

FARMACOTERAPIA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO PATOLOGÍAS FRECUENTES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

TRASTORNOS ENDOCRINOS CONGÉNITOS Y ADQUIRIDOS MÁS FRECUENTES EN PEDIATRÍA

Mireia Tirado Capistros. Máster Endocrinología Pediátrica HSJD, Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Núria Sanmartí Martínez. Farmacéutica Especialista de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

A. DIABETES MELLITUS TIPO I

Introducción:

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, y se caracteriza por hiperglucemia crónica consecuencia de un defecto absoluto o relativo en la secreción de insulina^{1,3}. La función de la insulina es permitir el paso de la glucosa sanguínea al interior de las células para que se pueda utilizar como combustible metabólico. Al producirse una disminución de la secreción de insulina, se genera una hiperglucemia mantenida y se producen defectos en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Por otro lado, la hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con afectación microvascular y macrovascular que puede afectar a diferentes órganos y tejidos como corazón, riñón, ojos, nervios y vasos^{1,3}.

Existen diferentes tipos de DM¹:

- DM tipo 1: existe una destrucción de las células β del páncreas. Se subdivide en dos grupos: DM tipo 1A que es autoinmunitaria y 1B que es idiopática.
- DM tipo 2: está relacionada con una menor sensibilidad a la insulina y posteriormente con una disminución de la secreción de insulina.
- Diabetes gestacional.
- Otros tipos de diabetes: Diabetes tipo MODY producida por alteraciones genéticas de las células B, alteraciones en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), endocrinopatías, diabetes inducidas por fármacos, infecciones u otros síndromes genéticos.

Epidemiología:

De los diferentes tipos de DM, la DM tipo 1A es la responsable de más del 95% de casos². Presenta una incidencia del 2-5% aunque está aumentando en todo el mundo, especialmente entre los niños más pequeños de 5 años y es similar en ambos sexos. La incidencia varía según el grupo étnico, la región y los factores medioambientales. Se ha señalado una incidencia elevada en los países escandinavos, intermedia en los centroeuropeos y baja en los próximos al Ecuador. En España se diagnostican anualmente 15-20 casos nuevos por cada 100.000 habitantes menores de 15 años^{1,2,4}.

Etiología:

La DM tipo 1A es una enfermedad autoinmune que se produce por la destrucción de las células β del páncreas que son las productoras de insulina. Durante meses o años y durante este período preclínico denominado prediabetes, el paciente permanece asintomático. Posteriormente y cuando más del 80% de las células β se han destruido, se inicia la fase de diabetes clínica^{1,3}.

Las personas con riesgo de DM tipo 1 son el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y medioambientales, pero no se conoce bien el efecto y la naturaleza del factor o factores desencadenantes¹.

Clínica:

Después del período preclínico, el paciente presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, llegando a una cetoacidosis en casos de hiperglucemia grave^{1,4}.

La poliuria se manifiesta con nicturia y/o enuresis nocturna en niños que anteriormente ya controlaban sus esfínteres, y es causada porque la hiperglucemia supera los 180mg/dL. La poliuria produce un aumento de la osmolaridad plasmática, lo que estimula el centro de la sed y produce polidipsia. Por otro lado se produce una pérdida de peso por la existencia de glucosuria y al no disponer de la glucosa como sustrato metabólico incrementa la lipólisis y la degradación de proteínas que genera polifagia¹.

Si la enfermedad no se trata adecuadamente, posteriormente podrán aparecer síntomas como deshidratación y cetoacidosis, vómitos, polipnea y progresiva depresión del sistema nervioso central, pudiendo llegar a somnolencia y coma^{1,2}.



Diagnóstico²

Los criterios diagnósticos que confirman diabetes son:

- Síntomas clásicos de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, junto con glucosa plasmática $\geq 200\text{mg/dl}$ en cualquier momento del día
- Glucemia plasmática en ayunas (8h) $\geq 126\text{ mg/dl}$
- Glucemia plasmática a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa $\geq 200\text{mg/dl}$
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$

Tratamiento^{1,2,5}

Los fundamentos del tratamiento son una buena alimentación, ejercicio y una correcta pauta insulínica. Así se conseguirá un buen control metabólico y un correcto desarrollo evitando así las complicaciones agudas y poder prevenir la aparición de complicaciones crónicas.

El tratamiento farmacológico esencial en la DM tipo 1 es la administración de insulina. Existen diferentes análogos sintéticos de insulina con acciones rápidas, intermedias o prolongadas, y la combinación de ambos consigue una buena imitación del perfil fisiológico de la insulina.

Insulina regular y análogos de acción rápida (AAR):

La insulina regular se puede usar asociada a la insulina de acción intermedia o a un análogo de acción prolongada. Debe inyectarse 30 minutos antes de la comida y se tiene que ingerir cierta cantidad de hidratos de carbono. Esta insulina no imita la secreción fisiológica de la insulina. Su inicio de acción y el efecto máximo son tardíos y tiene una duración más prolongada.

Los análogos Lispro, Aspart y Glulisina presentan ciertas ventajas frente a la insulina regular ya que presentan un inicio de acción más rápido y por tanto se pueden administrar unos 15 minutos antes de las comidas, presentando un mejor control postprandial y menor riesgo de hipoglucemias.

Insulina de acción intermedia:

La insulina NPH se puede usar como régimen basal en combinación con AAR. Se tiene que administrar varias veces al día y presenta un pico de acción pronunciado y gran variabilidad de acción, hecho que hace que exista mayor riesgo de hipoglucemias, especialmente por la noche.

Análogos de acción prolongada (AAP):

Estas insulinas permiten una concentración de insulina basal sin picos consiguiendo un efecto insulínico más predecible comparado con la NPH. La insulina glargina se administra principalmente por la noche, aunque si no se consiguen las glucemias requeridas, se puede administrar por la mañana o al mediodía o hasta 2 veces al/día. La insulina detemir se debe administrar en 2-3 dosis. Estos análogos no están aprobados en menores de 2 años y un año respectivamente. La insulina degludec después de su administración se disocia lentamente y permite una liberación continua y estable de la insulina consiguiendo un efecto duradero ($>24\text{h}$). Por este motivo, degludec se administra una vez al día.

Biosimilar de acción prolongada^{6,7}

El biosimilar de insulina glargina tiene las mismas propiedades de calidad, seguridad y eficacia que el análogo de insulina glargina, y también se puede administrar en niños a partir de 2 años.

• Tratamiento crónico:

El objetivo del tratamiento crónico es la normoglucemia evitando las hipoglucemias graves. La dosis diaria total oscila entre $0.6\text{-}0.8\text{U/Kg}$ en pacientes prepuberales y en $0.9\text{-}1.2\text{U/Kg}$ durante la pubertad.

La administración de la insulina se realiza mediante múltiples dosis de insulina o en infusión subcutánea continua siguiendo las siguientes pautas:

- La pauta recomendada es el tratamiento intensivo basal-bolus, que consiste en la administración de una insulina

Tipo de insulina	Nombre comercial	Inicio acción	Efecto máximo	Duración efecto
Insulina regular y análogos acción rápida				
Regular o cristalina	Actrapid® o Humulina regular®	30min	1.5-3h	5-6h
Lispro	Humalog®	10-15min	30-90min	3-4h
Aspart	Novorapid®			
Glulisina	Apidra®			
Insulina de acción intermedia				
NPH o isófanica	Insultard NPH® Humulina NPH®	1.5-2h	3-4h	8-12h
Análogos de acción prolongada				
Glargina	Lantus®	2-4h	Sin pico	20-24h
Detemir	Levemir®	1h	90min	12h (depende de la dosis)
Degludec	Tresiba®	0.5-1.5h	Sin pico	>24h
Biosimilar de acción prolongada				
Glargina	Abasaglar®	2-4h	Sin pico	20-24h

Tabla 1. Características de las principales insulinas utilizadas en niños.

basal (una o dos administraciones diarias de insulina en forma de AAP), con administración de análogos de acción rápida como bolus antes de las comidas para cubrir los requerimientos extras para la absorción de alimentos⁸.

- El tratamiento con infusión continua es una alternativa en pacientes adherentes y que no logran un buen control glucémico. El dispositivo libera insulina principalmente AAR y permite la administración de bolus puntuales. Este sistema aumenta la calidad de vida del paciente pero presenta un mayor coste económico.

- Se deben realizar 5-6 glucemias capilares al día (preprandiales, prandiales y nocturnas). Si se debe aumentar la dosis, realizar un aumento del 10% y esperar 2-3 días para ver los cambios, salvo en las hipoglucemias graves.

- Actualmente existen presentaciones de AAR (Apidra® i Novorapid®) que ofrecen una dosificación más ajustada, ya que permiten dosificar con pautas inferiores a la unidad (0.5 unidades).

- El objetivo glucémico óptimo se muestra en la tabla 2⁹.

Objetivo glucémico (mg/dL)			
Preprandiales	Postprandial	Hora de dormir	Nocturnas
70-145	90-180	120-180	80-162

Tabla 2: Objetivo glucémico óptimo en niños y adolescentes.

• Tratamiento agudo:

En el caso de presentar cetoacidosis diabética, se administrará insulina intravenosa para corregir el equilibrio hidroelectrolítico y la acidosis, y evitar el desarrollo de complicaciones secundarias. Si el paciente no presenta acidosis, la insulina se puede administrar subcutánea. Una vez desaparecida la cetosis, se instaurará la pauta habitual.

B. PATOLOGÍA TIROIDEA

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo consiste en una disminución de la actividad biológica tisular de las hormonas tiroideas ya sea por una producción deficiente, una resistencia periférica a su acción o por una alteración de su transporte o metabolismo^{2,10}.

La glándula tiroides produce tiroxina o tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3), mecanismo regulado por la tirotropina hipofisaria (TSH), que a su vez está controlada por el factor hipotalámico liberador de tirotropina (TRH) y por los niveles circulantes de T3 y T4. La hormona fisiológicamente activa es la T3. Estas hormonas son esenciales para el crecimiento y el desarrollo neurológico y son importantes en la regulación del metabolismo celular¹.

El hipotiroidismo puede ser congénito (HTC) o adquirido (HTA); el HTC puede ser permanente o transitorio. Por otro lado también se puede clasificar como primario cuando hay alteración de la glándula tiroides, secundario cuando es de origen hipofisario y terciario cuando es de

origen hipotalámico, y periférico cuando se produce una menor acción de las hormonas tiroideas. El HTA aparece en edades más tardías y no ocasiona deterioro mental permanente, aunque el retraso en el diagnóstico afecta al desarrollo del niño. Con frecuencia el trastorno es reversible y su tratamiento no siempre es de por vida^{2,10}.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Epidemiología:

El HTC es la enfermedad endocrinológica más frecuente en pediatría, y por tanto es la primera causa de discapacidad psíquica prevenible ya que las hormonas son esenciales para el desarrollo cerebral. Tiene una incidencia de 1/3.000-3.500 recién nacidos (RN)^{2,10}. La incidencia del HTC con afectación central (clasificaciones secundario y terciario) tiene una incidencia muy baja (1/50.000-100.000 RN) y en el caso del HTC periférico de 1/50.000 RN¹. Por ello nos centraremos en la HTC primario.

Etiología:

Alrededor del 90% de los casos de HTC primario son permanentes y el resto transitorios. En el caso de permanentes pueden estar producidas por disgenesias tiroideas en un 80-90% de los casos o por dishormonogénesis en un 10-20%. En el caso de las disgenesias son causadas por alteraciones de la morfogénesis de la glándula tiroides. Habitualmente son esporádicas y rara vez tienen causa genética. Las dishormonogénesis consisten en el bloqueo de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas y son producidas por causas genéticas. El 10% restante de los casos de HTC primario transitorio pueden ser por iatrogenia, déficit de yodo, alteraciones genéticas e inmunológicas^{1,2,10,11}.

Clínica:

Las manifestaciones clínicas dependen de la edad de presentación, de la duración y de la intensidad del mismo. En el periodo neonatal pueden pasar desapercibidas pero afortunadamente se diagnostican en el cribado neonatal. Por ello se puede calcular el índice clínico de Letarte, que da un valor numérico de impacto clínico valorando: problemas de alimentación, estreñimiento, inactividad, hernia umbilical, macroglosia, piel moteada y seca, fontanela posterior >5cm² y facies típica. La puntuación máxima son 13 puntos y superior a 4 se considera patológico. Fuera de este periodo de edad, las manifestaciones dependerán de la severidad del cuadro hipotiroideo, pero pueden presentar retraso del crecimiento, alteraciones del desarrollo puberal, alteraciones neuropsíquicas (retraso mental, somnolencia, depresión), cutáneas y de pelo (cabello seco y espeso, cejas poco pobladas, edema manos, piel seca, fría y gruesa), digestivas y nutricionales (anorexia, estreñimiento, hipercolesterolemia, sobrepeso), cardiorespiratorias (llanto ronco, respiración ruidosa, cardiomegalia, hipotensión arterial), u otros síntomas (bocio)^{2,10}.

Diagnóstico^{1,2,10:}

La evaluación diagnóstica se basa en la anamnesis completa, examen físico y pruebas complementarias para establecer el diagnóstico de HTC primario y establecer la etiología.

- Para establecer el diagnóstico: El nivel sérico de T4 libre habitualmente está disminuido y los niveles de TSH siempre están elevados.

- Para establecer la etiología: la gammagrafía o ecografía tiroideas son de utilidad para diagnosticar la existencia o no de glándula tiroidea, así como su tamaño, localización y forma. El nivel sérico de la tiroglobulina (TG) es un marcador de la presencia o ausencia de tejido tiroideo.

En el caso del diagnóstico de HTC central el nivel sérico de T4 libre habitualmente está disminuido y los niveles de TSH están normales o disminuidos. Posteriormente se puede realizar el test de TRH, que si es negativo el diagnóstico es de HTC secundario y si positivo es un HTC terciario, aunque en ocasiones no se lleva a cabo ya que no existen diferencias en la actitud terapéutica.

La determinación precoz con el cribado neonatal fue un avance en el manejo de la HTC ya que permitió la detección y el tratamiento precoz evitando el retraso mental de los niños, dada la ausencia de clínica durante los primeros meses de vida. Para la prueba se determina el nivel de TSH o T4 libre con una muestra de sangre que se obtiene del talón de los RN a las 48-72h del nacimiento, y se recomienda repetir la prueba a las dos semanas en el caso de paciente complejo/crítico o prematuro. En los lugares donde se usa el cribado con TSH, como es el caso de Catalunya, el nivel de corte es 10mU/mL; niveles inferiores se consideran normales, superiores a 20mU/mL son positivos, y en los intermedios 10-20mU/mL se tiene que repetir la determinación. En el caso de niveles >20mU/mL el estudio de confirmación incluye niveles séricos de T4 libre, TSH, gammagrafía, radiografía e inicio de tratamiento con T4. En esta determinación solo se pueden determinar los hipotiroidismos primarios, ya que en los secundarios la TSH está disminuida. En algunas comunidades autónomas y en otros países se determina también T4 libre, pudiendo diagnosticar de esta manera los hipotiroidismos secundarios o terciarios.

Tratamiento:

El tratamiento es con levotiroxina sódica sintética por vía oral, con dosis única diaria, administrada 30 min antes de la toma del alimento para no interferir con su absorción. Existen presentaciones en comprimidos, vía intravenosa y como medicamento extranjero existe una presentación en gotas (1gota=5µg). La absorción puede reducirse con la ingesta de fórmulas infantiles que contienen soja o semillas de algodón, nueces, con el síndrome de intestino corto, cirrosis hepática y uso de fármacos como carbón activado, hidróxido de aluminio, colestiramina, propranolol, etc^{1,2}.

El éxito del tratamiento depende de un inicio precoz. La dosis inicial oscila entre 10-15µg/Kg/día, y posteriormente la individualización de la dosis se realiza mediante un control bioquímico evolutivo².

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Etiología y epidemiología:

El HTA es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea en la infancia y en la adolescencia¹¹. Las causas más frecuentes de hipotiroidismo adquirido son el déficit de yodo, que puede producir bocio endémico, y la tiroiditis crónica autoinmunitaria (TCA) o enfermedad de Hashimoto, excepcional antes de los 5 años de edad y frecuente en la adolescencia (1-2%), con claro predominio femenino. La exposición a agentes bociógenos como litio, nitrato, col, soja, mandioca, nabos, etc. también pueden producir HTA primario, así como también se puede producir HTA central a causa de cirugías o traumatismo en el área hipotálamo-hipofisaria, por tumores, enfermedades infecciosas del SNC entre otras causas^{1,2,11,12}.

Nos centraremos en la TCA porque es la tiroiditis más prevalente en pediatría y también la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en niños y adolescentes^{1,11}.

La TCA es una enfermedad autoinmunitaria producida por una infiltración linfocitaria de la tiroides y destrucción progresiva de la glándula. En la patogénesis de la TCA están involucrados factores genéticos y ambientales. Se presenta con más frecuencia en pacientes con cromosomopatías, enfermedades autoinmunes y endocrinológicas^{1,10}.

Clínica:

La presencia de bocio es una de las manifestaciones más precoces de la enfermedad y aparece en más del 60% de los casos, pero también la desaceleración del crecimiento, los cambios mixedematosos de la piel, el estreñimiento, la intolerancia al frío, la hipoactividad, el retraso puberal y amenorrea en adolescentes son síntomas de la TCA^{1,2,11}.

Diagnóstico:

En las pruebas de función tiroidea se suele detectar un hipotiroidismo con deficiencia de T4 y TSH elevada. La presencia de anticuerpos antitiroglobulina y los antiperoxidasa son clave para el diagnóstico de la enfermedad. Aun así hay niños que pueden permanecer eutiroides o presentan hipotiroidismo subclínico^{1,2}.

Tratamiento^{1,2:}

Si el paciente presenta hipotiroidismo se instaaura tratamiento con levotiroxina en dosis variables según la edad y la intensidad del déficit (tabla 3). En el caso de eutiroidismo y anticuerpos positivos se debe monitorizar la función tiroidea cada 4-6 meses, y en el caso de hipotiroidismo subclínico el uso de levotiroxina es controvertido, aunque hay autores que recomiendan tratar a estos pacientes.

Edad	Dosis de levotiroxina
6-12 meses	5-8µg/Kg/día
1-3 años	4-6µg/Kg/día
3-10 años	3-5µg/Kg/día
10-18 años	2-4µg/Kg/día

Tabla 3: Dosis de levotiroxina según rango de edad

HIPERTIROIDISMO

Introducción:

Los términos hipertiroidismo (HT) y tirotoxicosis suelen emplearse indistintamente, pero son conceptos diferentes. HT se refiere al aumento de síntesis de hormonas tiroideas por la tiroides, y tirotoxicosis se refiere al conjunto de signos y síntomas que se derivan de la presencia en sangre de cantidades excesivas de hormonas tiroideas. Normalmente la tirotoxicosis es una consecuencia del HT^{2,12,13}.

Epidemiología:

Se estima una incidencia anual de HT de 1/100.000 en niños menores de 6 años y de 3/100.000 en niños menores de 14 años². El 95% de los HT en pediatría son debidos a la enfermedad de Graves, que presenta una incidencia máxima entre los 11 y 15 años, siendo 3-5 veces más frecuente en la mujer y en familias con historia de enfermedades autoinmunes. El HT neonatal es relativamente infrecuente, presentándose en menos del 1% de los casos de HT infantil (y apareciendo en menos del 2% de hijos de madres con Graves durante el embarazo)^{2,13}.

Etiología:

La enfermedad de Graves, una enfermedad autoinmune causada por anticuerpos estimulantes de receptor de TSH (TSI), provoca un efecto estimulante y una sobreproducción y liberación de hormonas tiroideas. La susceptibilidad de la enfermedad depende tanto de factores genéticos como ambientales. También existen otras etiologías de HT como en el HT neonatal: autoinmunitarias por paso transplacentario de TSI o no inmunitarias por causas genéticas; en el niño y el adolescente autoinmunitarias como la ya comentada enfermedad de Graves o la tiroiditis-hashitoxicosis donde se produce una liberación de hormonas tiroideas por destrucción del tejido tiroideo (fase tóxica de la tiroiditis de Hashimoto), o no autoinmunitarias como la tiroiditis, adenoma tóxico, entre otras^{2,13}.

Ya que la enfermedad de Graves es la más prevalente en pediatría, nos centraremos en esta patología.

Clínica:

En la enfermedad de Graves el comienzo clínico suele ser insidioso produciéndose un deterioro del rendimiento escolar, labilidad emocional, pérdida de peso, entre otros. La clínica habitual es: bocio (98%), taquicardia (83%), nerviosismo (82%), exoftalmos (65%), aumento del apetito (60%), temblor (52%), pérdida de peso (50%) e intolerancia al calor (30%). En niñas adolescentes se puede producir oligomenorrea o amenorrea¹³.

También pueden presentarse las crisis tirotóxicas o tormentas tiroideas que son muy raras en la infancia y suelen estar precipitadas por cirugía, infecciones, retirada brusca de antitiroideos orales (ATD) o falta de adherencia, o tras el uso de yodo radioactivo. Se presentan como un cuadro agudo de hipertiroidismo con fiebre, sudoración profusa,

diarrea, hipertensión, taquicardia extrema, agitación, convulsiones y coma².

Diagnóstico:

Para el diagnóstico se debe realizar anamnesis y examen físico completo y pruebas de laboratorio complementarias. En esta patología los niveles de T4 y T3 están elevados y la TSH está disminuida. Los TSI están presentes en el 90% de los casos, y en el 90% de los pacientes también se detectan anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa. Los niveles de TG están elevados. La realización de ecografía tiene un valor diagnóstico limitado y no es necesaria la gammagrafía².

Tratamiento:

No existe un tratamiento que elimine el desorden inmunitario de la enfermedad de Graves, sino que el objetivo del tratamiento se basa en disminuir el exceso de producción de hormona tiroidea. El tratamiento tiene 3 opciones terapéuticas: ATD, yodo radiactivo y cirugía. No hay consenso en qué opción es la óptima, ya que todas tienen ventajas e inconvenientes, aunque la mayoría de facultativos utilizan los ATD como primera opción terapéutica^{2,13}.

ATD^{2,13}:

Son el carbimazol (CBZ) y su metabolito el metimazol (MTZ) y el propiltiouracilo (PTU). Actúan bloqueando la incorporación del yodo impidiendo la formación de T4 y T3, y el PTU también impide la conversión periférica de T4 en T3. El MTZ también puede tener un efecto inmunosupresor de la autoinmunidad tiroidea. CBZ y MTZ se pueden administrar en una sola dosis diaria (aunque habitualmente se divide en 2-3 tomas) y la incidencia de efectos adversos con MTZ es menor, por lo que son los fármacos de primera elección en pediatría. El PTU es de elección durante el embarazo y la lactancia, por su menor paso a la placenta y a la leche materna. Aun así, revisiones recientes recomiendan administrar PTU durante el primer trimestre de embarazo y después cambiar a MTZ^{2,13}.

Las dosis iniciales de CBZ o MTZ son de 0.5-1mg/Kg/día en 2-3 tomas y de las de PTU son de 5-10mg/Kg/día en 3 tomas pero pueden variar en función de la severidad de la enfermedad y la situación clínica del paciente. La máxima respuesta se alcanza a las 4-6 semanas, ya que ninguno de los ATD interfiere en la captación de yodo ni en la eliminación de las hormonas ya formadas. Hasta ese momento, el control de los síntomas se tiene que hacer con propranolol. La dosis utilizada varía entre 0.25-0.75mg/Kg/dosis cada 8-12 horas. En paciente con asma, insuficiencia cardíaca o DM tipo 1, se deben usar β -bloqueantes cardiosselectivos como metoprolol o atenolol. Se retirará el tratamiento de propranolol cuando los ATD empiecen a presentar actividad farmacológica. Se deben realizar revisiones frecuentes durante las primeras semanas y posteriormente cada 3 meses. El tratamiento debe mantenerse mínimo 2 años².

En el caso de presentar crisis tirotóxicas, al ser una emer-

gencia médica el tratamiento debe iniciarse en una unidad de cuidados intensivos empezando con medidas generales como fluidoterapia, monitorización, antitérmicos, sedación y ventilación si es necesario, y empezar tratamiento con ATD a altas dosis. Se prefiere PTU ya que también impide la conversión periférica de T₄, a una dosis de 15-20mg/Kg/día cada 6 horas por vía oral o por sonda, o sino MTZ a 0.8-1mg/Kg/día cada 8 horas. Si la vía oral está contraindicada todos los ATD se pueden administrar vía rectal. También se pueden utilizar soluciones yodadas 1-2 horas después de la primera dosis de ATD, β -bloqueantes a dosis de 0.01-0.1mg/Kg/dosis hasta conseguir que la frecuencia cardíaca se normalice y corticoides ya que inhiben la liberación de hormonas tiroideas y disminuyen la conversión periférica; se pueden utilizar dexametasona 0.15mg/Kg/dosis cada 6 horas o hidrocortisona a 2mg/Kg/dosis por vía intravenosa².

Los efectos adversos del tratamiento con ATD oscilan entre 17-30% pero la mayoría de los casos son leves y no requieren la retirada del tratamiento. Los más frecuentes son: neutropenia transitoria y exantema, y otros efectos no tan frecuentes son: náuseas, vómitos, cefaleas, parestesias, artralgias, y caída del cabello. La agranulocitosis es la reacción más severa la cual conlleva la retirada del tratamiento. Se observa en 1/500 a 1/1.000 niños y se produce al inicio del tratamiento².

Yodo radiactivo: Consiste en la administración de yodo radioactivo que produce la destrucción de las células foliculares del tiroides. Se utiliza por la ineficacia, necesidad de altas dosis, presencia de efectos adversos u olvido de los ATD. La respuesta se alcanza a las 6-18 semanas y hasta el momento también hay que añadir β -bloqueantes. La dosis a administrar es variable y está contraindicado durante la gestación y en la lactancia, y en niños menores de 5 años por mayor riesgo de neoplasias².

Cirugía: Consiste en la tiroidectomía total o casi total. Está indicada en la presencia de bocio grande, falta de respuesta a los ATD, renuncia a la administración de yodo radiactivo, pacientes menores de 5 años y mujeres embarazadas que no respondan a los ATD y en casos de tirotoxicosis muy severas².

Tanto el tratamiento quirúrgico como el Yodo radioactivo ocasionaran un hipotiroidismo primario que precisará de tratamiento con levotiroxina oral¹³.

C. OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Introducción:

La obesidad (OB) se define como la acumulación excesiva de tejido adiposo que determina la aparición de comorbilidades asociadas, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de éstas y un incremento del riesgo de mortalidad precoz². En menores con OB se ha identificado que un índice de masa corporal (IMC) aumentado se asocia con concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteínas A y B, triglicéridos y con concentraciones bajas de colesterol HDL. También se ha constata-

tado la presencia de asociación entre un IMC elevado en la infancia-adolescencia y una mayor incidencia de enfermedad isquémica coronaria en la edad adulta, así como la asociación entre la OB infanto-juvenil y su persistencia en la edad adulta¹⁴.

Para definir el sobrepeso (SP) y la OB se realiza una estimación indirecta del contenido de grasa corporal por medio del IMC, pero en niños y adolescentes es difícil debido al crecimiento longitudinal propio de la edad. El IMC se debe contrastar con los valores poblacionales [percentiles o Z-score (desviaciones estándar por encima de la media para edad y sexo según población de referencia)], sin existir consenso respecto en la definición de los puntos de corte que definen las categorías de normopeso, SP y OB. En la actualidad, un criterio adecuado para la definir la OB sería la presencia de una Z-score de IMC superior a 2 para la edad y sexo de la población de referencia².

La epidemia mundial de obesidad en la infancia y adolescencia observada en las últimas décadas ha supuesto la aparición en pediatría de alteraciones hasta ahora más propias de los adultos, como el síndrome metabólico (SM). Para diagnosticar SM se evalúa la presencia de OB, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, dislipemia e hipertensión arterial. Aun así, hay instituciones que recomiendan que el diagnóstico de SM no se establezca en niños menores de 10 años^{2,15}.

Epidemiología:

La OB es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI y es el motivo de consulta más frecuente en Endocrinología pediátrica, con una incidencia en continuo aumento y una prevalencia estimada conjunta de sobrepeso y obesidad infanto-juvenil superior al 25% de la población española. La evolución de la prevalencia de SP y OB en la población infanto-juvenil sigue una tendencia parecida tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo^{2,14}.

Etiología:

La obesidad es un trastorno multifactorial en cuya etiopatogenia están implicados factores genéticos, metabólicos, psicosociales y ambientales. Los hábitos nutricionales con la ingesta de alimentos hipercalóricos con abundantes grasas y azúcares, pero con escasas vitaminas, minerales y otros micronutrientes saludables, genera un almacenamiento de estas calorías extras en el tejido adiposo. Por otro lado el sedentarismo conlleva una disminución del gasto energético favoreciendo la obesidad. Por lo que respeta a los factores genéticos, aunque aún hay un gran desconocimiento, se ha demostrado que algunos de los mecanismos más probables que predisponen al desarrollo de la OB se encuentran en las vías que regulan el apetito y el gasto de energía como la mutación en la vía de la señalización leptina-melanocortina². Por otra parte y con mucha menor frecuencia, la presencia de OB también es característica en síndromes o como síntoma de otras patologías

como síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi, enfermedades endocrinológicas como hipotiroidismo, hiper-cortisolismo, deficiencias de la hormona del crecimiento o alteraciones hipotalámicas, entre otras^{2,15}.

Clínica:

Los niños con OB presentan esta acumulación excesiva de tejido adiposo que ocasiona la coexistencia de patologías asociadas o un incremento del riesgo de padecerlas. Estas patologías son las siguientes: metabólicas con resistencia a la insulina DM tipo 2, reducción del colesterol HDL e incremento del LDL y VLDL; Hormonales con incremento en la producción de cortisol, crecimiento aumentado, adelanto puberal en niñas y retraso puberal en niños, acné, hirsutismo e irregularidades menstruales en niñas adolescentes; Cardiovasculares con disminución de la frecuencia y el gasto cardíaco, arritmias, hipertensión y arteriosclerosis; Respiratorias con tendencia a la hipoventilación, disnea de esfuerzo, asma; Gastrointestinales con esteatohepatitis y litiasis biliares; Ortopédicas con alteraciones ortopédicas compensadoras del exceso y distribución del peso; y emocionales con rechazo de la imagen corporal y alteraciones de la socialización, ansiedad, depresión, entre otras^{2,14}.

Diagnóstico:

Para el diagnóstico se tiene que realizar una buena anamnesis al niño o adolescente haciendo hincapié en la evolución de la ganancia ponderal y aparición de síntomas asociados, hábitos diarios y nutricionales, y de actividad física. También debe realizarse una exploración pediátrica general, pero específicamente encaminada a la detección de cualquier signo que oriente hacia la causa de la OB o de la existencia de comorbilidades asociadas. Se debe registrar la talla, el peso y el IMC comparándolos con las referencias adecuadas para edad y sexo (tabla 4). También se deben medir los pliegues cutáneos, parámetro indicativo de la cantidad de tejido adiposo subcutáneo, y estimar la distribución del tejido adiposo midiendo los perímetros de cintura, cadera y su cociente. Como exámenes complementarios se debe analizar la glucemia, el lipidograma, función tiroidea y como exploraciones específicas determinar las apolipoproteínas A y B, niveles de HbA_{1c}, microalbuminuria, entre otras².

	SP	OB
IOTF	IMC= p91 a p98	IMC ≥ p99
CDC	IMC= p85 a p94	IMC ≥ p95
GPC-SNS	IMC= p85 a p96	IMC ≥ p97

Tabla 4: Definiciones de SP y OB infantil. IOTF: International Obesity Task Force; P: percentil; CDC: Center for Disease Control, USA; GPC-SNS: Guía de práctica clínica para la prevención y el tratamiento de la Obesidad Infanto-Juvenil del Sistema Nacional de Salud (2009, actualizada el 2013).

Por lo que respeta al SM los criterios para el diagnóstico en niños y adolescentes no están del todo establecidos y no hay un consenso bien definido.

Tratamiento^{2,14}:

El tratamiento de la OB se basa en el tratamiento conductual, las recomendaciones dietéticas y el incremento de la actividad física. Si el niño o adolescente presenta comorbilidades metabólicas, éstas se tratarán individualmente.

El tratamiento conductual hace referencia al conjunto de técnicas e intervenciones empleadas para ayudar al niño a adquirir nuevas habilidades. Tiene dos componentes: las técnicas de modificación de conducta y la terapia dirigida al estrés. Las técnicas de modificación de conducta están dirigidas a identificar y combatir aquellos estímulos que conducen a la pérdida de control sobre la ingesta alimentaria y/o el sedentarismo. La terapia dirigida al estrés se basa en la identificación y modificación de los pensamientos y sentimientos automáticos en la obtención de los objetivos marcados.

Las recomendaciones dietéticas están dirigidas a la organización de la ingesta y a la reducción del exceso calórico, utilizando alimentos con alto valor nutricional y de forma equilibrada. Se postula la necesidad de establecer tres comidas principales que contengan los principales aportes, junto con dos ingestas menores basadas en lácteos, frutas y cereales.

Con respecto al ejercicio físico, las directrices se basan en disminuir el tiempo dedicado a las actividades sedentarias y aumentar la actividad física cotidiana y el tiempo dedicado al juego dinámico.

Tratamiento farmacológico de la OB: Actualmente el tratamiento farmacológico y/o quirúrgico de la OB infanto-juvenil es una práctica excepcional, y todos los agentes farmacológicos no están aprobados en menores de 18 años. Aun así, se dispone de datos procedentes de estudios que indican beneficio en el empleo del orlistat o la metformina. Orlistat: es un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática que interfiere en la absorción del colesterol y los ácidos grasos libres contenidos en la dieta. No hay recomendaciones específicas pero se sugiere que podría constituir una ayuda al tratamiento habitual en los adolescentes. Presenta efectos adversos como molestias gastrointestinales meteorismo, esteatorrea y deficiencia de absorción en vitaminas liposolubles.

Metformina: es un fármaco indicado en el tratamiento de la DM tipo 2, pero entre sus efectos adversos más frecuentes se refleja un grado de intolerancia digestiva gracias a un efecto anorexigénico. Aun así, solo en algunos estudios se ha demostrado un efecto favorable en la reducción ponderal. Como efectos adversos presenta náuseas, vómitos, diarreas, pérdida del apetito, alteraciones del gusto, insuficiencia renal y riesgo de acidosis láctica.

Tratamiento quirúrgico de la OB: El tratamiento quirúrgico de cirugía bariátrica en niños y adolescentes se limita a casos excepcionales, considerando un IMC > 40 kg/m² y la presencia de comorbilidades graves asociadas. Por lo que respeta a la implantación de dispositivos intragástricos, existen pocos estudios y sus resultados son poco alentadores.

D. TALLA BAJA

Definición:

Se considera que presentan talla baja aquellos pacientes con²:

- Talla inferior a -2SDS para edad y sexo del paciente en relación a la media de la población de referencia.
- Talla entre ± 2 SDS para la población general, pero más de 2SDS por debajo de carril correspondiente a su talla diana según talla parental.
- Predicción de talla adulta más de 2SDS por debajo de la talla diana.
- Velocidad de crecimiento que se mantiene más de 2 años por debajo de -1SDS para edad y sexo, independientemente de su talla.



Clasificación:

Es importante diferenciar si se trata de un hipocrecimiento prenatal o postnatal. Actualmente la clasificación más aceptada de talla baja diferencia entre:

- **Talla baja armónica:** presenta proporciones normales entre tronco y extremidades. Puede ser:
 - Variante de la normalidad: pacientes que presentan talla baja familiar (TBF) o retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (RCCD).
 - Patológica: tanto por causa prenatal (patología placentaria, patología materna o fetal), como postnatal secundaria a patología endocrinológica, déficits nutricionales, déficits emocionales, enfermedades crónicas o algunos síndromes genéticos.
- **Talla baja disarmónica:** desproporción entre tronco y extremidades, se tratará siempre de talla baja patológica. Habitualmente es secundaria a osteocondrodisplasias o ya-trogénicas (radioterapia, intervenciones quirúrgicas...).

Clínica:

La clínica dependerá de la patología o síndrome subyacente que provoque la clínica de talla baja. En la mayoría de casos (variantes de la normalidad, déficit aislado de hormona de crecimiento (GH), algunas patologías en etapa inicial...) únicamente se observa talla baja. Lo mismo ocurre a nivel de exploración física, donde en la mayoría de ocasiones no se encuentran dismorfias u otros signos clínicos acompañantes de la talla baja, exceptuando los síndromes donde sí encontraremos los rasgos típicos de los mismos.

Diagnóstico^{2,16}:

a) Anamnesis:

- Antecedentes familiares: talla, tempo puberal de padres y hermanos, país de origen, consanguinidad, patología (endocrinológica, digestiva, autoinmune, displasias)
- Antecedentes personales: antecedentes perinatales, desarrollo psicomotor, enfermedades y tratamientos previos, desarrollo puberal, tiempo de inicio de hipocrecimiento, pauta de alimentación.

b) Exploración física y evaluación auxológica. Se debe realizar una exploración física completa, en busca de rasgos dismórficos y/o displásicos, estadio puberal de Tanner y morfología de genitales externos, palpación de glándula tiroidea, auscultación cardiorrespiratoria (cardiopatías asociadas), palpación abdominal (megalias en trastornos hematológicos o metabólicos, distensión en síndromes malabsortivos), actitud general e interacción del paciente. Se debe registrar peso, talla e IMC, así como velocidad de crecimiento, comparándolo con estándares de referencia para edad, sexo y población. Es importante realizar medición de segmento superior (SS) corporal (talla en sedestación) para poder comparar con segmento inferior (SI), y así poder observar si existe o no proporcionalidad entre ambos segmentos. También se puede medir la brazada (distancia entre punta de tercer dedo de ambas manos con brazos en extensión máxima horizontal) y comparar con talla en bipedestación.

c) Exámenes complementarios:

- Maduración ósea (radiografía de mano y muñeca habitualmente, tobillo en menores de 2 años): valoración del ritmo madurativo del paciente respecto a su edad cronológica, comparándolo con estándares existentes (Atlas Greulich&Pyle). Se puede ver retrasada en pacientes con talla baja con déficit de GH, RCCD o hipotiroidismo.
- Analítica basal: hemograma, estudio metabólico de hie-ro, bioquímica general con función renal y hepática, reactivantes de fase aguda, anticuerpos diagnósticos de enfermedad celíaca (añadir inmunoglobulinas para descartar negatividad de anticuerpos por déficits de las mismas), función tiroidea, IGF-I e IGFBP-3 (estimadores indirectos de la existencia y efectividad de GH en el organismo)
- Coprocultivo y estudio de parásitos en heces: en pacientes con retraso ponderal asociado
- Pruebas funcionales: la hipófisis presenta una secreción pulsátil de GH, hecho que impide que su determinación en analítica aislada sea fiable. Ante sospecha de déficit de GH tras observarse IGF-I bajas en determinaciones sanguíneas basales o clínica compatible con déficit, se debe realizar un test funcional tras estímulo para valorar la respuesta de GH. Existen diferentes tests, aunque los más utilizados actualmente por su seguridad y reproductibilidad son el test de levodopa, clonidina y glucagón. La interpretación del resultado puede ser complicada por la variabilidad en los tests y su sensibilidad y especificidad poco clara¹⁷, y debe ir siempre correlacionado con la clínica del paciente.
- Serie ósea: indicada en pacientes con crecimiento disar-mónico, para valoración de segmentos afectos
- Cariotipo: en niñas con talla baja sin etiología clara o rasgos dismórficos; en niños con alteraciones genitales o rasgos dismórficos
- Estudio genético: si rasgos dismórficos o estigmas característicos de síndromes polimalformativos.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) hipofisaria: en caso de déficit de GH, tanto aislado como asociado a otros déficits, para descartar patología de hipófisis y estructuras adyacentes.

Tratamiento. Indicaciones de hormona de crecimiento recombinante¹⁸:

En caso de patología subyacente (déficits nutricionales, patología endocrinológica...), el tratamiento debe ser el de la causa.

La hormona de crecimiento recombinante (rhGH) es un análogo de GH que se obtiene a partir de DNA recombinante. Su vía de administración es exclusivamente subcutánea. Se administra de forma diaria habitualmente, aunque en algún caso se puede administrar 6 días a la semana. Existen diferentes laboratorios que la producen, así como diferentes dispositivos para su administración, con seguridad y efectividad similar.

El tratamiento con rhGH, está aceptado por la *European Medicines Agency* (EMA), tanto en los déficits confirmados de GH, como en algunos otros síndromes o condiciones en los cuales se ha demostrado beneficio del tratamiento con rhGH, tanto en mejoría de talla como en otros aspectos como aumento de masa magra y tono muscular. La dosificación de rhGH depende de la indicación por la que se administra, como se muestran en la Tabla 1.

La *Food and Drug Administration* (FDA) autoriza también la administración de rhGH en caso de talla baja idiopática en USA, aunque hasta el momento se ha visto una respuesta variable y precisan tratamientos de larga duración, que incrementan los costes así como los riesgos de efectos secundarios¹⁷.

Tabla 1. Indicaciones y dosificación de GH

INDICACIÓN	DOSIFICACIÓN
Deficiencia de GH	0,025-0,035 mg/kg/día
Síndrome de Turner	0,045-0,050 mg/kg/día
Síndrome de Prader-Willi	0,035 mg/kg/día
Niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) sin crecimiento recuperador espontáneo a los 4 años	0,035 mg/kg/día
Insuficiencia renal crónica	0,045-0,050 mg/kg/día
Haploinsuficiencia gen SHOX	0,045-0,050 mg/kg/día

E. PATOLOGÍA DE LA PUBERTAD

Definición:

La pubertad es el periodo de transición entre la infancia y la edad adulta. Es el final del crecimiento y maduración del niño, durante el cual se consigue la maduración sexual completa con capacidad reproductiva y se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, así como se alcanza la talla adulta.

Entendemos como pubertad normal la que se inicia a una edad entre $\pm 2,5$ SDS respecto a la media de la población. Generalmente en nuestro ámbito se considera normal en los niños entre los 9 y los 14 años (signo guía: tamaño testicular) y en las niñas entre los 8 y los 13 años (signo guía: botón mamario).

PUBERTAD PRECOZ

Definición:

Inicio de la pubertad a una edad cronológica inferior a -2,5 SDS de la media para una determinada población. En Europa se define como inicio de los signos puberales antes de los ocho años en las niñas o antes de los nueve años en los niños.

Se produce un aumento de la velocidad de crecimiento y un avance de la edad ósea que provoca un cierre precoz de las fisis con una posible talla baja final como consecuencia. Así mismo, se observa la aparición de caracteres secundarios de forma prematura, que puede provocar problemas psicológicos y psicosociales.

Se debe diferenciar de la pubertad adelantada, con inicio del desarrollo puberal entre los 8 y los 9 años en las niñas y entre los 9 y los 10 en los niños. No condiciona la talla final o levemente. No requiere tratamiento excepto si se presenta de forma rápidamente progresiva.

Incidencia:

La incidencia de la pubertad precoz se calcula en 1/5000-10000 sujetos. La relación mujeres/varones es de 20:1.

Clasificación:

La pubertad precoz se puede clasificar en:

1. Pubertad precoz verdadera/central: dependiente de gonadotropinas, por activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Aunque es precoz, es fisiológicamente normal. El 98% de los casos de pubertad precoz en niñas corresponden a este tipo.
2. Pubertad precoz independiente de gonadotropinas o periférica, por secreción autónoma de esteroides sexuales.
3. Pubertad precoz combinada: se inicia la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal tras un estímulo de causa periférica.

Etiología:

1. Pubertad precoz central:

a) Niñas:

- Idiopática (74-90%): familiar (madre/abuela con pubertad precoz) o esporádica. Se observa frecuentemente en las niñas adoptadas al llegar al nuevo país.
- Tumores u otras alteraciones del SNC: en algunos casos por patología intracraneal previa (hidrocefalia, mielomeningocele, encefalitis), tratamientos (radioterapia) o en otros casos la pubertad precoz puede ser el primer síntoma de patología tumoral o congénita (hamartoma hipotálamico, disgerminoma...)

b) Niños:

- Tumores u otras alteraciones del SNC: a diferencia de las niñas, la causa más frecuente de pubertad precoz en los niños es secundaria a afectación neurológica, con una incidencia entre el 40-94% según autores. El tumor más frecuente en niños es el hamartoma hipotalámico, seguido en prevalencia por la neurofibromatosis tipo 1, hidrocefa-

lia, infecciones y otros tumores del SNC.

2. Pubertad precoz periférica:

a) Niñas:

- Quistes ováricos: causa más frecuente de pubertad precoz periférica. Frecuentemente presentan desarrollo del pecho junto con sangrado vaginal. Pueden aparecer y regresar espontáneamente, por lo que se recomienda manejo conservador, excepto en quistes de gran tamaño que pueden predisponer a una torsión ovárica.

- Tumores ováricos: causa rara. El más común es el tumor de la granulosa.

b) Niños:

- Tumores de células de Leydig, la mayoría son benignos y mejoran con la resección quirúrgica (orquiectomía o enucleación directa del tumor).

- Tumores de células germinales secretoras de gonadotropina coriónica humana (beta-HCG): aumento de la producción de testosterona. Se encuentran en gónadas, cerebro (zona pineal), hígado, retroperitoneo y mediastino anterior. Amplio rango de malignidad y respuesta a tratamiento.

- Pubertad precoz periférica familiar o testotoxicosis (varones): mutación activadora del receptor de LH, con secreción de testosterona de las células de Leydig de forma autónoma. Presentan pubertad precoz entre los dos y los cuatro años. Puede provocar una pubertad precoz central secundaria.

c) Ambos sexos:

- Hipotiroidismo primario severo de larga evolución

- Exposición a esteroides sexuales exógenos: exposición a cremas, ungüentos y sprays.

- Patología adrenal: exceso en la producción de andrógenos debidos a patología tumoral o a defectos enzimáticos en la biosíntesis de corticoides adrenales. Presentan habitualmente pubarquia prematura.

- Síndrome de McCune-Albright: mutación que activa el gen que codifica la subunidad alfa de la proteína G, que estimula el AMP cíclico en células de diferentes órganos, de expresión variable. La clínica depende de los tejidos afectados con la mutación. Cursa con exacerbaciones y remisiones. Sus lesiones clásicas son displasia fibrosa polioestótica, manchas café con leche e hiperfunción glandular con pubertad precoz, hiperadrenocortisolismo, hipertiroidismo, exceso de GH e hipofosfatemia.

Diagnóstico:

a) Anamnesis: antecedentes personales fisiológicos y patológicos (traumatismos craneo-encefálicos, infecciones, convulsiones...), así como posibles exposiciones a tóxicos o fármacos. Se debe interrogar sobre el inicio de los cambios puberales y su progresión. Son importantes también los antecedentes familiares con talla y edad de pubertad de los padres.

b) Exploración física: estadio puberal de Tanner y aspecto de genitales (descartar asimetrías testiculares). En el caso de los varones se debe medir el volumen testicular mediante el orquidómetro de Prader, considerándose

prepuberales si presentan un volumen inferior a 4 mL. Se debe completar la exploración con inspección de la piel (manchas café con leche en neurofibromatosis o síndrome de McCune-Albright), palpación tiroidea y exploración neurológica. Valorar también peso y talla, comparándolo con estándares de referencia para edad, sexo y población.

c) Exámenes complementarios:

- Maduración ósea: adelantada respecto a la edad cronológica en pubertad precoz.

- Determinaciones hormonales basales: hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), estradiol (niñas) o testosterona (niños). Considerar dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y 17-OH progesterona si pubarquia precoz asociada. Si encontramos un estradiol o una testosterona elevada con LH y FSH suprimida nos orienta a pubertad precoz periférica, mientras que una LH y FSH baja con estradiol/testosterona baja no nos descarta completamente una pubertad precoz central, debido a la pulsatilidad de gonadotropinas a lo largo del día.

- Pruebas de estimulación¹⁹: permiten observar la respuesta hipofisaria y gonadal a la administración de análogo de GnRH, hormona secretada en el hipotálamo que estimula la secreción de gonadotropinas en la hipófisis. Un valor de LH superior a 7 UI/L a los 180 min indica pubertad de origen central.

- Pruebas de imagen:

• Ecografía testicular: si sospecha de tumoración testicular.

• Ecografía pélvica: valoración de tamaño y maduración uterina y ovárica, así como descartar masas o quistes.

• RMN cerebral: en todos los varones con pubertad precoz central (alta incidencia de causa neurológica), mientras que en las mujeres sólo se deberá realizar si pubertad precoz inferior a 7 años, niveles elevados de estradiol, mala respuesta a tratamiento u otra sintomatología asociada.

Tratamiento²⁰:

En caso de causa conocida de pubertad precoz, el primer tratamiento a realizar será el de la misma.

El tratamiento con análogos de la GnRH es el de elección en la pubertad precoz central, dependiente de gonadotropinas. Está indicado en aquellos pacientes que tengan afectación del pronóstico de talla final o que puedan presentar trastornos psicológicos asociados al desarrollo de forma precoz. Si el diagnóstico se realiza de forma tardía con un desarrollo puberal avanzado, no se debe iniciar el tratamiento ya que se perdería el estirón puberal.

El mecanismo del tratamiento es la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal mediante los análogos de GnRH, que se obtienen mediante modificación de la estructura natural de la GnRH, de forma que son más resistentes a la destrucción enzimática y presentan más afinidad por los receptores de GnRH. Así, se bloquean los receptores hipofisarios de GnRH mediante ocupación continua, suprimiéndose en consecuencia la secreción pulsátil de gonadotropinas.

Se administran en forma depot, que permiten su administración de forma mensual, vía intramuscular o subcutánea, aunque también existen otros preparados de acción corta o implantes subcutáneos, menos utilizados.

Los fármacos más usados son:

- Triptorelina (Decapeptyl®, Gonapeptyl®): 80-100 µg/kg, cada 3-4 semanas (im o sc). En el mercado existen viales de 3,75mg, por lo que habitualmente se administra entero en pacientes con peso superior a 20 Kg, y medio vial en pacientes con peso inferior a 20 Kg. Existen también preparados trimestrales de 11,5mg, que parecen eficaces aunque existe escasa experiencia en niños.

- Leuprorelina: 150-200 µg/kg, cada 3-4 semanas (im).

En las chicas con una pubertad evolucionada se debe administrar también un antiandrógeno (acetato de ciproterona) al inicio del tratamiento para inhibir el efecto periférico de los estrógenos.

El tratamiento es altamente eficaz, con regresión de los caracteres sexuales secundarios, disminución de la velocidad de crecimiento (prepuberal) e inhibición de la maduración ósea. No influencia al vello púbico ni axilar. De esta forma se prolonga el tiempo de crecimiento prepuberal, con mejor talla final.

La retirada del tratamiento es un tema en discusión, se debe valorar según la edad cronológica, la velocidad de crecimiento y la edad ósea.

Una vez suspendido el tratamiento, el eje se reactiva y se reinicia el desarrollo puberal normal.

Presenta escasos efectos secundarios, entre los cuales se pueden encontrar reacciones locales, urticarias, disminución transitoria de la densidad mineral ósea o aumento del IMC, aunque son de poca gravedad y bien tolerados.

Se debe hacer un seguimiento clínico trimestral o semestral junto con controles hormonales, ecográficos y de edad ósea.

Para el tratamiento de la pubertad precoz periférica, lo primero a resolver es la causa de la misma (cirugía en quistes o tumores, retirada de exposición a esteroides...).

En el síndrome de McCune-Albright o la testotoxicosis, causados por mutaciones genéticas, existen diferentes alternativas:

a) Niñas (McCune-Albright). No existe evidencia científica suficiente para recomendar ninguna terapia en este síndrome. Los medicamentos usados hasta la actualidad son:

- Inhibidores de la aromatasa: en diferentes estudios se ha realizado tratamiento con testolactona, letrozol, fadrozol y anastrozol, aunque en la mayoría de casos se trata de cohortes pequeñas. En algún estudio piloto se ha demostrado un cese o disminución del sangrado vaginal así como del avance de edad ósea y pronóstico de talla baja con letrozol.

- Bloqueantes de la acción estrogénica: parecen presentar cierta eficacia, aunque existe escasa evidencia científica. El tamoxifeno (modulador selectivo del receptor de es-

trógenos, SERM) se ha visto parcialmente efectivo y existen dudas sobre su seguridad a largo plazo. El fulvestrant (antagonista puro del receptor de andrógenos) se ha visto efectivo aunque carece de estudios a largo plazo para valorar su seguridad y eficacia.

b) Niños (McCune-Albright, testotoxicosis): se acostumbra a utilizar antiandrógenos (antagonista del receptor de andrógenos como bicalutamida) junto con inhibidores de la aromatasa para evitar la conversión periférica de testosterona a estradiol (anastrozol). No existe una pauta bien definida ya que existe escasa información, aunque la pauta más frecuentemente utilizada es bicalutamida con anastrozol, que no requiere múltiples dosis diarias, y que se ha visto efectiva hasta el momento con escasos efectos adversos (ginecomastia). Otra pauta posible es la terapia combinada espironolactona-testolactona junto ketoconazol (inhibidor de la síntesis de esteroides), aunque este último puede producir hepatotoxicidad e insuficiencia adrenal.

En ambos sexos se debe tener en cuenta que pueden producir una pubertad precoz central secundaria a estímulo periférico, por lo que algunos pacientes pueden precisar tratamiento adyuvante con análogos de GnRH.

PUBERTAD RETRASADA

Definición:

Ausencia de aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad superior a 2,5SDS respecto a la media para edad, sexo y población. En nuestro medio se considera a partir de los 13 años en las niñas y 14 años en los niños. Puede tratarse de una variante de la normalidad en contexto del desarrollo RCCD, más prevalente en varones, o de cuadros patológicos.

Clasificación:

1. Hipogonadismo hipergonadotropo: aumento de LH y FSH por fallo gonadal pero normal funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario, que intentar estimular la producción de esteroides sexuales.
2. Hipogonadismo hipogonadotropo: fallo en la síntesis de gonadotropinas, puede ser permanente o transitorio.

Etiología²¹:

- Retraso puberal secundario a enfermedades crónicas (hipogonadismo hipogonadotropo transitorio): gastrointestinales (celiaquía), hematológicas, endocrinológicas, anorexia y bulimia nerviosas, enfermedades psíquicas, cardiopatías congénitas, encefalopatías, colagenosis, errores congénitos del metabolismo, enfermedad renal crónica.

- Hipogonadismo hipogonadotropo permanente:

- Congénito: déficit aislado de gonadotropinas, síndromes genéticos (Kallman), déficit aislado de FSH o LH, malformaciones congénitas (holoprosencefalia), síndromes malformativos, panhipopituitarismo total o parcial.
- Adquirido: tumores (craneofaringioma, disgerminomas, gliomas ópticos, granulomas, prolactinoma), traumatis-

mos cráneoencefálicos, infecciones sistema nervioso central, cirugía o radioterapia craneal.

- Hipogonadismo hipergonadotropo:

- Congénito: anomalías de cromosomas sexuales, anomalías de las gónadas (disgenesias gonadales, anorquias, síndrome de regresión testicular), anomalías de la síntesis de testosterona y receptores, anomalías de la síntesis de estrógenos, síndromes (Noonan, Smith-Lemli-Opitz, distrofia miotónicaSteinert...)
- Adquirido: torsión testicular u ovárica, castración traumática o quirúrgica, radioterapia o quimioterapia sobre gónadas, orquitis, tumores testiculares u ováricos, cirrosis, hemocromatosis, ooforitis autoinmune o infecciosa, galactosemia, insuficiencia ovárica prematura idiopática.

Diagnóstico²:

a) Anamnesis: antecedentes personales fisiológicos y patológicos (antecedentes perinatales, genitales ambiguos, micropene o criptorquidia, hernias inguinales, tratamiento quimio o radioterápico, enfermedades crónicas, actividad deportiva intensa...). Son importantes también los antecedentes familiares con talla y edad de pubertad de los padres, así como patología autoinmune y endocrinológica conocida.

b) Exploración física: peso, talla e IMC, segmentos corporales, fenotipo y rasgos sindrómicos, aspecto de genitales, impresión nutricional.

c) Exámenes complementarios:

- Analítica basal:

- Hemograma
- Función renal y hepática
- Anticuerpos celiaquía
- Reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular)

- Función tiroidea (TSH y T4libre)

- Prolactina: la hiperprolactinemia tumoral o medicamentosa puede provocar amenorrea y retraso puberal

- LH y FSH (basales y/o tras estímulo): unos valores anormalmente elevados de LH y FSH tanto a nivel basal como tras estímulo indican hipogonadismo hipergonadotropo, mientras que unos niveles <5UI/L tras estímulo orientan hacia hipogonadismo hipogonadotropo.

- Testosterona o estradiol basal: útil en los niños, pero escasa sensibilidad en niñas (niveles bajos de estradiol no implican baja producción).

- Cortisol libre urinario, si retraso puberal acompañado de obesidad y enlentecimiento de crecimiento para descartar enfermedad de Cushing.

- LH y FSH baja con estradiol/testosterona baja no nos descarta completamente una pubertad retrasada central, debido a la pulsatilidad de gonadotropinas a lo largo del día.

- Inhibina B: valoración de la función de las células de Sertoli.

- Maduración ósea: retrasada respecto a la edad cronológica en pubertad retrasada en RCCD.

- Ecografía pélvica: descarta anomalías anatómicas y permite valorar signos de impregnación estrogénica.

- Si sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo:

- RMN cráneo: descartar patología hipofisaria y valorar bulbos olfatorios

- Estudio completo de hormonas hipofisarias (valoración de déficits combinados)

- Valorar estudios genéticos según sospecha (por ejemplo, si se sospecha síndrome de Kallman)

- Si sospecha de hipogonadismo hipergonadotropo:

- Cariotipo: descartar síndrome de Turner (45X) en niñas o Klinefelter (47XXY) en niños; en algún caso se puede observar cariotipo 46XY con fenotipo femenino, por lo que se debería descartar una mutación en el receptor de andrógenos.

- Valorar estudios genéticos según sospecha tras obtención de cariotipo normal (por ejemplo, Noonan, Leopard, ataxia-telangiectasia...)

- Estudio de anticuerpos anti-ovario en fallo ovárico prematuro (descartar también otras enfermedades autoinmunes)

- Otras causas más raras: mutación del receptor de FSH, mutación del receptor de LH

Tratamiento^{21,22}:

En caso de ausencia de inicio espontáneo de pubertad, se debe iniciar tratamiento para desarrollar y posteriormente mantener los caracteres sexuales secundarios, así como inducir el estirón puberal y prevenir problemas psicológicos. En algunos casos de pubertad retrasada sin otra patología solo será necesaria la fase de inducción, con mantenimiento posterior espontáneo.

a) Niñas:

Se realizará la inducción con una edad ósea igual o superior a los 11 años.

Se iniciará con una pauta ascendente de estrógenos de forma progresiva, vía oral (etinilestradiol, dosis inicial de 2,5-5 µg/día durante 6 meses) o transdérmica (al inicio únicamente 0,1µg/kg por la noche, a los 6 meses igual dosis de forma continua). Se debe realizar un aumento semestral hasta alcanzar dosis de adulto (vía oral 25µg/día, transdérmico100µg/día).

Una vez en estadio grado IV de Tanner y con ecografía uterina compatible con útero puberal (línea endometrial, longitud uterina >40mm) se añadirá al tratamiento un progestágeno en la segunda mitad del ciclo (acetato de medroxiprogesterona vo 5-10mg/día o vaginales 200µg/día). Tras este proceso, se puede pasar a una pauta de anticonceptivo oral con bajas dosis de estrógenos (20µg), tanto en pauta oral como transdérmica.

b) Niños:

Se realizará la inducción a partir de una edad cronológica igual o superior a los 14 años y una edad ósea igual o superior a los 12 años.

Se iniciará el tratamiento con ésteres de testosterona (enantato o cipionato) de acción prolongada a una dosis de 50mg intramuscular mensual durante 6 meses. Aumento de dosis de 50mg cada 6 meses hasta alcanzar dosis de

adulto.

El mantenimiento se puede realizar con testosterona en diferentes presentaciones:

- Ésteres de testosterona im (enantato o cipionato): 200mg cada dos o tres semanas según respuesta. Muy barato aunque inyecciones frecuentes y fluctuación de los niveles de testosterona.

- Undecanoato de testosterona: 1000mg cada 10-14 semanas. Presentan poca fluctuación de niveles de testosterona. Inyección dolorosa aunque menos frecuente. Actualmente no financiado.

- Parches transdérmicos(2,5-5mg). Precisan administración diaria y pueden producir irritación cutánea. Buenos para simular ritmo circadiano y producen menor eritrocitosis.

- Gel de testosterona 1%: 2,5-5g que liberan 2,5-5mg de testosterona. Iguales ventajas que parches, aunque también son caros y se deben aplicar diariamente. Se debe evitar el contacto con otra persona inmediatamente tras su administración.

En estos casos se conseguirá un desarrollo de los caracteres sexuales secundarios pero se mantendrá un volumen testicular pequeño dada la administración exógena de testosterona. Si se desea aumentar el tamaño testicular, se puede administrar HCG o pulsos de GnRH mediante bomba subcutánea.

F.PATOLOGÍA SUPRARRENAL

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Definición y epidemiología:

Se define como la imposibilidad de la glándula suprarrenal para mantener una secreción hormonal adecuada, tanto en situación basal como en situaciones de estrés.

Se desconoce la incidencia y prevalencia exacta en la edad pediátrica.

Clasificación y etiología²³:

1. Insuficiencia suprarrenal (IS) primaria: por fallo de la glándula suprarrenal. A su vez puede ser:

- Total:

- Genética o hereditaria: hipoplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades peroxisómicas (adrenoleucodistrofia), enfermedades del genoma mitocondrial, enfermedades de depósito, síndrome Smith-Lemli-Opitz.

- Autoinmunitaria: insuficiencia suprarrenal crónica idiopática, endocrinopatías múltiples (síndrome poliglandular autoinmune).

- Adquirida: infecciones, hemorragia suprarrenal del recién nacido, necrosis tras trombosis de vena suprarrenal, enfermedades de depósito.

- Yatrogénica: tóxicos o cirugía

- Parcial o selectiva:

- Deficiencia de glucocorticoides: hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11-hidroxilasa, insuficiencia aislada de glucocorticoides o resistencia a adrenocorticotropi-

na (ACTH), síndrome triple A

- Deficiencia de mineralocorticoides: hipoadosteronismo primario y secundario, pseudohipoadosteronismo

- Deficiencia de andrógenos: déficit 17,20-desmolasa

2. Insuficiencia suprarrenal secundaria: por fallo hipofisario. Causas más frecuentes: corticoterapia crónica, déficit congénito o adquirido de ACTH

3. Insuficiencia suprarrenal terciaria: por fallo a nivel hipotálamico. Causas más frecuentes: corticoterapia crónica, déficit adquirido de hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Clínica:

Dependerá de si el cuadro se inicia de forma aguda, con compromiso vital, o se instaura lentamente.

- Crisis adrenal: shock hipovolémico sin respuesta a fluidos y drogas vasoactivas, hipoglucemia e hiponatremia, acompañados de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Se puede ver en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica tras estrés intenso, o puede ser la manifestación inicial de patología suprarrenal congénita primaria.

- Insuficiencia suprarrenal crónica: síntomas muy inespecíficos, como fatiga, pérdida de peso, debilidad muscular, mareos, hipotensión... Si se trata de insuficiencia suprarrenal primaria se puede observar hiperpigmentación y avidez por la sal.

Diagnóstico:

a) Anamnesis: antecedentes personales fisiológicos y patológicos que incluyan antecedentes perinatales, desarrollo psicomotor, patología crónica, patología autoinmune. Interrogar también antecedentes familiares de patología autoinmune, genitales ambiguos o muerte súbita. Se debe valorar duración de la clínica y evolución de la misma.

b) Exploración física: peso, talla e IMC, tensión arterial y frecuencia cardíaca, coloración de piel y mucosas, aspecto de genitales, fenotipo, exploración neurológica completa.

c) Exámenes complementarios:

En la sospecha de crisis adrenal:

- Niveles de cortisol, ACTH, aldosterona y actividad renina plasmática en el momento de la crisis, que a parte de confirmar la sospecha diagnóstica, proporciona información sobre el origen del déficit (si ACTH elevada con cortisol disminuido: insuficiencia suprarrenal primaria)

- Hemograma y bioquímica con glucosa plasmática: hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia y hemoconcentración. También se puede observar acidosis metabólica, aumento de urea y creatinina.

- 17-hidroxiprogesterona, en el recién nacido con crisis adrenal para descartar hiperplasia suprarrenal congénita

En casos de clínica lentamente progresiva:

- Determinación basal de cortisol plasmático a las 8.00am: normal entre 9-25 µg /dl. Si inferior a 3 µg/dl en condiciones normales o a 5µg/dl en estrés, confirma el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, mientras que resultados intermedios no son definitivos.

- ACTH plasmática: vida media corta y no disponible en

todos los medios, por lo que es difícil de valorar.

- Aldosterona plasmática y actividad renina plasmática, con está última elevada si insuficiencia suprarrenal primaria total con déficit mineralocorticoide.
 - Hemograma y bioquímica plasmática: puede no presentar alteraciones si clínica larvada.
 - Pruebas hormonales de estimulación:
 - Estimulación con ACTH: se puede realizar a dosis elevada o suprafiológica (250µg ACTH sintética ev, en menores de dos años dosis de 0,015 mg/kg hasta un máximo de 0,250mg) o a dosis baja o fisiológica (1µg), que permite el diagnóstico de insuficiencias suprarrenales parciales que responden a dosis altas. Se considera normal si el cortisol presenta una respuesta superior a 18-20 µg/dl. Confirma o descarta la insuficiencia suprarrenal primaria, pero no resulta útil ante sospecha de IS secundaria.
 - Hipoglucemia insulínica o prueba de frenado con metopirona: ante sospecha IS secundaria o terciaria.
 - Estudio de hormonas hipofisarias: ante confirmación de insuficiencia suprarrenal secundaria, comprobar el resto de hormonas hipofisarias para descartar panhipopituitarismo u otros déficits.
 - Anticuerpos antiadrenales y otros anticuerpos asociados a patología endocrinológica autoinmune, ante sospecha de síndrome poliglandular.
 - Ácidos grasos de cadena larga en sospecha de adrenoleucodistrofia en niños.
- Pruebas de imagen: solicitar preferentemente RMN cerebral (hipofisaria) o abdominal según sospecha clínica.

Tratamiento²¹:

En caso de crisis adrenal, se debe administrar hidrocortisona endovenosa a 75-100mg/m²/dosis (dosis mínima 25mg, máxima 100mg). Después se debe mantener hidrocortisona endovenosa a 30-50mg/m²/día repartido en 4 dosis (dosis máxima 25mg cada 6h). Inicialmente se precisa sustitución con fludrocortisona, ya que la hidrocortisona ejerce también efecto mineralocorticoide.

Para el tratamiento sustitutivo una vez pasada la situación de estrés, se debe administrar:

- Hidrocortisona: 8-12 mg/m²/día: difícil monitorización a nivel analítico, se debe valorar clínicamente la dosis según crecimiento, maduración ósea, tensión arterial, astenia... Es importante informar a la familia de la necesidad de aumentar a dosis de estrés en caso de intervención quirúrgica o cuadros intercurrentes graves, situaciones en las que se recomienda duplicar o triplicar la dosis habitual de hidrocortisona.
- Fludrocortisona: 0,05-0,1 mg/día. Monitorización mediante la actividad renina plasmática y de tensión arterial.

HIPERCORTISOLISMO

Definición y epidemiología²⁴:

El hipercortisolismo o síndrome de Cushing es un exceso de glucocorticoides circulantes, de origen endógeno o exógeno. Se trata de una entidad rara en la edad pediá-

trica, y únicamente supone el 10-15% de todos los casos anuales.

Etiología:

La causa más frecuente es la administración de corticoterapia ACTH de forma crónica.

A nivel endógeno, la causa más frecuente es la hipersecreción de ACTH a nivel hipofisario (enfermedad de Cushing) debido en la mayoría de casos a microadenomas hipofisarios, con una consecuente hipersecreción de cortisol a nivel adrenal. Por debajo de los 7 años, es más frecuente el síndrome de Cushing de origen adrenal (adenomas, carcinomas, hiperplasia). La producción ectópica de ACTH (carcinomas pulmonares, tumores carcinoides bronquiales o pancreáticos, tumores neuroendocrinos...) es rara en niños y adolescentes.

Clínica^{2,25}:

Depende de la duración y la intensidad del exceso de cortisol, en algunos casos de inicio insidioso pueden tardar en aparecer los síntomas clásicos.

Los dos signos más constantes en la edad pediátrica son el enlentecimiento del crecimiento, aunque acostumbra a ser un signo tardío, junto con el aumento de peso y obesidad de predominio troncular, especialmente si se presentan asociados. Se observa una alteración en la distribución de la masa grasa, con aparición de fascies de luna llena y jiba de búfalo, así como aparición de estrías rojo-vinosas. También suele acompañarse en la edad infantil de retraso puberal. Otros síntomas son la virilización con hirsutismo y acné, así como los cambios de humor e irritabilidad.

Es habitual no sospechar el síndrome de Cushing en casos iniciales, pero el seguimiento y una anamnesis orientada a los síntomas y signos más frecuentes en las visitas sucesivas nos acabarán dando el diagnóstico²⁴.

Diagnóstico:

- a) Anamnesis: historia actual con sintomatología actual y tiempo de progresión, alteraciones menstruales; antecedentes personales y patológicos (tratamiento corticoideo), antecedentes familiares (patología suprarrenal y tumoral)
- b) Exploración física: peso, talla (cálculo de velocidad de crecimiento) e IMC, tensión arterial y frecuencia cardíaca, coloración de piel y mucosas, aparición de estrías, hirsutismo, distribución grasa.

- c) Exámenes complementarios: antes de realizar ningún estudio se debe excluir la ingesta de glucocorticoides.

- Cortisol y ACTH basales: dado el ritmo circadiano de ambos, una determinación basal no ofrece información importante

- Cortisol libre urinario (recogida de orina de 24h): muy buena sensibilidad pero poca especificidad. Su recogida puede ser difícil y puede alterarse en casos de estrés emocional y físico.

- Cortisol salivar: una recogida a las 23.00 pm con resultado aumentado parece tener sensibilidad similar que la

cortisoluria.

- Test de supresión corto de dexametasona: administración de 1mg de dexametasona por la noche y recogida de cortisol plasmático la mañana siguiente a las 8.00h am. Si está elevado, indica una ausencia de frenación del eje, por lo que se debe completar estudio.

- Identificación de hipercortisolismo ACTH-dependiente:

- Test largo de ACTH con dosis bajas de dexametasona.
- Test de supresión con dosis altas de dexametasona.
- Test de 8mg de administración nocturna.

En estos casos una ausencia de supresión tras el test indican causa suprarrenal (tumor) o secreción ectópica de ACTH.

• Test de estimulación de CRH: en el síndrome de Cushing de origen hipofisario se observa un aumento de la secreción de ACTH, mientras que en las causas suprarrenales o la secreción ectópica de ACTH no existe alteración de niveles de cortisol ni ACTH.

• Prueba de desmopresina: respuesta positiva con aumento de ACTH en origen hipofisario (enfermedad de Cushing)

- Pruebas de imagen: para localizar y caracterizar el síndrome de Cushing.

• RMN hipofisaria: con contraste para poder visualizar microadenomas, el 90% de los cuales serán hipocaptantes y el 5% hipercaptantes.

• Tomografía computerizada (TC) abdominal para descartar tumores suprarrenales, sobretodo unilaterales. La mayoría de pacientes con síndrome de Cushing ACTH-dependiente presentarán una hiperplasia bilateral de las

glándulas adrenales.

• TC o RM de cuello, pecho, abdomen y pelvis: en caso de sospecha de producción ectópica de ACTH.

- Cateterización de senos petrosos en tumores secretores de ACTH. Presenta una escasa utilidad para ubicar posibles microadenomas en población pediátrica. Los pacientes con secreción ectópica no presentan diferencias entre las muestras periféricas y las obtenidas en los senos petrosos.

Tratamiento:

Tanto en tumores a nivel hipofisario como ectópico o suprarrenal, el tratamiento es la extracción quirúrgica del tumor causante. Debe tenerse en cuenta que estos pacientes precisan sustitución con hidrocortisona tras la intervención quirúrgica hasta normalización del eje o de forma permanente si se extraen ambas suprarrenales. En casos de tumores inoperables o metastásicos, se puede administrar tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia según los protocolos habituales.

En caso de fracaso de la cirugía o secreción ectópica de ACTH no localizada, se puede intentar el tratamiento farmacológico con mitotane, un inhibidor de la biosíntesis de corticoesteroides, que también actúa destruyendo las células del córtex adrenal productoras de cortisol. Otros enzimas inhibidores adrenales son: aminoglutetimida, metiparone, trilostan y ketoconazol, que se pueden usar tanto en monoterapia como combinados, aunque existen escasos estudios de estas medicaciones en niños.

BIBLIOGRAFIA:

1. Sánchez Lerma B, Benito Reyer A, Ortega De la cruz C. Farmacoterapia endocrinológica. En: Valverde Molina E. Farmacia pediátrica hospitalaria. Madrid. Elsevier España, S.L. 2011.
2. Argente Oliver J, Soriano Guillén L. Manual de Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ergon, 2014.
3. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Vitoria-Gasteiz, 2012.
4. Asenjo S, Muzzo B S, Perez MV, Ugarte P F, Willshaw ME. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente. Rev Chil Pediatr 2007; 78 (5): 534-541.
5. International society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD) Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Chapter 9: Insulin treatment. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R. Published in Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl. 20): 115-134.
6. Ficha técnica Abasaglar® 100 unidades/ml solución. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf (consultado el 24/02/2016).
7. Web European medicines agency. Science medicines health. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp&mid=WC0b01ac0580281bf0. (consultado el 24/02/2016)
8. Uptodate. McCulloch DK. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. Artículo revisado: Enero 2016. Artículo actualizado: 05/10/2015. www.uptodate.com. Visitada el 23/02/2016.
9. International society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD) Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Chapter 8: Assessment and monitoring of glycemic control. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, Maahs DM. Published in Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl. 20): 102-114.
10. Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo y bocio. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:150-65
11. Toro Ramos M, Restrepo Giraldo LM, Baltazar González V, Zuluaga Espinosa NA, Campuzano Maya G. Hipotiroidismo adquirido en niños. Medicina & Laboratorio. Vol 18, Num 9-10. p. 443-458. 2012.
12. Mayayo E, Labarta JI, Gil MM. Enfermedad tiroidea. An Pediatr Contin. 2006;4(6):361-74

13. Iglesias Fernández C, Rodríguez Arnao MD. Hipertiroidismo. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:129-40
14. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Madrid. 2009.
15. Uptodate. Klish WJ. Definition;epidemiology;and etiology of obesity in children and adolescents. Artículo revisado: Enero 2016. Artículo actualizado: 19/01/2016. www.uptodate.com. Visitada el 02/02/2016.
16. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(11):3990-3.
17. Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood-challenges and choices. *N Engl J Med*. 2013;368(13): 1220-8.
18. Instrucció 1/2010. Modificació de l'Annex III: criteris d'indicació i seguiment del tractament amb hormona de creixement de la Circular 1/2002, per la qual s'estableix el procediment de tramitació de les sol·licituds de tractament farmacològic. Consell Assessor sobre la utilització terapèutica de l'hormona de creixement i substàncies relacionades. Barcelona, 2010.
19. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Catálogo de pruebas funcionales en endocrinología. Grupo de trabajo de Laboratorio de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) en colaboración con la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). 2013. Accesible en la red (fecha de consulta 30/01/14). Disponible en: <http://www.seen.es/docs/baner/catalogo-pruebas-laboratorio.pdf>
20. Uptodate. Harrington J, Palmert M. Treatment of precocious puberty. Artículo revisado: Enero 2016. Artículo actualizado: 09/12/15. www.uptodate.com. Visitada el 26/01/2016.
21. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Endocrinología Pediátrica. Manual práctico. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA, 2013.
22. Barrio R, Roldán B, Martín-Frías M. Inducción de la pubertad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2015;6(Suppl): 39-44.
23. Forest MG, Audi L, Fernández M. Hipofunción suprarrenal. En: Pombo M, ed. Tratado de endocrinología pediátrica, 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 2009.
24. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4): 793-803.
25. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur-J Endocrinol*. 2015;173(4): M33-8.

FORMACIÓN DICAF / CURSOS ONLINE:

Farmacoterapia del paciente con insuficiencia renal. Fármacos en insuficiencia renal utilizados comúnmente en Atención Primaria.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Martha Milena Silva Castro.

11,9 créditos



Farmacoterapia del paciente pediátrico I. Particularidades, aspectos nutricionales e infecciones.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Rsoa Farré Riba y realizado por farmacéuticos y médicos del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

8,6 créditos



Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>

Información y suscripciones:

DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>



www.dicaf.es