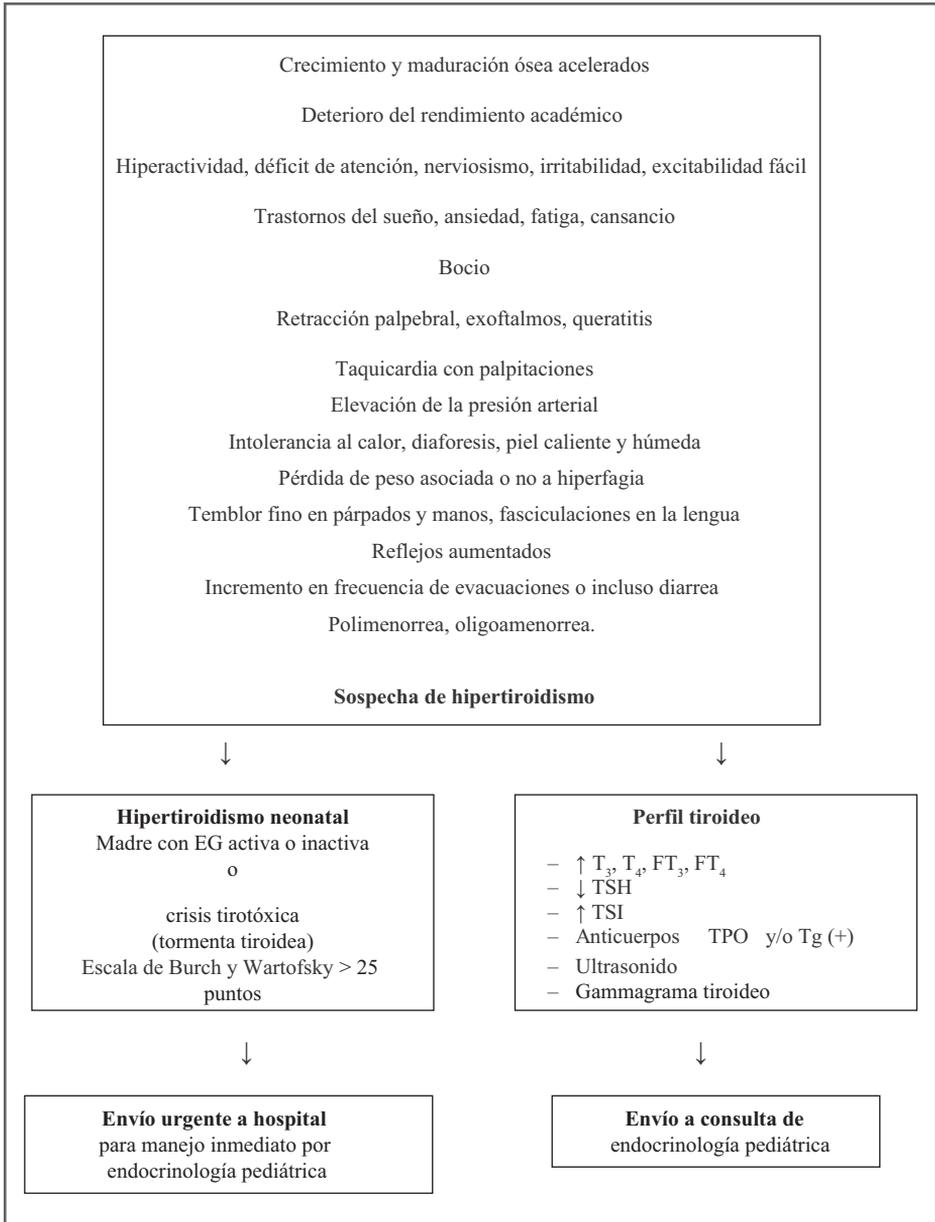
En el 2-32% de los infantes y adolescentes sometidos a tiroidectomía por EG, se encuentra cáncer de tiroides diferenciado coexistente. En el 80% de los casos, estos son microcarcinomas incidentales (< 10 mm de diámetro).

Por ello se recomienda que todo nódulo tiroideo palpable en la niñez y adolescencia con EG se evalúe por ultrasonido. Si los hallazgos ecográficos son sospechosos, se debe realizar una evaluación citológica mediante biopsia por aspiración con aguja fina, guiada por ultrasonido.

## Pronóstico

La autoinmunidad tiroidea persistente y la estimulación tiroidea por anticuerpos TSHR requieren un tratamiento médico prolongado o ablativo definitivo.

La calidad de vida es más baja que en los controles sanos, especialmente en el dominio psicosocial. Es probable que se requiera ayuda tanto en la escuela como desde una perspectiva psicológica.



**Figura 1.** Flujograma para diagnóstico y referencia de pacientes con hipertiroidismo.

## BIBLIOGRAFÍA

Dos Santos TJ, Martos-Moreno G, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Rodríguez-Artalejo F, Argente J. Clinical management of childhood hyperthyroidism with and without Down syndrome: a longitudinal study at a single center. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31:743-50.

Lane LC, Rankin J, Cheetham T. A survey of the young person's experience of Graves' disease and its management. *Clin Endocrinol.* 2021;94:330-40.

Leger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:373-86.

- Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(2):29-62.
- Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022; 11(1):e210073.
- Premoli P, Tanda ML, Piantanida E, Veronesi G, Gallo D, Masiello E, et al. Features and outcome of differentiated thyroid carcinoma associated with Graves' disease: results of a large, retrospective, multicenter study. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:109-16.
- Vígone MC, Peroni E, Di Frenna M, Mora S, Barera G, Weber G. 'Block-and-replace' treatment in Graves' disease: experience in a cohort of pediatric patients. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:595-600.

# Bocio y nódulo tiroideo

Karina Aguilar Cuarto y Catalina Peralta Cortázar

## INTRODUCCIÓN

El término bocio se refiere al crecimiento de la glándula tiroidea. El bocio describe un fenotipo que se desarrolla debido a una variedad de etiologías que se clasifican por la función tiroidea en el momento del diagnóstico del individuo.

135

## BOCIO

El bocio eutiroideo (o simple) es la representación clínica más frecuente de afección tiroidea en edad pediátrica, con un 84%. Dentro de los mecanismos que pueden originar el aumento del tamaño de la glándula tiroidea se encuentran procesos de estimulación, inflamación o infiltración.

El mayor estímulo es la hormona tirotrópica (TSH), que puede ocasionar tanto hipertrofia como hiperplasia, lo cual se lleva a cabo mediante las vías de señalización intracelular del sistema adenilciclase y la fosfolipasa C; sin embargo, en ocasiones el estímulo de TSH no se hace por estas vías, sino que el receptor tiene actividad tirosina-cinasa intrínseca, lo cual provoca que la señal se transmita directamente de forma intracelular. Además, existen diferentes oncogenes que pueden actuar estimulando diversas vías del complejo TSH-receptor, lo que ocasiona un crecimiento tiroideo desordenado.

En los procesos de infiltración inflamatoria, la existencia del crecimiento tiroideo se debe a mecanismos de hiperestimulación de TSH causada por virus, bacterias u hongos. También existen otros factores involucrados en la patogenia del bocio, como factores de crecimiento epidérmico y de crecimiento similar a la insulina, mecanismos inmunitarios (como citocinas, anticuerpos contra receptor de TSH anticuerpos antitiroideos).

**Tabla 1. Causas de bocio**

Congénito	Adquirido
Causa materna:	Inflamatorias:
Enfermedad de Graves/Hashimoto materna Ingesta de fármacos bociógenos durante el embarazo	Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves-Basedow Tiroiditis aguda o subaguda
Alteraciones genéticas:	Otras:
Dishormonogénesis Resistencia a hormonas tiroidea Síndrome de McCune-Albright	Anomalías anatómicas (quiste del conducto tirogloso, hemiagenesia tiroidea) Bocio simple (coloide) Bocio endémico (déficit de yodo) Bocio multinodular Bocio nodular (adenoma, carcinoma) Bocio por infiltración Ingesta de fármacos bociógenos

Cuando existe un crecimiento tiroideo por tumores, el aumento en su volumen se debe al depósito de sustancias anormales o por infiltración celular, como en el caso de las leucemias, linfomas o enfermedades metabólicas.

Estos mecanismos toman importancia, ya que la presencia de ciclos sucesivos de hiperplasia e involución de los folículos da lugar al bocio multinodular (etapa final en la evolución del bocio simple), que puede ser eutiroideo o ir acompañado de disfunción tiroidea, e incluso progresar con cambios que generen en un nódulo solitario y la progresión a malignidad de éste.

El bocio puede clasificarse en congénito (dishormonogénesis, bocio familiar, deficiencia *in utero* de yodo, etc.), adquirido (bocio tóxico difuso, bocio acompañado de hipotiroidismo, bocio multinodular tóxico, entre otros) o esporádico, con una prevalencia < 10% en una región, o endémico si tiene una prevalencia > 10%. El esporádico puede deberse a trastornos genéticos o causas adquiridas. El bocio nodular puede clasificarse en tóxico o no tóxico según la funcionalidad (Tabla 1).

La presencia de bocio no necesariamente indica que la glándula tiroidea esté disfuncional, sólo hace referencia a que presenta un incremento anormal del tamaño, por lo que el abordaje debe ir encaminado a buscar la causa. Los síntomas habituales pueden ser la presencia de un bulto en la región anterior del cuello, dificultad para la deglución, afonía e incluso dificultad respiratoria.

En el abordaje diagnóstico del bocio es imprescindible la realización de una adecuada historia clínica que permita identificar antecedentes personales y familiares, así como la ingesta de medicamentos o alimentos bociógenos y la necesidad de investigar si la sal de consumo es yodada.

Hay que recordar que en la clínica es muy importante explorar la glándula tiroidea en todos los pacientes. La correcta palpación permite constatar el tamaño, la simetría y la consistencia de la glándula, así como la presencia de nódulos o adenopatías, ya que en caso de presentar nódulo el paciente debe ser referido al especialista para descartar cáncer tiroideo.

**Tabla 2. Clasificación del bocio (OMS) basada en el tamaño****Grado 0. Sin bocio**

Grado I. Tiroides palpable

la. Bocio palpable pero no visible con el cuello en extensión

lb. Bocio palpable y visible con el cuello en extensión

Grado II. Bocio visible con el cuello en posición normal

Grado III. Bocio grande que se ve a distancia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece la clasificación del bocio considerando la visibilidad y la palpabilidad, por lo que basándose en el tamaño se divide como se muestra en la tabla 2.

Dentro de los estudios complementarios para el estudio del bocio se requiere perfil tiroideo, anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa para determinar autoinmunidad asociada, así como un ultrasonido que describa las características del bocio, si existen nódulos o no y sus características.

El ultrasonido es un estudio no invasivo, de costo accesible y de gran utilidad para el estudio de los trastornos tiroideos en niños. Los hallazgos y la correcta descripción de éstos toman relevancia para el diagnóstico del tipo de bocio, así como la detección de lesiones sugestivas de malignidad que requieran la referencia inmediata a un especialista. Como lo muestra la figura 1.

**NÓDULO TIROIDEO**

La prevalencia de nódulo tiroideo benigno en la infancia va del 0.5 al 2% dependiendo del método de detección, ya sea por palpación o ultrasonido, y de la definición por tamaño que se documenta (> 5 mm o > 10 mm).

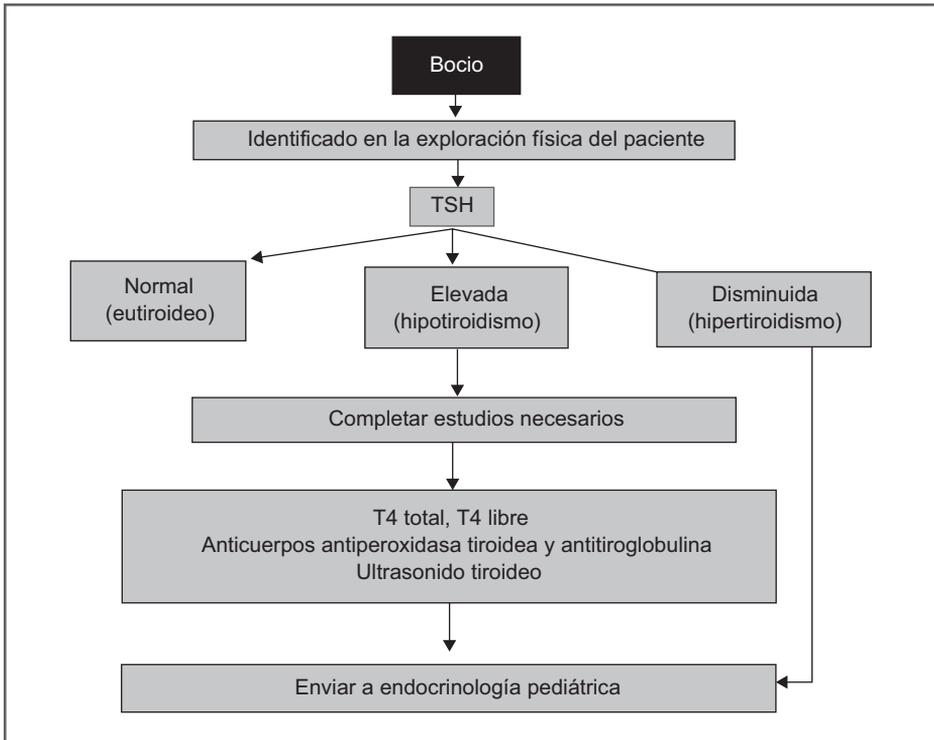
El riesgo de malignidad es mayor en los niños que en los adultos (20-25 vs. 7-15%). A diferencia de los bocios difusos, la presencia de nódulos tiroideos solitarios o múltiples requiere un abordaje realizado por el especialista, el cual incluye datos clínicos, analíticos y de imagen, que siempre necesitarán la confirmación mediante un examen histológico para excluir o no su malignidad.

Antes de la pubertad la incidencia del nódulo tiroideo es inferior al 1.5%. Dicha variabilidad puede relacionarse con:

- El sexo, es más frecuente en el femenino (de 3 a 6/1, según las series).
- La edad, aumentando linealmente con la misma.
- Los antecedentes familiares de ciertas enfermedades tiroideas.

Varios factores de riesgo están asociados con el desarrollo de nódulos tiroideos en niños, incluyendo deficiencia de yodo, exposición previa a radiación, enfermedad tiroidea en la familia y algunos síndromes genéticos.

Una población de alto riesgo son los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil que fueron tratados con radioterapia, especialmente sobrevivientes de linfoma de Hodgkin, leucemia y tumores del sistema nervioso central. El nódulo tiroideo en estos pacientes se desarrolla a una tasa del 2% anual y alcanza una incidencia máxima de 15 a 25 años después de la exposición.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico del bocio. T4libre: tiroxina libre; T4total: tiroxina.

En general, el riesgo es mayor entre los que recibieron radioterapia a una edad más temprana y con dosis de hasta 20-29 Gy.

El nódulo tiroideo en su mayoría es asintomático; sin embargo, los grandes pueden desplazar o comprimir la tráquea, el esófago y los vasos del cuello, se pueden asociar con síntomas y signos, como opresión en el cuello, disfagia y sensación de asfixia. Estos síntomas obstructivos pueden acentuarse por la maniobra de Pemberton, es decir, al elevar los brazos hasta tocar los laterales de la cabeza, lo que estrecha aún más la entrada torácica y provoca ingurgitación venosa, congestión de la cara y, en ocasiones, disnea. Un síntoma poco frecuente es la invasión o compresión del nervio laríngeo recurrente, que causa ronquera.

### Hallazgos ultrasonográficos de malignidad en un nódulo tiroideo

El ultrasonido en escalas de grises con Doppler color es un estudio que permite una exploración tiroidea detallada y la descripción de características específicas de los nódulos para establecer una clasificación de riesgo, tomando en cuenta: la composición (quística, sólida o esponjiforme); si los márgenes son regulares o irregulares, la presencia de calcificaciones; ecogenicidad en

referencia a si es hipoeoica, isoeoica o hiperecoica al tejido tiroideo de fondo, y si el flujo sanguíneo está aumentado a nivel central, periférico o general. La evaluación de estos criterios se utiliza en un sistema de estratificación de riesgo llamado sistema de información y datos de imagen tiroidea (TI-RADS), mediante al cual se estratifica el riesgo de las características del ultrasonido en la población pediátrica como se indica en la figura 2.

Las directrices recientes de la Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Europea de Tiroides brindan orientación sobre cómo se pueden usar los hallazgos de la ecografía de un nódulo para determinar el proceder del endocrinólogo pediatra ante un nódulo sospechoso de malignidad con la evaluación, como se muestra la figura 3.

## Criterios de referencia

En presencia de nódulo tiroideo, los pacientes pediátricos deben ser evaluados por especialistas con experiencia en su abordaje, evaluación y manejo. La ecografía de cuello debe ser realizada por un radiólogo experimentado con transductores de ultrasonido de alta resolución (frecuencia de 6-16 MHz), pues considerando las características del nódulo recopiladas en las imágenes se evaluará su riesgo de malignidad, la presencia de ganglios linfáticos en la región y se deberá dar seguimiento en caso de citología no diagnóstica o benigna.

## Tratamiento

La conducta a seguir en presencia de bocio depende de la etiología, la edad y el momento fisiológico. El tratamiento consta de cinco pilares fundamentales: prevención, conservador o expectante, medicamentoso, quirúrgico o radioyodo.

La evolución natural del nódulo tiroideo benigno, una vez detectado, es crecer lentamente si se siguen durante un tiempo suficiente, aunque existe una gran heterogeneidad dentro de cualquier población de nódulos. Mientras que algunos nódulos crecerán lentamente, otros permanecerán inactivos durante años o décadas. En raras ocasiones, los nódulos benignos se reducirán; cuando esto sucede, con mayor frecuencia se asocia con la reabsorción de líquido quístico en el nódulo.

En presencia de un nódulo maligno es importante establecer en la evaluación prequirúrgica la existencia de enfermedad multifocal, la identificación de metástasis a ganglios linfáticos y las estructuras circundantes tiroideas. Esto permitirá definir la extensión y una planeación terapéutica adecuada con la finalidad de erradicar la enfermedad.

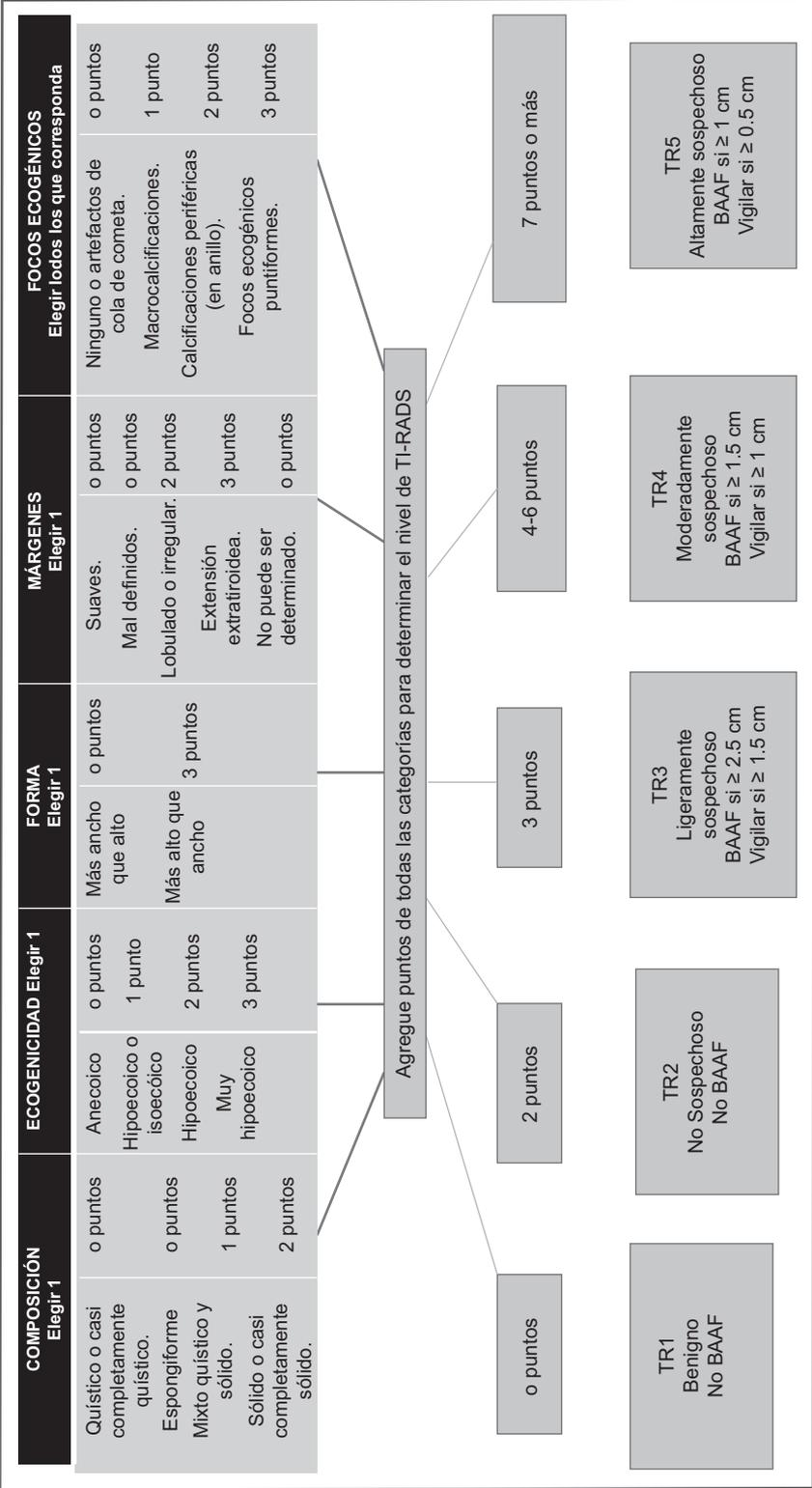
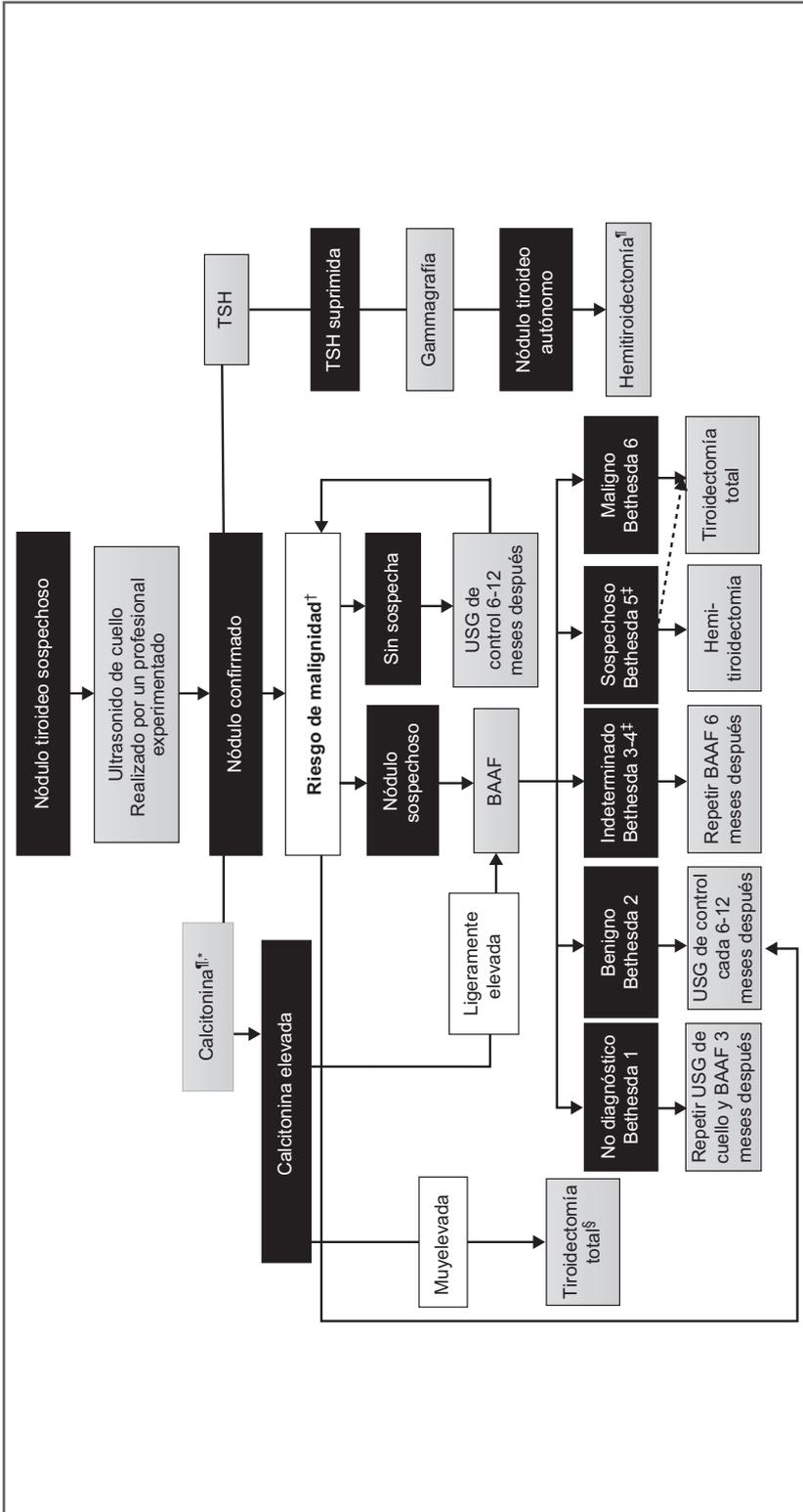


Figura 2. Test TI-RADS.



**Figura 3.** Diagrama de flujo de evaluación inicial, tratamiento y seguimiento del nódulo tiroideo pediátrico.

\*Considerar la medición de la calcitonina sérica en niños sospechosos de cáncer medular de tiroides [CMT] en función de sus antecedentes a criterio del médico.

†El riesgo de malignidad [sospechoso o sin sospecha] se basa en las características de la ecografía de cuello, antecedentes de radiación y signos de síndromes asociados. Si hay un aumento significativo en el tamaño del nódulo o las características del ultrasonido cambian con el tiempo, se debe repetir la BAAF.

‡El análisis de la presencia de oncogenes y fusiones génicas [RET/PTC y fusiones de genes NTRK] puede considerarse en Bethesda 3, 4 o 5. En caso de que se encuentre una mutación BRAF V600E, el riesgo de que el nódulo tiroideo sea maligno es alto, pero debe confirmarse con histopatología de la tiroidectomía.

§Tiroidectomía total después de la presencia comprobada de CMT.

¶Se puede realizar BAAF como alternativa. En caso de cáncer diferenciado de tiroides se deberá realizar tiroidectomía total.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(5):266-74.
- Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittock ST. Ultrasonography, and the American Thyroid Association Ultrasound-Based Risk Stratification Tool: Utility in Pediatric and Adolescent Thyroid Nodules. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(2):93-101.
- Francis G. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015;25:716-59.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
- Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011;260(3):892-9.
- Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2022;11(6):e220146.
- Ogle S, Merz A, Parina R, Alsayed M, Milas M. Ultrasound, and the Evaluation of Pediatric Thyroid Malignancy: Current Recommendations for Diagnosis and Follow-up. *J Ultrasound Med.* 2018;37(10):2311-24.
- Román Villaizán ML, Gómez Cano MA. Bocio en la edad pediátrica. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2022;15(3):93-8.

# Desarrollo sexual diferente

Elisa Nishimura Meguro y Hebert Huerta Martínez

## INTRODUCCIÓN

Se conoce como desarrollo sexual diferente (DSD) al grupo de entidades clínicas congénitas que se caracterizan por desarrollo atípico o discordante de los componentes biológicos que caracterizan el sexo de un individuo (Tabla 1). Si bien se considera una anomalía, el término DSD se ha privilegiado recientemente para facilitar la comprensión del padecimiento en la población general y disminuir la señalización del sujeto afectado.

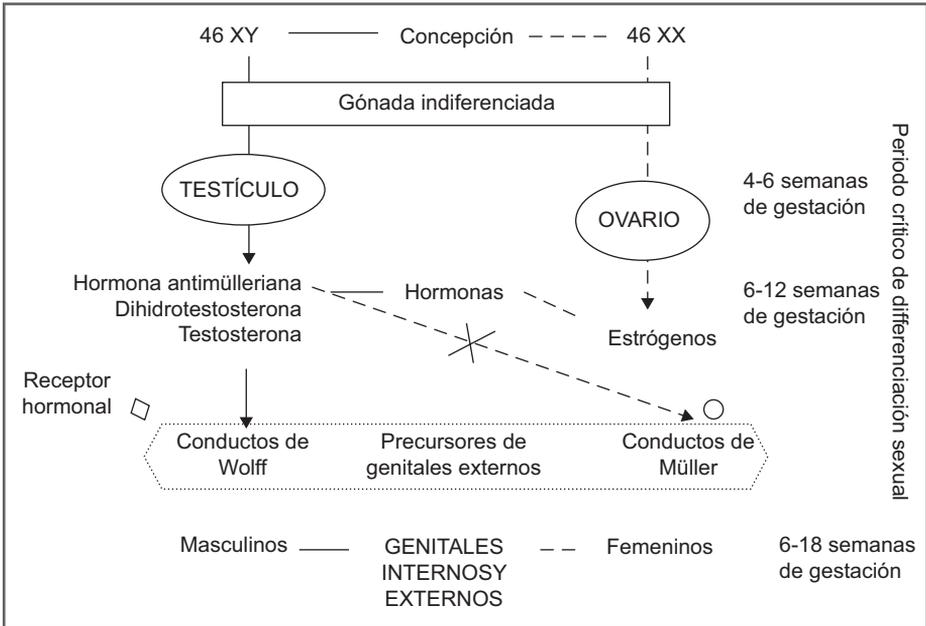
La causa más frecuente de genitales atípicos como manifestación de DSD es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilasa (HSC21OH). En nuestro país, se realiza el tamiz neonatal para esta enfermedad desde el año 2005 y los datos reportados por el Instituto Mexicano del Seguro Social refieren una incidencia de aproximadamente 1/14,000 recién nacidos vivos (RNV), similar a lo reportado en el mundo, excluyendo grupos altamente endogámicos. No contamos en nuestro país con datos sobre otras causas de DSD, pero se reporta que otras alteraciones genitales o gonadales complejas son menos frecuentes ( $\leq 1/50,000$ -100,000 RNV).

Si consideramos que el grado de afección, los componentes involucrados y su manifestación clínica son variables, se calcula que la incidencia de DSD se encuentra alrededor de 1/4,500 RNV.

## FISIOPATOLOGÍA DEL DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

La diferenciación sexual (Fig. 1) es un proceso complejo, preciso, ordenado y oportuno, sobre todo en el sentido masculino. Requiere genes sexuales y autosomas, que dan lugar al desarrollo de gónadas funcionales, cuya maquinaria enzimática permite la síntesis de hormonas que actúan sobre receptores específicos de precursores embrionarios en tiempo y forma adecuados.

Tabla 1. Componentes biológicos del sexo		
Componente	Sexo femenino	Sexo masculino
Genético	46 XX	46 XY
Gonadal	Ovario	Testículo
Genital interno	Útero, trompas, 1/3 superior vagina	Epidídimo, <i>vas deferens</i> , vesículas seminales, próstata
Genital externo	Vagina, labios, clítoris	Pene, escroto



**Figura 1.** DSD. La diferenciación genital femenina es más tardía que la masculina y requiere ausencia de andrógenos y hormona antimülleriana testicular.

En resumen, los DSD pueden deberse a una o varias alteraciones en:

- Precusores embrionarios (p. ej., desórdenes malformativos).
- Diferenciación gonadal (p. ej., disgenesia gonadal).
- Enzimas involucradas en la síntesis hormonal (p. ej., defectos en biosíntesis de andrógenos).
- Cantidad o calidad de receptores hormonales (p. ej., insensibilidad a andrógenos).
- Sobreexposición a andrógenos (p. ej., HSC21OH).

Los mecanismos previos pueden presentarse por involucramiento de genes específicos que participan en los diferentes pasos de la diferenciación sexual.

La afección temprana de precusores embrionarios puede explicar casos con malformaciones a otros niveles, frecuentemente urinario o gastrointestinal.

**Tabla 2. Desarrollo psicosexual: componentes de género**

- Identidad: conciencia propia de pertenecer a uno, otro o ningún sexo
- Orientación sexual: patrón de respuesta erótica de un individuo
- Rol de género: conductas que caracterizan la pertenencia a un sexo, relacionadas con ambiente sociocultural

**Tabla 3. Clasificación de los principales desórdenes de la diferenciación sexual. En las celdas grises se indica el principal mecanismo implicado en su presentación clínica**

DSD 46 XY				
Desarrollo gonadal	Síntesis de andrógenos	Acción androgénica	Síntesis o acción de AMH	Desórdenes malformativos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disgenesia gonadal parcial o completa</li> <li>• Ovotesticular</li> <li>• Regresión testicular</li> </ul>	Defectos enzimáticos	Insensibilidad total o parcial a andrógenos	Persistencia derivados Müller	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipospadias</li> <li>• Epispadias</li> <li>• Extrofia de cloaca</li> </ul>
DSD 46 XX				
Desarrollo gonadal	Exceso de andrógenos		Desórdenes malformativos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disgenesia gonadal parcial/completa</li> <li>• Ovotesticular</li> <li>• Insuficiencia ovárica primaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia suprarrenal congénita</li> <li>• Deficiencia de aromatasa</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoplasia/agenesia de estructuras müllerianas</li> <li>• Extrofia de cloaca</li> <li>• Atresia vaginal</li> </ul>	
DSD relacionado con cromosomas sexuales				
Desarrollo gonadal				
45, X Síndrome de Turner y variantes	47, XXY Síndrome de Klinefelter y variantes		45 X/46 XY o 46 XX/46XY <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disgenesia gonadal mixta</li> <li>• Ovotesticular</li> </ul>	

El ovario o testículo con disgenesia parcial o la gónada totalmente disgenética (histológicamente no reúne criterios de ovario o testículo), además de ser disfuncional en producción de esteroides sexuales y fertilidad, se acompaña de potencial neoplásico en presencia de genes principalmente presentes en el cromosoma Y.

Los componentes de género (Tabla 2) manifestados después del nacimiento dependen de factores genéticos, hormonales y socioculturales.

## CLASIFICACIÓN DE LOS DESARROLLOS SEXUALES DIFERENTES

La clasificación de los DSD según el Consenso de Chicago de 2006 los divide en tres categorías inicialmente según el complemento cromosómico, acompañado de la etiología específica (Tabla 3).

**Tabla 4. Cuadro clínico del DSD****Recién nacido**

- Alteración genital externa: micropene o clitomegalia, fusión de labios, escroto bífido, orificio perineal único, hipospadias...
- Gónada palpable o hernia inguinal con genitales femeninos o ambiguos
- Criptorquidia unilateral o bilateral

**Infancia**

- Útero en paciente con genitales virilizados
- Microquidia, micropene
- Gónada palpable en paciente con genitales externos femeninos
- Fenotipo peculiar

**Adolescente**

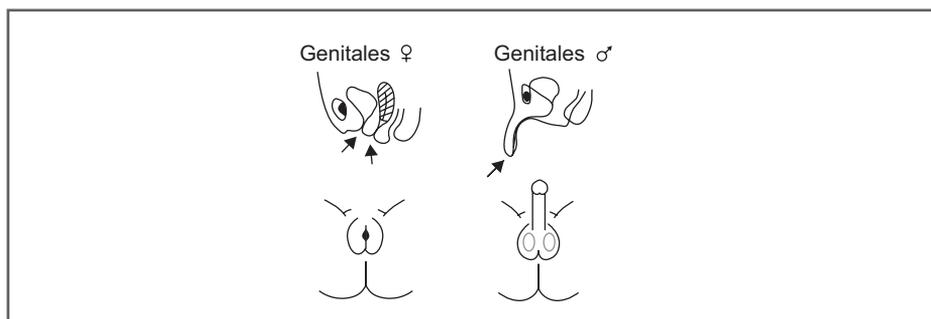
- Pubertad ausente o incompleta con gonadotropinas elevadas
- Amenorrea primaria
- Ausencia de vello pubiano y axilar
- Virilización o ginecomastia III
- Neoplasias germinales

Un mismo cariotipo puede acompañarse de diferentes causas de DSD, por lo que se requieren estudios adicionales para definir el diagnóstico. Esta clasificación es descriptiva, evitando el uso de términos como intersexo, hermafroditismo, pseudohermafroditismo o sexo reverso, que pueden generar confusión en la familia y el grupo médico.

**CUADRO CLÍNICO**

El cuadro clínico es variable (Tabla 4), con la alteración genital como la manifestación clínica más común al nacimiento, la cual puede ser leve y aislada, pasando por la presencia de genitales atípicos, hasta diferenciación aparentemente normal (Fig. 2), aunque discordante del resto de componentes biológicos.

Los genitales atípicos –cuya diferenciación no permita con razonable certeza asignar un sexo al nacimiento– se consideran una urgencia médica, legal y social. En la HSC21OH, además de los datos de hipocortisolismo, 2/3 de los casos se acompañan de deficiencia mineralocorticoide (variedad perdedora de sal), reflejada como hiponatremia y/o hipercalemia con acidosis metabólica, que puede llevar a una crisis suprarrenal y poner en peligro la vida. La asignación sexual se realiza al nacimiento según la apariencia genital externa, por lo que la ambigüedad genital afecta a esta decisión. Desde el punto de vista legal, en nuestro país sólo se consideran dos posibilidades para el recién nacido, hombre o mujer, por lo que, ante falta de certeza, debe diferirse este registro en espera del estudio integral del paciente. Aunque menos frecuente, la causa de DSD puede ser muy temprana y alterar el desarrollo genital fuera de las vías esperadas, como es el caso de testículo ectópico, agenesia de pene o meato urinario fuera de área perineal, o acompañarse de alteración renal o



**Figura 2.** Genitales internos y externos.

gastrointestinal, como persistencia de cloaca y disrafia abdominal. En los casos con alteración genital compleja se reporta mayor variabilidad en los componentes de género, ya que factores genéticos, hormonales y socioculturales están frecuentemente involucrados en el DSD.

Aunque el grupo de entidades con DSD son desórdenes congénitos, no todos son evidentes al nacimiento, y el motivo de consulta a otras edades es generalmente por alteraciones puberales en tiempo/forma o fenotipo peculiar, como es el caso del síndrome de Turner. En estos casos, la inquietud de los padres y el paciente es más sobre la funcionalidad gonadal. Las neoplasias germinales son inicialmente asintomáticas, en general se presentan a partir de la segunda década de la vida y se desarrollan en gónadas disgenéticas, que tienen traducción clínica desde etapas más tempranas (alteración genital o puberal).

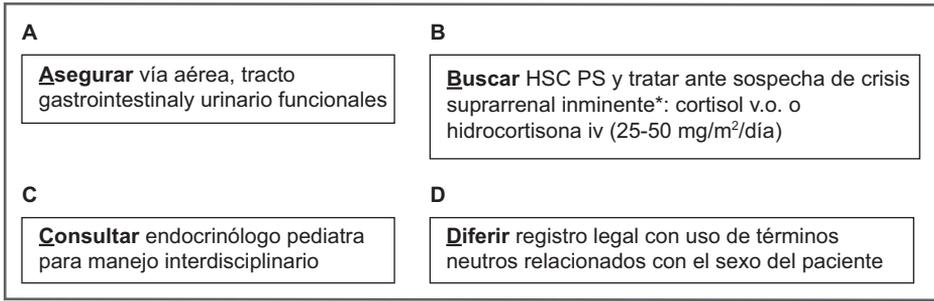
## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Si bien el ultrasonido es parte del seguimiento habitual de una mujer embarazada, no es fácil detectar alteraciones genitales en condición intrauterina, por lo que es imprescindible que todo recién nacido cuente con exploración detallada del área genital externa que incluya pigmentación, tamaño del pene o clítoris (mayor de 2.5 cm y menor de 1 cm al nacimiento, respectivamente), apariencia de labios mayores o de escroto, número y localización de orificios perineales, presencia de hernias inguinales y gónada(s) palpables.

La presencia de una o ambas gónadas palpables en el trayecto inguinopereineal sugiere la presencia de tejido testicular (ésta es la gónada que tiende a descender) y limita las posibilidades diagnósticas.

El abordaje inicial del recién nacido con alteración genital (Fig. 3) da prioridad a asegurar funciones vitales y descartar otras alteraciones que pongan en peligro su vida, proporcionando manejo en caso de datos sugestivos de HSC variedad perdedora de sal, con valoración lo antes posible por el especialista y, en caso de genitales atípicos, con un manejo prudente de la información inicial a la familia y diferimiento de la asignación legal.

Existen entidades con DSD y herencia autosómica recesiva (p. ej., HSC) o ligada al cromosoma X (resistencia a andrógenos), por lo que es imprescindible



**Figura 3.** Abordaje del recién nacido con alteración genital por el médico de primer contacto.

\*Hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal: alteración genital sin gónada palpable con hiperpigmentación, hipotensión, hipoglucemia o hiponatremia, hipercalemia, acidosis metabólica o tamiz neonatal fuertemente positivo.

interrogar sobre el antecedente heredofamiliar y la posibilidad de consanguinidad o endogamia. La HSC21OH puede afectar a hombres o mujeres, pero es en estas últimas en que se acompaña de algún grado de alteración genital por sobreproducción de andrógenos en la corteza suprarrenal. Ya que el varón con este padecimiento no manifiesta alteraciones en la diferenciación genital externa, el antecedente familiar se debe sospechar por datos clínicos sugestivos de crisis suprarrenal en el primer mes de vida.

Aunque existen características en la historia clínica detallada que para el clínico experimentado son altamente orientadoras de un diagnóstico específico, se requiere definir los componentes biológicos genético, gonadal y genital interno y externo del individuo (Tabla 1), a través de estudios que requieren la participación del especialista para mejorar su sensibilidad. Dada la complejidad de estos padecimientos, lo ideal es que el abordaje diagnóstico-terapéutico del DSD sea a través de un equipo interdisciplinario experimentado, el cual incluye, aunque no se limita, a especialistas pediátricos en endocrinología, urología, genética, radiología, anatomía patológica, ginecología y salud mental (Fig. 4).

Además del cariotipo, el estudio genético, ya sea dirigido a un gen específico, panel de genes o exoma, requiere la aproximación diagnóstica para optimizar recursos. Aun así, con estudios genéticos amplios se calcula que en aproximadamente el 40% de los casos es imposible identificar algún gen responsable de DSD, pero este porcentaje disminuye en casos de DSD 46XY.

La integración diagnóstica toma generalmente semanas, por lo que el manejo de la espera y la incertidumbre en la familia es un aspecto muy importante. Un diagnóstico preciso permite brindar asesoría genética y prever la evolución esperada en relación con la funcionalidad genital y gonadal (producción de esteroides sexuales y fertilidad), posibilidades de reconstrucción y potencial neoplásico. El diagnóstico prenatal en un nuevo embarazo en los padres de un caso índice sólo permite la intervención para atenuar la alteración genital en los casos de HSC y podrá realizarse en un contexto de investigación.

## CRITERIOS DE REFERENCIA A LOS DIFERENTES NIVELES DE ATENCIÓN

Todos los casos con sospecha de DSD, principalmente las anomalías genitales complejas, deben ser referidos al endocrinólogo pediatra en calidad de urgente, idealmente en un contexto hospitalario que maneje equipos interdisciplinarios y cuente con los estudios especializados con oportunidad, así como experiencia en el manejo de la incertidumbre e información a la familia.

## TRATAMIENTO

En caso de alteración genital leve y aislada, el especialista definirá el tratamiento de acuerdo con la evolución esperada, dando prioridad al aspecto funcional más que al estético. En los casos con alteración genital más compleja, el equipo interdisciplinario, junto con la familia, establecerá la asignación sexual acorde con el diagnóstico, la funcionalidad e identidad sexual esperada, así como la necesidad de manejo farmacológico y/o quirúrgico.

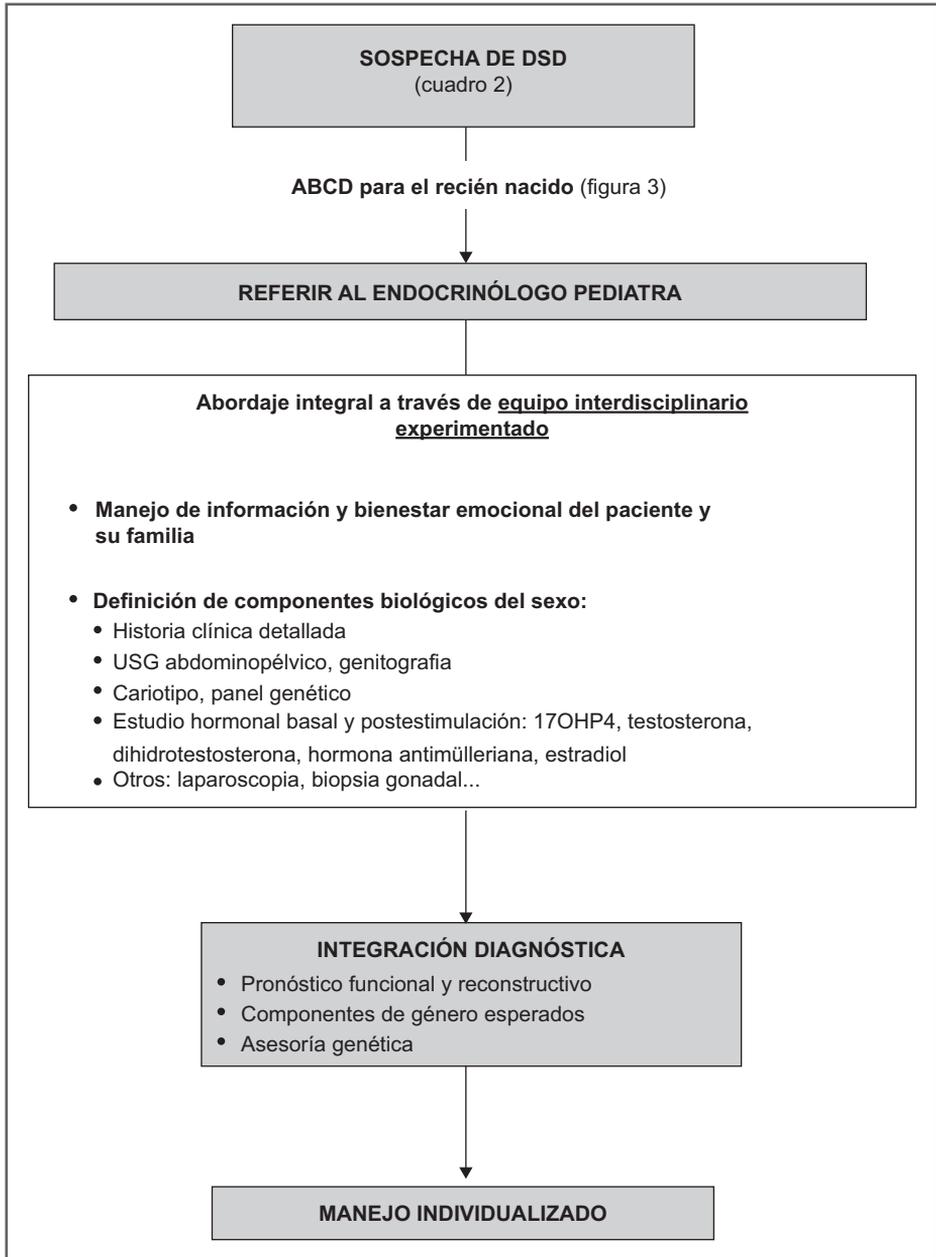
En general, se reporta que la mayoría de los pacientes con genitales atípicos manejados por equipos interdisciplinarios experimentados están satisfechos con el manejo recibido, pero el arte de la asignación sexual es imperfecto, la reconstrucción es invasiva y tiene sus limitaciones, y las variaciones de los componentes de género son más frecuentes que en la población general. Por lo anterior, las principales asociaciones médicas en endocrinología pediátrica sugieren que los procedimientos quirúrgicos reconstructivos electivos se diferirán hasta que el paciente pueda participar activamente en la decisión, lo cual tiene que considerarse para cada caso en particular tomando en cuenta a la familia y el contexto sociocultural.

En caso de disfunción gonadal, los esteroides sexuales se sustituyen en los tiempos pertinentes, pero la fertilidad estará afectada en la mayoría de los casos. No se cuenta con un marcador bioquímico para identificar a la gónada en riesgo de neoplasia futura, por lo que la gónada disgenética con componentes del cromosoma Y puede requerir biopsia o incluso gonadectomía profiláctica. Los DSD detectados por alteraciones puberales reflejan también una condición irreversible y la mayoría de los casos requerirán sustitución hormonal.

Una vez establecido el diagnóstico, el paciente con DSD requiere un seguimiento continuo en el que el equipo médico y la familia deben mantener la mente abierta al bienestar holístico del paciente, el cual incluye el bienestar emocional de la familia.

## PUNTOS PARA RECORDAR

- La diferenciación sexual puede afectarse a varios niveles, en general de forma irreversible y no necesariamente reflejado a nivel genital.
- El abordaje diagnóstico-terapéutico del paciente con DSD debe ser realizado idealmente por un equipo interdisciplinario experimentado.



**Figura 4.** Abordaje integral del paciente pediátrico con sospecha de DSD.

- En presencia de genitales atípicos, se recomienda diferir la asignación legal y utilizar términos neutros en relación con el sexo biológico del paciente.
- La causa más frecuente de genitales atípicos es la HSC210H, para lo cual existe el filtro clínico y el tamiz neonatal, y se justifica el inicio del tratamiento ante sospecha de crisis suprarrenal inminente.

- La disfunción gonadal se asocia con producción insuficiente de esteroides sexuales e infertilidad, así como potencial neoplásico en la vida adulta en caso de disgenesia testicular o en presencia de cromosoma Y.
- Las diferencias en los componentes de género son más frecuentes en los pacientes con DSD.

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(7): 415-29.
- Grinspon R, Castro S, Rey R. Up-to-Date Clinical and Biochemical Workup of the Child and the Adolescent with a Suspected Disorder of Sex Development. *Horm Res Paediatr.* 2021;15:279-90.
- Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Management guidelines for disorders/different sex development (DSD). *An Pediatr.* 2018;89(5):315.
- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006;2(3):148-62.
- Profeta G, Micangeli G, Tarani F, Paparella R, Ferraguti G, Spaziani M, et al. Sexual Developmental Disorders in Pediatrics. *Clin Ter.* 2022;173(5):475-88.

# Hiperplasia suprarrenal congénita

Consuelo Barrón Uribe y Manuel Sevilla Domingo

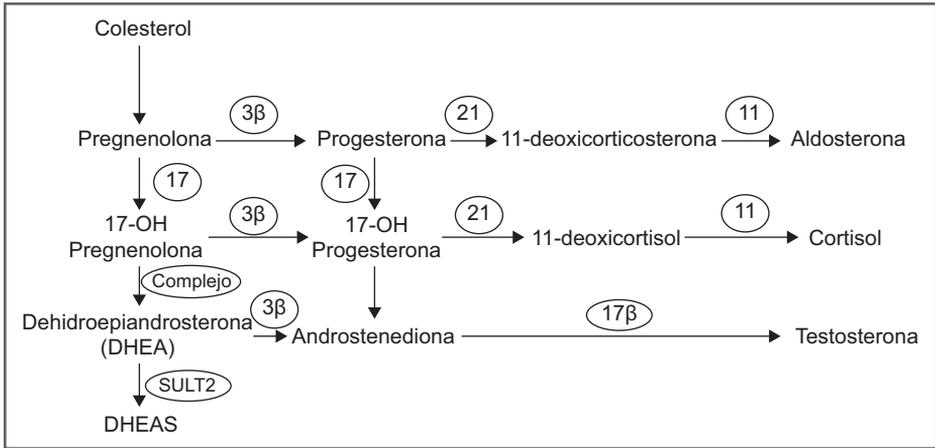
## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) comprende un grupo de trastornos genéticos autosómicos recesivos ocasionados por la reducción de la actividad de alguna de las enzimas requeridas para la producción de cortisol, lo que ocasiona un incremento de la estimulación de la corticotropina a la glándula suprarrenal (elevación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y hormona liberadora de corticotropina (CRH)), hiperplasia de la corteza y acumulación de los precursores de cortisol y aldosterona próximos al paso enzimático, bloqueado con desvío hacia la síntesis excesiva de andrógenos suprarrenales. La esteroidogénesis puede verse afectada de forma global o parcial, lo que da 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.

153

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial de HSC clásica por deficiencia de 21-hidroxilasa varía entre 1/10,000 y 1/20,000 recién nacidos, y existe una gran variación en la frecuencia de esta enfermedad dependiendo del área geográfica y la etnia estudiada. En México, la forma perdedora de sal de la deficiencia de 21-hidroxilasa tiene una incidencia de 1/12,000 nacidos vivos y ocurre en el 75% de los casos de HSC, siendo la principal causa de ambigüedad de genitales en el recién nacido femenino y de un elevado índice de mortalidad (4%) del recién nacido masculino. La frecuencia de la forma virilizante simple es cerca de 1/40,000 recién nacidos y sucede en el 25% de los casos. Se estima una incidencia de portadores de la mutación de 1/60 individuos (heterocigotos).



**Figura 1.** Síntesis de esteroides en la corteza suprarrenal. En la zona glomerular se sintetizan mineralocorticoides; en la zona fascicular, glucocorticoides, y en la zona reticular, los andrógenos. Las enzimas que catalizan las reacciones son: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3), 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa (17), 21α-hidroxilasa (21), 11β-hidroxilasa (11), 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β), sulfotransferasa (SULT2A1). 3 beta: 3 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa; 17-OH: hidroxiprogesterona; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; SULT2: sulfotransferasa. (adaptado de Merke y McPhee).

## CLASIFICACIÓN

La HSC tiene un cuadro clínico variable derivado de la mutación específica en cualquiera de los genes *CYP21*, *CYP11B1*, *CYP17* y *3BHSD*, que codifican enzimas de la esteroidogénesis (Fig. 1).

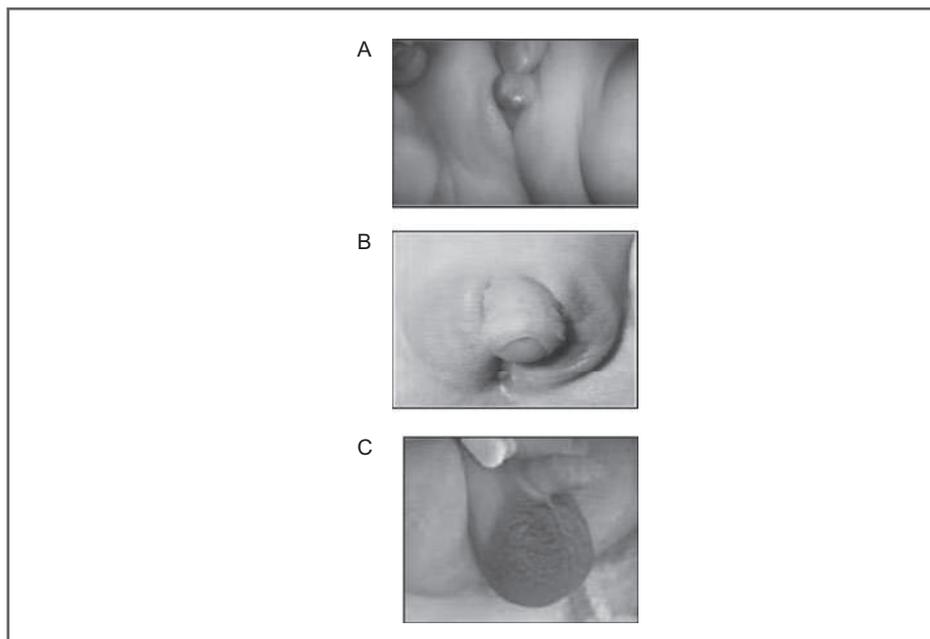
## ETIOLOGÍA

El 95% de los casos de HSC corresponden a la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa citocromo P450C21 (21-OH), la cual compromete la biosíntesis del cortisol y aldosterona en mayor o menor grado, provocando la elevación anormal de su sustrato esteroideo 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y de andrógenos adrenales. Esta deficiencia es ocasionada por mutaciones o deleciones del gen codificador *CYP21A2* y del pseudogén *CYP21A1P*, localizados en el cromosoma 6p 21.3 en la región III del antígeno leucocitario de histocompatibilidad (HLA).

## CUADRO CLÍNICO

De acuerdo con el porcentaje de deficiencia se distinguen tres variedades de presentación:

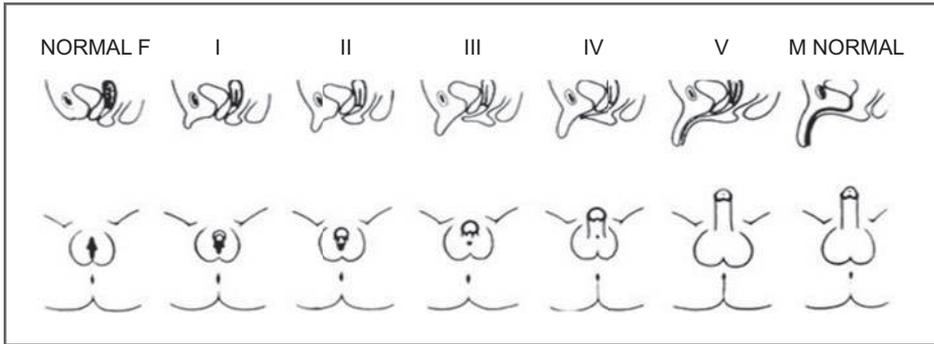
- Clásica:
  - Perdedora de sal (0% de actividad enzimática):
    - Se presenta en el 75% de los casos.



**Figura 2.** Datos clínicos de la HSC.

**A y B:** recién nacido mujer con clitoromegalia. **C:** recién nacido varón con macrogenitosomía.

- La edad promedio del diagnóstico es en los primeros seis meses de vida.
- Puede presentarse con genitales virilizados en las mujeres o macrogenitosomía en los varones (Fig. 2).
- Si no se realiza el diagnóstico oportuno, puede presentarse crisis suprarrenal en las primeras semanas de vida (hipoaldosteronismo).
- Virilizante simple (1% de actividad enzimática):
  - El diagnóstico suele realizarse en los primeros dos años de vida (mujeres) o en los primeros cuatro años de vida (varones).
  - Puede presentarse con genitales virilizados en las mujeres en grado variable (Fig. 2) o macrogenitosomía en los varones.
  - De no detectarse en el periodo neonatal, pueden presentarse con datos de pubertad precoz periférica por elevación de andrógenos suprarrenales (pubarquia, adrenarca, incremento de la velocidad de crecimiento y aceleración de la edad ósea) y variantes normales de la pubertad (pubarca aislada, adrenarca aislada).
- No clásica:
  - Menos frecuente.
  - Puede efectuarse el diagnóstico en la edad adolescente o en el adulto.
  - Presentan datos clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, alteraciones menstruales, acné, etc.) y puede presentarse clitoromegalia.



**Figura 3.** Clasificación de Prader, en la que se describen los distintos estadios de virilización (*adaptado de Prader y Yau. Helv Paediatr Acta. 1954;9(3):231-48*).

Por ello, independientemente de la variedad de presentación, para el diagnóstico es imprescindible una historia clínica completa en la que se interrogue de manera intencionada respecto a la realización del tamizaje metabólico neonatal y el resultado obtenido, así como una exploración física de los genitales externos en la que se describan los hallazgos. Para determinar el grado de virilización de los genitales externos femeninos es útil utilizar la clasificación de Prader, en la que se distinguen cinco estadios (Fig. 3):

- Estadio I: clitoromegalia sin fusión labial.
- Estadio II: clitoromegalia y fusión labial posterior.
- Estadio III: mayor grado de clitoromegalia, orificio urogenital perineal único y fusión labial casi completa.
- Etapa IV: clítoris con apariencia fálica, seno urogenital similar a la uretra en la base del clítoris y fusión labial completa.
- Etapa V: falo similar a un pene, meato uretral en la punta del falo y labios similares al escroto (aparecen como hombres sin gónadas palpables).

Las pacientes femeninas con HSC severamente virilizadas (Prader > III) requieren reconstrucción quirúrgica del área genital.

Si bien en algunos casos los datos clínicos serán inespecíficos o ausentes, debe descartarse HSC en cualquiera de estos escenarios:

- Recién nacidas con genitales ambiguos (virilización).
- Recién nacidos con familiares de primer grado diagnosticados con HSC.
- Recién nacidos y lactantes con sospecha de crisis suprarrenal.
- Pacientes con pubertad precoz.
- Adolescentes con hirsutismo, oligoanovulación o sospecha de síndrome de ovarios poliquísticos.

## TAMIZ NEONATAL

La determinación de 17-OHP en sangre total en papel filtro a partir del tercer día de vida como método de tamiz ha permitido establecer diagnósticos precoces, para la posterior instauración de tratamientos tempranos y prevención de complicaciones, además de permitir conocer un panorama epidemiológico real.

**Tabla 1. Principales datos clínicos y bioquímicos de las distintas formas de hiperplasia suprarrenal según el déficit enzimático**

Gen	Enzima afectada	Virilización femenina	Desvirilización masculina	Pérdida salina	Hipertensión arterial	Diagnóstico bioquímico
CYP21A2	21-hidroxilasa	Presente	Ausente	75% de los casos	Presente	Elevación: ACTH y 17-OHP, renina
CYP11B1	11 $\beta$ -hidroxilasa	Presente	Ausente	Ausente	Variable	Elevación: 11-DOC y ACTH Disminución: renina
HSD3B2	3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa	Variable	Presente	Presente	Ausente	Elevación: 17-hidroxipregnenolona y DHEA
CYP17A1	17 $\alpha$ -hidroxilasa	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Elevación: DOC, corticosterona y pregnenolona

Adaptado de Carcavilla, et al. y Yau, et al. 11-DOC: 11-desoxicortisol.

Se recomienda que la muestra de sangre para el tamiz neonatal se tome después de los tres días y antes de los cinco días para disminuir el número de falsos positivos por la elevación fisiológica neonatal de 17-OHP. Los resultados de diferentes programas de tamizaje en el mundo demuestran que la HSC es relativamente común. En la mayoría de las poblaciones la deficiencia de 21-hidroxilasa se detecta en aproximadamente 1/16,000 nacimientos. En México, el Instituto Mexicano Del Seguro Social (IMSS) a nivel nacional reportó una incidencia de 1 en 8,743, y la Secretaría de Salud, de 1 en 7,920.

## DIAGNÓSTICO

El tamiz neonatal positivo no debe considerarse como suficiente para el inicio del tratamiento, sino como un programa de identificación temprana de pacientes de alto riesgo, y requiere de la realización subsecuente de pruebas confirmatorias. Dado que la hiperplasia suprarrenal es un trastorno que pone en riesgo la vida, los objetivos del tamiz neonatal son:

- Anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente mortal.
- Evitar la incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados.
- Diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia.

Las concentraciones de 17-OHP dependen de la técnica empleada, por lo que el pediatra y el personal que brinda atención al recién nacido deben estar familiarizados con los valores de 17-OHP establecidos por el programa de tamiz neonatal local.

El tamiz neonatal por cualquier técnica sobreestima los niveles de 17-OHP en niños y niñas con peso inferior a 1,500 gramos. Para mejorar el valor predictivo positivo del tamiz neonatal, se han realizado diversas estrategias, como la modificación del punto de corte de acuerdo a peso y edad gestacional. En México, en el tamiz neonatal para la hiperplasia suprarrenal se utilizan básicamente dos técnicas: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y fluorometría. Los puntos de corte de 17-OHP para caso probable para cada una de ellas son:

	ELISA	Fluorometría
RN < 1,500 g de peso	≥ 250 nmol/l	≥ 79 nmol/l
RN de 1,500-2,499 g de peso	≥ 180 nmol/l	≥ 47.2 nmol/l
RN > 2,500 g de peso	≥ 80 nmol/l	≥ 13.9 nmol/l

\*RN: recién nacido.

La prueba diagnóstica confirmatoria es la determinación en muestra de sangre venosa, del aumento del precursor 17-OHP y los andrógenos androstendiona y testosterona. Un nivel de 17-OHP > 20 ng/ml en el recién nacido sintomático se considera diagnóstico de HSC con la técnica de radioinmunoanálisis (Fig. 3).

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO

El algoritmo diagnóstico se muestra en la figura 4.

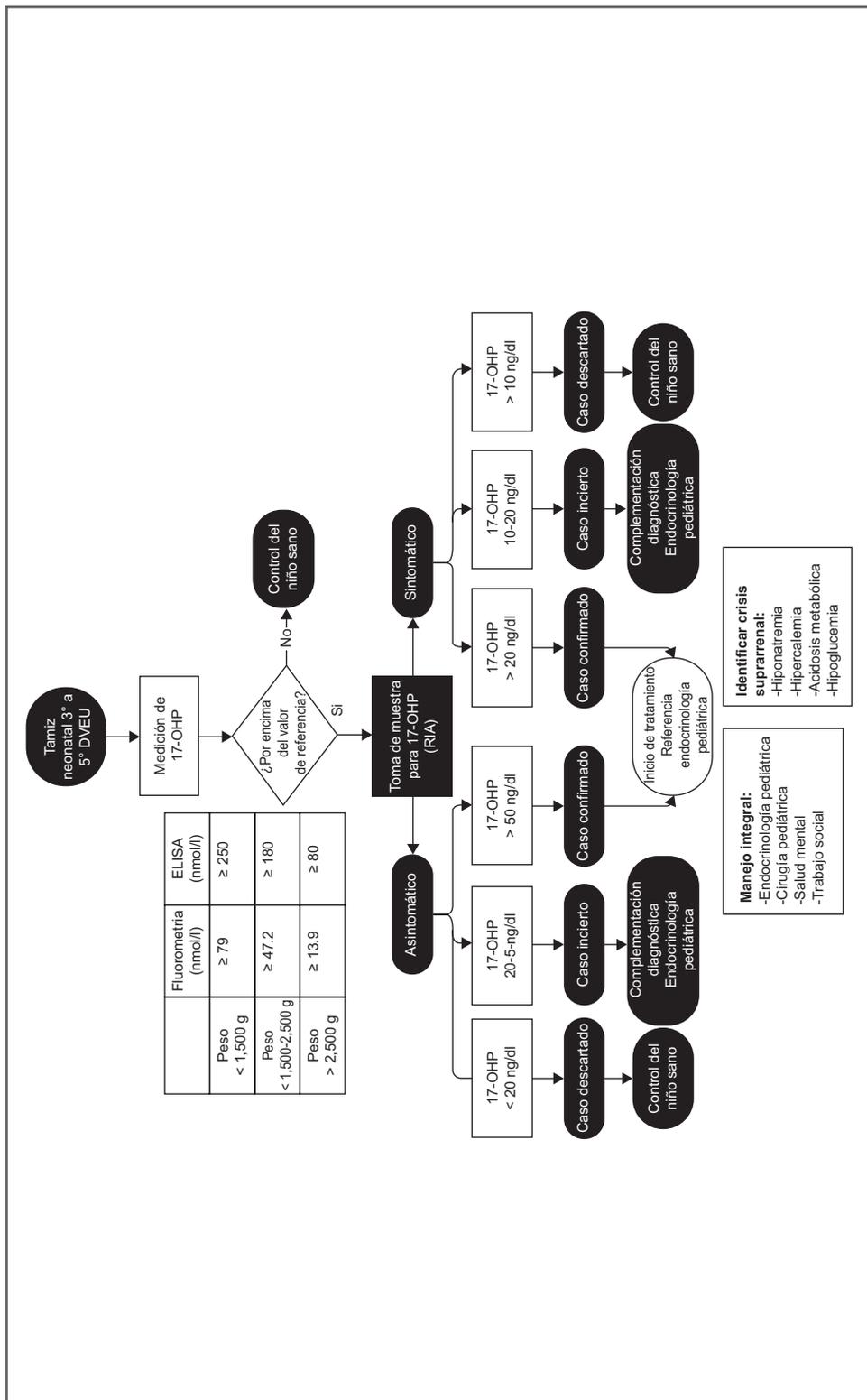
La deficiencia mineralocorticoide se acompaña de hiponatremia con o sin hipercalemia y acidosis metabólica, por lo que ante un caso probable de HSC debe determinarse Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y gasometría en forma urgente para prevenir una crisis suprarrenal.

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser diseñado, supervisado y modificado por un endocrinólogo pediátrico, por lo que todos los casos deben ser enviados a un centro de tercer nivel de atención lo antes posible.

Sólo cuando la referencia no pueda realizarse a corto plazo se puede iniciar manejo farmacológico en lo que el paciente es enviado con el médico especialista.

El objetivo del tratamiento de la HSC es reemplazar las deficiencias hormonales, suprimir el exceso de andrógenos adrenales, además de la ACTH hipofisaria y CRH hipotalámica. La hidrocortisona es el tratamiento de elección debido a su equivalencia al cortisol endógeno, su tiempo de vida corta y sus mínimos efectos sobre el crecimiento. La dosis recomendada es de 10-20 mg/m<sub>2</sub>/día, la cual es variable de acuerdo a la edad del paciente, el estadio puberal, el riesgo de crisis adrenal, el hiperandrogenismo asociado, la evidencia de efectos adversos y el grado del defecto enzimático.



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico del tamiz metabólico para la HSC (adaptado de IMSS, 2020). DVEU: días de vida extrauterina; RIA: radioinmunoanálisis.

En caso de no contar con hidrocortisona oral, se pueden utilizar otros glucocorticoides como prednisolona o prednisona, monitorizando los efectos adversos asociados, tomando en cuenta su equivalencia con hidrocortisona: prednisona 2.5-5 mg/m<sub>2</sub>/día y prednisolona 2-4 mg/m<sub>2</sub>/día.

En cuanto a la sustitución mineralocorticoide, la dosis recomendada de fludrocortisona es de 0.05-0.2 mg/día, 1-2 veces al día. El requerimiento de sodio en recién nacidos y lactantes con HSC perdedora de sal es de 1-2 g/día, el cual puede ser suplementado en la leche materna en caso necesario.

## RECOMENDACIONES

En caso de ambigüedad de genitales, se recomienda no asignar sexo al recién nacido hasta ampliar estudios y nombrar al paciente con términos neutros.

Los pacientes con HSC y la familia deben ser enviados a asesoramiento genético al nacimiento, así como en la etapa de la adolescencia, ya que el riesgo de recurrencia de la enfermedad es del 25% en cada embarazo.

Los familiares del niño afectado deben tener conocimiento del manejo ambulatorio y que el tratamiento y control serán de por vida.

Se les debe informar de los datos de alarma que pueden requerir un aumento en la dosis:

- No tolerar la vía oral.
- Trauma, cirugía o cuadros infecciosos acompañados de fiebre.
- Cansancio, fatiga, anorexia o decaimiento sin causa explicable.

No hay contraindicación para que los niños diagnosticados con HSC reciban lactancia materna, la cual hay que fomentar, y también deben aplicarse todas las inmunizaciones del programa nacional de vacunación universal sin problema.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

Los casos detectados como probables deben ser considerados como una urgencia, a fin de hacer prioritaria su atención y solicitar estudio confirmatorio de inmediato.

Referir al endocrinólogo pediatra a los pacientes con diagnóstico confirmado, los casos probables con condición perdedora de sal, crisis suprarrenal o alteración genital.

Todos los pacientes con HSC deben ser valorados por genética, urología y salud mental, idealmente en el mismo centro hospitalario y como parte de un equipo interdisciplinario.

## BIBLIOGRAFÍA

- Carcavilla A, Gracia R, Zubicaray B. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Guerrero-Fdez J, González I, Barreda-Bonis A, Carcavilla-Urqui N, Itzá-Martin C, Mora-Palma L, et al. Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. V1.1. Madrid: ERGO; 2020. p. 763-79.
- Claahsen-van der Grinten HL, Speiser P, Ahmed F, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia- Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev.* 2022;43:91-159.

- Hinojosa-Trejo MA, Arguinzoniz-Valenzuela SL, Herrera-Pérez LA, Caamal-Parra G, Ibarra-González I, Vela Amieba M, et al. Aspectos relevantes del tamiz neonatal para hiperplasia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(Supl 1):14S-24S.
- IMSS División de Excelencia Clínica, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento del paciente con Hiperplasia Suprarrenal Congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa. Evidencias y Recomendaciones. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-715-2014. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx>statics>guiasclinicas>.
- IMSS. Coordinación de Atención a la Salud en el Primer Nivel. Lineamiento técnico para la detección de enfermedades metabólicas congénitas. 2020.
- Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21 Hydroxylase Deficiency. *New Eng J Med.* 2020;383:1248-61.
- Prader A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helv Paediatr.* 1954;1;9(3):231-48.
- Speiser PW, Arlt W, Auchuys R, White PC, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:4043-88.
- Yau M, Gujral J, New MI. Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnosis and Emergency Treatment. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editores. *Endotext* [Internet]. 2019. South Dartmouth (MA): MDText.com. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279085/>.

# Diabetes insípida, secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome cerebral perdedor de sal

Aleida Rivera-Hernández y Mónica Madrigal-González

## INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) es una alteración caracterizada por la inhabilidad del riñón para concentrar la orina, manifestada por poliuria hipotónica y polidipsia. Se clasifica en:

- Diabetes insípida central (DIC): defecto en la síntesis de la arginina vasopresina (AVP).
- Diabetes insípida nefrogénica (DIN): por resistencia a la AVP en el riñón.
- Diabetes insípida gestacional: por la degradación acelerada de esta hormona.

163

## Epidemiología

La prevalencia de la DI es de 1/25,000 individuos, la DIC es la más frecuente y aproximadamente el 10% de los casos de DIC son hereditarios. La relación hombre:mujer es similar de acuerdo a la literatura científica.

La DIC se clasifica en:

- Adquirida debida a lesiones que destruyen aproximadamente el 90% de las neuronas magnocelulares: procesos neoplásicos, infiltrativos (histiocitosis, autoinmunidad, granulomatosis), cirugía del área hipotálamo-hipofisaria y traumatismo craneoencefálico, entre otros.
- Hereditaria por mutaciones en el gen AVP o asociada a síndromes genéticos, como el de Wolfram.

La DIN se divide en:

- Adquirida por efectos adversos de fármacos, hipercalcemia e hipocalemia, entre otros.
- Hereditaria por mutaciones en el gen del receptor V2 (ligada a Xq28, aproximadamente el 90% de los casos) o de acuaporina 2 (autosómico recesiva [AR] < 10%).

## Cuadro clínico

Se caracteriza por polidipsia ( $> 3$  l/día o  $> 2$  l/m<sup>2</sup> de superficie corporal) y nicturia, que ocurren cuando la síntesis de AVP disminuye a un 10-15%. La poliuria es la manifestación cardinal y se define por un volumen urinario elevado de acuerdo a la etapa pediátrica:

- Neonatos  $> 150$  ml/kg/día.
- $< 2$  años  $> 100$  ml/kg/día.
- $> 2$  años y adultos  $> 50$  ml/kg/día.

La deshidratación se presenta en neonatos y lactantes, pues en otras etapas, si el paciente conserva la conciencia, la movilidad, el mecanismo de la sed y tiene acceso al agua, este signo no se presenta.

## Diagnóstico

Se sustenta en la historia clínica, se deberá confirmar la presencia de poliuria y descartar diuresis osmótica (diabetes *mellitus*, hipercalcemia o hipocalcemia), además de realizar determinación de sodio sérico.

Otro diagnóstico diferencial de la DI es la polidipsia primaria (polidipsia psicógena), que se caracteriza por ingesta excesiva de líquidos, que causa poliuria a pesar de una secreción adecuada de AVP.

## Criterios de referencia

En caso de corroborar poliuria y polidipsia se requiere el envío del paciente al endocrinólogo pediatra para realizar la prueba de deprivación de agua (piedra angular). Al confirmarse el diagnóstico, es necesario determinar su etiología a la brevedad a través de estudios complementarios e iniciar el tratamiento con desmopresina.

En la figura 1 se muestra un algoritmo para el abordaje del síndrome poliúrico.

## SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

El síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (AVP) (SI-HAD) se debe a la secreción excesiva de la hormona AVP por el hipotálamo y su etiología es muy variada, como se puede observar en la tabla 1. Se caracteriza por una alteración de la excreción de agua que conduce a hiponatremia con hipervolemia o euvolemia con volúmenes urinarios bajos.

Debido a que el valor normal de sodio sérico varía con la edad, la hiponatremia se define en la población pediátrica durante los primeros años de vida como un  $\text{Na}^+ \leq 130$  mEq/l, y en escolares y adolescentes,  $< 135$  mEq/l. Las manifestaciones de hiponatremia son inespecíficas, como cefalea, náusea, letargia, confusión e irritabilidad, y pueden presentarse crisis convulsivas cuando el  $\text{Na}^+$  plasmático es  $< 120$  mmol/l (Tabla 2).

**Tabla 1. Causas de SIHAD en niños**

Condiciones agudas	Enfermedades pulmonares	Enfermedades neurológicas	Medicamentos	Enfermedades malignas	Causas hereditarias
Anestesia general Estrés Náusea Dolor	Presión positiva ventilatoria Bronquiolitis Neumonía Asma Fibrosis quística	Meningitis Encefalitis Tumores Trauma Hidrocefalia Absceso cerebral Trombosis de seno cavernoso Accidente cerebrovascular Hematoma subdural	Carbamacepina Vincristina Ciclofosfamida Antidepresivos tricíclicos Narcóticos AINE Éxtasis Inhibidores de recaptura de serotonina Ciprofloxacino Amiodarona	Linfoma Sarcoma de Ewing	Ganancia de función de V2R

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

**Tabla 2. Valores normales de sodio sérico acorde a la edad**

Recién nacido	132-147 mmol/l
Lactantes < 6 meses	129-143 mmol/l
> 6 meses	132-145 mmol/l

La incidencia de hiponatremia en niños hospitalizados es del 1.4-4.5%, aunque varía según la definición (< 130-135 mmol/l) y en el momento de la presentación, inicial o posterior a administración de terapia hídrica. En general, la hiponatremia es causada por pérdida de soluto (deficiencia de sodio) o exceso de agua.

Cuando se presenta hiponatremia con volumen extracelular normal, se deberá considerar SIHAD como causa principal, pero se sugiere descartar insuficiencia adrenal o hipotiroidismo.

Para el abordaje diagnóstico del SIHAD se sugiere descartar agentes osmóticos que favorezcan pseudohiponatremia y clasificarla según el volumen extracelular. Después, en caso de ser normal o bajo, se deberá medir sodio urinario y, de acuerdo a los resultados, considerar las etiologías descritas en la figura 2.

## SÍNDROME CEREBRAL PERDEDOR DE SAL

El síndrome cerebral perdedor de sal (SCPS) suele presentarse posterior a daño neurológico, como hemorragia subaracnoidea o cirugía intracraneana. Se considera que está relacionado con la secreción de péptidos natriuréticos como el cerebral y el atrial.

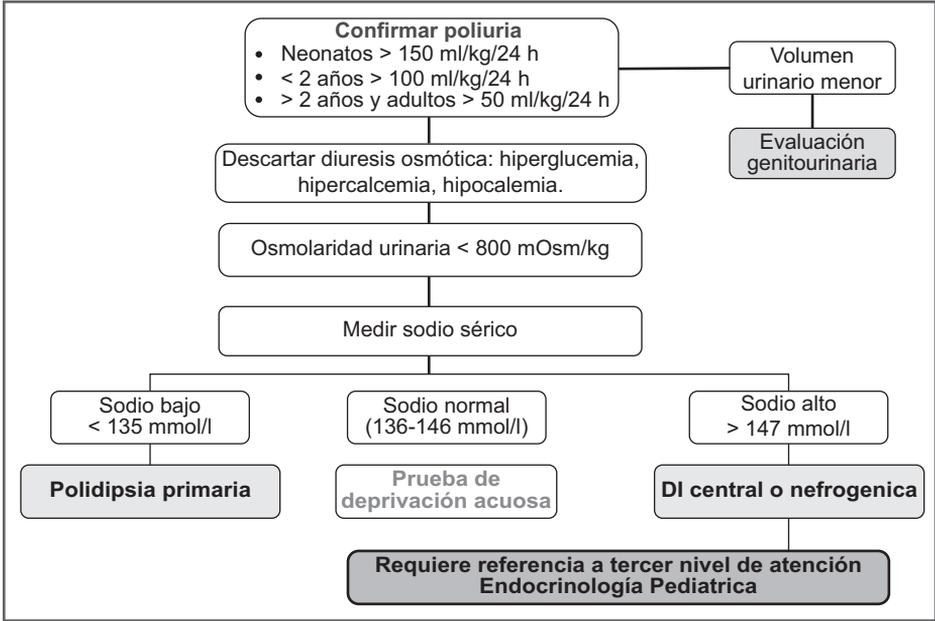


Figura 1. Abordaje de paciente con síndrome poliúrico polidipsico.

Se caracteriza por:

- Hiponatremia, con un volumen extracelular bajo (debido a poliuria).
- Sodio urinario alto.

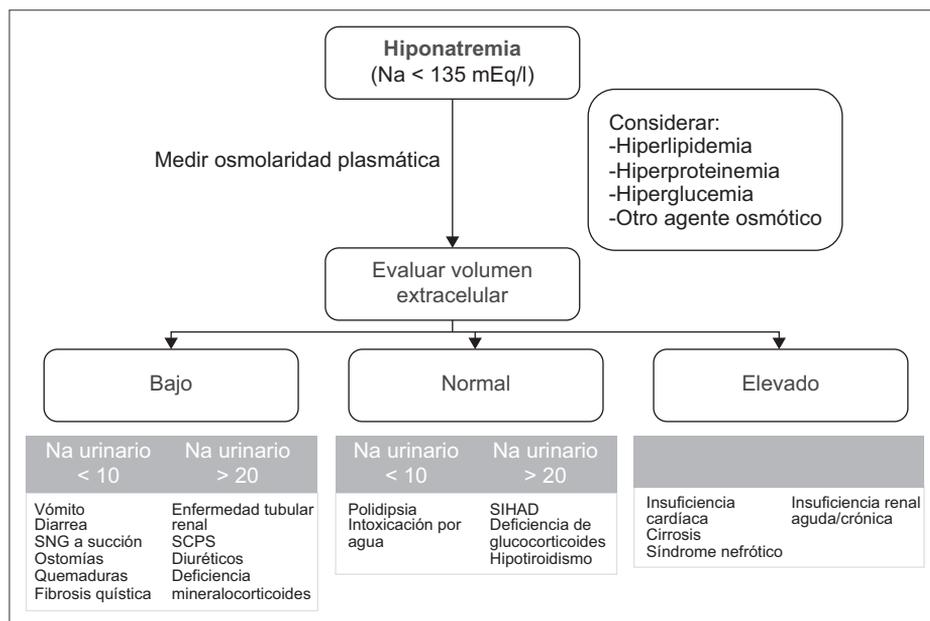
En la tabla 3 se hace referencia al diagnóstico diferencial de los síndromes ya mencionados.

### CONCLUSIÓN

El diagnóstico diferencial de las enfermedades referidas se basa en la historia clínica, el estado clínico del paciente y el resultado de los laboratorios que establecen la osmolalidad sérica y urinaria, así como del balance hidroelectrolítico basal.

### CRITERIOS DE REFERENCIA

En caso de detectarse pacientes con sospecha de alguna de estas enfermedades neuroendocrinas, se sugiere envío a valoración por endocrinología pediátrica una vez descartadas las causas más frecuentes de alteración electrolítica.



**Figura 2.** Abordaje de la hiponatremia. SNG: sonda nasogástrica.

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre DI, polidipsia psicógena, SIHAD y SCPS**

Parámetro	Diabetes insípida	Polidipsia psicógena	SIHAD	SCPS
Volumen plasmático	Disminuido	Normal	Aumentado	Disminuido
Hipovolemia/ Deshidratación	SÍ	NO	NO	SI
Osm urinaria/ Osm plasmática	≥ 300	280-295	≤ 270	≤ 270
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	≤ 300	≤ 300	≥ 500	≥ 300
Osm urinaria/ Osm plasmática	≤ 1.5	-	>1	>1
Densidad urinaria	≤ 1,005	≤ 1,005	≥ 1,020	≥ 1,010
Diuresis (ml/kg/h)	> 4	> 4	< 1	> 3
Na <sup>+</sup> plasmático (mmol/L)	> 145	Límite inferior normal	< 135	≤ 135
Na <sup>+</sup> urinario	≤ 40	≤ 40	≥ 60	≥ 120
Hormona antidiurética	Baja	Normal	Alta	Normal o baja

SIHAD: Síndrome de secreción inapropiada de hormona anti diurética. SCPS: Síndrome Cerebral Perdedor de sal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cerbone M, Visser J, Bulwer C, Ederies A, Vallabhaneni K, Ball S, et al. Management of children and young people with idiopathic pituitary stalk thickening, central diabetes insipidus, or both: a national clinical practice consensus guideline. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):662-76.
- Christ-Crain M. Endocrinological diagnosis and replacement therapy for diabetes insipidus. En: Honegger J, Reincke M, Petersenn S, editores. *Pituitary Tumors*. Academic Press; 2021. p 147-56.
- Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):54.
- Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(2):317-28.
- Hochberg Z. *Practical algorithms in pediatric endocrinology*. 2.<sup>a</sup> ed. Suiza: Editor Karger Medical and Scientific Publishers; 2007. p 62-63.
- Jones DP. Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and Hyponatremia. *Pediatr Rev*. 2018;39(1):27-35.
- Martínez AA, Collado CJ. Diabetes insípida, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y síndrome pierde sal cerebral. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2021;1:653-70.
- Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabolism*. 2020;34(5):101398.

# Panhipopituitarismo

Deyanira Ruiz Ochoa y Luis Arturo López Rivera

## INTRODUCCIÓN

La glándula hipófisis es responsable de producir y secretar varias hormonas que desempeñan un papel vital en la regulación de la función endocrina dentro del cuerpo. La hipófisis consta de un lóbulo anterior y otro posterior. Las hormonas producidas por el lóbulo anterior de la glándula pituitaria incluyen la hormona del crecimiento (GH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y la prolactina. Las hormonas almacenadas y liberadas por la hipófisis posterior son la hormona antidiurética (ADH)/ vasopresina y la oxitocina. La ADH y la oxitocina son producidas por células neurosecretoras en el hipotálamo. Se denomina panhipopituitarismo al déficit global de todos los ejes hipofisarios. Según su etiología, éste puede ser de origen hipotalámico, por deficiencia en la producción de hormonas tróficas o hipofisarias por enfermedades intrínsecas de la hipófisis.

169

## EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos sobre la epidemiología del panhipopituitarismo. En México no se cuenta con reportes estadísticos de este padecimiento, pero en un estudio español realizado en adultos se estableció en 1999 una prevalencia de 45.5 casos/100,000 habitantes y una incidencia de 4.2 casos/100,000 habitantes por año. En la infancia, la deficiencia de GH es la afección más frecuente. La incidencia reportada de deficiencia de GH es de 1/4,000-10,000 nacidos vivos, ocurre más frecuentemente en varones y puede ser familiar, idiopática o adquirida.

**Tabla 1. Deficiencias hormonales y sintomatología clínica**

Deficiencia hormonal	Síntomas
GH	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neonato: hipoglucemia, micropene, ictericia prolongada, síndrome colestásico</li> <li>- Niños: baja estatura, baja velocidad de crecimiento, retraso en edad ósea, reducción de la masa corporal magra y exceso de grasa</li> </ul>
TSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recién nacidos: rasgos faciales toscos, hipotonía, hipotermia, distensión abdominal, hernia umbilical, llanto ronco, fontanela anterior grande y posterior abierta. El tamiz neonatal resultará normal, ya que no hay elevación de TSH</li> <li>- Niños: talla baja, fatiga, estreñimiento, aumento excesivo de peso, bradicardia, piel seca, anemia</li> </ul>
Hormona corticotropina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recién nacidos: retraso en el crecimiento, hipoglucemia, convulsiones, ictericia colestásica</li> <li>- Niños: fatiga, pérdida de peso, hipotensión, náuseas, vómitos, hipoglucemia</li> <li>- Alto riesgo de crisis suprarrenal con: hipotensión, inestabilidad cardíaca, acidosis metabólica, hipoglucemia, hiponatremia e hipercalemia</li> </ul>
LH FSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neonato: micropene, criptorquidia</li> <li>- Adolescentes: desarrollo puberal ausente, falta de desarrollo de la glándula mamaria en niñas, y amenorrea, y falta de agrandamiento testicular en los niños, no se presenta estirón de crecimiento puberal</li> </ul>
Vasopresina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neonato: llanto excesivo, irritabilidad, succión vigorosa, vómitos, fiebre recurrente sin causa aparente, hipernatremia, pérdida de peso, estreñimiento, pañales mojados en exceso</li> <li>- Niños pequeños: enuresis, dificultad para aprender a ir al baño, poliuria y polidipsia</li> <li>- Niños mayores: fácil fatigabilidad, poliuria, nicturia y polidipsia</li> </ul>

## CUADRO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

La etiología del panhipopituitarismo se puede dividir en causas congénitas y adquiridas, así como por defectos de la secreción de hormonas tróficas a nivel del hipotálamo o deficiencia en la producción y/o secreción a nivel de la hipófisis.

Las causas congénitas con anomalías estructurales y otros defectos craneofaciales y de la línea media, como úvula bífida, labio hendido y/o paladar hendido, pueden ser por aplasia o hipoplasia hipofisaria, defectos de silla turca (displasia septoóptica), síndrome de interrupción de tallo, silla turca vacía y mutación de factores que codifican factores de transcripción hipofisarios (p. ej., *HESX1*, *PROP-1*, *LHX3*). Si no existe malformación, se deberá investigar hipopituitarismo familiar (*PROP-1*, *POU1F1*).

**Tabla 2. Pruebas funcionales en el diagnóstico del panhipopituitarismo****Déficit de ACTH**

Cortisol y ACTH basales  
 Prueba de hipoglucemia insulínica  
 Prueba de ACTH

**Déficit de TSH**

T4 libre y TSH basales  
 Prueba de TRH

**Déficit de gonadotropinas**

Testosterona y LH basales (varón)  
 Estradiol, LH y FSH (mujer)  
 Prueba de LHRH

**Déficit de GH**

IGF-1 basal  
 Prueba de ejercicio físico  
 Prueba de clonidina  
 Prueba de arginina  
 Prueba de glucagón  
 Prueba de hipoglucemia insulínica

**Prolactina**

Prolactina basal

**Vasopresina**

Osmolaridad sérica y urinaria, Na sérico  
 Prueba de privación de agua

LHRH hormona liberadora de hormona luteinizante; T4: tiroxina; TRH: hormona liberadora de tirotrópica.

El panhipopituitarismo adquirido puede resultar de cualquier daño a la hipófisis, incluido el efecto de masa tumoral, infección, enfermedad autoinmune, enfermedad infiltrativa, quimioterapia (ipilimumab, nivolumab e inhibidores de PD-1 y PD-L1) y exposición a la radiación, hidrocefalia, anomalías vasculares de la región hipotálamo hipófisaria, así como traumatismos. El cuadro clínico es variable, dependiendo de las deficiencias hormonales, así como de la edad de presentación (Tabla 1).

**DIAGNÓSTICO**

Se debe iniciar el estudio diagnóstico con determinaciones basales de las hormonas hipófisarias y sus correspondientes hormonas periféricas (prolactina, TSH y tiroxina libre, ACTH y cortisol, GH y factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 [IGF-1], LH, FSH y testosterona, y estradiol). Ante la sospecha clínica o en pacientes que presenten alguna condición que produzca panhipopituitarismo (adenomas hipófisarios, silla turca vacía, entre otros), y ante una deficiencia hormonal, debe evaluarse el resto de las hormonas hipófisarias, ya que es frecuente que más de una esté afectada. Las pruebas dinámicas deben referirse a un centro de tercer nivel de atención (Tabla 2).

- Estudio de la secreción de ACTH: si el valor de cortisol es  $\leq 3$   $\mu\text{g/dl}$  con valores no elevados de ACTH (9-52  $\text{pg/ml}$ ), es diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria.
- Estudio de la reserva de TSH: se basa en la demostración de niveles bajos de tiroxina libre con niveles descendidos o inapropiadamente normales de TSH.
- Estudio de la reserva de gonadotropinas (LH y FSH): se debe evaluar el eje gonadal cuando existe falla en el desarrollo sexual, en niñas falta de desarrollo mamario, vello y menstruación a los 13 años, y en niños ausencia en el aumento de volumen testicular, crecimiento del pene y ausencia de vello a los 14 años.
- Estudio de la reserva de GH (niveles de IGF-1): los niveles basales de GH no son útiles para determinar déficits de GH, ya que es una hormona que presenta secreción pulsátil. Se determinarán niveles de IGF-1, cuyos valores estarán por debajo de lo normal para la edad y sexo del paciente.
- Estudio de la reserva de ADH (vasopresina): una vez corroborada la poliuria 4  $\text{ml/kg/h}$  en niños y 6  $\text{ml/kg/h}$  en neonatos, se deben realizar estudios para corroborar la deshidratación con densidad urinaria  $< 1,010$   $\text{g/ml}$ , osmolaridad urinaria  $< 300$   $\text{mosm/kg}$ , osmolaridad sérica  $> 300$   $\text{mosm/kg}$  y nivel de sodio  $> 145$   $\text{mEq/l}$ .

Una vez establecido el diagnóstico clínico y bioquímico del hipopituitarismo se debe proceder al estudio morfológico de la región hipotálamo-hipofisaria. La técnica de imagen de mayor utilidad es la resonancia magnética con gadolinio. El diagnóstico etiológico definitivo de los tumores hipofisarios se establecerá por técnicas inmunohistoquímicas.

En la figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico.

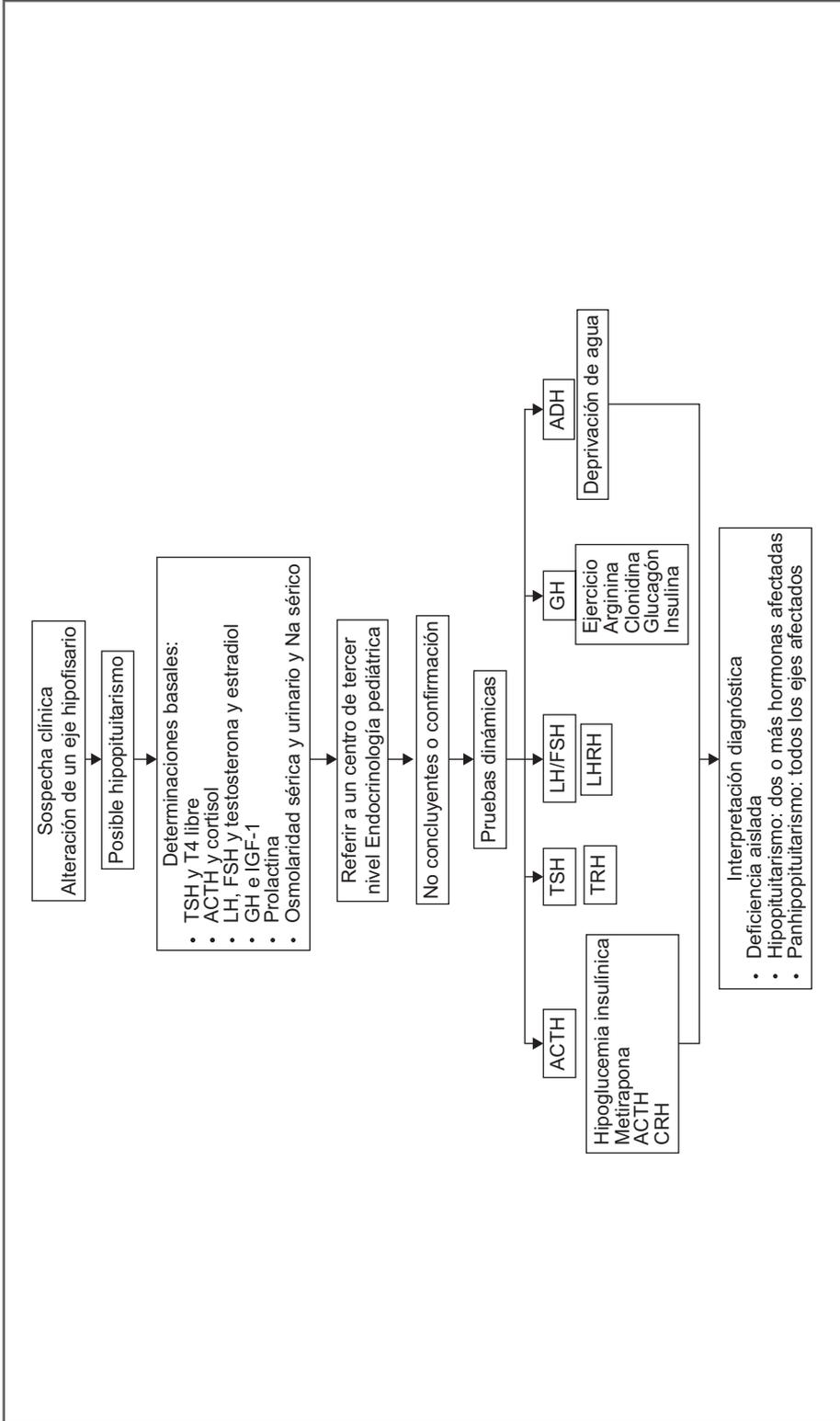
### Diagnóstico diferencial

Los siguientes son algunos diagnósticos diferenciales que se pueden considerar al hacer un diagnóstico de panhipopituitarismo:

- Hipotiroidismo primario.
- Síndrome de Kallman.
- Macroadenomas hipofisarios.
- Hiponatremia.
- Síndrome autoinmune poliglandular tipo 1.
- Síndrome autoinmune poliglandular tipo 2.
- Síndrome autoinmune poliglandular tipo 3.

### CRITERIOS DE ENVÍO A LOS DIFERENTES NIVELES DE ATENCIÓN

Todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de panhipopituitarismo o hipopituitarismo deben ser abordados de manera inicial por pediatría y deben ser referidos a endocrinología pediátrica, ya que requieren estudios hormonales especializados.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico. CRH: hormona liberadora de corticotropina.

Además, las pruebas dinámicas de función hipofisaria deben realizarse en un área con personal capacitado, infraestructura para procesar los estudios y monitoreo continuo de los pacientes.

El manejo es integral de acuerdo con la etiología con neurocirugía, neurología, rehabilitación, genética y nutrición, entre otras.

## TRATAMIENTO

La terapia sustitutiva para tratar las deficiencias hormonales se calcula de acuerdo con el peso del niño. Debido a la complejidad del tratamiento, se recomienda referir a un centro de tercer nivel.

## BIBLIOGRAFÍA

- Argente-Oliver J, Soriano-Guillén L. Manual de endocrinología pediátrica. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2010.
- Blum WF, Breier BH. Radioimmunoassays for IGFs and IGF-BPs. *Growth Regul.* 1994;4(S1):11-9.
- Díaz-Pérez JA, Rodríguez-Hervada D, Runkle de la Vega I, de Miguel-Novoa MP. Panhipopituitarismo. *Medicine.* 2004;9(13):782-90.
- Gounden V, Anastasopoulou C, Jialal I. Hypopituitarism. En: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
- Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence, and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(6):735-40.
- Sun S, Liu A, Zhang Y. Long-Term Follow-Up Studies of Gamma Knife Radiosurgery for Postsurgical Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2019;124:e715-e723.
- Webb EA, Dattani MT. Understanding hypopituitarism. *Paediatrics and child health.* 2015;25(7):295-01.
- Yeliosof O, Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31(4):531-6.

# Alteraciones en el metabolismo de los lípidos

## Abordaje de dislipemias

Margarita Torres Tamayo y María del Rocío Martínez Alvarado

### INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de muerte en el mundo, y también en México, es la enfermedad cardiovascular aterosclerosis. A pesar de que las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis habitualmente se presentan a partir de la cuarta o quinta década de la vida, se ha demostrado que el proceso ateroscleroso se inicia en la infancia y adolescencia. La aterosclerosis cardiovascular es una enfermedad lenta y progresiva, y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos son reconocidas como el factor más importante para su desarrollo.

175

### FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los factores de riesgo se dividen en modificables y no modificables. Los no modificables incluyen edad, sexo, genética y antecedente familiar (AF) de enfermedad arterial coronaria prematura. Por otro lado, los factores modificables comprenden: dislipemia (DLP), hipertensión arterial, diabetes *mellitus* (DM), factores contribuyentes a trombosis, valores de homocisteína, ácido úrico, marcadores de inflamación, características de estilo de vida poco saludables, obesidad, sedentarismo, ejercicio, consumo excesivo de grasas saturadas y carbohidratos refinados, y tabaquismo.

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más frecuentes en la etapa pediátrica son: AF de enfermedad cardiovascular prematura en la familia, obesidad, hipertensión arterial, DM, hipotiroidismo, infección por VIH, lupus sistémico eritematoso, neoplasias radicalmente curadas, trasplante de órganos y enfermedad renal.

**Tabla 1. Valores de lípidos, lipoproteínas y Apo en población pediátrica**

(mg/dl)	Aceptable	Limítrofe	Elevado
CT	< 170	170-199	> 200
C-LDL	< 110	110-129	> 130
C-HDL	> 45	40-45	< 40
Colesterol no HDL	< 120	120-144	> 145
TG:			
– 0-9 años	< 75	75-99	≥ 100
– 10-19 años	< 90	90-129	> 130
ApoB	< 90	90-109	≥ 110
ApoA-I	> 120	115-120	< 115

Adaptado de Schefelker, et al.

El sobrepeso y la adiposidad en los adolescentes están significativamente asociados con cifras elevadas de presión arterial, insulina y triglicéridos (TG), así como reducción del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), condiciones que se consideran factores de riesgo para desarrollar DM y enfermedad cardiovascular.

En los pacientes obesos, la sensibilidad a la insulina se encuentra disminuida como resultado de los efectos nocivos de las moléculas inflamatorias en las vías de señalización de la insulina. El tejido adiposo está infiltrado por macrófagos que producen citocinas proinflamatorias responsables de alterar la respuesta a la insulina. La DLP del síndrome metabólico (SM) incluye niveles elevados de TG en plasma, concentraciones bajas C-HDL y un predominio de partículas pequeñas y densas, tanto de lipoproteína de baja densidad (LDL) como de lipoproteína de alta densidad (HDL).

## EPIDEMIOLOGÍA

En Latinoamérica, la prevalencia de la DLP alcanza valores alarmantes del 48.8-62.1%. En un estudio realizado en escuelas públicas en Brasil, el 26.8% de los adolescentes tenían niveles altos de colesterol total (CT), el 15.7% de TG, el 6.5% del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y el 40.8% tenían niveles bajos de C-HDL. En México, en un grupo de 1,457 niños con edad media de  $9.24 \pm 2.07$  años, la prevalencia de DLP fue del 34.9%.

## DEFINICIÓN DE DISLIPEMIA

Según el panel de expertos en guías integradas de salud cardiovascular y reducción de riesgo en niños y adolescentes, de 2011, los niveles séricos de los lípidos se categorizan en tres subgrupos: aceptable, limítrofe y elevado.

La DLP se define como la presencia de alguna de las siguientes condiciones: CT > 200 mg/dl, C-LDL > 130 mg/dl, C-HDL < 40 mg/dl, colesterol no HDL > 145 mg/dl y TG > 130 mg/dl. En la tabla 1 se describen los niveles de cada una de las categorías.

## LÍPIDOS EN LOS RECIÉN NACIDOS

El contenido de lipoproteínas en el plasma de recién nacidos (RN) sanos es significativamente menor que en los adultos. Destacan la ausencia de quilomicrones (QM) y la disminución significativa en las concentraciones de C-VLDL. El C-HDL predomina en los RN y los niveles de C-LDL y colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (C-VLDL) son cinco veces menores que las concentraciones de la madre. La composición del C-HDL en la sangre de los RN en comparación con la de la madre se caracteriza por mayor contenido de fosfolípidos, colesterol y reducción del colesterol esterificado y de TG. Con la edad, el nivel de C-HDL disminuye y el de C-LDL aumenta. La distribución de las lipoproteínas es la siguiente: C-HDL, 49.7-56%; C-LDL, 35.6-41%, y C-VLDL, 3-14.7%. El C-LDL contiene los niveles más altos de TG (más del 50% de todos los TG en sangre umbilical).

## CLASIFICACIÓN

177

Las DLP son trastornos del metabolismo de los lípidos. Una de las clasificaciones más comunes es la de Fredrickson (modificada por la Organización Mundial de la Salud), que clasifica las DLP en seis tipos (Tabla 2):

- Tipo I (hiperquilomicronemia): caracterizada por hipertrigliceridemia severa y un aumento en la concentración de QM. Por lo general, es causada por un defecto hereditario en el gen que codifica la lipasa de lipoproteína. Es extremadamente rara y puede ir acompañada de hepatoesplenomegalia, ataques de pancreatitis y cólico abdominal. Se manifiesta en niños menores de 10 años.
- Tipo IIa (hiperbetalipoproteinemia): caracterizada por un aumento aislado de los niveles de LDL y colesterol en la sangre. Su frecuencia es del 10% y es la más aterogénica. Se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad coronaria y en individuos con hipercolesterolemia poligénica. Este fenotipo también se observa en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) y las concentraciones de C-LDL pueden ser 2-5 veces superior a la referencia.
- Tipo IIb (hiperbetalipoproteinemia o hipertrigliceridemia): se caracteriza por elevación del colesterol y TG en plasma debido a niveles elevados de C-LDL y C-VLDL. Se presenta en el 40% de los individuos con hiperlipidemia. Es causada por sobreproducción de apolipoproteína (Apo) B100. En la práctica clínica, el tipo IIb se observa con mayor frecuencia en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada, SM o DM tipo 2. Los síntomas clínicos se presentan en los primeros cinco años de vida con xantomas y cardiopatía.

**Tabla 2. Clasificación de las DLP**

Fenotipo	DLP	Lipoproteína elevada	Lípidos elevados	Aterogénico	%
la	Hiperquilomicronemia hereditaria	QM, VLDL,	TG	NP	< 1
lb	Deficiencia de lipoproteína-lipasa	CT, TG			
lc	Deficiencia de apoproteína CII				
	Inhibidor de lipoproteína-lipasa				
IIa	Hipercolesterolemia hereditaria poligénica	LDL	CT, C-LDL	+++	10
IIb	Hiperlipidemia combinada	LDL y VLDL	CT, TG	+++	40
III	Disbetalipoproteinemia hereditaria	IDL	CT, TG	+++	< 1
IV	Hipertrigliceridemia hereditaria	VLDL	TG	+	45
V	Hiperlipidemia mixta	QM	CT y TG	+	5

Adaptado por la OMS de la clasificación de Fredrickson.

- Tipo III (disbetalipoproteinemia): es muy rara y comprende menos del 1%. Ocurre en pacientes con el fenotipo ApoE2/E2. En estos pacientes, la captura de C-LDL por los hepatocitos se altera en un grado mucho mayor que en aquellos con un fenotipo diferente. El cuadro consiste en hipercolesterolemia heterocigótica e hipertrigliceridemia. Las manifestaciones clínicas de esta condición se presentan si existen trastornos metabólicos concomitantes como SM, DM, hígado graso e hiperuricemia. Los marcadores clínicos de la enfermedad son xantomatosis eruptiva, tinción amarilla brillante de las estrías palmares y obesidad. La probabilidad de desarrollo de enfermedad arterial coronaria (EAC) es muy alto.
- Tipo IV (hiperprebetalipoproteinemia): se manifiesta por hipertrigliceridemia y aumento de C-VLDL. Se encuentra con mayor frecuencia en personas que han sido expuestas a una dieta de carbohidratos durante mucho tiempo, abuso de alcohol, DM, obesidad, enfermedades renales crónicas, tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes no selectivos y/o diuréticos tiazídicos por tiempo prolongado. Su prevalencia en la población general es de hasta un 45%. Puede ser una manifestación de hipertrigliceridemia hereditaria basada en los genes que codifican la enzima lipoproteína-lipasa o su cofactor ApoCII. El nivel de TG para el fenotipo IV varía de 204 a 495 mg/dl y el C-HDL a menudo se reduce. Los signos clínicos aparecen en los niños en diferentes periodos de la vida, y es más frecuente en edades avanzadas con presencia de hepatoesplenomegalia, DM, lipemia *retinalis* y xantomas en raras ocasiones.
- Tipo V (hiperquilomicronemia): se debe con mayor frecuencia a un defecto hereditario del gen de la apoCII, manifestado por niveles elevados de TG, C-VLDL y QM. El nivel de TG puede llegar a 1,800 mg/dl, que resulta en el desarrollo de pancreatitis aguda. El tipo V representa aproximadamente el 5% de todos los casos de DLP.

Las DLP también se clasifican como primarias y secundarias. Las primarias pueden ser monogénicas o poligénicas. Las monogénicas suelen ser las más graves, con mínima respuesta a los cambios en el estilo de vida, por lo que con frecuencia requieren tratamiento farmacológico adicional. Las DLP poligénicas son las más frecuentes en pediatría y se asocian al sobrepeso y obesidad, por lo que responden a cambios en el estilo de vida.

## DISLIPEMIAS PRIMARIAS

Las DLP primarias (hiperlipidemias) son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por elevación de colesterol (generalmente de LDL), TG y menos frecuentemente una combinación de ambas.

### Hipercolesterolemia familiar

El hipercolesterolemia familiar (HF) cursa con elevación de las concentraciones de C-LDL, debido a cambios en el receptor hepático de LDL (LDLr), modificaciones en la ApoB, que evita que la LDL se una a su receptor, o ganancia en la función de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), que participa en la degradación del LDLr. Se han reconocido más de 1,700 mutaciones en el gen del cromosoma 19 LDLr, de las cuales el 79% probablemente se expresan como un fenotipo hipercolesterolémico. Los defectos en los genes que codifican ApoB y PCSK9 representan el 5 y 1% de los casos de HF, respectivamente; sin embargo, el 5-30% de los casos de la HF fenotípica pueden surgir de mutaciones en genes no identificados, o tener una causa poligénica distinta de una herencia dominante.

### Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Tiene una frecuencia en población general de 1/160,000-320,000 y se caracteriza por concentraciones muy elevadas de C-LDL (500-1,000 mg/dl) e inicio temprano de enfermedad coronaria (primera década de la vida). La eliminación atenuada del C-LDL por el LDLr favorece una mayor concentración de partículas LDL circulantes en el plasma, que penetran y se acumulan en la pared de la arteria, se oxidan e inician una respuesta inflamatoria, que resulta en lesión vascular y formación de placa aterosclerótica. Un marcador de aterosclerosis subclínica es el incremento del grosor de la íntima media (GIM) carotídea, el cual se encuentra elevado en los niños con HFHe a partir de los 10 años, en comparación con controles normolipidémicos, y esta diferencia se relaciona directamente con los niveles de C-LDL. La diferencia del GIM entre niños con HFHe y hermanos no afectados puede ser significativa a partir de los siete años.

**Tabla 3. Criterios de Simon Broome para el diagnóstico de la HFHe****El diagnóstico definitivo o probable de HFHe requiere colesterol elevado:**

Menores de 15 años	Mayores de 16 años
CT > 260 mg/dl o C-LDL > 155 mg/dl	CT > 290 mg/dl o C-LDL > 190 mg/dl

**HFHe definitiva si tiene uno o más de los siguientes hallazgos adicionales:**

- Xantoma tendinoso en el niño, familiar de primer grado o familiar de segundo grado
- Pruebas genéticas de una variante patogénica confirmada (LDLR, ApoB o PCSK9)

**HFHe probable si tiene uno o más de los siguientes hallazgos adicionales:**

- AF de infarto de miocardio  $\leq$  60 años en un familiar de primer grado o  $\leq$  50 años en un familiar de segundo grado
- AF de CT  $\geq$  290 mg/dl en un familiar de primer o segundo grado

*Adaptado de Schefelker, et al.*

## Hipercolesterolemia familiar heterocigota

Es la DLP primaria más común en la población pediátrica. Se han desarrollado varios conjuntos de criterios para diagnosticarla; sin embargo, la mayoría fueron desarrollados para adultos y, por lo tanto, su uso en niños puede ser limitado. Todo conjunto de criterios se basa en C-LDL elevado y muchos incorporan AF y datos físicos (principalmente xantomas tendinosos o arco corneal); sin embargo, estos hallazgos clínicos son extremadamente raros en niños con HFHe. De hecho, si tales hallazgos físicos se identifican en un niño, el médico debe considerar DLP más raras, incluyendo homocigotos familiares: hipercolesterolemia, sitosterolemia o xantomatosis cerebrotendinosa como más probable que HFHe. En las tablas 3 y 4 se muestran los criterios de Simon Broome y los de la clínica de lípidos de Holanda para el diagnóstico de HF, respectivamente.

Para facilitar el diagnóstico, la *American Heart Association* recomendó criterios clínicos para el diagnóstico de HFHe en niños, incluyendo C-LDL  $\geq$  160 mg/dl en un niño con AF de colesterol elevado o EAC prematura ( $<$  55 años en los hombres y  $<$  65 años en las mujeres) en un padre o abuelo, o C-LDL  $\geq$  190 mg/dl, independientemente de los AF, después de descartar causas secundarias de hipercolesterolemia.

Las pruebas genéticas se pueden utilizar para ayudar en el diagnóstico, pero no son necesarias para hacer un diagnóstico clínico de HFHe.

## Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia se puede dividir en primaria y secundaria. La mayoría de los pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia tienen DLP aterogénica. La hipertrigliceridemia primaria en niños se asocia con elevaciones graves de TG, generalmente  $\geq$  500 mg/dl. Se deben considerar las pruebas genéticas para determinar la etiología subyacente del trastorno, ya que los cambios en el estilo de vida son la forma principal de tratamiento y varían de acuerdo con el diagnóstico subyacente.

**Tabla 4. Criterios de la clínica de lípidos de Holanda para el diagnóstico de HFHe**

El diagnóstico de HFHe se basa en el número total de puntos obtenidos.  
 HFHe definitiva: > 8 puntos  
 HFHe posible: 3-5 puntos  
 HFHe probable: 6-8 puntos  
 HFHe improbable: < 3 puntos

Criterio	Puntos
AF:	
Familiar de primer grado con EAC prematura conocida (< 55 años en hombres y < 60 años en mujeres) o familiar de primer grado con C-LDL $\geq$ p95	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal, o familiar pediátrico de primer grado con C-LDL $\geq$ p95	2
Historia clínica:	
Paciente con EAC prematura (< 55 años en hombres y < 60 años en mujeres), paciente con enfermedad cerebral o vascular periférica prematura	6
Examen físico:	
Xantomas tendinosos, arco corneal con inicio antes de los 45 años	6
Niveles de colesterol del paciente:	
C-LDL $\geq$ 330 mg/dl	8
C-LDL 250-329 mg/dl	5
C-LDL 190-249 mg/dl	3
C-LDL 155-189 mg/dl	1

Adaptado de Schefelker, et al.

Para el síndrome de quilomicronemia familiar, causado por mutaciones en la lipoproteína-lipasa, se necesita una dieta especializada muy baja en grasas para prevenir la pancreatitis. Para individuos con otras formas más comunes de hipertrigliceridemia, como la hiperlipidemia familiar combinada, las modificaciones dietéticas se centran en la reducción de los carbohidratos simples. En estos casos, los ácidos grasos  $\omega$ -3 (ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) en combinación o formulaciones concentradas de EPA) se utilizan para tratar a los adolescentes con hipertrigliceridemia, aunque no están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

Las causas secundarias importantes de hipertrigliceridemia en pacientes pediátricos incluyen hipotiroidismo, enfermedad renal (síndrome nefrótico), DM, enfermedad hepática, hipercortisolismo y medicamentos. El embarazo y el consumo excesivo de alcohol son diferenciales importantes tanto en los pacientes pediátricos como en los adultos. Los medicamentos que causan más comúnmente hipertrigliceridemia en los sujetos pediátricos incluyen isotretinoína, L-asparaginasa, estrógenos orales, glucocorticoides, antipsicóticos atípicos e inmunosupresores como tacrolimus, sirolimus y ciclosporina.

## Hipoalfalipoproteinemia

Se caracteriza por un bajo nivel de C-HDL y una alta prevalencia del desarrollo temprano de EAC. Los genes asociados con C-HDL bajo de etiología monogénica son ApoA1, ABCA1, LCAT, SAR1B y ABCG1. El gen ApoA1 es responsable del fenotipo de la hipoalfalipoproteinemia familiar con herencia autosómica dominante. El gen ABCA1 está asociado con la enfermedad de Tangier heredada de forma autosómica recesiva. Los datos clínicos de la enfermedad son amígdalas agrandadas color amarillo-naranja brillante, esplenomegalia, linfadenopatía, debilidad muscular de las extremidades, reflejos disminuidos y pérdida de sensibilidad. En la médula ósea están presentes las células «espumosas». La mutación del gen lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), en el cromosoma 16, está asociada con la enfermedad del «ojo de pescado» (insuficiencia parcial de LCAT), una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por DLP y daño ocular.

## Elevación de niveles de lipoproteína (a)

La elevación de la lipoproteína (a) [Lp(a)] es un FRCV reconocido. Esta lipoproteína es una molécula de C-LDL con su ApoB unida covalentemente a la Apo(a). Los niveles plasmáticos de Lp(a) son variables y están determinados genéticamente hasta en un 90%. La prevalencia de Lp(a) elevada en niños se esperaría igual que para los adultos, ya que hay poca variabilidad en los niveles de Lp(a) a lo largo de la vida. Hay muy pocos estudios en niños, pero los datos indican que la Lp(a) elevada en un niño es un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular isquémico arterial y tromboembolismo venoso. Los valores pediátricos para Lp(a) son los mismos que los utilizados para los adultos; un valor > 30 mg/dl se considera elevado. No existe una terapia aprobada por la FDA para el tratamiento de la Lp(a) elevada en niños, y los medicamentos que han demostrado reducir la Lp(a) en adultos, como los inhibidores de la PCSK9, se utilizan muy raramente en niños. La Asociación Nacional de Lípidos identifica cuatro grupos pediátricos en los que la determinación de Lp(a) parece razonable:

- Sospecha clínica o confirmada genéticamente de HF.
- Antecedentes de familiar de primer grado con EAC prematura.
- Accidente cerebrovascular isquémico pediátrico de causa desconocida.
- Padre o hermano con Lp(a) elevada.

## Sitosterolemia

Es una enfermedad causada por un aumento de la absorción y acumulación de esteroides, especialmente de origen vegetal. Los marcadores clínicos de la enfermedad son los de xantomas, EAC prematura, anemia hemolítica y enfermedad hepática. La enfermedad se asocia con mutaciones en los genes ABCG5 y ABCG8.

## Hipobetalipoproteinemia y abetalipoproteinemia

En estas enfermedades, diagnosticadas ocasionalmente en los pacientes pediátricos, el C-LDL está muy bajo. Generalmente no se asocian con un mayor riesgo de EAC. Las causas adquiridas de C-LDL bajo, como neoplasia maligna, malabsorción, medicamentos e infecciones graves, se deben excluir. Hay un grupo de trastornos muy raros que pueden causar niveles muy bajos de C-LDL, generalmente  $\leq 25$  mg/dl, pero muchos  $\leq 10$  mg/dl, que incluyen la hipobetalipoproteinemia homocigótica (causada por mutaciones en la ApoB) y la abetalipoproteinemia (causada por mutaciones en la proteína de transferencia de TG microsomal). Por lo general, estos niños solicitarán atención médica por síntomas como malabsorción de grasas, retraso del crecimiento, hepatomegalia y manifestaciones de deficiencias vitamínicas liposolubles. El tratamiento se centra en la vigilancia de las deficiencias de vitaminas liposolubles y el control de la esteatosis hepática.

Los individuos heterocigotos para la hipobetalipoproteinemia tienen niveles de C-LDL por debajo de la media y suelen ser asintomáticos. Por lo general, se piensa que tienen menor riesgo de EAC, pero podrían desarrollar esteatosis hepática. Ningún tratamiento está indicado, pero los individuos deben ser monitoreados por la afectación hepática que pudieran desarrollar.

## DISLIPEMIAS SECUNDARIAS

Las DLP secundarias son originadas por un padecimiento de base (Tabla 5).

### Dislipemia aterogénica

La DLP aterogénica es la más común en la infancia y está altamente asociada con obesidad infantil y SM, que afecta al 33% de las personas con sobrepeso y al 43% de los niños con obesidad. Al igual que los adultos, también se encuentra comúnmente en niños que tienen resistencia a la insulina, DM y/o hígado graso no alcohólico (ahora llamada enfermedad metabólica del hígado).

Un panel de lípidos en ayunas puede diagnosticar fácilmente la DLP aterogénica, que se caracteriza por elevaciones en los niveles de TG y disminución de C-HDL, un patrón similar al de los adultos. En los niños, los niveles de C-LDL son generalmente normales, aunque las LDL son pequeñas y densas y, por lo tanto, más aterogénicas.

### Diabetes mellitus

La DM tipo 2 es un problema de salud multifactorial y una de las enfermedades crónicas más comunes en niños que puede desarrollar complicaciones microvasculares o macrovasculares. La disfunción endotelial se considera una etapa temprana de los cambios ateroscleróticos que pueden afectar a los vasos sanguíneos en la DM. Se caracteriza por anomalías en la luz y el endotelio de los vasos sanguíneos, lo que resulta en una respuesta de vasodilatación.

**Tabla 5. Causas de DLP secundaria**

Exógenas	Alcohol, obesidad, fármacos (corticosteroides, algunos anticonceptivos orales, isotretinoína, $\beta$ -bloqueantes, antirretrovirales, quimioterapia)
Endocrinas	Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hipopituitarismo, DM (tipo 1 o 2), embarazo, resistencia a la insulina (síndrome de ovario poliquístico o esteatosis hepática)
Renales	Enfermedad renal crónica, síndrome urémico hemolítico, síndrome nefrótico
Infecciosas	Infección aguda bacteriana o viral, VIH, hepatitis
Hepáticas	Enfermedad hepática obstructiva (colestasis), cirrosis, síndrome de Alagille
Autoinmunes	Lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil idiopática
Metabólicas	Glucogenosis, lipodistrofia, porfiria intermitente aguda, enfermedades de Gaucher, de Tay-Sachs juvenil y de Niemann-Pick, cistinosis
Otras	Enfermedad de Kawasaki, anorexia nervosa, trasplante de órgano sólido, progeria, hipercalcemia idiopática, síndrome de Klinefelter, síndrome de Werner
Falsas positivas	Deficiencia de glicerol cinasa (pseudohipertrigliceridemia)

Adaptado Araujo, et al.

Estos cambios en el endotelio vascular provocan un incremento en la secreción de citocinas inflamatorias, que aumentan las moléculas de adhesión y otras sustancias biológicamente activas, y finalmente conducen a un estado proinflamatorio y protrombótico. Estos mecanismos representan un paso importante en el desarrollo de los cambios ateroscleróticos iniciales y las complicaciones posteriores en niños diabéticos. La disfunción endotelial y los índices de daño a los órganos subclínicos, como el incremento del GIM carotídea, aumentan con la presencia de hiperglucemia, hipertensión arterial, altas concentraciones de C-LDL y TG, resistencia a la insulina, exceso de peso, estado proinflamatorio y alteraciones en las adipocitocinas.

Los pacientes jóvenes con DM tipo 1 y buen control glucémico generalmente tienen concentraciones normales de lípidos y lipoproteínas; sin embargo, cuando la hemoglobina glucosilada se encuentra fuera de meta, se observa una alta prevalencia de DLP (72.5%), caracterizada principalmente por un aumento en los niveles de CT, C-LDL y TG, y niveles bajos de C-HDL. El buen control metabólico es esencial en el tratamiento de los niños y adolescentes con DM tipo 1, aunque algunos adolescentes pueden requerir medicamentos hipolipemiantes para alcanzar los objetivos terapéuticos.

## DIAGNÓSTICO DE DISLIPEMIA

Aunque la evaluación de los lípidos y lipoproteínas en los niños y adolescentes debe ser llevada a cabo en todos los niveles la atención del paciente, no se recomienda el tamizaje universal en la población pediátrica. El tamizaje se realiza a los dos años en los niños con AF de EAC prematura en familiar de primer grado (antes de los 55 años en hombres y antes de los 65 años en mujeres) y en aquellos con familiares con HF. Si el resultado es normal, se debe repetir después de tres años el perfil de lípidos.

También se debe realizar a cualquier edad en niños y adolescentes con presencia de:

- Obesidad o sobrepeso.
- DM tipo 1 o tipo 2; enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico, enfermedad renal terminal, postrasplante renal; trasplante cardíaco ortotópico; enfermedad de Kawasaki con compromiso coronario; enfermedad inflamatoria crónica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, o infección por VIH.

En todos los pacientes con perfil lipídico alterado se deben investigar antecedentes cardiovasculares y el perfil lipídico de los familiares de primer grado (padres y hermanos). Esto ayuda a orientar el diagnóstico de la DLP y medir la condición de riesgo cardiovascular del paciente.

## TAMIZAJE EN CASCADA

La detección en cascada consiste en examinar a todos los familiares de un paciente diagnosticado con una condición médica identificado como caso índice. Esto es ideal sobre todo para los trastornos autosómicos dominantes como HFHe, en los que los familiares tienen una alta probabilidad de padecer el trastorno. En las figuras 1 y 2 se muestran los algoritmos para el diagnóstico y seguimiento de las DLP.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

Si el paciente tiene obesidad o sobrepeso y DLP aterogénica, el tratamiento estará dirigido a normalizar el peso a través de cambios en el estilo de vida, con ayuda psicológica y nutricional.

Si C-LDL > 250 mg/dl o TG > 500 mg/dl, el paciente debe ser derivado al endocrinólogo pediatra, ya que probablemente se trata de una DLP primaria que requiere tratamiento farmacológico.

Si C-LDL > 160 y < 250 mg/dl o TG > 150 y < 500, y esto se repite en alguno de sus padres, es también muy probable que se trate de una DLP primaria o familiar. Deberá comenzar con dieta hipolipemiante y se valorará la respuesta después de 3-6 meses. Si luego de ese periodo el C-LDL es mayor de 190 mg/dl, debe ser derivado al endocrinólogo pediatra.

Si presenta valores de C-LDL > 160 mg/dl, pero tiene además otras condiciones de riesgo cardiovascular o AF de EAC prematura, debe ser derivado al endocrinólogo pediatra.

Los padres con perfil lipídico alterado deberán ser derivados al médico internista o al endocrinólogo para completar la evaluación y ser tratados.

## RECOMENDACIONES

El cálculo del colesterol no relacionado con HDL (no HDL) se recomienda en individuos con TG  $\geq$  200 mg/dl, ya que cuando existe hipertrigliceridemia,

el número de partículas ricas en TG (QM, C-VLDL y C-LDL) aumenta, por lo que la cantidad del colesterol compuesto en estas partículas también aumenta. Actualmente, el colesterol no HDL se recomienda como objetivo de tratamiento en sujetos con DM y SM, ya que son más propensos a tener hipertrigliceridemia y niveles bajos de C-HDL.

## **TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

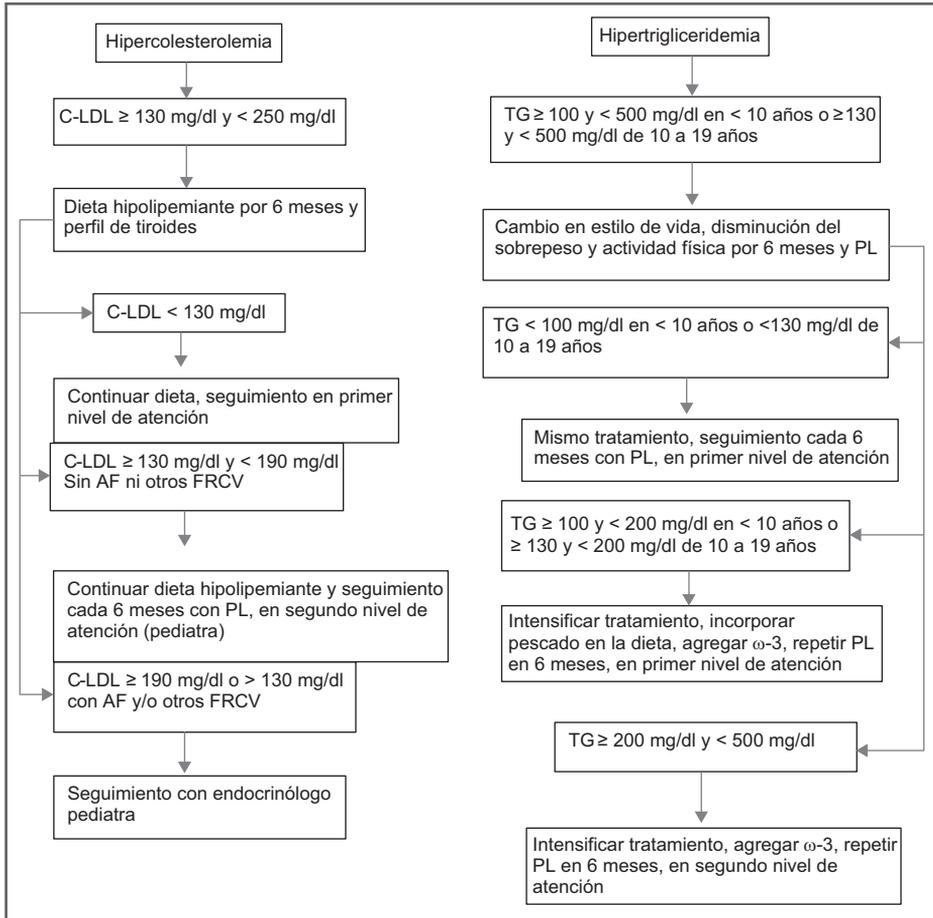
El objetivo se basa en disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares prematuros cuando se trata de hipercolesterolemias y reducir el riesgo de pancreatitis cuando se trata de hipertrigliceridemia grave.

### **Tratamiento nutricional**

Es un componente obligatorio del tratamiento y debe tomar en cuenta el nivel socioeconómico, las costumbres de la familia y los alimentos disponibles en la comunidad, y es necesario el asesoramiento dietético y la participación de la familia. Para niños menores de dos años, no hay recomendaciones estrictas para limitar el uso de grasa y colesterol, ya que el crecimiento y el desarrollo requieren mucha energía. Se recomienda que el principal contenido calórico de la dieta se proporcione en la primera mitad del día: desayuno, 25%; colación, 15%; comida, 30-35%; colación: 10%, y cena, 15% del contenido calórico diario. Para niños con DLP y peso normal, se recomiendan cuatro comidas al día; y para niños con obesidad, 5-6 comidas al día. Es recomendable reducir la ingesta total de grasas al 20-30% del contenido calórico de la dieta, la cual no debe incluir más que un 8-10% de grasa saturada. El consumo de grasas monoinsaturadas debe ser de más del 10%, y el de grasas poliinsaturadas, del 7 al 10% del contenido calórico total de la dieta. El contenido de carbohidratos incluye del 50 al 55% del contenido calórico total. Se recomienda consumir carbohidratos complejos y de digestión lenta en la dieta (de fibras dietéticas solubles). Una comida con 5-15 g/día de fibra es bien tolerada. Se deben evitar los alimentos y las bebidas que contienen azúcares simples. El contenido de proteínas en la dieta de los niños con DLP debe ser del 15%. El tratamiento nutricional debe favorecer la corrección de la DLP y garantizar el crecimiento y desarrollo corporal óptimo del niño.

### **Actividad física y ejercicio**

La actividad física está directamente asociada con un riesgo reducido de desarrollar EAC en niños y adolescentes. El entrenamiento físico regular ayuda a: controlar el peso corporal, reducir la presión arterial y los trastornos del metabolismo de los lípidos, y promover un aumento en el C-HDL.



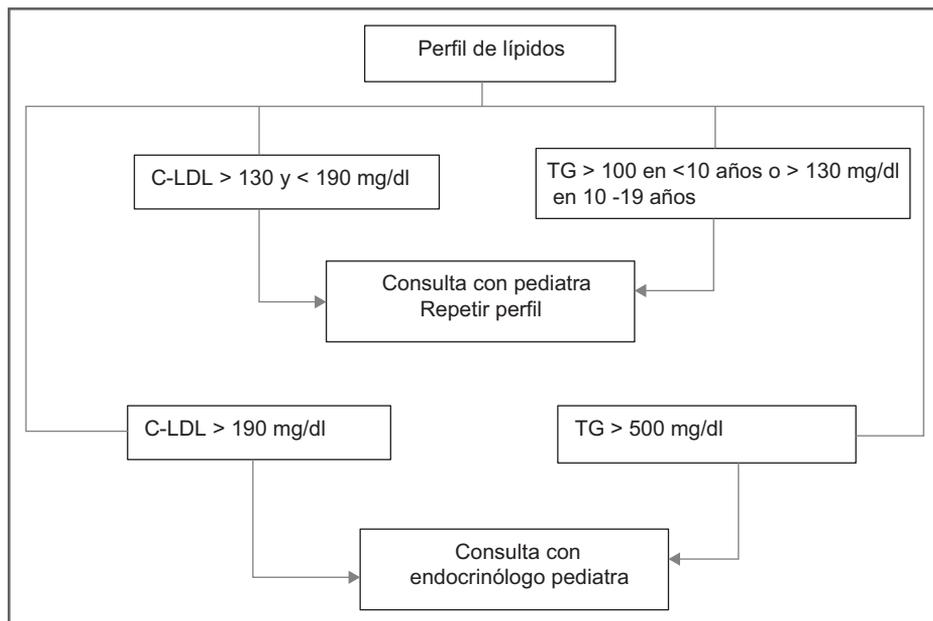
**Figura 1.** Algoritmo 1 para el diagnóstico y tratamiento de las DLP en niños y adolescentes (*adaptado de Araujo, et al.*). PL: perfil de lípidos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado recomendaciones de actividad física para niños y adolescentes:

- La cantidad total mínima de actividad para personas de 5 a 17 años debe ser de al menos 60 min/día.
- La actividad motora superior a 60 min/día proporciona beneficios adicionales para la salud.
- La parte principal de la actividad física debe ser de tipo aeróbico. El plan de actividad física se establece de acuerdo con el nivel detectado de lípidos y lipoproteínas.

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento con estatinas se puede iniciar a partir de los ocho años con pravastatina, a partir de los 10 años con el resto de las estatinas y a partir de los 12 años con los inhibidores de la PCSK9.



**Figura 2.** Algoritmo 2 para el diagnóstico y tratamiento de las DLP en niños y adolescentes (adaptado de Araujo, et al.).

Existen dos excepciones a estas recomendaciones: la HF homocigota con valores de CT > 500 mg/dl, en la que el tratamiento es intensivo con fármacos desde el momento del diagnóstico, aunque éste sea en los primeros años de vida, y el síndrome de hiperquilomicronemia, en el cual la restricción de grasa debe comenzar desde el momento del diagnóstico si el paciente tiene riesgo de complicaciones por hiperviscosidad sanguínea (TG > 800-1,000 mg/dl).

Durante el tratamiento se debe promover en el paciente un crecimiento y desarrollo adecuados, que no presente deficiencias relacionadas con la dieta y valorar el impacto emocional que tienen el diagnóstico y el tratamiento.

## CONCLUSIONES

La progresión de la aterosclerosis en la juventud está influenciada por factores genéticos como el AF de cardiopatía isquémica prematura, la HF, los FRCV que incluyen el tabaquismo, obesidad, hipertensión, DLP y SM, y por la presencia de enfermedades específicas, como DM, enfermedad de Kawasaki y cáncer, entre otras. La prevención primaria de la enfermedad aterosclerótica debería comenzar en la infancia, por lo que la identificación temprana de niños con factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis crea una oportunidad para desarrollar programas de intervención adecuados con cambios en el estilo de vida saludables y disminuir el proceso aterosclerótico, con la finalidad de evitar o retrasar la enfermedad cardiovascular.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Araujo MB, Casavalle P, Toniatti M. Consensus on management of dyslipidemia in pediatrics. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(2):177-86.
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;316(6):625-33.
- Burlutskaya AV, Tril VE, Polischuk LV, Pokrovskii VM. Dyslipidemia in pediatrician's practice. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(3):817-34.
- Matías-Pérez D, Pérez-Campos E, García-Montalvo I. Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar [A genetic view of familial hypercholesterolemia]. *Nutr Hosp.* 2015 Dec 1;32(6):2421-6.
- Mosca S, Araújo G, Costa V, Correia J, Bandeira A, Martins E, et al. Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *J Nutr Metab.* 2022;4782344.
- Noreña-Peña A, García de las Bayonas López P, Sospedra López I, Martínez-Sanza JM, Martínez-Martínez G. Dislipidemias en niños y adolescentes: factores determinantes y recomendaciones para su diagnóstico y manejo. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2018;22(1):72-90.
- Romero-Velarde E, Campollo-Rivas O, Celis de la Rosa A, Vásquez-Garibay EM, Castro-Hernández JF, Cruz-Osorio RM. Factores de riesgo de dislipidemia en niños y adolescentes con obesidad. *Salud Publica Mex.* 2007;49(2):103-8.
- Sapunar J, Aguilar-Farías N, Navarro J, Araneda G, Chandía-Poblete D, Manríquez V, et al. High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents. *Rev Med Chile.* 2018;146:1112-22.
- Schefelker JM, Peterson AL. Screening and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Med.* 2022;11(21):6479.

# Cetoacidosis diabética

Ana Laura López Beltrán y Paola Esperanza Arroyo Becerril

## INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es la emergencia hiperglucémica más común y causa el mayor riesgo de muerte prevenible en pacientes con diabetes *mellitus* (DM). La CAD ocurre con mayor frecuencia en pacientes con DM tipo 1 (en el 30% de los casos en pacientes con DM tipo 2) y se caracteriza por hiperglucemia severa, acidosis metabólica y cetosis.

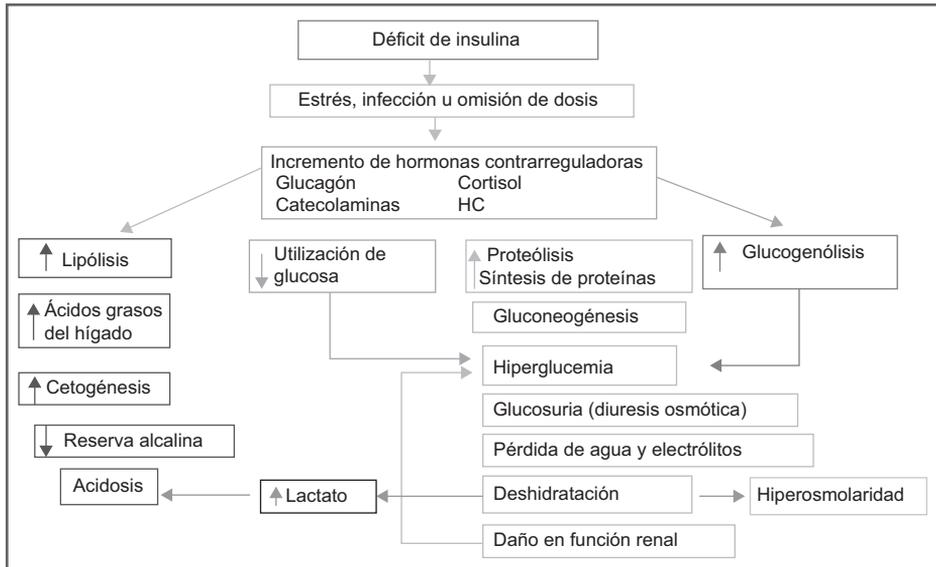
El manejo adecuado de la CAD requiere hospitalización con reemplazo agresivo y monitoreo de fluidos, electrolitos y terapia con insulina.

Los factores de riesgo para desarrollar CAD al diagnóstico incluyen: estrato étnico o racial minoritario, menor edad, género masculino, ingresos bajos, nivel educativo bajo de los padres y falta de seguridad privada o social. Los factores desencadenantes posterior al diagnóstico incluyen falta de adherencia a la terapia con insulina o infecciones.

La CAD recurrente se define como la presencia de tres o más episodios dentro de un periodo de 3-4 años. La omisión de insulina es la causa del 67-84% de los casos de CAD recurrente. Las enfermedades intercurrentes se observan únicamente en el 15-30% de los casos de niños y adultos.

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la CAD es multifactorial y se caracteriza por hiperglucemia, deshidratación, cetosis y desequilibrio electrolítico. Como se muestra en la figura 1, la deficiencia de insulina desencadena una cascada de respuestas fisiológicas que involucran a la lipasa sensible a hormonas, que se activa, como la lipoproteína-lipasa, que da como resultado incremento de triglicéridos y ácidos grasos libres (FFA). A cambio, los FFA desencadenan la formación excesiva de cuerpos cetónicos en el hígado, lo que lleva a la acidosis metabólica.



**Figura 1.** Fisiopatología de la cetoacidosis Asociación Americana de Diabetes. (adaptado de *Diabetes Care*. 2006;29:1150-9). HC: hormona de crecimiento.

La activación de hormonas contrarreguladoras impulsa la hiperglucemia a través de varios mecanismos, que incluyen el aumento de glucogenólisis y la gluconeogénesis, que induce diuresis osmótica, lo que conduce a la disminución progresiva del volumen y la pérdida de electrolitos. El déficit corporal total de agua es > 5% del peso corporal total (Fig. 1).

Es necesario recordar que durante la hiperglucemia se extrae líquido intracelular, por lo que el plasma se diluye y disminuyen falsamente los niveles de sodio. Por lo tanto, por cada 100 mg/dl que esté aumentada la glucemia se debe sumar 1.6 mEq/l de sodio.

En cuanto al potasio, éste también se encuentra disminuido, en un rango de 3-15 mEq/kg del peso corporal. Sin embargo, en el momento de la presentación de la cetoacidosis los niveles están dentro del rango normal debido al intercambio intracelular con los hidrogeniones, la disminución de la insulina y la proteólisis. En consecuencia, este electrolito debe ser cuidadosamente monitoreado durante el tratamiento.

## DIAGNÓSTICO

Los tres criterios bioquímicos requeridos para el diagnóstico son:

- Hiperglucemia (glucosa sanguínea > 200 mg/dl o 11 mmol/l).
- pH venoso < 7.3 o bicarbonato sérico < 18 mmol/l.
- Cetonemia o cetonuria.

Idealmente se puede medir la concentración de  $\beta$ -hidroxibutirato sanguíneo (BOHB). Un BOHB  $\geq$  3 mmol/l es un indicador sensible de CAD, pero no específico como un valor  $\geq$  5.3 mmol/l.

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la CAD diabética**

Deshidratación
Taquipnea
Respiración de Kussmaul (profundas y rápidas)
Náusea, vómito y dolor abdominal, que puede simular un abdomen agudo

La severidad de la cetoacidosis se categoriza por el grado de acidosis:

- Leve: pH < 7.3 o bicarbonato sérico < 18 mmol/l.
- Moderada: pH < 7.2 o bicarbonato sérico < 10 mmol/l.
- Severa: pH < 7.1 o bicarbonato sérico < 5 mmol/l.

## CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la CAD se muestra en la tabla 1.

## TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento son:

- Corregir la deshidratación.
- Corregir la acidosis.
- Restaurar la glucosa sanguínea.
- Monitorizar la complicaciones de la CAD y su tratamiento
- Identificar oportunamente y tratar eventos adversos.

El tratamiento inicial de la cetoacidosis deberá seguir el protocolo de soporte vital avanzado en pediatría, con atención especial en los siguientes puntos:

- Realizar historia clínica y exploración física detalladas, con especial atención al estado de alerta y posible proceso infeccioso.
- Actualizar somatometría del paciente al momento de su valoración.
- Contar con una vía periférica y monitorizar signos vitales cada hora.
- Toma de laboratorios al ingreso: glucosa, gasometría, electrolitos séricos (sodio, potasio, bicarbonato, calcio y fósforo), nitrógeno ureico, creatinina, BOHB sérico, ácido acetoacético en orina (examen general de orina).

Es importante calcular meticulosamente el grado de deshidratación, teniendo en cuenta, datos clínicos orientativos, como: llenado capilar prolongado, pérdida de la turgencia cutánea y/o el patrón respiratorio anormal, se deberá calcular al menos una deshidratación del 5 %. Si los pulsos periféricos están ausentes, hay hipotensión y oliguria, la pérdida de fluidos será  $\geq 10\%$ .

Se recomienda que los pacientes sean tratados en unidad de terapia intensiva; cuando no se cuenta con esta área, el paciente deberá estabilizarse para lograr trasladarse a unidades con personal experto para evitar complicaciones que incrementan la mortalidad o secuelas (edema cerebral y desequilibrio hidroelectrolítico).

- **Anion gap o brecha aniónica**
  - $(Na + K) - (Cl + HCO_3)$ . Normal es de  $12 \pm 2$  mmol/l
  - (La acumulación de cetoácidos → acidosis con brecha aniónica elevada > 15-20 mmol/l = CAD) / > 35 mmol/l = acidosis láctica
  - **Sodio corregido**
  - Sodio medio + 2  $([glucosa \text{ mmol/l} - 5.6]/5.6)$  o 1.6 mg/dl de sodio por cada 100 mg/dl de glucosa por > 100 mg/dl
  - **Osmolaridad efectiva:**  $2 (Na + K) + (glucosa \text{ mg/dl}/18)$
  - CAD 300-350 mmol/kg
- Déficit de agua libre:  $(0.6 \times \text{peso} \times 1-140/Na \text{ sérico})$

**Figura 2.** Fórmulas utilizadas al diagnóstico de cetoacidosis.

A continuación, se describen fórmulas indispensables para realizar el tratamiento. Se debe de tener en cuenta los desequilibrios hidroelectrolíticos que se presentan durante la corrección de la deshidratación. Estas fórmulas se deben de realizar antes del cálculo de las soluciones (Fig. 2).

## FÓRMULAS DE UTILIDAD

Algunas fórmulas útiles se muestran en la figura 2.

## FLUIDOTERAPIA

Los objetivos son:

- Restaurar el volumen circulante.
- Reemplazar el déficit de sodio y agua.
- Mejorar la filtración glomerular y el aclaramiento de glucosa y cetonas en la sangre.

Se estima que un paciente con cetoacidosis tiene un déficit de líquidos del 5-10% del peso corporal y requiere reemplazar este déficit en 24-48 h, con utilización de soluciones con concentración de cloruro de sodio al 0.9%.

- Para los niños con depleción de volumen, la expansión del volumen debe iniciarse inmediatamente con solución salina al 0.9%, 20 ml/kg a pasar durante 20-30 min para restaurar la circulación. Al estabilizarse, solicitar traslado a centro especializado de tercer nivel de atención.
- Utilizar cristaloides no coloides.

Posteriormente, el tratamiento con líquidos (reemplazo del déficit) puede realizarse con solución salina al 0.9% o con solución salina balanceada (lactato de Ringer, solución Hartmann's o Plasmalyte).

- El total de líquidos deberá calcularse con el déficit de volumen más el requerimiento hídrico por edad y sexo.
- El peso en el momento del ingreso del paciente es imprescindible para el cálculo del requerimiento.
- En el caso de niños con obesidad, el cálculo de requerimiento no se realiza con peso ideal, sino con el peso en el momento del ingreso. En la primera restauración de volumen no debe exceder de 1,000 ml por carga o 500 ml/h. Después de que la depleción del volumen intravascular se ha corregido, la velocidad de infusión debe reducirse a 250 ml/h de mantenimiento.
- El uso de grandes cantidades de líquidos ricos en cloruros frecuentemente se asocia con acidosis metabólica hiperclorémica.
- La hipercloremia puede reducirse utilizando sales de potasio, mejor que cloruro de potasio, o utilizando solución lactato de Ringer o Plasmalyte.

## REEMPLAZO DE POTASIO

Los niños con CAD tienen un déficit corporal de potasio total de 3-6 mmol/kg. La mayor pérdida de potasio es del espacio intracelular. Éste se depleta por la hipertonidad (incremento de la osmolaridad plasmática debida al arrastre, donde el agua y potasio son sacados de la célula) y la acidosis, al igual que glucogenólisis y proteólisis secundaria a la deficiencia de insulina. La administración de insulina y la corrección de la acidosis permite el ingreso del potasio al interior de las células, disminuyendo los niveles de potasio sérico durante el tratamiento de la CAD, predisponiendo a arritmias cardíacas. La hipocalcemia severa ( $< 2.5$  mmol/l) es un marcador independiente de mortalidad.

Si se detecta hipocalcemia, se debe iniciar el reemplazo de potasio al mismo tiempo de la expansión inicial de volumen y antes de iniciar la insulino terapia.

Para los niños con niveles iniciales de potasio  $< 3.5$  mmol/l o 3.5 mEq/l, se debe diferir el inicio de la insulina y proporcionar *bolus* de potasio sin exceder 0.5 mmol/kg/h, con la monitorización cardíaca correspondiente. En caso de que el niño presente hipercalemia, diferir el reemplazo de potasio hasta que se documente la presencia de uresis e iniciar la infusión de potasio hasta que el potasio sérico se encuentre  $< 5.5$  mmol/L.

- La concentración inicial de potasio debe ser de 40 mmol/l o mEq/l. El rango máximo recomendado de reemplazo intravenoso de potasio es de 0.5 mmol/kg/h. Si la hipocalcemia persiste a pesar del rango máximo de reemplazo de potasio, la instilación de insulina puede disminuirse (Tabla 2).
- El fosfato de potasio puede usarse en conjunto con cloruro o acetato de potasio; por ejemplo, 20 mmol/l de cloruro de potasio y 20 mmol/l de fosfato de potasio, o 20 mmol/l de fosfato de potasio con 20 mmol/l de acetato de potasio.

**Tabla 2. Tratamiento de reemplazo de potasio.**

Potasio sérico en las primeras 24 h (mmol/l)	Infusión de potasio en solución (mmol/l)
> 5 mEq/L	Ninguna
4-5 mEq/L	Agregar 20 mEq/l a soluciones intravenosa
3-4 mEq/L	Agregar 40 mEq/l a soluciones intravenosa
< 3 mEq/L	Suspender insulina Agregar 10-20 mEq/l, bajo monitoreo continuo hasta lograr potasio > 3 mEq/L

## REEMPLAZO DE FOSFATO

La depleción de fosfato en la CAD se debe a la diuresis osmótica y al cambio del fosfato del compartimiento intracelular al extracelular como resultado de la acidosis metabólica. Los niveles plasmáticos de fosfato disminuyen durante el tratamiento de la CAD debido a la dilución por el reemplazo hídrico y la entrada de fosfato a las células mediada por insulina. Durante el tratamiento el 50-60% de los pacientes desarrolla hipofosfatemia. La hipofosfatemia severa (< 1 mg/dl o 0.32 mmol/l) es poco común, pero puede tener severas consecuencias. La disminución de los niveles intracelulares de ATP interfiere en las funciones celulares que dependen de los componentes de fosfato ricos en energía, y una disminución del 2,3-difosfoglicerato incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y reduce la liberación de oxígeno a los tejidos. Las manifestaciones de hipofosfatemia severa incluyen encefalopatía metabólica, crisis convulsivas, contractilidad miocárdica disminuida, arritmia ventricular, falla respiratoria, anemia hemolítica, disfunción muscular con miopatía proximal, disfagia, íleo metabólico y rabdomiólisis.

## TRATAMIENTO CON INSULINA

El tratamiento con insulina es esencial para restaurar el metabolismo normal de las células, suprimir la lipólisis y la cetogénesis, y normalizar las concentraciones de glucosa.

- La infusión de insulina debe iniciarse 1-2 h después de instalarse el tratamiento intravenoso de líquidos.
- Corrección de la deficiencia de insulina
  - Dosis de 0.05-0.1 U/kg/h de insulina regular o rápida (soluble). Dosis < 0.05 U/kg/h puede ser considerada para niños con pH > 7.15.
  - Vía de administración intravenosa.
- La dosis de insulina debe mantenerse de 0.05-0.1 UI/kg/h hasta la resolución de la CAD (pH > 7.30, bicarbonato > 18 mmol/l, BOHB < 1 mmol/l o cierre de la brecha aniónica), tomando invariablemente mayor tiempo para la normalización de la glucosa sanguínea.

- Para CAD menos severas ( $\text{pH} > 7.15$ ),  $0.05 \text{ U/kg/h}$  ( $0.03 \text{ U/kg/h}$  para menores de cinco años con CAD moderada) es usualmente suficiente para resolver la acidosis.
- Después de iniciada la terapia con insulina, la concentración de glucosa plasmática debe disminuir a un rango de  $2\text{-}5 \text{ mmol/l}$  por hora ( $36\text{-}90 \text{ mg/dl}$ ).
- Para prevenir una disminución muy rápida de las concentraciones plasmáticas de glucosa e hipoglucemia, debe agregarse dextrosa al 5% en los líquidos intravenosos cuando la glucosa plasmática descienda aproximadamente hasta  $14\text{-}17 \text{ mmol/l}$  ( $250\text{-}300 \text{ mg/dl}$ ), o antes si el rango de descenso es mayor a  $90 \text{ mg/dl}$  por hora. Si es necesario, utilizar dextrosa al 10% o incluso al 12.5% para prevenir la hipoglucemia mientras continúa la infusión de insulina para corregir la acidosis metabólica.
- Si los parámetros bioquímicos de la CAD no mejoran, revalorar al paciente, revisar la infusión de insulina y considerar otras posibles causas de falta de respuesta a la insulina; por ejemplo, errores en la preparación o vía de administración.

## BICARBONATO

Valorar en caso de pH menor de 6.9 después de una adecuada reanimación hídrica adecuada, hipercalemia con riesgo para la vida. Persistencia de un bicarbonato menor de  $5 \text{ mmol/L}$  por más de 10 horas.

Se sugiere la administración de  $0.5$  a  $1 \text{ mEq/L}$  en un periodo de 1 hora con gasometría de control posterior a su administración.

197

## COMPLICACIONES

La principal complicación es el edema cerebral, que aparece entre las 4 y 12 h posterior al inicio del tratamiento, con síntomas como cefalea, recurrencia de los vómitos, irritabilidad o alteración del estado neurológico, bradicardia y aumento de la presión arterial. Son factores de riesgo el incremento del sodio durante el tratamiento de la CAD, la gravedad de la acidosis, el tratamiento con bicarbonato, el grado de hipocapnia inicial y un aumento del nitrógeno ureico sérico (BUN).

## CRITERIOS DE REFERENCIA

Todo paciente con sospecha diagnóstica y adecuado estado neurológico (cetoacidosis leve), debe ser enviado a una unidad de segundo o tercer nivel de atención para tratamiento inmediato y atención por especialista. En caso de alteración neurológica o cetoacidosis moderada-grave, iniciar tratamiento inmediato en servicio de urgencias y/o terapia intensiva y, una vez resuelto el cuadro agudo, enviar al especialista para continuar con tratamiento insulínico y educativo.

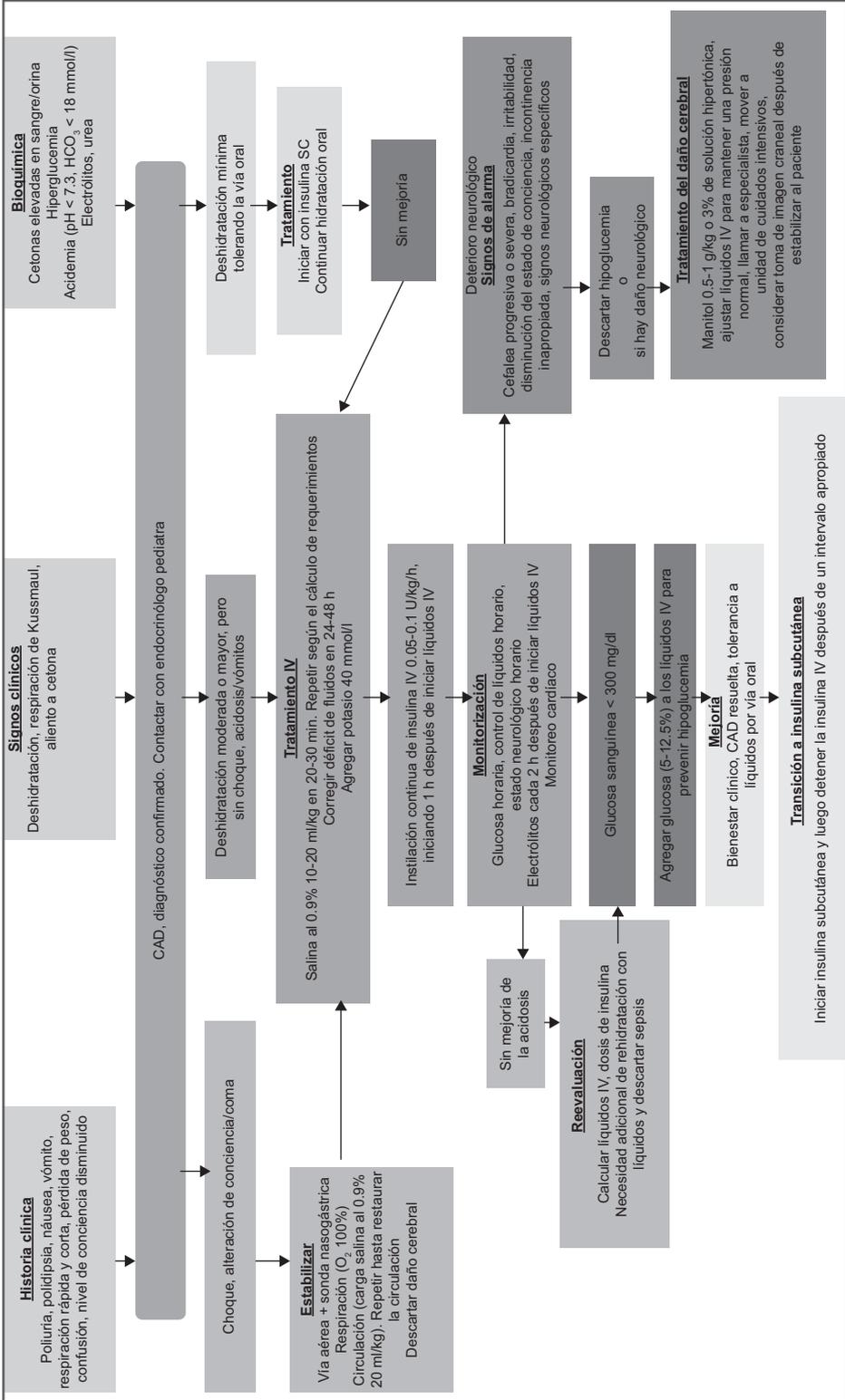


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la cetoacidosis (adaptado de Pinhas-Hamiel y Sperling).

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO

En la figura 3 se muestra el algoritmo de tratamiento de la CAD.

## BIBLIOGRAFÍA

- Castellanos L, Tuffana M, Koren D, Levitsky L. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatric Drugs*. 2020;22(4):357-367.
- Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42:1147-54.
- Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer-Davis E, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):172-9.
- Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2275-87.
- Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2022: Diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:835-56.
- Pinhas-Hamiel y Sperling. Practical algorithms in pediatric endocrinology En: Hochberg Z, ed. Suiza: Karger;2017:112-13.
- Usman A. Initial potassium replacement in diabetic ketoacidosis: the unnoticed area of gap. *From Endocrinol (Laussane)*. 2018;9:109.
- Voss TS, Vendelbo MH, Kampmann U, Pedersen SB, Nielsen TS, Johannsen M, et al. Substrate metabolism, hormone and cytokine levels and adipose tissue signalling in individuals with type 1 diabetes after insulin withdrawal and subsequent insulin therapy to model the initiating steps of ketoacidosis. *Diabetologia*. 2019;69(3):494-503.
- Yosten GLC. Alpha cell dysfunction in diabetes. *Diabetol Int*. 2017;8(3):248-56.

# Insuficiencia suprarrenal aguda

Ada Alicia Rojas Zacarías, Abril Adriana Arellano Llamas e Irene Díaz Rodríguez

## INTRODUCCIÓN

La función de la corteza de la glándula suprarrenal es indispensable para mantener la presión arterial, así como las concentraciones de sodio, potasio y glucosa. Su disfunción aguda provoca crisis adrenal, la cual pone en peligro la vida.

La corteza suprarrenal produce a partir del colesterol tres hormonas relevantes: la aldosterona, el cortisol y los andrógenos adrenales. La vía de síntesis de todas ellas comparte varias enzimas, que, a través de metabolizar al colesterol, desarrollan finalmente una de las tres hormonas principales. Las enzimas responsables de este metabolismo son proteínas que se sintetizan a partir de la información genética heredada por los padres. Estas enzimas son objeto de alteraciones por mutaciones o de autoanticuerpos que pueden provocar que la función de la glándula disminuya.

La aldosterona es la principal hormona mineralocorticoide, mantiene la presión arterial a través de regular el tono vasomotor y la concentración de sodio. Su función se ejerce en los vasos sanguíneos y en el túbulo renal, reabsorbiendo sodio y excretando potasio. La disfunción de esta hormona provoca hipotensión, hiperpotasemia e hiponatremia. Su estímulo principal es la disminución de la presión arterial, que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El cortisol es una hormona glucocorticoide y su secreción depende del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los estímulos que aumentan su producción incluyen: fiebre, hipoglucemia, dolor y estrés. Todos estos estímulos se integran en el hipotálamo para aumentar finalmente la concentración de cortisol.

Su función es vasomotora y mantiene disponibilidad de glucosa para el metabolismo general (lipólisis, proteólisis, glucogenólisis). El aumento de la concentración de cortisol es el asa de retroalimentación negativa del eje.

La insuficiencia adrenal aguda (IAA) es un trastorno infrecuente en la edad pediátrica (prevalencia estimada de 1.4/10,000) pero potencialmente letal. Se debe a la alteración en la síntesis y/o secreción de una o varias hormonas adrenocorticales en la edad pediátrica, y se expresa clínicamente por colapso vascular, hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia e hipoglucemia. La etiología más frecuente entre los niños es la hiperplasia suprarrenal congénita (75% de los casos); otras etiologías son autoinmunes e infecciosas.

La insuficiencia adrenal ocurre por enfermedad propia de la glándula suprarrenal, llamada insuficiencia adrenal primaria (IAP), por enfermedad originada en el hipotálamo y/o la hipófisis (hipopituitarismo), en cuyo caso se denomina insuficiencia adrenal secundaria, o ser resultado de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal por terapia con glucocorticoides exógenos, denominada insuficiencia adrenal terciaria.

Cuando la enfermedad es primaria (IAP), hay insuficiencia de mineralocorticoides y glucocorticoides y es más frecuente la crisis adrenal aguda. Cuando la insuficiencia adrenal es secundaria o terciaria, se manifiesta sólo la falta de glucocorticoides y las crisis adrenales son raras.

Otras causas de IAP incluyen la adrenoleucodistrofia, el síndrome poliglandular autoinmune, la hipoplasia congénita de la glándula adrenal y la deficiencia familiar de glucocorticoides.

## CUADRO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

Las manifestaciones clínicas son variables y dependen de la severidad y el tipo de deficiencia hormonal (Tabla 1).

**Tabla 1. Tipos de insuficiencia adrenal y cuadro clínico**

Tipo de insuficiencia adrenal	Origen de la insuficiencia	Hormonas comprometidas	Cuadro clínico glucocorticoide	Cuadro clínico mineralocorticoide
Primaria	Glándula suprarrenal	Glucocorticoides y mineralocorticoides	Hipoglucemia, hiperpigmentación	Colapso vascular, hiponatremia, hiperpotasemia
Central o secundaria	Hipotálamo y/o hipófisis	Glucocorticoides	Hipoglucemia sin hiperpigmentación	Raramente alteración
Terciaria	Supresión del eje hipotálamo-hipofisario por uso de esteroides (tópicos o sistémicos)	Glucocorticoides	Hipoglucemia sin hiperpigmentación	Raramente alteración, puede haber hiponatremia leve

La crisis adrenal se caracteriza por hipoaldosteronismo: colapso circulatorio con deshidratación grave, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica, que no responde al manejo de líquidos intravenosos, e hipocortisolismo clínicamente evidente por hipoglucemia. Este cuadro clínico debe sospecharse rápidamente en los servicios de urgencias.

Cuando la insuficiencia adrenal es primaria, afección en la glándula suprarrenal, el eje hipotálamo-hipófisis incrementa la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH), y debido a que esta hormona se sintetiza equimolarmente con la hormona estimuladora de melanocitos, en los pacientes se observa hiperpigmentación progresiva en la piel, encías, cicatrices y pliegues corporales.

En los neonatos la hiperplasia suprarrenal congénita es la etiología más común de insuficiencia adrenal severa y crisis adrenal, y puede ir acompañada clínicamente de virilización, que se expresa como ambigüedad genital (clitormegalia, fusión de pliegues genitales) o genitales masculinos muy virilizados (pene grande, hiperpigmentación escrotal), además de la hiperpigmentación. Para más detalles, véase el capítulo «Hiperplasia suprarrenal congénita».

En niños mayores, al interrogatorio pueden referirse antecedentes de síntomas inespecíficos como astenia, adinamia, vómitos y pérdida de peso, ortostatismo (mareo al cambio de posición, desmayos), cambios de coloración de la piel, estados de gravedad que han llevado a la sala de urgencias y antecedente de hipoglucemia, todos ellos presentados antes del colapso circulatorio, el cual puede desencadenarse cuando el paciente tiene una infección importante, traumatismo grave o se somete a una cirugía mayor.

Se debe considerar el diagnóstico de IA en todos los pacientes que presenten hipotensión inexplicable, fiebre, dolor abdominal, náuseas intensas, confusión, hiponatremia, hipoglucemia o hiperpotasemia, tengan o no un diagnóstico preexistente de enfermedad suprarrenal o pituitaria.

En la IA central (secundaria o terciaria) los síntomas son más atenuados, pudiendo asociar otras alteraciones hipotálamo-hipofisarias, no haber hiperpigmentación, la hipoglucemia es el síntoma más frecuente y raramente cursan con colapso circulatorio.

La IA secundaria y la terciaria suelen pasar desapercibidas hasta que un desencadenante precipita una crisis de hipoglucemia. Debe sospecharse en quienes han recibido corticoterapia crónica o han sido operados de un tumor cerebral y/o han recibido radioterapia. Para ello existen una serie de pruebas dinámicas que tratan de evaluar la capacidad secretora de la ACTH, las cuales deberán ser realizadas por un médico endocrinólogo pediatra.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

La crisis adrenal puede ocurrir como la primera presentación de la IA. Las crisis adrenales también pueden ocurrir en pacientes con IA establecida y contribuir al exceso de mortalidad en este grupo de pacientes.

El diagnóstico de la crisis adrenal debe sospecharse siempre en pacientes con colapso circulatorio sin causa aparente (diarrea, sangrado, sepsis), con o sin variantes de la diferenciación sexual. El diagnóstico se fortalece cuando la natreemia es baja y se acompaña de potasio elevado, hipotensión e hipoglucemia.

En los menores de tres meses, debe sospecharse la hiperplasia suprarrenal congénita como origen de la falla adrenal. En los pacientes de preescolares a adolescentes, la pigmentación progresiva, el antecedente de lesión suprarrenal (traumatismo) o el antecedente de pérdida progresiva de funciones neurológicas (adrenoleucodistrofia), aunado al colapso circulatorio y alteraciones hidroelectrolíticas, orientan el diagnóstico de crisis adrenal.

El diagnóstico del origen de la insuficiencia adrenal es un objetivo posterior a la estabilización de la crisis adrenal, y aunque no es objeto de este capítulo, se sugiere que ante la sospecha de insuficiencia adrenal se mida previo al inicio de esteroides la concentración de cortisol sérico y ACTH, y en menores de tres meses, 17-hidroxiprogesterona. Si el lugar donde se atiende inicialmente al paciente no cuenta con estos recursos, se sugiere, antes de iniciar el tratamiento, tomar una muestra de sangre total del paciente para poder enviar el suero congelado al centro donde se va a realizar el diagnóstico definitivo posteriormente.

En pacientes que conocen que viven con insuficiencia adrenal o en aquellos que han recibido dosis altas de esteroides por periodos de tiempo prolongado, un colapso vascular sin causa evidente debe atribuirse a una crisis adrenal.

## TRATAMIENTO

La crisis adrenal aguda es una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato para salvar la vida.

La hidrocortisona es un esteroide que tiene actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide, por lo que es el manejo de elección.

Cualquier profesional de la salud que sospeche crisis suprarrenal debe tratar inmediatamente al paciente con hidrocortisona parenteral (intravenosa o intramuscular), a dosis de  $100 \text{ mg/m}^2$  en *bolus*, y continuar por vía intravenosa cada 6 h o bien en infusión continua. Con esta dosis de hidrocortisona inicialmente no es necesario el uso de mineralocorticoide (Tabla 1).

La rehidratación es fundamental en el tratamiento de la IAA, por lo que se debe canalizar al paciente; de no ser posible, se debe colocar una vía intraósea. Los líquidos de reanimación son soluciones isotónicas. Debe evitarse usar de inmediato potasio, dado que el paciente puede presentar hiperpotasemia y el estado de deshidratación puede condicionar falla renal aguda prerrenal.

Cuando el paciente se encuentre hemodinámicamente estable y se hayan corregido las alteraciones hidroelectrolíticas, es el momento de iniciar el manejo de sustitución con esteroides por vía oral y valorar, según el caso, el traslado a un centro de tercer nivel para la búsqueda de la etiología.

**Tabla 2. Dosis sugeridas de glucocorticoide y mineralocorticoide**

	Edad	Hidrocortisona (mg/m <sup>2</sup> /día) Dividida cada 8 h	Fludrocortisona (mg/día)	Cloruro de sodio (NaCl) (g/kg/día, 3-8 veces al día)
Tratamiento inicial	Neonato	25-100	0.1-0.2	0.1-0.2
Terapia de mantenimiento	Neonato	10-20	0.025-0.2	0.1-0.2
Terapia de mantenimiento	Lactante Preescolar Escolar Adolescente	10-15	0.025-0.2	
Terapia de mantenimiento	Adulto	10-15	0.025-0.2	

**Tabla 3. Equivalencia de la potencia glucocorticoide**

Esteroides	Equivalencia de la potencia a la dosis cortisol	Número de dosis al día
Hidrocortisona	1 mg	3
Prednisona	1 mg = 4 mg	2
Prednisolona	1 mg = 5 mg	2
Dexametasona	1 mg = 30 mg	1

### Tratamiento sustitutivo

La dosis fisiológica de glucocorticoide ambulatoria es de 8-15 mg/m<sup>2</sup>/día (Tabla 2). Si no se cuenta con hidrocortisona vía oral, es factible utilizar prednisolona o prednisona, en base a su potencia de hidrocortisona (Tabla 3). No se recomienda el uso de dexametasona en la edad pediátrica por sus importantes efectos secundarios.

Recomendamos que la dosis de glucocorticoides durante la terapia de mantenimiento sea individualizada cuidadosamente por el especialista para evitar un tratamiento insuficiente o excesivo, que lleva a consecuencias importantes en la edad pediátrica.

En la insuficiencia suprarrenal primaria con deficiencia de aldosterona, los pacientes deben recibir mineralocorticoides sintéticos: 9- $\alpha$ -fluorhidrocortisona o fludrocortisona a dosis individualizada de 100-300  $\mu$ g/día, siendo la mayor dosis necesaria a menores edades. La fludrocortisona se administra por vía oral y puede superponerse con el uso de la hidrocortisona intravenosa para descender la misma cuando el paciente se encuentre hemodinámicamente estable.

**Tabla 4. Dosis de estrés de glucocorticoide sugeridas**

Edad de paciente	Dosis parenteral de hidrocortisona
Lactantes y preescolares	25 mg
Escolares y adolescentes	50 mg
Adolescentes y adultos	100 mg

Se puede requerir aporte exógeno de cloruro de sodio en lactantes con hiperplasia suprarrenal perdedora de sal, en aporte de 3-5 mEq/kg/día (1 g de cloruro de sodio = 17 mEq) dividido en tres tomas, que se pueden añadir a la leche.

## PREVENCIÓN DE LAS CRISIS ADRENALES

En pacientes con diagnóstico de insuficiencia adrenal, se debe educar a los padres o cuidadores en el manejo preventivo de la crisis adrenal, por lo que en cualquier situación de estrés importante (enfermedad febril > 38 °C, cirugía, dolor importante, riesgo de deshidratación o traumatismo severo) se deberá incrementar la dosis del glucocorticoide 2-3 veces más de la dosis habitual, en función del grado de estrés, y durante el periodo de enfermedad.

En caso de que el paciente esté hospitalizado con alguna enfermedad concomitante, como trauma moderado-severo o por un evento quirúrgico, se deberá administrar dosis de estrés con hidrocortisona intravenosa. La dosis recomendada es de 50-100 mg/m<sup>2</sup>/día según el grado de estrés o indicar dosis de estrés de acuerdo con la edad (Tabla 4). Al encontrarse en condiciones de estabilidad y con la vía enteral íntegra ya con estrés leve, deberá administrarse la dosis por vía oral al doble o triple de su dosis habitual.

## CRITERIOS DE REFERENCIA A ESPECIALIDAD

Una vez controlada la crisis adrenal se deberá referir a médico endocrinólogo pediatra para investigar la etiología (Fig. 1), ajustar el tratamiento y continuar el seguimiento.

Si en su lugar de atención no es factible controlar hemodinámicamente al paciente, aplicar 100 mg de hidrocortisona intravenoso o intramuscular y una carga de solución fisiológica, y trasladarlo a la brevedad a un centro de tercer nivel de atención.

Se debe referir al especialista a:

- Todos los niños que hayan cursado con una crisis adrenal.
- Recién nacido con ambigüedad genital.
- Menores de tres meses con hiperpigmentación, hipoglucemia, rechazo a la alimentación y falla para crecer.
- Recién nacidos masculinos en quienes no se palpén gónadas.



- Pacientes con hiponatremia, hipoglucemia, hiperpigmentación y falla para crecer sin etiología aparente.
- Pacientes de cualquier edad con pérdida de funciones neurológicas de forma progresiva e hiperpigmentación, y/o hiponatremia.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Corteta C, Barab P, Zenatic D, Guignate L, Chansof PG. Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol.* 2017;78(6):535-543.
- Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med.* 2020;383:1248-61.
- Guía de Práctica Clínica. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento del paciente con Hiperplasia Suprarrenal Congénita por Deficiencia de 21-Hidroxilasa. Instituto Mexicano del Seguro Social; 2014.
- Yoshino K, Otsuki M, Katabami T, Tajima T. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). *Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31(3):116-143.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-88.

# Hipoglucemia en pediatría

Abril Adriana Arellano Llamas, Ada Alicia Rojas Zacarías e  
Irene Díaz Rodríguez

## INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es una urgencia médica porque pone en riesgo la vida y la función neurológica de forma permanente e irreversible. En consecuencia, es trabajo de los médicos de primer contacto sospecharla, atenderla y tratarla lo más rápidamente posible.

209

## RESPUESTA FISIOLÓGICA A LA HIPOGLUCEMIA

El cerebro consume glucosa de forma obligada para su funcionamiento. El aporte exógeno de glucosa por la alimentación y el suministro constante de glucosa por las vías metabólicas que dependen principalmente del hígado (gluconeogénesis y glucogenólisis) aseguran que el cerebro se mantenga en marcha. En situaciones extremas de ayuno, el cerebro puede consumir productos de la  $\beta$ -oxidación como sustratos energéticos.

La tolerancia al ayuno por la edad, el funcionamiento correcto del hígado, las vías metabólicas (gluconeogénesis, glucogenólisis,  $\beta$ -oxidación) y las hormonas que desencadenan las vías alternas de suministro de glucosa (cortisol, hormona de crecimiento, adrenalina, glucagón) y de disminución de su utilización en situación de hipoglucemia (suspensión de la liberación de insulina) determinan la presentación y gravedad de la hipoglucemia.

Evitar las hipoglucemias es prioritario para la supervivencia del organismo. A partir de un nivel de glucosa de 85 mg/dl se suspende la secreción de insulina. De 65 a 70 mg/dl se secreta glucagón y se activa el sistema simpático adrenal, que promueven la liberación de glucógeno desde el hígado, y en 65 mg/dl se libera cortisol y hormona de crecimiento. En caso de ayuno prolongado se inicia la producción hepática de glucosa a partir de aminoácidos (gluconeogénesis) y posteriormente se metaboliza a los ácidos grasos, que producen  $\beta$ -hidroxibutirato y acetoacetato, que el cerebro utiliza como fuentes exógenas de energía.

## DEFINICIÓN

La capacidad para mantener la glucosa en un rango «normal» se alcanza al segundo día de vida extrauterina. Se acepta, en general, que en mayores de dos días de vida una glucosa < 55 mg/dl se defina como hipoglucemia. En niños menores de dos días de vida se proponen los siguientes puntos de corte para hipoglucemia según diferentes asociaciones:

- Academia Americana de Pediatría (2011): de 0 < 4 h de vida < 25 mg/dl en dos ocasiones consecutivas si es asintomático o 40 mg/dl en casos sintomáticos, de las 4 a las 24 h de vida < 35 mg/dl en casos asintomáticos.
- Sociedad de Endocrinología Pediátrica (2015): de 0 a 48 h de vida < 50 mg/dl, mayores de 48 h de vida < 60 mg/dl en casos asintomáticos y en casos sintomáticos no se propone un punto de corte.
- Asociación Británica de Medicina Perinatal: valor único < 18 mg/dl o dos consecutivos < 36 mg/dl en casos asintomáticos o bien < 45 mg/dl en caso de síntomas de hipoglucemia.

En pacientes que viven con diabetes y usan insulina, la hipoglucemia se define por un nivel por debajo de 70 mg/dl, pues se asume que hay un exceso de insulina ya administrado, que pone en peligro al paciente de profundizar la hipoglucemia y requiere consumir carbohidratos como manejo. En este grupo de personas, se clasifica en tres niveles de severidad:

- Nivel 1: de 70 a 55 mg/dl.
- Nivel 2 o hipoglucemia clínicamente significativa: debajo de 54 mg/dl.
- Nivel 3 o hipoglucemia severa: consiste en una hipoglucemia que provoca pérdida de la conciencia y requiere asistencia de otra persona para resolverse.

## CUADRO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

En caso de hipoglucemia, inicialmente se presentan síntomas adrenales como sudoración, temblor y/o sensación de hambre. Posteriormente se expresan síntomas de disfunción cerebral o neuroglucopénicos, que incluyen desorientación, dislalia, cambios de humor, llanto fácil, progresión a pérdida de conciencia, convulsiones, coma y muerte, que puede ocurrir cuando la hipoglucemia se profundiza (< 50 mg/dl) o es de duración prolongada.

Se acepta que para hacer el diagnóstico clínico de hipoglucemia se cumpla con la tríada de Whipple, que incluye los síntomas de hipoglucemia, la documentación de glucosa < 55 mg/dl y que los síntomas mejoren parcial o totalmente con el aporte de glucosa exógena. Sólo en menores de 48 h de vida puede aceptarse una glucosa < 55 mg/dl y hasta 40 mg/dl como límite inferior normal. Después de esta edad, la glucosa es constante en su fisiología (Tabla 1).

En los neonatos los síntomas pueden ser muy sutiles (irritabilidad, ansiedad, sudoración y/o datos de hambre) o imperceptibles, y el diagnóstico oportuno es un desafío para evitar el daño neurológico.

**Tabla 1. Causas comunes de hipoglucemia por grupos de edad.**

Edad o condición	Nivel de glucosa que define hipoglucemia	Posibles causas
Menor de 48 h de vida	< 40 mg/dl	Transitoria: estrés perinatal, pequeño o grande para edad gestacional, madre con diabetes gestacional
Mayores de 48 h en adelante	< 55 mg/dl	Transitoria (< 7 días de duración) Permanente: hiperinsulinismo endógeno Errores innatos del metabolismo (galactosemia, fructosinemia, $\beta$ -oxidación) Hipopituitarismo
Preescolares	< 55 mg/dl	Hiperinsulinismo endógeno Hipoglucemia cetósica del ayuno Hepatopatía Intoxicaciones
Escolares y adolescentes	< 55 mg/dl	Insulinoma Intoxicaciones Falla hepática

Los grupos de riesgo a esta edad y que requieren vigilancia de la glucosa incluyen a recién nacidos grandes para la edad gestacional, aquellos con estrés perinatal (asfixia, preeclampsia o eclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, aspiración de meconio, eritroblastosis, policitemia, hipotermia), parto prematuro o postérmino, ser hijo de madre que vive con diabetes, dificultad para la alimentación, síndromes congénitos como el de Beckwith-Wiedemann, malformación de la línea media facial y microcefalia.

### Clasificación por grupos de edad y estado de salud

En el grupo de los neonatos hay dos tipos de hipoglucemia, la transitoria y la permanente. La primera se produce por estrés perinatal y dura menos de siete días, y la segunda, por una alteración hormonal o por errores innatos del metabolismo y persiste más allá de los siete días.

### Clasificación por comportamiento bioquímico

- Dependiendo del comportamiento bioquímico, la hipoglucemia se clasifica en:
- Con acidosis metabólica: cuando la hipoglucemia se acompaña de disminución del pH más lactato elevado, sugiere alteración de la gluconeogénesis; cuando se acompaña de cetonas elevadas, sugiere alteración de la glucogenosis o deficiencia de hormona de crecimiento o de cortisol. La acidosis no descarta la hipoglucemia cetósica.
  - Sin acidosis metabólica: cuando además no hay cetonas, orienta a exceso de insulina o hiperinsulinismo. En el caso de los neonatos puede orientar a hipopituitarismo o hiperinsulinismo transitorio por estrés perinatal

(madre con diabetes). En caso de acompañarse de niveles elevados de ácidos grasos y ausencia de cuerpos cetónicos, sugiere alteración de la  $\beta$ -oxidación.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipoglucemia en neonatos se inicia con la sospecha, factores de riesgo o letargia y/o convulsiones; y en pacientes mayores, porque refieren síntomas adrenérgicos, hambre frecuente, convulsiones y/o terrores nocturnos.

El abordaje diagnóstico de las causas de hipoglucemia va a determinar el tratamiento definitivo y el pronóstico de los pacientes (Fig. 1).

Se puede considerar clínicamente la aparición de hipoglucemia con relación a la alimentación en tres grandes grupos: en ayuno, posprandiales o de presentación aleatoria. Las hipoglucemias en ayuno orientan a errores innatos (gluconeogénesis y glucogenólisis, galactosemia, fructosinemia) o por insuficiencias hormonales que promueven la utilización de dichas vías (cortisol, hormona de crecimiento). Por otro lado, las hipoglucemias severas y de aparición aleatoria orientan sobre exceso de insulina.

Se deben obtener muestras críticas, que consisten en que, en situación de hipoglucemia (glucosa  $< 55$  mg/dl), se mida insulina, péptido C, cortisol, hormona de crecimiento, gasometría y cetonas en sangre u orina.

En el caso de que no se cuente con los reactivos para medir hormonas en la unidad hospitalaria, considerar centrifugar la muestra de sangre en un tubo seco, separar el plasma y refrigerar a  $4^{\circ}\text{C}$  (refrigerador ordinario lejos de la puerta para mantener la temperatura) hasta conseguir medirlas, y no olvidar que los resultados se interpretan a la luz de la glucemia que en ese momento tenía el paciente.

Se puede orientar el diagnóstico etiológico de la hipoglucemia según el nivel de las cetonas. Cuando son elevadas, que es la respuesta esperada en la hipoglucemia, se sospecha de defectos enzimáticos, insuficiencia adrenal o hipoglucemia cetósica de la infancia. Cuando son bajas o nulas, aumenta la posibilidad del diagnóstico de exceso de insulina o falla de la  $\beta$ -oxidación.

Cuando la hipoglucemia se acompaña de acidosis metabólica, se piensa en el diagnóstico de alteraciones enzimáticas, incluida la deficiencia de piruvato-cinasa, aminoacidurias, fructosinemia, galactosemia.

Se propone un algoritmo diagnóstico en la figura 1.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

Todas las hipoglucemias persistentes que requieren atención hospitalaria y utilización de un aporte elevado de glucosa/kilo/min para la edad (en neonatos  $> 8$  mg/kg/min y en niños mayores  $> 3$  mg/kg/min) ameritan un estudio en un centro de tercer nivel de atención lo más pronto posible para acortar el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento definitivo, disminuyendo así el riesgo de lesión neurológica.

Idealmente, pero no de forma indispensable, se sugiere enviar al paciente con las mediciones de los analitos de la muestra crítica.

Dado que algunos pacientes no podrán ser trasladados de inmediato a unidades especializadas, el médico de primer contacto debe continuar el manejo y la atención. Considere llamar por teléfono a una unidad con experiencia para recibir orientación si su paciente no puede ser trasladado.

## SUGERENCIAS TÉCNICAS PARA EL TRASLADO

El traslado del paciente debe ser planeado, asegurar su ingreso al hospital receptor y contar con una vía intravenosa segura durante todo el traslado. El paciente debe ir acompañado por un médico o enfermera que sepa manejar un episodio de hipoglucemia. En el traslado debe contarse con solución glucosada al 10%, bebida azucarada, glucagón (0.1 mg/kg, máximo 1 mg), glucómetro y tiras para glucometrías. Durante el traslado se debe vigilar la glucemia antes de salir del hospital que envía y con regularidad durante el traslado (cada 30-60 min si hay inestabilidad) y debe mantenerse la glucemia  $> 54$  mg/kg. Si no se logra, hay que aumentar infusión de glucosa 1 mg/kg/min hasta la meta. En caso de perder el acceso venoso, dar aporte de carbohidratos en mayores de dos años o administrar glucagón en lactantes.

## TRATAMIENTO

213

Ante una cifra de glucosa  $\leq 55$  mg/dl se debe atender de inmediato con la administración de glucosa. Si el paciente está consciente y es capaz de deglutir, se puede administrar un carbohidrato simple (azúcar) diluido, aproximadamente 15 g (una cucharada sopera o tres cucharadas cafeteras de azúcar), en agua o bien jugo por vía oral. Repetir la medición de la glucemia a los 15 min y el procedimiento hasta conseguir una glucemia  $> 60$  mg/dl, que es la meta terapéutica.

Quando el paciente tiene hipoglucemias persistentes o se encuentra comprometido neurológicamente, debe administrarse glucosa intravenosa 200 mg/kg con glucosa al 10% (2 ml/kg) en bolus e iniciar aporte de glucosa intravenoso continuo. De persistir las hipoglucemias, se prefiere un incremento progresivo de la glucosa/kilo/min para mantener una glucemia de 60 mg/dl o mayor.

Si el paciente puede consumir por vía enteral, debe ofrecerse alimentación adecuada para su edad. En el caso de sospechar fructosinemia o galactosemia, evitar fructosa o lactosa en la dieta. Se busca evitar ayunos de más de 4 h y valorar la respuesta. Si se logra mantener la glucemia  $> 60$  mg/dl con el plan de alimentación, podría reducirse el aporte parenteral de glucosa lentamente. En mayores de cuatro meses de edad puede considerarse usar en los ayunos carbohidratos complejos, como maicena no cocida, para mantener un aporte constante de glucosa desde el intestino.

Un paciente hospitalizado con hipoglucemia persistente sin diagnóstico etiológico incrementa todos los riesgos asociados a la hospitalización y en

particular a las infecciones nosocomiales, por lo que el trabajo oportuno y eficiente del primer nivel de atención es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes.

No se sugiere iniciar esteroide a menos que se sospeche falla adrenal (hiperpigmentación, hiponatremia, hiperpotasemia, 17-hidroxiprogesterona alta, hiperplasia suprarrenal congénita) o bien hipopituitarismo (talla baja, intolerancia al ayuno por hipoglucemia, piel reseca).

Cuando se establece el origen de la hipoglucemia persistente, se pueden plantear las opciones de tratamiento definitivo:

- Hipoglucemia cetósica de la infancia: evitar ayunos prolongados en menores de siete años.
- Hiperinsulinismo: valorar respuesta a fármacos (diazóxido como primera línea de tratamiento, octreótido) y si hay lesión focal o difusa, y decidir procedimiento quirúrgico.
- Errores innatos (fructosinemia, galactosemia, aminoacidurias): evitar el uso de fructosa o galactosa o aminoácido en específico.
- Errores innatos relacionados con el metabolismo del glucógeno: evitar ayunos, consumo frecuente de carbohidratos simples, vigilancia de datos de atesoramiento.
- Insuficiencia de hormonas: sustitución de la hormona deficiente en dosis acordes a la necesidad fisiológica por edad o situación clínica (cortisol: dosis fisiológica, 8-12 mg/m<sup>2</sup>; dosis de estrés 20-100 mg/m<sup>2</sup> según estado de gravedad, hormona de crecimiento a dosis de deficiencia).
- Hipoglucemia en pacientes con diabetes: en el caso de pacientes que viven con diabetes, reconsiderar las dosis de insulina y medir cortisol matutino.

La mejor actuación de los médicos de primer contacto con el paciente pediátrico con hipoglucemia es la detección de la tríada de Whipple, el manejo con glucosa intravenosa para corregir la hipoglucemia y mantener la concentración de glucosa en la sangre de forma sostenida > 60 mg/dl, obtención de la muestra crítica (cetonas, gasometría, insulina, cortisol, hormona de crecimiento) y envío temprano a un centro de tercer nivel de atención cuando las hipoglucemias son persistentes y/o se acompañan de una necesidad de glucosa/kilo/min elevada (más de 3 mg/kg/min en niños y adolescentes, y más de 8 mg/kg/min en neonatos) a menos que haya una causa evidente y tratable de hipoglucemia (asfisia perinatal en sus primeras 72 h, intoxicaciones diversas, desnutrición severa, evidencia de ayunos extremadamente largos, diabetes con uso de insulina).

## PRONÓSTICO

Hasta el 48% de los pacientes que en la etapa neonatal presentan hipoglucemia persistente por hiperinsulinismo desarrollan deterioro neurológico severo, que puede requerir ayuda para la alimentación por gastrostomía, o bien moderado, manifestado por retraso psicomotor, epilepsia y déficit cognitivo.

El algoritmo de estudio y manejo de la hipoglucemia se muestra en la figura 1.

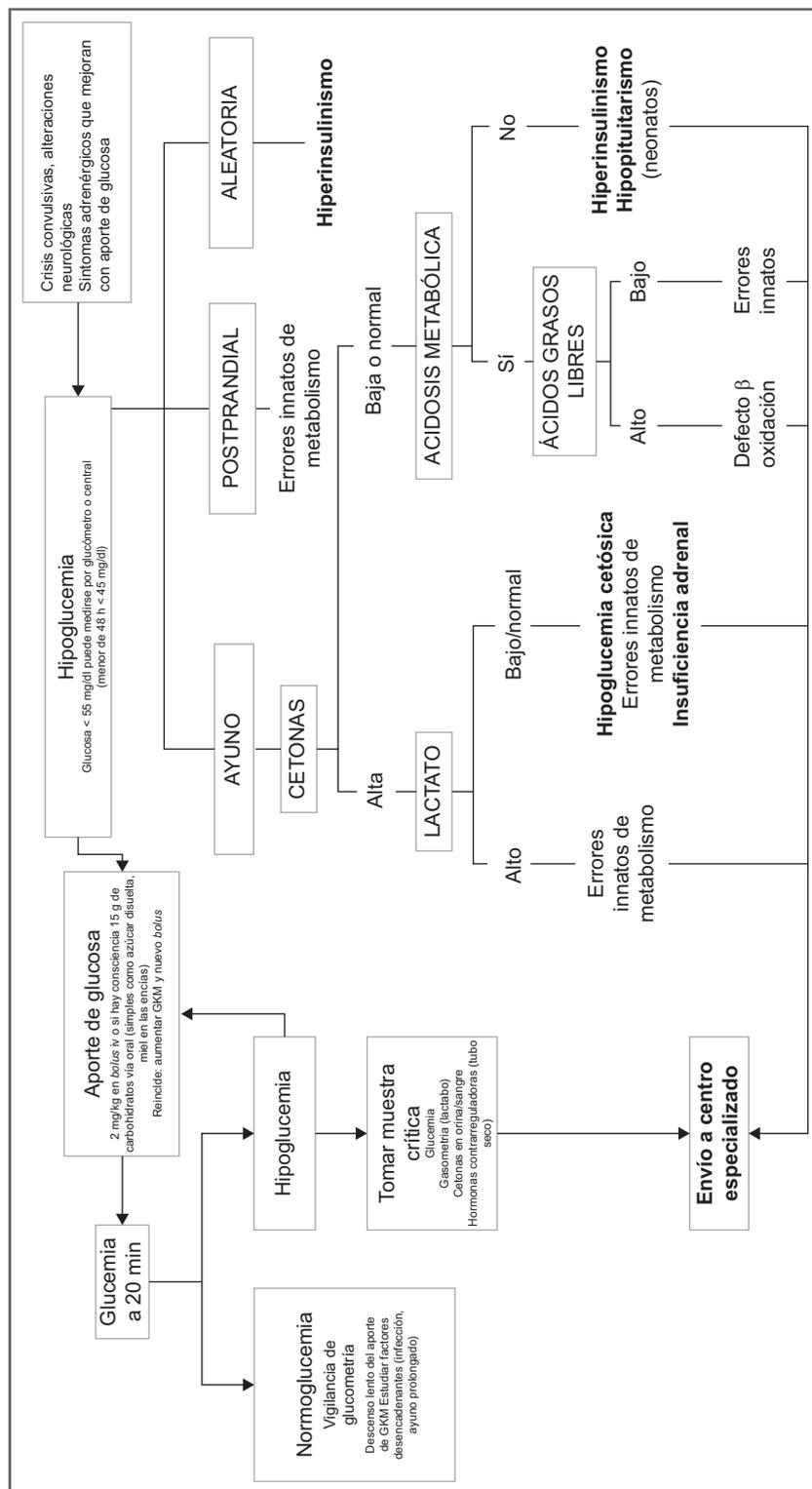


Figura 1. Algoritmo diagnóstico terapéutico de la hipoglucemia en edad pediátrica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Diagnóstico y tratamiento de la hipoglucemia neonatal transitoria. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. ("GPC - imss.gob.mx"). México: CENETEC; 2018.
- Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e219.
- Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):729-42.
- Thornton PS, Stanley CA, Leon DDD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238-45.
- White K, Truong L, Aaron K, Mushtaq N, Thornton PS. The Incidence and Etiology of Previously Undiagnosed Hypoglycemic Disorders in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(7):322-6.

# Hipocalcemia

Irene Díaz Rodríguez, Abril Adriana Arellano Llamas y  
Ada Alicia Rojas Zacarías

## INTRODUCCIÓN

El calcio es un catión indispensable para la función neurológica, muscular, hormonal y enzimática en el cuerpo humano. La hipocalcemia aguda pone en peligro la vida y es una urgencia médica que debe sospecharse y atenderse inmediatamente.

El calcio se encuentra en el esqueleto principalmente, pero la fracción libre en los líquidos corporales es la que tiene el papel biológico que mantiene la homeostasis. El calcio en los líquidos como el plasma se encuentra libre o ionizado, unido a proteínas y en complejos con el citrato y el fosfato. La forma libre o ionizada es la que debe mantenerse constante para que el organismo funcione correctamente. Requiere de un equilibrio dinámico entre sus formas libres, el unido a proteína, el calcio óseo y lo que se absorbe de la dieta. Requiere también de la adecuada función de la paratiroides, el intestino y el riñón.

Se mide en el plasma de dos maneras: el total, que incluye al iónico (forma activa), y el unido a proteínas. Los cambios del pH modifican su equilibrio, en la acidosis aumenta el calcio iónico y en la alcalosis disminuye. En la hipoalbuminemia disminuye el calcio total, pero no el iónico.

## VALORES NORMALES

El valor normal del calcio total (libre y unido a proteína) varía con la edad, la concentración de albúmina y los métodos de medición. Los rangos habituales son 8.5-10.5 mg/dl en el calcio total y 4-5 mg/dl del iónico (1.0-1.3 mmol/l). Solamente en el prematuro se considera el límite inferior de calcemia normal de 7 mg/dl.

Para estimar el calcio real, corregido por albúmina, se utiliza la siguiente fórmula:

Calcio corregido (mg/dl) =  $(0.8 * (\text{albúmina normal (4g/dL)} - \text{albúmina del paciente (g/dL)}) + \text{calcio sérico mg/dL})$

## FISIOLOGÍA

Los tres elementos funcionales que aseguran la calcemia son el receptor sensor de calcio (CaSR), la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D.

El CaSR se encuentra en la membrana de células paratiroideas y en las células de los túbulos renales, se estimula con una concentración normal de calcio, inhibe la secreción de PTH y cancela la excreción renal de calcio. Cuando la calcemia disminuye, el sensor libera la secreción de PTH y ahorra calcio en el riñón. La PTH tiene efectos, dosis y tiempo dependientes: en hipocalcemia, la PTH en el hueso induce la liberación de calcio mineral, aumentando la calcemia y fosfatemia, y en el riñón aumenta la reabsorción de calcio y la excreción de fósforo. La PTH en el riñón además aumenta la dihidroxilación de la vitamina D (1,25-dihidroxitamina D), que es la forma biológicamente activa. La vitamina D activa (dihidroxilada) aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo. Su concentración depende de la vitamina D que se consume en la dieta, y se requiere de dos hidroxilaciones, una en la piel y otra a nivel renal, para convertirse en la molécula biológicamente activa (Fig. 1).

## DEFINICIÓN

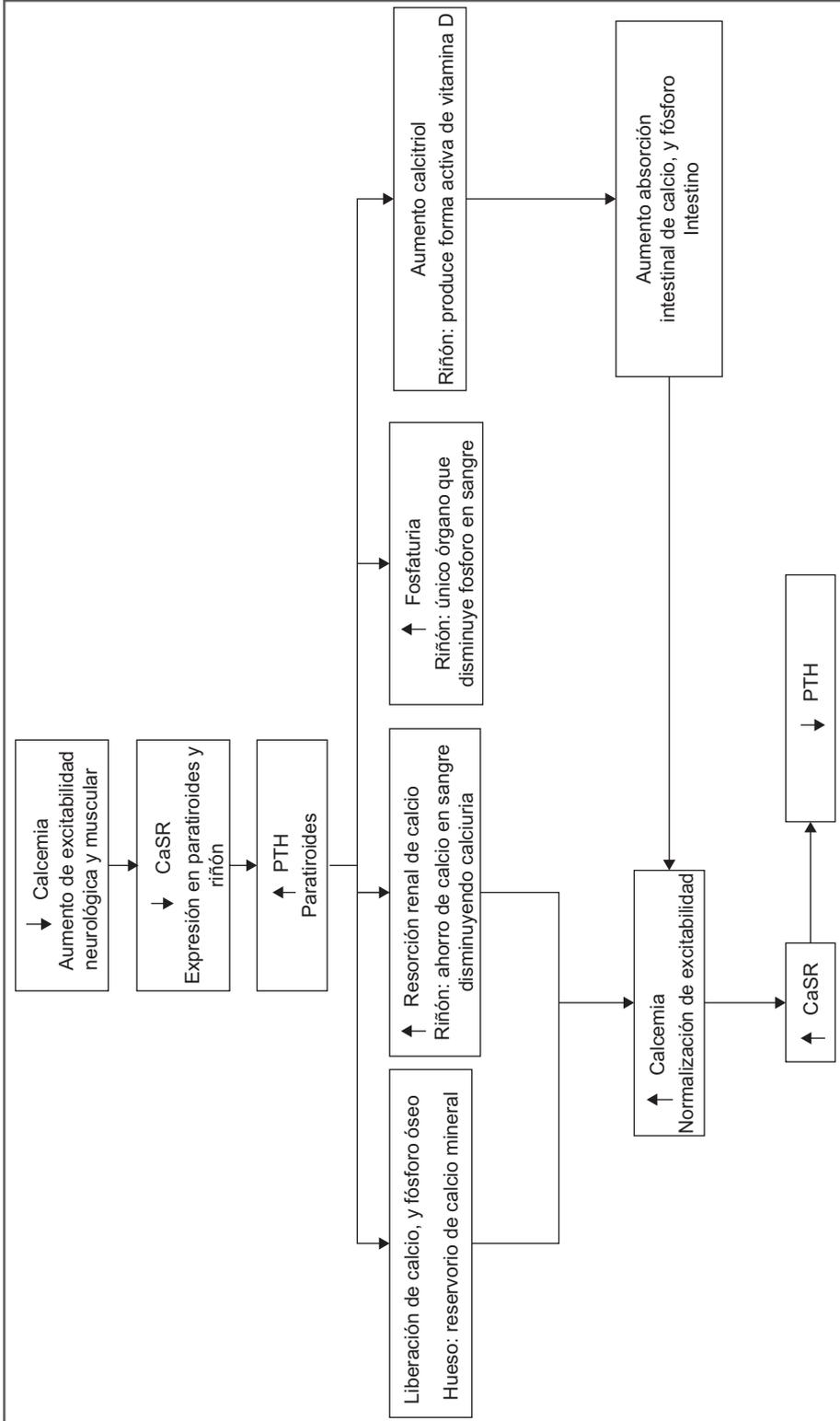
De acuerdo con la edad de presentación la hipocalcemia se puede definir en prematuros cuando la concentración total es  $< 7 \text{ mg/dl}$  ( $1.65 \text{ mmol/l}$ ) o ionizado  $< 4 \text{ mg/dl}$  ( $< 1 \text{ mmol/l}$ ). En el resto de las edades, cuando el calcio total se encuentre  $< 8 \text{ mg/dl}$  ( $2 \text{ mmol/l}$ ) o ionizado  $< 4.4 \text{ mg/dl}$  ( $< 1.1 \text{ mmol/l}$ ).

## CUADRO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

Los signos y síntomas de hipocalcemia pueden aparecer cuando el calcio iónico es  $< 2.5 \text{ mg/dl}$  ( $0.63 \text{ mmol/l}$ ) o calcemia total  $< 7.5 \text{ mg/dl}$ . Éstos incluyen espasmos neuromusculares y crisis convulsivas. En el caso de niños pequeños es frecuente que sean las crisis epilépticas las que hagan sospechar el diagnóstico. Es importante identificar la excitación muscular a través de los siguientes signos:

- Signo de Chvostek: consiste en estimular el nervio facial justo delante del conducto auditivo externo con una percusión ligera y observar el movimiento de la comisura labial.
- Signo de Trousseau: es un espasmo visible y doloroso del carpo al aumentar la presión del esfigmomanómetro por encima de las cifras sistólicas durante 3-5 min (Tabla 1).

La hipocalcemia se clasifica por el origen fisiopatológico dependiente o independiente de la función paratiroidea.



**Figura 1.** Fisiología simplificada de la calcemia. IV: intravenoso; SG: solución glucosada; RN: recién nacido; Pb: probable.

**Tabla 1. Cuadro clínico y clasificación de la hipocalcemia**

Clasificación	Síntomas
<b>Normocalcemia</b> Ca total: 8.5-10.5 mg/dl Ca iónico: 1.12-1.32 mmol/l	Asintomático
<b>Hipocalcemia aguda</b> Ca total: < 7 mg/dl Ca iónico: < 1 mmol/l	Espasmos musculares, estridor Laringoespasmos y cianosis Tetania al estímulo (Chvostek/Trousseau) Arritmias cardíacas, prolongación del QTc Convulsiones
<b>Hipocalcemia crónica</b> Ca total: < 7 mg/dl Ca iónico: < 1 mmol/l	Cataratas subcapsulares Edema de papila Piel seca Fragilidad ungueal Retraso en la dentición Hipoplasia dental Insuficiencia cardíaca Pseudotumor cerebral Pérdida de memoria, psicosis y diarrea

## HIPOCALCEMIA DEPENDIENTE DE FUNCIÓN PARATIROIDEA

La función disminuida o ausente de la paratiroides provoca hipocalcemia. En este caso, dado que la paratiroides es la única hormona fosfatúrica, su disfunción se acompaña de hiperfosfatemia. Cuando existe hipocalcemia e hiperfosfatemia, se debe sospechar que la función paratiroidea es anormal o nula.

Las causas de hipoparatiroidismo son:

- Etiologías autoinmunes:
  - Síndrome poliglandular tipo 1 (acompañado de deficiencia adrenal, candidiasis y/o displasia ectodérmica).
- Síndromes genéticos:
  - Síndromes de DiGeorge.
  - Síndrome de Barakat (hipoparatiroidismo, retraso de crecimiento, sordera neurosensorial y displasia renal).
  - Síndrome de Sanjad-Sakati (hipoparatiroidismo, microcefalia, retraso mental y de crecimiento, y malformaciones oculares).
  - Síndrome de Kenny-Caffey (talla baja, osteoesclerosis y anomalías oculares).
  - Varias enfermedades mitocondriales: síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía externa progresiva, cardiomiopatía y bloqueo aurículo-ventricular, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares) y síndrome de deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial.

### Hipoparatiroidismo neonatal permanente o congénito

Se debe a alteraciones genéticas de diversas proteínas para la síntesis o secreción de la PTH. Se manifiesta desde los primeros días de vida por espasmos de las extremidades observados por clonus no agotable o crisis convulsivas.

## Hipoparatiroidismo neonatal transitorio

Es más frecuente que el anterior y puede asociarse a hipercalcemia materna, preeclampsia materna e hipomagnesemia. En el último caso, la corrección del magnesio es indispensable para mejorar la concentración del calcio, pues el magnesio es un cofactor necesario para la función paratiroidea.

## Resistencia a la hormona paratiroidea

La función de la PTH depende de sus receptores. Cuando el receptor de PTH no responde al estímulo, es decir, hay resistencia a la hormona, se puede presentar hipocalcemia. Este grupo de enfermedades se conoce como pseudo-hipoparatiroidismo.

## Ausencia quirúrgica de glándula paratiroidea

En adolescentes y adultos, la causa más común de hipoparatiroidismo es la quirúrgica tras una tiroidectomía o resección de tumores cervicales. Cualquier paciente que se somete a extracción tiroidea tiene riesgo de hipoparatiroidismo desde las primeras horas posquirúrgicas, por lo que se recomienda dar un seguimiento estrecho de la calcemia en estos casos.

En la insuficiencia renal puede haber hiperfosfatemia por la incapacidad del riñón de excretar el fósforo. También puede haber hipocalcemia por la falla en la hidroxilación de la vitamina D. Por lo tanto, se incrementa la función de la PTH. En este caso particular es importante recordar que éste es un diagnóstico diferencial del hipoparatiroidismo.

## HIPOCALCEMIA NO DEPENDIENTE DE LA FUNCIÓN PARATIROIDEA

La alteración de la función del sensor sensible al calcio con ganancia de función, es decir, una liberación de PTH a niveles más bajos de calcio que la población abierta, condiciona hipocalcemia. El fósforo es normal y la concentración de PTH también. En el riñón, provoca calciuria aun con niveles bajos de calcio. Esta combinación bioquímica y heredable provoca la hipocalcemia hipercalcúrica familiar. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, pero en los sintomáticos se administra calcio, vitamina D y diuréticos tiazídicos para evitar la litiasis renal.

## Raquitismo

Es la deficiencia grave de vitamina D. Se puede observar por desnutrición (carencial) sobre todo en lactantes y niños de raza de piel oscura que se amamantan prolongadamente sin suplementos de vitamina D. También se puede observar en caso de intestino corto, malabsorción y fibrosis quística.

El raquitismo también puede deberse a la falla de las hidroxilaciones que requiere la vitamina para ser activa, o bien por resistencia del receptor de la vitamina D. Las formas no carenciales son graves y de mal pronóstico.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Ante la presencia de hipocalcemia persistente se debe medir el calcio iónico y/o total, así como el fósforo y la PTH, principalmente si se asocia a dismorfias o sospecha de algún síndrome genético y seriadamente en el posquirúrgico inmediato y mediato de una tiroidectomía.

Los valores normales del fósforo son: en recién nacidos prematuros, 7.9 mg/dl (2.6 mmol/l); recién nacidos a término, 6.1 mg/dl (2.0 mmol/l), y niños y adolescentes, 4.6 mg/dl (1.5 mmol/l).

Cuando existe hipocalcemia e hiperfosfatemia, se debe evaluar la función renal. Si ésta es normal y la concentración de PTH se encuentra baja o no eleva a rangos superiores, sugiere hipoparatiroidismo. Si por el contrario es muy alto, el diagnóstico probable es pseudohipoparatiroidismo o resistencia a la función de PTH.

No hay que olvidar que, si el fósforo es normal, queda casi descartado el hipoparatiroidismo, y al medir la excreción urinaria de calcio (permite indirectamente evaluar la función del CaSR) y presentarse hipercalcúria, se trata de hipocalcemia hipercalcúrica.

En situación de calcio y fósforo séricos bajos, se debe sospechar de raquitismo, el cual se confirma con la medición de la vitamina D y elevación de PTH (Fig. 2).

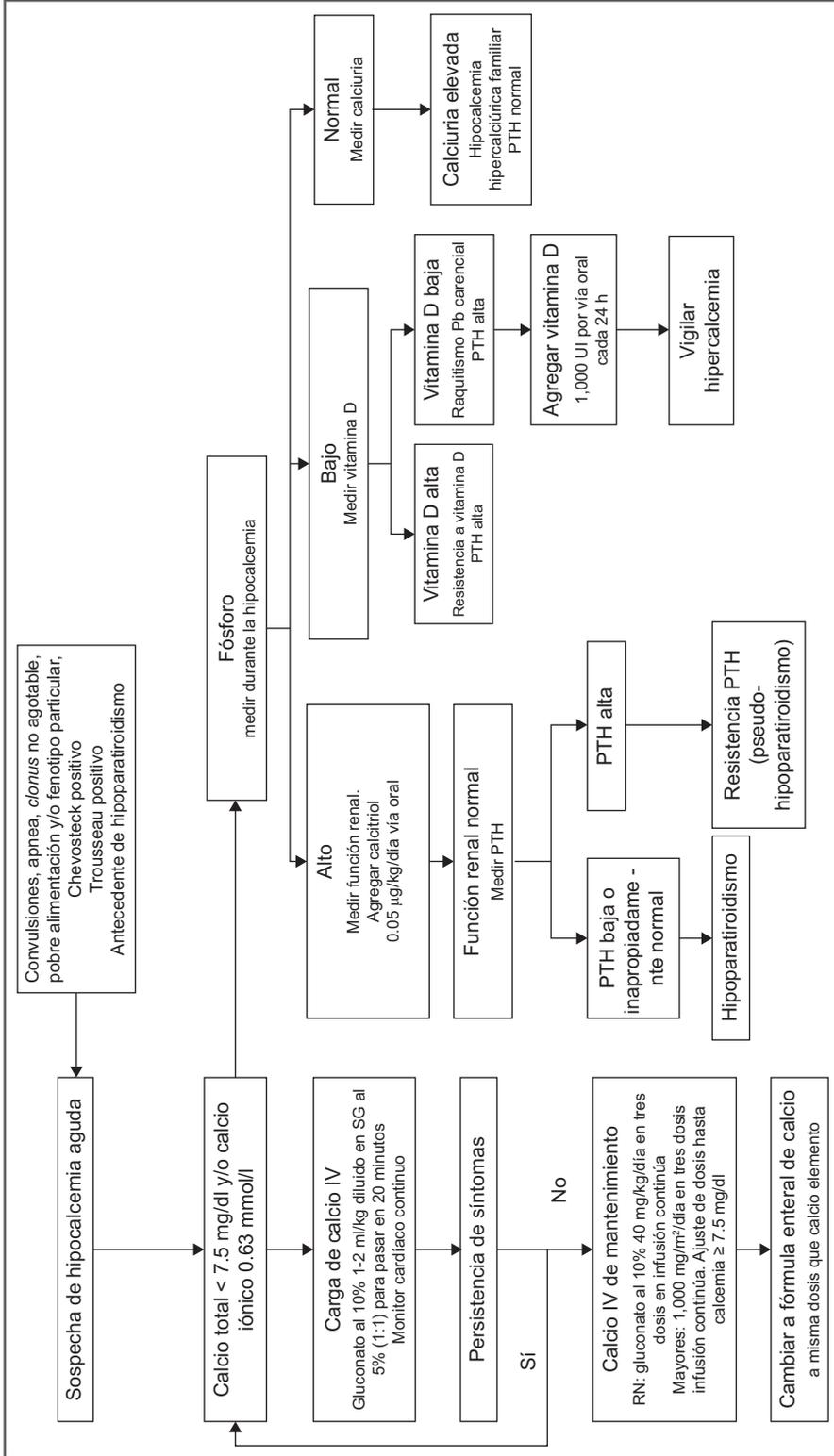
## TRATAMIENTO

La hipocalcemia aguda que condiciona crisis convulsivas, tetania o laringoespasmo requiere manejo intravenoso con calcio. La formulación más utilizada en nuestro medio es el gluconato de calcio, que se encuentra preparado al 10%. Se administra 1-2 ml/kg diluido en solución glucosada al 5% en *bolus* lento, no más de 20 ml. Se puede repetir hasta que desaparezcan los síntomas y siempre vigilando el electrocardiograma.

El manejo posterior es con aporte exógeno de calcio, inicialmente por vía intravenosa, con gluconato de calcio a dosis de 40-100 mg/día de calcio elemento diluido con solución glucosada en infusión continua o repartida cada 8 h.

Cualquier manejo intravenoso con calcio supone riesgo de extravasación y quemadura química, por lo que la concentración de calcio no debe ser más del 50% de la solución. Cuando un paciente no logra incrementar los niveles de calcemia, se puede incrementar la dosis e iniciar la vía enteral para utilizar el intestino como vía de administración, pues en hipoparatiroidismo grave las dosis de calcio requeridas para mantener estabilidad son altas.

Se sugiere medir la concentración de magnesio, sobre todo en lactantes, y si se demuestra hipomagnesemia, corregirla para lograr mantener la calcemia.



**Figura 2.** Algoritmo del diagnóstico y tratamiento agudo de la hipocalcemia. IV: intravenoso; SG: solución glucosada; RN: recién nacido; Pb: probable.

**Tabla 2. Equivalencia del calcio elemento según presentación**

Presentación	1 mg = calcio (elemento)
Gluconato de calcio	1 mg = 0.9 mg
Carbonato de calcio	1 mg = 0.4 mg
Calcio efervescente	1 mg = 0.4 mg

En caso de hipoparatiroidismo se requiere aporte de la forma activa de la vitamina D, calcitriol. El calcitriol es indispensable para facilitar la absorción intestinal de calcio. La dosis es de 0.05 µg/kg/día y en niños de más de 20 kg de peso y adultos la dosis inicial recomendada es de 1 µg/día.

Al establecerse el diagnóstico definitivo, se plantea el manejo a largo plazo sin dejar de mencionar que estos diagnósticos requieren ajustes terapéuticos frecuentes de acuerdo con la calcemia. Se busca un producto fosfo-cálcico que no supere 60 (concentración de calcio total × concentración de fósforo) (Tabla 2).

## CRITERIOS DE REFERENCIA

- Toda hipocalcemia debe ser referida a un centro de segundo nivel de atención.
- Los pacientes que no responden al manejo habitual y requieren aportes altos de calcio.
- Neonatos que persisten con hipocalcemia más de dos semanas.
- Pacientes con un cuadro compatible con hipoparatiroidismo persistente (hipocalcemia, hiperfosfatemia).

## RECOMENDACIONES

En todo paciente con hipocalcemia debe descartarse insuficiencia renal como origen de la hipocalcemia.

El envío debe realizarse, una vez resuelta la hipocalcemia aguda, con aporte de calcio exógeno adecuado para mantener la calcemia, idealmente acompañado durante el traslado por un médico y contar con una vía intravenosa en caso de presentarse una urgencia durante el traslado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:109-26.
- Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine.* 2020;69:485-95.
- Se Young K. Endocrine and metabolic emergencies in children: hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency, and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(4):179-86.
- Vuralli D. Clinical Approach to hypocalcemia in newborn period and Infancy: who should be treated? *Int J Pediatr.* 2019;2019:4318075.
- Yeste D, Fábregas A, Soler L, Mogas E, Clemente M. Patología del metabolismo del calcio. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2019;93(3):217-37.

Este material y lo asociado al desarrollo del mismo es patrocinado por Sandoz

**SANDOZ** A Novartis  
Division