

A. Muñoz Hoyos
J. M. Fernández García
J. Uberos Fernández
C. Ruiz Cosano

ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL

VOLUMEN 4



**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
UNIVERSIDAD DE GRANADA**

FORMACIÓN CONTINUADA EN PEDIATRÍA
serie monográfica

DIRECTORES DE LA COLECCIÓN

J.A. Molina Font
A. Muñoz Hoyos
A. Molina Carballo

EDITORES

G. Galdó Muñoz
E. Narbona López
A. Valenzuela Ruiz

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

J. Uberos Fernández
C. Ruiz Cosano

VOLUMEN 4º

ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL

COORDINADORES DE LA MONOGRAFÍA

A. Muñoz Hoyos
J.M. Fernández García
J. Uberos Fernández
C. Ruiz Cosano

© Editorial: **FORMACIÓN ALCALÁ.**

C/ Ramón y Cajal, 20. Apdo. 130
23680 ALCALÁ LA REAL (JAÉN)

Telfs. 953 58 53 30 (4 líneas) - 902 108 801 - Fax 953 58 53 31

E-mail: info@asociacionalcala.com - Web: www.asociacionalcala.com

Portal: www.zonadesalud.org

ISBN: 84-95658-25-9 D.L.- J-346-2001

Julio 2001

Diseño de portada: Marta Narbona Galdó

Imp.: Artgrafic. S.C.A. 953 58 43 94

Los derechos de autor serán destinados a sufragar fondos de investigación
(GRUPO DE INVESTIGACIÓN CTS - 190. PLAN ANDALUZ DE INVESTIGACIÓN)

PRÓLOGO

La Endocrinología comprende una gran cantidad de información relacionada con diversos aspectos de casi todas las funciones corporales. Precisamente por la amplitud de conocimientos a los que se refiere, una gran parte de la información en Endocrinología es descriptiva y no hay un conocimiento exacto de los mecanismos que median el efecto hormonal. Claro está, al hablar de Endocrinología tenemos que hablar de hormonas, los mediadores químicos, generalmente proteínas, péptidos o esteroides, que ejercen en las células del organismo los efectos reguladores correspondientes.

Desde el punto de vista de la Endocrinología clásica, una hormona es un compuesto químico que se produce en una glándula específica, la glándula endocrina, se libera a la circulación sanguínea, y alcanza el órgano diana donde ejerce sus efectos. Los efectos de una hormona en la célula diana se realizan por su interacción con un receptor específico que activa a determinados mediadores intracelulares, los segundos mensajeros, para realizar su acción. Con el descubrimiento del AMPc como un importante segundo mensajero de la acción hormonal, se planteó un problema: ¿cómo pueden realizar diferentes hormonas funciones distintas si comparten el mismo segundo mensajero? La respuesta vendría dada porque la especificidad de la acción de una hormona va a depender de la localización de sus receptores. Es decir, aunque compartan un mismo segundo mensajero, la ausencia de receptores a una determinada hormona en un órgano específico hace que esa hormona no actúe allí. ¿Dónde actúan las hormonas? También clásicamente, se ha dicho que las hormonas peptídicas actúan mediante receptores de membrana, mientras que las esteroideas lo hacen a través de receptores nucleares. Algunas hormonas, como las tiroideas, que derivan del aminoácido tirosina, tienen receptores nucleares. Una vez que las hormonas han realizado su efecto, y para evitar que sigan actuando indefinidamente, muchas hormonas se inactivan por diferentes procesos metabólicos.

Esta visión clásica de las hormonas está cambiando rápidamente. En primer lugar, muchas hormonas pueden producirse en diversos lugares del orga-

nismo, no sólo en aquellas glándulas endocrinas en las que fueron descubiertas, y ser liberadas a la circulación. En segundo lugar, no existe esa separación entre tipo de hormona y tipo de receptor. Desde que se descubrió el receptor de membrana para la aldosterona, una hormona esteroidea, la dualidad de receptores de membrana y nucleares para una misma hormona se hizo más evidente. Los avances en biología molecular nos hacen más clara la posibilidad de colaboración entre los efectos de membrana y nucleares de las hormonas, lo que a su vez hace más complejo el mecanismo de acción hormonal y su regulación. En tercer lugar, algunos metabolitos de las hormonas, considerados como productos catabólicos hormonalmente inactivos y de deshecho, no son tales, y ejercen notables influencias endocrinas, muchas veces con efectos diferentes pero complementarios a los de las hormonas de las que derivan. Tal es el caso conocido del metabolito de la testosterona, la dihidrotestosterona y, muy recientemente, de la diiodotironina, molécula producida por desiodación de la triiodotironina, con efectos importantes en la mitocondria. Por último, algunas hormonas ejercen sus funciones en muchos sitios y no sólo en un órgano o tejido diana; incluso algunas ejercen sus efectos en todas las células del organismo. Tal es el caso de la melatonina, que además de presentar receptores de membrana y nucleares, ejerce gran parte de sus acciones a través de mecanismos que no requieren un receptor, al ser un antioxidante muy potente.

Este manual de Endocrinología recoge una puesta a punto actualizada de la Endocrinología en sus aspectos básicos o fisiológicos, pero con un especial énfasis en la fisiopatología. Ya que, como antes decía, gran parte de la información de la que se dispone es descriptiva, se ha evitado una revisión enciclopédica del tema, que ni es apropiada para este manual y para los fines que persigue, ni es posible por el rápido avance de esta parte de la ciencia. La exposición de cada capítulo se ha sistematizado al máximo, ofreciendo una continuidad en el texto que no se rompe por los apartados que en cada capítulo se incluyen. Se ha querido eliminar, y considero que se ha conseguido, todo aquello superfluo e innecesario, destacando los puntos esenciales sobre las acciones y sus alteraciones de cada hormona. El resultado es una visión de conjunto fácilmente asimilable por el lector o estudiante.

El texto está organizado en catorce capítulos que cubren los diversos aspectos de la Endocrinología. Comienza con una visión sobre el crecimiento y desarrollo, con los factores que lo regulan desde el proceso de transformación del óvulo fecundado hasta el individuo adulto, para continuar con las alteraciones del crecimiento, incluyendo una revisión sobre las causas no orgánicas del retraso de

crecimiento, de gran impacto médico y social. A continuación se hace un balance de la neuroendocrinología, con la exposición de la fisiología y fisiopatología de la adenohipófisis y neurohipófisis. Se siguen varios capítulos sobre los ejes neuroendocrinos (tiroides, suprarrenales, gónadas) y las paratoroides. Es de destacar el capítulo dedicado a los errores congénitos del metabolismo, ya que en muchos casos un conocimiento adecuado de ellos permite, mediante un diagnóstico precoz, evitar las secuelas que de ellos se derivan. Además del capítulo dedicado a la diabetes, mención especial hay que hacer también a la presentación como capítulos independientes el dedicado a los lípidos y a la obesidad. Ambos son de gran impacto en la actualidad por los cambios en los hábitos alimenticios. Lo mismo cabe decir del capítulo dedicado a la anorexia, una alteración en aumento por diversos condicionantes entre los que las presiones psicosociales son muy importantes. Por último, y como un claro indicativo de que los autores de este libro han querido presentar una visión actualizada de la Endocrinología, se habla también en el último capítulo de la glándula pineal. Esta glándula, que ha intrigado a generaciones de filósofos y científicos, empieza a conocerse en profundidad. Pero sobre todo, se conoce mucho mejor todavía la melatonina, la principal hormona producida por esa glándula, pero que también se produce en muchos otros lugares del organismo, que influye de forma notable sobre la fisiología celular, y se encarga de coordinar las funciones supracelulares actuando como un sincronizador interno que favorece la adaptación del organismo al medio ambiente.

Cuando un científico empieza a leer un trabajo científico, da por sentado que dicho trabajo podrá ser mejor o peor, pero se incluirá en él una larga serie de datos, cifras, referencias a otros trabajos, y un largo etcétera al que estamos acostumbrados. Pero a veces, ese científico empieza a leer un trabajo científico distinto, en el que ve que prima lo fundamental sin exagerar números ni citas, que se termina de leer y conscientemente se ha actualizado con una serie de conocimientos, los fundamentales, que le permiten empezar a ser ya crítico con ese tema en concreto. Puesto que la característica del estudiante es conseguir una capacidad crítica, y la del médico el serlo, este manual de Endocrinología consigue, desde mi punto de vista, que uno empiece a ver las cosas con claridad, saber diferenciar signos y síntomas y por tanto acercarse a ese saber crítico, constructivo, objetivo y meta del médico.

Darío Acuña Castroviejo
Catedrático de Fisiología
Julio 2001

ÍNDICE GENERAL

ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL Iª Parte. Temas de Endocrinología Infantil

- Capítulo 1 El crecimiento y sus trastornos**
J.M. Fernández, M. Molina, J. Uberos, A. Muñoz
- Capítulo 2 Retraso de crecimiento no orgánico**
A. Muñoz, G. Galdó, C. Ruiz, A. Molina, J.M. Fernández,
J.A. Molina
- Capítulo 3 Adenohipófisis**
J. Uberos, M. Molina, J.M. Fernández, A. Muñoz
- Capítulo 4 Neurohipófisis**
A. Muñoz, M. Molina, J.M. Fernández, J. Uberos
- Capítulo 5 Tiroides**
J.M. Fernández, M. Molina, J. Uberos, A. Muñoz
- Capítulo 6 Paratiroides**
J.P. López Sigüero, J.A. Moreno Molina
- Capítulo 7 Suprarrenales**
J. Del Valle, A.L. Gómez Gila
- Capítulo 8 Gónadas y patología relacionada**
L. López-Canti, J.M. Fernández
- Capítulo 9 Errores congénitos del metabolismo**
J. Uberos, E. Blanca, C. Ruiz, A. Valenzuela, E. Narbona
- Capítulo 10 Hiperlipidemias**
J. Uberos, A. Muñoz, A. Molina, J. Maldonado

Capítulo 11 Obesidad

J. M. Fernández, J. Murcia, J. Gómez-Vida, M. Sánchez,
G. Escames Rosa

Capítulo 12 Diabetes mellitus

M. Sánchez, A. Muñoz, J.M. Fernández, F. Moreno, J.
Gómez-Vida

Capítulo 13 Trastornos del comportamiento alimentario

J.L. Lechuga, M.T. Guerra Pérez, F.J. Caro Contreras

Capítulo 14 Glándula pineal

A. Muñoz, A. Molina, J.M. Fernández, J. Uberos, C. Ruiz

IIª Parte. Presentación de casos clínicos

R. Ávila Villegas, R. Santana Delgado, A. Peinado Garrido

Caso 1º Esfingolipidosis (Enfermedad de Tay-Sachs)

Caso 2º Tumor ovárico (Pseudopubertad precoz)

Caso 3º Síndrome de Turner

Caso 4º Glucogenosis

Caso 5º Tiroiditis linfocitaria crónica

Caso 6º Hipertiroidismo

Caso 7º Diabetes neonatal

Caso 8º Cetoacidosis diabética

IIIª Parte. Autoevaluación en Endocrinología Infantil

V. Ramos Ramos, A. Garach Gómez, F. Contreras Chova

Preguntas con respuestas múltiples

Respuestas y comentarios al cuestionario

Autores y Centros

AUTORES Y CENTROS

J. Uberos Fernández Hospital Universitario. Granada.
Servicio de Pediatría.
Pediatra.

A. Muñoz Hoyos Universidad de Granada.
Departamento de Pediatría.
Profesor Titular de Pediatría.

J. Maldonado Lozano Universidad de Granada.
Departamento de Pediatría.
Profesor Titular de Pediatría.

J.A. Molina Font Universidad de Granada.
Departamento de Pediatría.
Catedrático de Pediatría.

G. Galdó Muñoz Universidad de Granada.
Departamento de Pediatría.
Catedrático de Pediatría.

A. Valenzuela Ruiz Universidad de Granada.
Departamento de Pediatría.
Profesor Titular de Pediatría.

E. Narbona López Universidad de Granada.
Departamento de Pediatría.
Profesor Titular de Pediatría.

C. Ruiz Cosano Universidad de Granada.
Departamento de Pediatría.
Catedrático de Enfermería Infantil.

Autores y Centros

A. Molina Carballo Universidad de Granada.
Departamento de Pediatría.
Profesor Asociado de Pediatría

E. Blanca Jover Hospital Universitario. Granada.
Servicio de Pediatría.
Pediatra.

J.M. Fernández García Hospital Universitario. Granada.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Profesor Asociado de Pediatría.

M. Molina Oya Hospital Universitario. Granada.
Servicio de Pediatría.
Pediatra.

J.P. López Sigüero Hospital Materno-Infantil. Málaga.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Profesor Asociado de Pediatría.

Jorge Del Valle Hospital Universitario.
Virgen del Rocío. Sevilla.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Profesor Asociado de Pediatría.

J. Murcia García Hospital Universitario. Granada.
Servicio de Pediatría.
Pediatra.

J. Gómez-Vida Hospital Comarcal Santa Ana.
Motril (Granada).
Servicio de Pediatría.
Pediatra.

Autores y Centros

- M. Sánchez Forte** Hospital Comarcal. Baza (Granada)
Servicio de Pediatría.
Pediatra.
- F. Moreno Madrid** Hospital Comarcal. Baza (Granada)
Servicio de Pediatría.
Pediatra.
- J.L. Lechuga Campoy** Universidad de Cádiz.
Departamento de Pediatría.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Profesor Titular de Pediatría.
- V. Ramos Ramos** Hospital Clínico Universitario.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Granada.
- A. Garach Gómez** Hospital Clínico Universitario.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Granada.
- J. A. Moreno Molina** Hospital Materno Infantil. Málaga.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Pediatra.
- A. L. Gómez Gila** Hospital Universitario Virgen
del Rocío. Sevilla.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Pediatra.
- M. T. Guerra Pérez** Universidad de Cádiz.
Departamento de Pediatría.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Pediatra

Autores y Centros

- F. J. Cano Contreras** Universidad de Cádiz.
Departamento de Pediatría.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Pediatra.
- F. Contreras Chova** Hospital Clínico Universitario.
Unidad de Endocrinología Infantil.
Granada.
- R. Ávila Villegas** Hospital Clínico Universitario.
Departamento de Pediatría.
Granada.
- R. Santana Delgado** Hospital Clínico Universitario.
Departamento de Pediatría.
Granada.
- A. Peinado Garrido** Hospital Clínico Universitario.
Departamento de Pediatría.
Granada.
- G. Escames Rosa** Profesora Ayudante
Departamento de Fisiología.
Universidad de Granada.

PRIMERA PARTE

**Temas de
Endocrinología Infantil**

CAPÍTULO I

EL CRECIMIENTO Y SUS TRASTORNOS

J.M. Fernández, M. Molina, J. Uberos, A. Muñoz

Introducción

El crecimiento se puede definir como un complejo proceso biológico a través del cual los seres vivos aumentan su masa corporal y maduran morfológicamente adquiriendo al final del proceso un desarrollo completo de su capacidad funcional. El crecimiento en los seres pluricelulares requiere la existencia de factores reguladores, es decir del equilibrio en el medio interno entre factores estimulantes o auxinas y factores inhibidores. Por el contrario en los organismos filogenéticamente mas simples, como las células procariotas, la regulación del crecimiento la efectúa el propio medio interno a través de la disponibilidad de nutrientes; además el crecimiento en estos organismos hace referencia sólo a un fenómeno de hiperplasia, es decir aumento del número de células.

El crecimiento y el desarrollo se refieren tanto al proceso de transformación del óvulo fecundado hasta un individuo adulto por el aumento del número de células (fenómeno de hiperplasia), como a un aumento en el tamaño de las mismas (fenómeno de hipertrofia). El crecimiento en la especie humana sigue un ritmo muy lento, que desde la concepción va en desaceleración, ya que cada vez es menos rápido. El término crecimiento es cuantitativo, indica aumento de tamaño, mientras que el de desarrollo es cualitativo e indica diferenciación y maduración de órganos.

Entre los factores que influyen en el crecimiento y desarrollo cabe citar:

- a) Factores genéticos: Se incluyen aquí factores familiares, sexo, raza.
- b) Circunstancias gestacionales.
 - Madres añosas o jóvenes (talla más pequeña).
 - Primogénitos.

- c) Factores reguladores (hormonas):
 - GH/ Somatomedina.
 - Hormona tiroidea (hormona permisiva).
 - Insulina.
 - Hormonas sexuales (sobre todo estimula el desarrollo óseo).
 - Parathormona.
- d) Influencias estacionales: a mas horas de sol mayor ritmo de crecimiento.
- e) Circunstancias económicas y sociales: a mayor nivel socioeconómico mayor ritmo de crecimiento.
- f) Alimentación.
- g) La normalidad psicofísica: la carencia afectiva y alguna enfermedad médica crónica, pueden afectar al crecimiento.

I. Insulina
A. Proinsulina
B. Factores de crecimiento semejantes a insulina (IGF)
1. IGF-I
2. IGF-II
C. Relaxina
D. Factor de crecimiento de los nervios
II. Urogastrona
A. Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
B. Factor de crecimiento de transformación α (TGF- α)
III. Factor de crecimiento de transformación β (TGF- β)
A. Factor de crecimiento de transformación β (TGF- β)
1. TGF- β 1:1
2. TGF- β 1:2
3. TGF- β 2:2
B. Inhibina
1. Inhibina A
2. Inhibina B
3. Activina
C. Sustancia inhibidora Mülleriana (MIS)
IV. Factores de crecimiento adsorbibles con heparina
A. Factor de crecimiento de fibroblastos
B. Factor de crecimiento angiogénico
C. Factor de crecimiento de células endoteliales
V. Interferón
A. Interferón- α y subclases
B. Interferón- β y subclases
C. Interferón- γ y subclases
VI. Interleucinas
VII. Factores de crecimiento derivados de las plaquetas
*Adaptado de Hollenberg MD: <i>Am J Med Genet</i> 1989; 34:35

Tabla 1.1. Familias de factores de crecimiento*

h) Crecimiento secular: las mejoras higiénicas, sanitarias, nutricionales y socioeconómicas han permitido en los últimos años una aceleración del crecimiento y una talla adulta mayor. La aceleración del desarrollo ha llevado a una adolescencia más temprana y a una conclusión más precoz del crecimiento. Es muy significativo que la menarquia se viene adelantando tres meses cada 10 años, mientras que la talla aumenta aproximadamente un centímetro. Este crecimiento secular parece haber cesado en países desarrollados en esta última década. Los factores genéticos son determinantes, las hormonas regulan este proceso y son necesarios factores permisivos como la alimentación, circunstancias socioeconómicas favorables, influencias estacionales y normalidad psicofísica. Además se han identificado otros supuestos factores de crecimiento, los cuales han sido clasificados en familias según su estructura y función (Tabla 1.1)

Crecimiento en las distintas etapas de la vida

El crecimiento humano atraviesa por distintas etapas (Fig.-1.1) (Fig.-1.2), tanto en lo referente a su ritmo de crecimiento como a la diferente participación de la hiperplasia e hipertrofia celular. Desde el momento de la concepción pueden

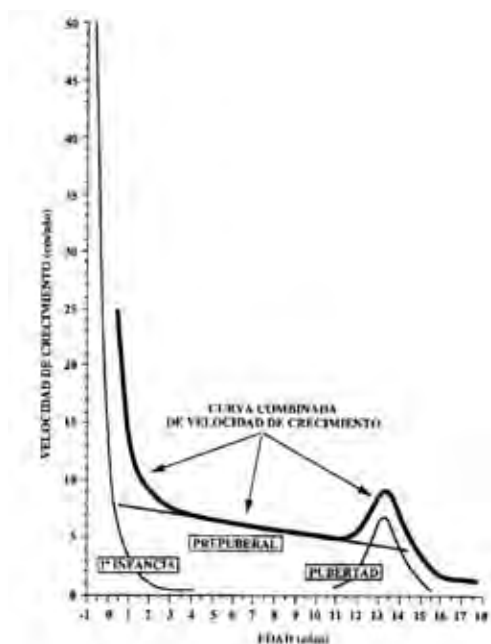


Fig. 1.1.

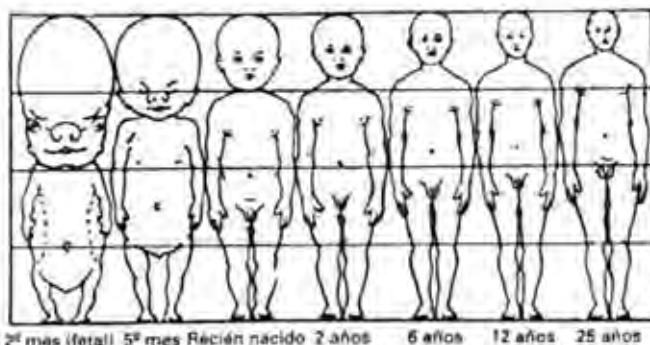


Fig. 1.2.

distinguirse cuatro periodos de crecimiento claramente diferenciados: a) Un *primer periodo o prenatal* en el que ocurre la transformación de una célula pluripotente (zigoto) en un organismo pluricelular diferenciado (recién nacido), durante este periodo la regulación es autocrina y paracrina, siendo tanto el aporte de nutrientes a través de la placenta como la secreción de insulina, factores reguladores de primer orden. El ritmo de crecimiento es muy intenso, alcanza su máximo a las 16 semanas para la longitud y las 30 semanas para el peso y la circunferencia del cráneo. Este crecimiento es fundamentalmente a expensas de la multiplicación celular. b) Desde el momento del nacimiento y hasta los 2 años, se sigue un periodo de crecimiento en desaceleración exponencial y que se reconoce como la *primera infancia*, el modelo matemático que mejor se ajusta a este tipo de crecimiento es una función exponencial. La talla del nacimiento es de 50 cm (+/- 2DE) y aumenta un 50% al final del primer año, lográndose en ese momento una talla de unos 75 cm. En el segundo año la talla aumenta 12 cm. Por su parte, el peso durante el primer semestre aumenta unos 20 gramos/día y durante el segundo semestre aumenta 15 gramos/día, duplicándose el peso al nacimiento hacia el quinto mes y triplicándose al año. En el segundo año se aumenta 2,5kg (disminuye también el incremento ponderal). El perímetro cefálico al nacimiento es de unos 34 cm (+/- 2DE) y aumenta 12 cm el primer año y 2,5 cm el segundo. c) La siguiente fase de crecimiento denominada *segunda infancia o prepuberal*, esta comprendida entre los 3 años y el inicio de la *pubertad*. El modelo matemático que mejor la define es una función polinómica de segundo grado, se trata de un periodo de crecimiento lento y uniforme, únicamente hacia los 7-8 años se observa un ligero aumento de la velocidad de crecimiento. La talla aumenta de 6 a 8 cm/año, el aumento de peso es de 2 kg/año. d)

La etapa final de crecimiento corresponde a la pubertad y se ajusta a una función matemática de tipo logístico. Esta etapa se caracteriza por profundos cambios somáticos y emocionales que coinciden con la maduración sexual y culminan con la consecución de la talla adulta. El rasgo más característico del crecimiento en esta etapa es la presencia del denominado estirón puberal, que consiste en una aceleración brusca del crecimiento en longitud que afecta de manera desigual a las diferentes estructuras corporales, apreciándose mayor crecimiento del tronco que de los miembros. Desde el comienzo de la etapa puberal hasta el final del crecimiento los niños ganan unos 28 cm y las niñas unos 25 cm. Desde el final de la pubertad hasta los 30 años el crecimiento es a expensas del raquis con variaciones inferiores al 2%.

Existen diferentes patrones de crecimiento para los diferentes órganos y tejidos del organismo (Fig.-1.3), el tipo general que es el seguido por testículos, próstata y útero, muestran un mínimo incremento en los primeros años de vida. Otros órganos como cerebro y estructuras relacionadas muestran un rápido incremento en su tasa de crecimiento en los primeros años de vida y muy lento pos-

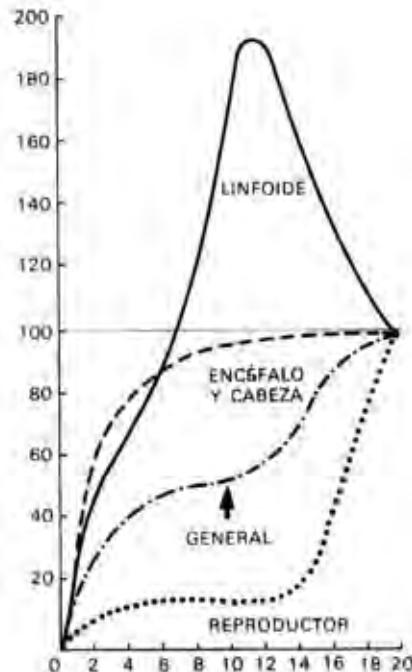


Fig. 1.3.

teriormente. El crecimiento linfoide es distinto a los comentados hasta aquí, al presentar un pico de máximo crecimiento hacia los 10 años de edad, con regresión posterior. El tejido adiposo por su parte muestra una curva de crecimiento bimodal con dos picos, uno hacia los nueve meses y otro al llegar a la pubertad.

Métodos para la valoración del crecimiento y desarrollo

Para la valoración del crecimiento y desarrollo se sigue un procedimiento en el que se distinguen tres fases distintas; recogida de datos, comparación con los estándares de referencia y finalmente el análisis de los resultados

1) Crecimiento somático. Los parámetros somatométricos son fundamentales en Pediatría para valorar el estado de salud del niño. Se conocen más de 1.000 medidas diferentes, si bien en la práctica su utilidad se limita a un grupo muy reducido. Siguiendo la directriz de esta monografía vamos a describir someramente las de mayor empleo en la clínica como son:

a) Longitud y talla. Refleja la máxima distancia entre el vértex y el talón. Es el mejor parámetro para valorar el crecimiento del esqueleto. Durante los dos primeros años de edad es de elección medir al niño en decúbito supino. A partir de los dos años se talla al niño en posición vertical. En las (Tablas 1.2) y (Tabla

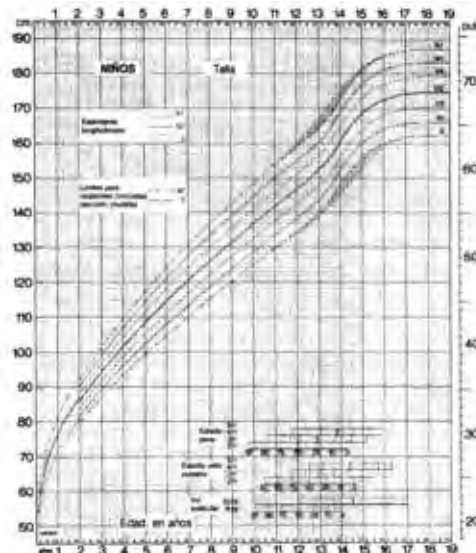


Tabla 1.2.

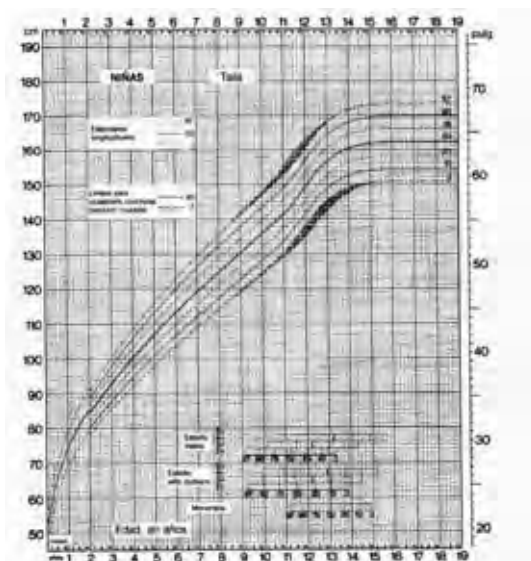


Fig. 1.3.

1.3) se recogen estándares de referencia para este parámetro somatométrico.

b) Peso. Aunque su medición es sencilla su utilidad es limitada al ser la suma de una serie de parámetros. De todas formas es un buen indicador del estado de crecimiento y nutrición. En los lactantes se ha de hacer en el pesabebés estando éste desnudo. En las (Tablas 1.4) y (Tabla 1.5) se representan estándares de referencia.

c) Valoración de la morfología corporal: se realizan una serie de mediciones para comprobar si el crecimiento es armónico.

- Segmento superior. Distancias vértex-coxis
- Segmento inferior. Distancia pubis-suelo.
- Perímetro cefálico. Máxima circunferencia craneal sirviendo como referencia la glabella y los bordes supraorbitarios.
- Talla sentado. De gran utilidad para contrastar las proporciones entre tronco y extremidades.

d) Probablemente por su aspecto dinámico y gran utilidad clínica deba considerarse de forma especial **la velocidad de crecimiento**, puesto que aporta una información más real del crecimiento en un periodo de tiempo determinado. Para su determinación basta con disponer de dos mediciones de la talla y conocer el tiempo transcurrido entre ambas. Se expresa en centímetros /año e incluso

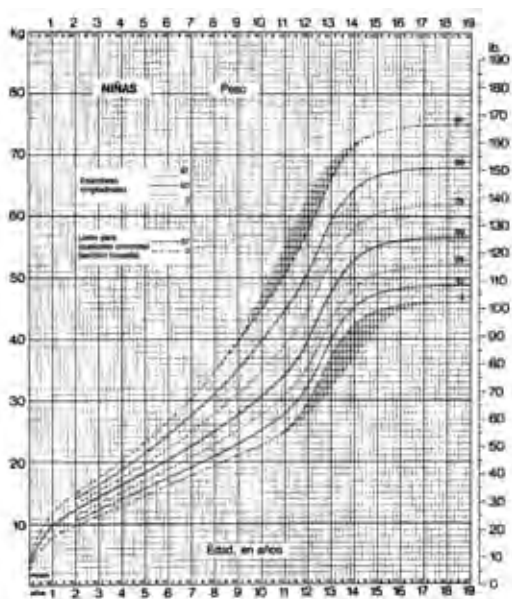


Tabla 1.4.

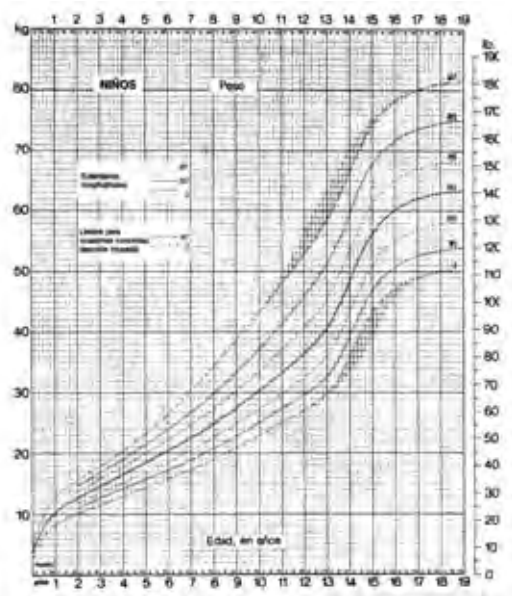


Tabla 1.5.

en centímetros/mes. Para obtener una mejor referencia del fenómeno que se está evaluando es recomendable que exista entre ambas mediciones un intervalo mínimo de seis meses. A diferencia de otras mediciones corporales la velocidad de crecimiento no sigue una función lineal, sino que está sometida a variaciones importantes a lo largo de la vida del niño. Para su valoración son útiles las gráficas de referencia, ya que entre otras ventajas permite obtener información de la evolución del crecimiento en relación a la población de igual edad y sexo en un momento determinado. (Tabla 1.6) y (Tabla 1.7).

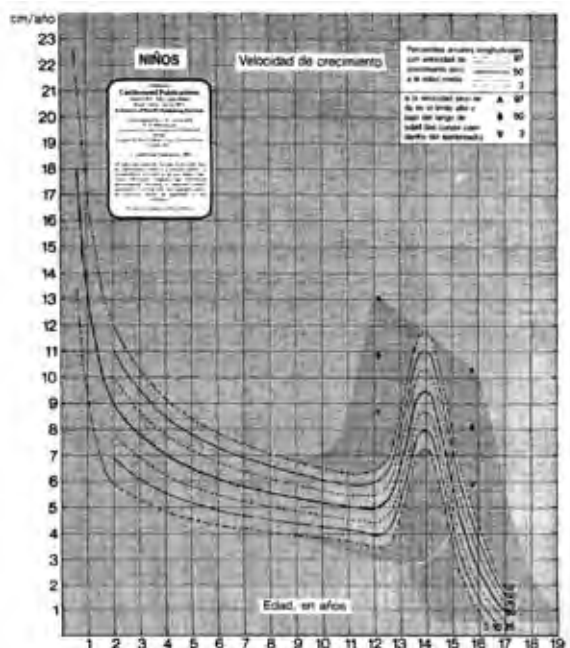


Tabla 1.6.

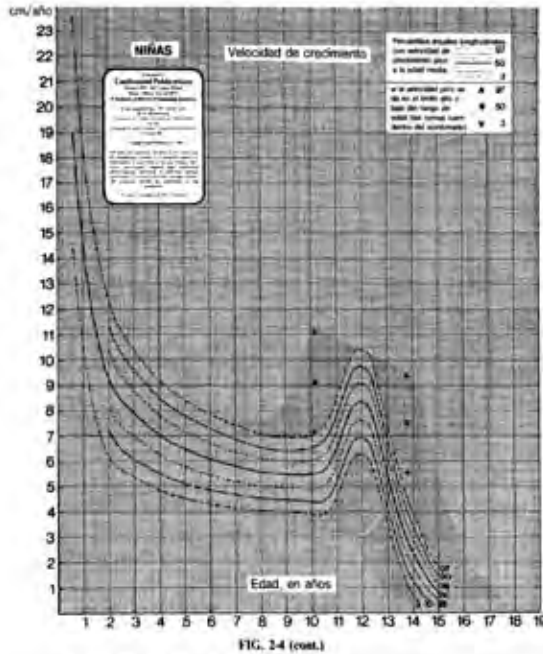


Tabla 1.7.

2) Estado nutricional.

a) **Relación peso/talla.** Llamado también índice nutricional (IN). Relaciona el peso y la talla del paciente con la media para su edad y sexo. Si el IN es <90, indica malnutrición. Si encontramos valores comprendidos entre 90-110, se considerará normal. Si sus cifras son entre 110-120, indica sobrepeso. Valores >120, reflejan una situación clara de obesidad. Para su cálculo se emplea la siguiente expresión:

$$I.N. = \frac{\frac{\text{Peso actual}}{\text{Talla actual}}}{\frac{\text{Peso medio}}{\text{Talla media}}} \times 100$$

b) Índice de masa corporal (IQ) o de Quetelet. En la actualidad es considerado un excelente indicador del estado nutricional del niño. Refleja la fase del desarrollo del tejido adiposo en el niño. Existe aumento rápido durante el primer año, disminución entre 1-6 años y nuevo incremento a partir de esa edad. En las curvas del IQ los valores comprendidos entre el percentil 25 y 75 son indicativos de normalidad; por encima del percentil 75 indican sobrepeso y por encima del percentil 90 obesidad. Su cálculo viene definido por la siguiente expresión:

$$I.Q. = \frac{\text{Peso}}{\text{Talla}^2}$$

c) Pliegues cutáneos. Es la medida antropométrica más precisa para valorar el estado nutricional del niño. Para su determinación se pinza la piel y el tejido celular subcutáneo entre los dedos pulgar e índice, con una mano, aplicando el calibrador con la otra y nos dará el espesor del pliegue cutáneo en milímetros. Debe repetirse para comprobar una correcta medición. Los más utilizados son los pliegues tricipital y el subescapular. El primero estima la obesidad generalizada o periférica, mientras que el segundo mide la obesidad troncular (predictor de la obesidad adulta). La relación entre pliegue subescapular y pliegue tricipital se correlaciona positivamente con las fracciones lipídicas aterogénicas.

d) Perímetros. La medición de determinados perímetros corporales constituyen igualmente excelentes indicadores del estado nutricional del niño. Destacando entre ellos por su mayor interés:

- *Perímetro braquial.* Depende del compartimento graso y muscular utilizándolo conjuntamente junto al pliegue tricipital se puede calcular el área muscular y la grasa del brazo.

- *Índice adiposo muscular.* Relaciona el área grasa con el área muscular.

- *Cociente adiposo-muscular* o relación entre pliegue del triceps y el perímetro braquial.

- *Relación perímetro de cintura/ perímetro del muslo.* Estima la obesidad troncular o androide y tiene valor como predictor de la obesidad adulta y de riesgo coronario.

3) Maduración. Como antes se describía los fenómenos de maduración hacen referencia a la adquisición de funciones. En el niño, se trata de aspectos muy dinámicos, los cuales van a ofrecer patrones muy distintos en función del

aspecto madurativo que se evalúe y de la edad en la que éste se mida. Probablemente en la clínica general el aspecto de mayor trascendencia sea el desarrollo psicomotor, pero en el contexto de esta monografía quizás sean de mayor interés los siguientes:

a) Maduración sexual. Consiste en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, desarrollo de gónadas y aparato genital hasta conseguir la capacidad reproductora. Para su valoración son de gran utilidad las referencias de Tanner (Fig.-1.4), el cual clasifica el grado de desarrollo sexual en distintos estadios, tanto para el varón como para la mujer.



Fig. 1.4.

b) Maduración ósea. La maduración ósea guarda una estrecha relación con el crecimiento lineal, de tal manera que en sentido estricto el concepto de maduración ósea se refiere a la transformación de tejido cartilaginoso en óseo. Desde las primeras aportaciones de Prior, es conocido que la maduración ósea es un fenómeno uniforme en todo el esqueleto, y que el orden de aparición de los núcleos de osificación viene genéticamente determinado. Para su valoración se

emplea la radiografía de mano y muñeca izquierda a partir de los dos años y de pie y tobillo en menores de esta edad. Existen dos métodos de valoración:

- *Método de atlas.* Mediante el cual se compara la radiografía del carpo del enfermo con una serie de radiografías estándar obtenidas en niños sanos, correspondiendo la edad ósea del paciente con la del modelo que más se parezca a la radiografía problema. Es el método más utilizado aunque es impreciso. El atlas de Greulich y Pyle es el que más se emplea en la práctica.

- *Método numérico.* Con este procedimiento a cada hueso se le concede una puntuación de acuerdo con la fase de desarrollo. Se van sumando las puntuaciones de todos los huesos y la puntuación obtenida se compara con las de un grupo estándar. El método más utilizado es el de Tanner- Whitehouse (Rus-TW2)

c) Maduración dental. Se trata de un proceso madurativo que en gran medida es paralelo a la maduración ósea. De todas formas es un concepto evolutivo de interés porque en ocasiones un retraso en la aparición dentaria puede ser expresión de un trastorno metabólico o endocrino. A partir del sexto mes se inicia la erupción de los dientes caducos, y a partir de los seis años la dentición es definitiva. La cronología general se aproxima a los siguientes datos:

Primera dentición: - Incisivos medios: 6-8 mes.

- Incisivos laterales. 10-12 mes.

- Primeros molares: 13-14 meses.

- Caninos: 18-24 meses.

- Segundos molares: 24-30 meses.

Dentición definitiva: - Primeros molares: 6-7 años.

- Incisivos medios: 7-8 años.

- Incisivos laterales: 8-9 años.

- Primeros premolares: 10-11 años.

- Caninos: 11-12 años.

- Segundos premolares: 12-13 años.

- Segundos molares: 12-14 años.

- Terceros molares: 18-30 años

Predicción de la talla adulta

Especialmente destacados han sido los intentos por desarrollar fórmulas que permitan hacer un pronóstico de la talla adulta en el niño. Tarea difícil porque en su desarrollo intervienen factores difícilmente controlables. De todas formas

el mejor pronóstico en cuanto a la talla final se obtiene cuando; no existe una gran discordancia entre la edad ósea del paciente y la edad cronológica, ni tampoco entre la talla de los padres, además es bastante más segura si la edad del paciente es superior a los seis años. Entre los métodos que se aplican en la actualidad los más interesantes son los siguientes:

- *Predicción de talla adulta según la talla del niño a una determinada edad.* El coeficiente de correlación entre la longitud del recién nacido y su talla adulta es 0,30. Esta correlación va subiendo y alcanza su máximo a los 3 años, momento en el que el coeficiente es de 0,80, y se mantendrá así hasta la pubertad para de nuevo disminuir. Así entre los 2-10 años de edad se puede asignar la talla final que corresponda al percentil en el que se encuentre el niño. El niño a los 2 años de edad suele tener la mitad de la talla de adulto en centímetros. Otra fórmula propuesta por Tanner a los tres años es la siguiente:

$$Talla\ adulta\ (niños) = 1.27 \times Talla\ a\ los\ 3\ años + 54.9$$

$$Talla\ adulta\ (niñas) = 1.29 \times Talla\ a\ los\ 3\ años + 42.3$$

- *Predicción de talla adulta según la talla de los padres.* Entre los 2 y 9 años de edad existe un cociente de correlación de 0,75 entre la talla media de los padres y la de los hijos. La talla definitiva del niño se calcula a partir de la talla media de los padres. Si la talla calculada del paciente se sitúa entre +/- 5 cm de la talla calculada en función de la talla de los padres se considera adecuada para su familia.

$$Niños = \frac{Talla\ padre + Talla\ madre + 13}{2}$$

$$Niñas = \frac{Talla\ padre + Talla\ madre - 13}{2}$$

- *Otros métodos de predicción de talla que emplean la edad ósea para el pronóstico de talla adulta:*

1.- *Método de Bayley - Pinneau;* Utiliza unas tablas a partir de la edad ósea obtenida por el atlas de Greulich y Pyle que se basan en el porcentaje de crecimiento total según la edad ósea esté adelantada, atrasada o corresponda a la edad cronológica. Se utiliza en mayores de seis años.

2.- *Método de Roche - Wainer – Thissen.* Utiliza una ecuación con coefi-

ciente de correlación de las distintas edades, entre la talla final y la altura en decúbito, peso, talla media de los padres y edad ósea según el atlas de Greulich y Pyle.

3.- *Método de Tanner - Whitehouse (TW-2)*. Se basa en una ecuación de regresión que relaciona altura, edad cronológica, edad ósea según el método RUS - TW2, los incrementos de talla, la edad de la menarquia y la talla definitiva. Finalmente decir que el Prof. M. Hernández y cols. han publicado un grupo de programas informáticos “PREDICTA” para el cálculo de la talla diana por los tres métodos anteriores, pero utilizando estándares de maduración ósea en la población española, lo que disminuye el probable error.

Hipocrecimiento

Se define el hipocrecimiento como una talla en un momento dado inferior a 2 desviaciones estándar (DE) respecto a su edad y sexo. Ante una situación de este tipo debería hablarse de talla baja, en lugar de emplear el término “nanismo” por las connotaciones despectivas que el mismo conlleva. Procediéndose en cada caso a realizar, una minuciosa historia clínica y examen físico, y en función de las características del paciente y su historia personal y familiar los siguientes estudios: a) Talla de los padres. b) Edad ósea. c) Talla sentado. d) Medición de los pliegues cutáneos. e) Medición de los miembros inferiores. f) Valoración del desarrollo sexual. g) Cariotipo. h) Puebas de función tiroidea. i) Determinación de cortisol. j) Determinación de hormona de crecimiento. k) Radiografía de cráneo. l) Radiografía del esqueleto completo. m) Morfología y funcionalismo renal. n) Estudio de función digestiva. Estudios que en cada caso se valora de forma individualizada y permite como consecuencia de la información que se va obteniendo proseguir el estudio en un caso concreto. En la (Fig.- 1.5), se presenta un algoritmo con la secuencia de pasos a seguir (Argemí)

Clasificación de los hipocrecimientos

I. Variantes normales de talla baja (80%)

1. Retraso constitucional del crecimiento

Es la forma más frecuente. Suele haber antecedentes similares en la familia. El peso y la talla al nacimiento son normales. La velocidad de crecimiento disminuye entre los 12 meses y los 4 años, y en los años previos a la pubertad. Fuera de estos periodos la velocidad de crecimiento es normal. La edad ósea está retrasada respecto a la edad cronológica y se corresponde con la edad estatural, y

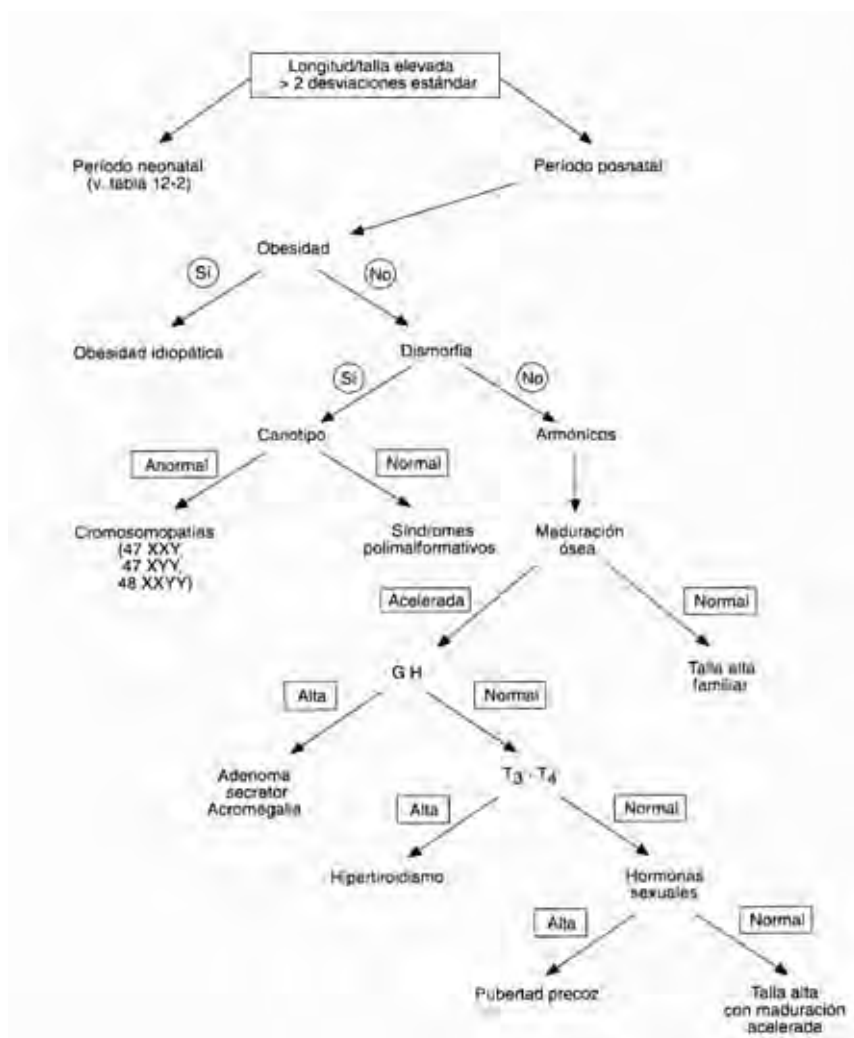


Fig. 1.5.

aunque el percentil de crecimiento está por debajo de -2 DE al tener una pubertad tardía y mayor tiempo de crecimiento la talla final es normal y siempre acorde con la talla familiar. La exploración física es normal al igual que las pruebas de laboratorio y técnicas de imagen. Suelen asociarse a déficit parcial de GH en el periodo prepuberal; que se normaliza tras el aumento de hormonas sexuales.

2. Talla baja familiar.

Hay antecedentes familiares de talla baja. El peso observado suele ser el esperado para la talla, la velocidad de crecimiento disminuye entre los 12 meses y 4 años siendo normal fuera de este periodo. La curva de crecimiento se sitúa por debajo del percentil 3. La edad ósea se corresponde a la esperada para la edad cronológica. La pubertad se inicia a una edad normal. El resultado final es una talla baja pero acorde con la talla familiar.

3. Retraso constitucional del crecimiento en talla baja familiar.

Es la suma de las dos situaciones anteriores. Los niños crecen por debajo del percentil 3, velocidad de crecimiento baja y edad ósea retrasada. La talla final siempre será baja.

II. Hipocrecimientos patológicos

1. Armónicos

A.- De comienzo prenatal (Tabla 1.8)

Factores que afectan adversamente el crecimiento fetal	
I. Maternos A. Congénitos 1. Genéticos a. Raza b. Edad 2. Malformaciones (p. ej., útero bicorne) B. Adquiridos 1. Inflamación a. Autoinmune (p. ej., lupus eritematoso sistémico) b. Infecciones 2. Toxinas a. Alcohol b. Tabaco c. Drogas ilegales (1) Cocaína (2) Heroína d. Irradiación 3. Tumores (p. ej., leiomioma uterino) 4. Estado de salud a. Nutricional b. Cardíaco c. Pulmonar d. Renal e. Endocrino (1) Hipertensión (2) Diabetes f. Hematológico g. Paridad previa 5. Socioeconómicas 6. Otros factores ambientales (p. ej., altitud)	II. Fetales A. Congénitos 1. Genéticos a. Sexo b. Gestación múltiple c. Cromosómicos d. Otros trastornos genéticos (1) Errores congénitos del metabolismo (2) Síndromes epónimicos 2. Malformaciones a. Anomalías placentarias b. Anomalías fetales B. Adquiridos 1. Inflamaciones (infecciones) a. Virales (1) Rubéola (2) Citomegalovirus (3) Virus de la inmunodeficiencia humana b. Bacterianas (p. ej., sífilis) c. Parasitarias (1) Toxoplasma (2) Malaria 2. Traumatismos

Tabla 1.8.

I. Retraso del crecimiento intrauterino (CIR). Con éste término se define a todo recién nacido con un peso inferior al percentil 10 para su edad gestacional. Tiene una incidencia de 4-10% de todos los recién nacidos. Aproximadamente el 50% de los CIR tienen un potencial genético adecuado de talla, en los que no se alcanza la talla adecuada su velocidad de crecimiento es lenta y la edad ósea adecuada a la cronológica, situándose siempre por debajo del percentil 3, con lo que la talla final es baja.

2. Síndromes dismórficos asociados a talla baja. Enumeramos los más frecuentes en la (Tabla 1.9).

Síndromes dismórficos asociados a talla baja.

- Síndrome Aarskog	- Síndrome Francois-Hallermann-Streiff
- Síndrome Bloom	- Síndrome Gilford o progeria
- Síndrome Cockaine	- Síndrome Noonan
- Síndrome Coffin-Lowny	- Síndrome Rothmund-Thomson
- Síndrome Coffin-Siris	- Síndrome Rubinstein-Taybi
- Síndrome Cornelia Lange	- Síndrome Seckel (perfil de pájaro)
- Síndrome Donohue	- Síndrome Smith-Lemli-Optiz
- Síndrome Dubowitz	- Síndrome Wilians

Tabla 1.9.

3. Cromosomopatías. Destacan el Síndrome Turner y el Síndrome Down.

4. Debemos incluir embriopatías y fetopatías: como pueden ser el síndrome alcohólico-fetal, el síndrome hidantoínico-fetal o infecciones maternas con repercusión fetal.

B.- De comienzo postnatal

Destacan en este apartado la malnutrición, enfermedades crónicas, causas psicosociales y endocrinas. Tienen las siguientes características comunes:

- El retraso de crecimiento es variable según la etiología y el tiempo de actuación de la noxa (será más acusado si actúa en época prenatal y lactancia).
- El hipocrecimiento es un síntoma más dentro de un cuadro clínico florido, aunque a veces puede ser el único síntoma.
- La curva de crecimiento se enlentece en el momento en que actúa la noxa, recuperándose cuando ésta ha sido eliminada.
- Hay un descenso del peso asociado, llegando a situaciones de desnutrición.
- La edad ósea es paralela a la estatural.
- La maduración sexual estará retrasada en los procesos prolongados y que

llegan a la edad puberal.

Destacaremos como representantes más conocidos los siguientes cuadros:

1. Hipocrecimiento hipocalórico. Por malnutrición crónica; forma más frecuente en países subdesarrollados.

2. Hipocrecimiento intestinal. Síndrome de malabsorción como la celiaquía, el megacolon congénito y la enfermedad intestinal crónica (enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa).

3. Hipocrecimiento de origen pancreático: Referido a la fibrosis quística del páncreas.

4. Hipocrecimiento secundario a afecciones hepáticas. En hepatopatías crónicas graves como la cirrosis y otras, el hipocrecimiento es secundario a la hipoproteinemia, a la malabsorción por falta de bilis y a los fenómenos hemorrágicos que con frecuencia padecen estos enfermos.

5. Hipocrecimientos por metabolopatías. La diabetes, la glucogenosis tipo Von Gierke, la fenilcetonuria y enfermedades por acúmulo como la enfermedad de Gaucher, pueden por diversos mecanismos cursa con retraso del crecimiento

6. Hipocrecimiento en; infecciones crónicas, situaciones de inmunodeficiencia y en infecciones de repetición.

7. Retraso de crecimiento en; cardiopatías congénitas, asma crónico, displasia broncopulmonar, anemias crónicas (talasemias, esferocitosis hereditarias, anemias aplásicas) que tienen en común la hipoxia a nivel tisular.

8. Retraso de crecimiento asociado a; fallo renal crónico y a enfermedades del sistema nervioso central generalmente niños encefalópatas.

9. Hipocrecimiento de origen psicosocial; situación cada vez más frecuente y a la que se dedicará el segundo capítulo de la monografía.

10. Causas endocrinas; no son las más frecuentes en la clínica, aunque su importancia radica en que tienen un tratamiento eficaz.

a) Las hormonas tiroideas tienen influencia sobre el crecimiento, recordar que el hipotiroidismo congénito se asocia a talla baja sobre todo de extremidades y la importancia del screening neonatal para su detección al asociarse a retraso psicomotor. Las hipotiroidismos adquiridos cursan también con retraso en el crecimiento.

b) El hipoparatiroidismo provoca también talla baja, seguramente mediada por alteración ósea directa, aunque es excepcional en cuanto a su frecuencia. Es un enanismo dismórfico con braquimetacarpofalangia, engrosamiento de bóveda craneal, retraso mental con calcificaciones cerebrales, cataratas y signos de hipocalcemia.

c) Son raros los problemas del crecimiento asociados al ***síndrome de Cushing primario***, no así por yatrogenia en pacientes sometidos a terapia corticoidea prolongada. El síndrome adrenogenital congénito produce hipocrecimiento al haber una aceleración de la edad ósea.

d) ***El exceso de hormonas sexuales*** especialmente los andrógenos condicionan una aceleración de la talla, pero más aún de la maduración ósea con cierre precoz de la epífisis. Es lo que ocurre en las pubertades precoces. Por otro lado, el defecto de los esteroides sexuales afecta al crecimiento sólo en la fase puberal, se enlentece la velocidad de crecimiento pero también está retrasado el cierre de las epífisis.

e) ***Hipocrecimiento de origen hipofisario***: es el debido a la secreción reducida o alterada de hormona de crecimiento activa o por alteraciones en su acción periférica. En este capítulo nos referimos a las formas clínicas dejando para el capítulo de la adenohipófisis los aspectos relacionados con la GH, que tienen actual interés ya que el tratamiento sustitutivo es eficaz.

* Déficit clásico de GH- Congénito o adquirido. En su mayoría esporádicos, aunque hay casos familiares ligados a alteraciones en el gen productor de GH. Es frecuente encontrar partos distócicos, SFA o partos instrumentales. Este retraso del crecimiento se evidencia desde el primer año de vida, de tipo armónico, edad ósea retrasada. La GH tiene acción antiinsulínica, así su déficit se asocia a hipoglucemias de ayuno. Estos niños tienen además acúmulo de grasa en cintura pélvica y escapular teniendo pesos superiores a lo que se corresponde a su talla. Su aspecto fenotípico es de aspecto de “muñeca”, con voz aguda y chillona y dentición retrasada. En los varones es frecuente el micropene y la criptorquidia, así como defectos en la línea media como con el labio leporino o el paladar hendido. El déficit puede ser total o parcial. El déficit parcial se considera cuando la respuesta a dos test farmacológicos de estimulación de GH está entre 5-10 ng/ml, mientras que se trata de un déficit total, cuando es inferior a 5 ngr/ml.

* Disfunción neurosecretora de la GH: Son niños de talla baja, velocidad de crecimiento disminuida, edad ósea retrasada, respuesta normal a los test farmacológicos de estimulación de GH, disminución de la secreción espontánea de GH y niveles bajos de IGF-1.

* Síndromes de resistencia a la GH. Presentan talla baja, velocidad de crecimiento disminuida, fenotípicamente parece un déficit congénito GH, pero con niveles elevados de GH. Destacamos:

- Síndrome Laron. Enfermedad autosómica-recesiva, en la que existe

un defecto a nivel de receptor de GH. Presenta niveles basales elevados de GH, IGF-I disminuidos y respuesta nula al tratamiento con GH exógena.

- Síndrome de la GH biológicamente inactiva. Los niveles de GH son elevados, los de IGF-1 bajos y hay una buena respuesta al tratamiento con GH exógena.

* Defectos secundarios de GH. El déficit de GH es por una lesión orgánica en el área hipotálamo-hipofisaria. Las causas pueden ser tumorales siendo el proceso más típico el craneofaringioma, la radioterapia (que es dosis dependiente, por encima de 30 Gy hay déficit de GH, y entre 18-24 Gy hay un patrón de disfunción neurosecretora de GH), de lesiones postraumáticas, postinfecciosas, infiltrativas como la histiocitosis X y tratamiento quimioterápico.

2. Disarmónicos

A este grupo pertenecen las displasias óseas. Son anomalías primarias del hueso y cartílago. Se clasifican en tres grupos:

a) Defectos de huesos tubulares y columna vertebral. En este grupo destaca la acondroplasia, la displasia diastrófica, la displasia espondiloepifisaria congénita, los raquitismos y la osteogénesis imperfecta, entre otros.

b) Desarrollo desorganizado del cartílago y componentes fibrosos del esqueleto.

c) Osteolisis idiopática.

Hipercrecimientos

Se considera hipercrecimiento a la existencia de una talla en un individuo por encima de +2DE o por encima del percentil 97, respecto a la media para su edad y sexo. Se trata de un trastorno mucho menos frecuente que el hipocrecimiento. Es importante diferenciar las tallas altas que son variantes de la normalidad de las tallas altas patológicas. Los gigantismos, como también se les conoce, se asocian a síndromes malformativos, neoplasias y alteraciones sistémicas. El crecimiento desproporcionado de una parte del cuerpo se denomina gigantismo parcial o hipercrecimiento dismórfico. En la (Fig.- 1.6) mostramos un algoritmo útil para estudiar de una forma secuencial los pasos a seguir en un caso determinado (Argemí). Seguidamente vamos a describir los estados de hipercrecimientos más importantes en el niño:

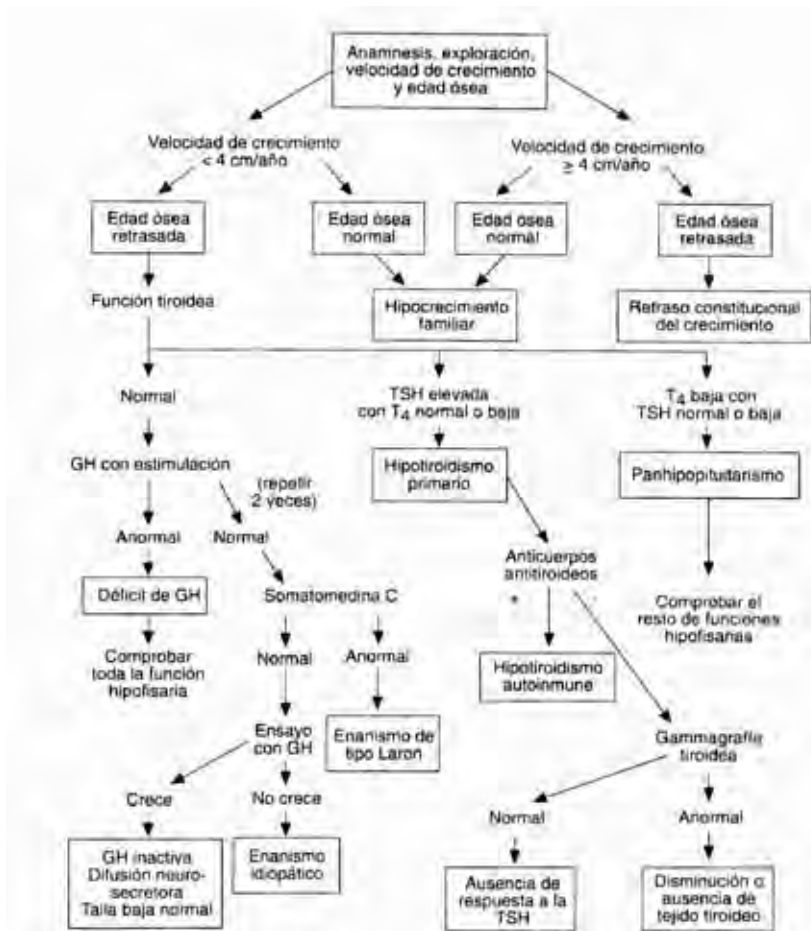


Fig. 1.6.

Hipercrecimientos fisiológicos o variantes normales de talla alta

1. Talla alta familiar. Representa el límite superior de la distribución normal de la talla. Tienen antecedentes familiares de talla alta, la maduración ósea es equivalente a su edad, la pubertad se inicia a una edad normal siendo su carril de crecimiento siempre superior a +2DE por encima de la media. No está indicada ninguna acción terapéutica. Solamente si hay una afectación psicológica severa se puede acelerar la madurez ósea utilizando testosterona en niños y estrógenos en niñas. Este tratamiento se inicia entre los 11-13 años. Se han referido niveles altos de IGF-1 junto a niveles bajos de la proteína fijadora de IGF-1.

2. Maduración acelerada. Es un cuadro familiar caracterizado por una velocidad de crecimiento situada por encima de la media, que se acompaña de aceleración de la maduración ósea y del desarrollo puberal. El crecimiento finaliza a una edad temprana y la talla adulta es normal. El percentil de crecimiento está siempre dentro de los límites normales.

Hipercrecimientos patológicos

1. Por alteración factores determinantes

Pueden deberse a una alteración de los factores determinantes o factores genéticos. Pueden transmitirse siguiendo una herencia poligénica o multifactorial o una herencia mendeliana o no ser hereditarias y transmitirse al azar. Si exceptuamos la obesidad idiopática familiar todos los demás son dismórficos y suelen tener riesgo de neoplasias asociadas. Distinguimos los siguientes grupos:

- **Obesidad idiopática familiar.** Hay obesidad moderada con talla superior a la media, a diferencia de las obesidades de origen neuroendocrino que cursan con talla baja. En la edad prepuberal muestran una aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea y sexual aunque al final la talla es normal. Presenta un patrón de herencia poligénico.
- **Síndromes dismórficos con hipercrecimiento.** El crecimiento excesivo se asocia a rasgos dismórficos y aceleración de la maduración ósea. Las causas de origen genético más importantes se enumeran en la (Tabla 1.10)
- **Cromosomopatías** que cursan con hipercrecimiento:
 - Síndrome de Klinefelter: Se debe al exceso de uno de los cromosomas X en el varón. La fórmula genética habitual es 47XXY. Presenta una incidencia 1/1000 varones recién nacidos. Se suelen diagnosticar en la pubertad ya que en la infancia sólo se evidencia retraso mental y alteraciones en el comportamiento. Fenotípicamente al llegar la pubertad se caracterizan por tratarse de niños altos, delgados, hábito eunucoide, miembros inferiores largos, testículos hipoplásicos, ginecomastia y esterilidad. Son además anomalías frecuentes la criptorquidia, hipospadias y pene corto. Si el número de cromosomas X es superior a dos el cuadro clínico es más pronunciado.
 - Varones XYY. Tienen la misma incidencia que el Klinefelter, y son fenotípicamente parecidos. Esta alteración se ha relacionado frecuentemente con manifestaciones agresivas, impulsivas y antisociales.
 - Cromosoma X frágil. Asocia retraso mental, macrogenitalismo y anomalías faciales como pabellones auriculares amplios.

<p>Síndrome Beckwith-Wiedemann:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrosomía. - Macroglosia. - Anomalías faciales. - Onfalocele. - Hipoglucemias (hiperinsulinismo). - Suelen asociar tumor Wilms. 	<p>Síndrome de Berardinelli o lipodistrofia congénita:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia muscular. - Pérdida de tejido adiposo. - Hiperglucemia resistente a la insulina. - Retraso mental.
<p>Síndrome Weaver:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anomalías faciales. - Cutis lisa. - Hirsutismo. - Hipertonia. - Camptodactilia. - Retraso mental. 	<p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Proteus. - Síndrome de Marsall-Smith. - Síndrome de Behmel. - Síndrome de Fragoso.

Tabla 1.10. Síndromes dismórficos que cursan con hipercrecimiento.

2. Por alteración de los factores permisivos

Se incluyen los cuadros originados por alteración de los órganos responsables de mantener un adecuado intercambio energético y un metabolismo celular normal. El crecimiento excesivo afecta a una parte del cuerpo dando lugar a los gigantismos parciales que no tienen repercusión sobre la talla. Enumeramos los principales cuadros:

- Hemihipertrofia congénita. Se desarrolla más en un hemicuerpo. Se asocia a anomalías cardiovasculares, genitourinarias, hamartomas y tumores malignos de hígado y riñón.
- Displasia epifisaria hemimélica o enfermedad de Trevor. Es el gigantismo parcial más frecuente que afecta al varón. Afecta a uno de los miembros inferiores produciéndose un crecimiento exuberante de las epífisis distales de fémur y tibia mostrando dicha epífisis un aspecto irregular con fragmentación.
- Síndrome de Klippel-Trenaunay. Se caracteriza por hemihipertrofia completa o segmentaria, angiomas cutáneos y anastomosis arteriovenosas.
- Síndrome de Sturge-Weber. Tanto la hipertrofia como el angioma quedan limitados a la cara, acompañándose de angiomas cerebrales.
- Neurofibromatosis de Von Recklinhausen: Es una facomatosis que puede dar lugar a crecimientos dismórficos de distintas partes del organismo.
- Linfedema congénito. Se localiza en miembros inferiores, dan lugar a elefantiasis o gigantismo marcado de las extremidades.

o Síndrome de Maffucci: Existen angiomas y encondromas que motivan fracturas frecuentes y tendencia a la degeneración sarcomatosa.

3. Por alteración de los factores realizadores

Comprenden un conjunto de enfermedades del tejido conjuntivo y de estructuras derivadas de los que intervienen como órganos efectores en la realización del patrón de crecimiento. Estos trastornos tienen un fenotipo denominado hábito marfanoide caracterizado por talla alta, facies alargada, dedos largos y finos y miembros gráciles (Tabla 1.11).

Síndrome de Marfan

Enfermedad autosómica-dominante, caracterizada por talla alta, dolicocefalia, aracnodactilia, pectus excavatum, luxación del cristalino y predisposición a padecer aneurisma disecante de aorta así como insuficiencia aórtica y mitral. El tratamiento debe dirigirse a controlar las complicaciones oculares y cardiovasculares.

Síndrome de Achard

Se diferencia del anterior por la presencia de disóstosis facial, braquicefalia, micromagnatia junto a ausencia de anomalías oculares y cardiovasculares.

Síndrome de Lupian (recesivo ligado al X)

- Retraso mental - Macrocefalia - Agenesia del cuerpo calloso - Hábito marfanoide
- Otros síndromes con hábito marfanoide y aracnodactilia:*
- Síndrome Behmel - Homocistinuria - Síndrome Mirhosseini - Síndrome Beals
- Síndrome Walker

Tabla 1.11. Síndromes relacionados con alteración de los factores efectores del patrón de crecimiento.

4. Por alteración de los factores reguladores

Son los denominados gigantismos neuroendocrinos. Enumeramos los siguientes:

- a) Gigantismo cerebral o Síndrome de Sotos. Presenta herencia autosómica-dominante aunque puede haber casos esporádicos. Hay talla alta, dismorfia facial y retraso mental. Al nacimiento son niños grandes con talla y peso por encima del percentil 97. El ritmo de crecimiento y la edad ósea están acelerados. No se ha demostrado elevación de GH. Es constante una

dilatación ventricular cerebral (TC) que apoya la teoría de que la causa sean alteraciones subcorticales hipotalámicas.

b) Gigantismo hipofisario. Se debe a un adenoma secretor de GH secundario a una prolongada estimulación por GRH desde hipotálamo. Se manifiesta clínicamente por un hipercrecimiento armónico que comienza en la pubertad y prosigue hasta los 30 años, dato que lo diferencia del gigantismo cerebral. Poco a poco aparecen rasgos acromegálicos; aumenta el perímetro craneal, agrandamiento de nariz, lengua y mandíbula, rasgos faciales toscos y crecimiento desproporcionado de manos y pies. La silla turca está agrandada y pueden aparecer déficit de las restantes hormonas hipofisarias. Suele asociar hiperprolactinemia e intolerancia a la glucosa. La confirmación se establecerá mediante la elevación en plasma de IGF-I, así como la dosificación de GH en ayunas o tras alguna prueba de estimulación. Niveles basales elevados de GH, tras la sobrecarga oral de glucosa. El tratamiento ante un microadenoma hipofisario es quirúrgico, si esto no es posible la radioterapia junto a la bromocriptina y el octeótrido.

c) Hipertiroidismo, hipercortisolismo y pubertad precoz. Se acelera la maduración ósea por lo que el crecimiento se acorta y al final la talla es baja, aunque en algún momento la talla del niño es superior a la media.

Bibliografía

- Cruz Hernández, M. Tratado de Pediatría . Ediciones Ergon. Madrid. 1994.
- Berhman RE, Vaughan VC, Nelson N. Nelson: Tratado de Pediatría. 14ª Edición. Interamericana. Mc. Graw-Hill, Madrid, 1992.
- Crespo Hernández M. Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas. Madrid, 1997.
- Casado de Frías E, Nogales Espert A. Pediatría. Madrid, 1991.
- Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A. Autoevaluación en Pediatría y Puericultura. Granada, 1995.
- Argente J, Pozo Y, Hernández M. Indicaciones terapéuticas de la hormona de crecimiento en la infancia. *An Esp Pediatr* 1992; 36 (Supl. 50): 125-133.
- Garagorri JM. Hipocrecimiento. Metodología diagnóstica. *An Esp Pediatr* 1992, 36 (Supl. 50), 135-153.
- Hernández M. Patología del crecimiento. En: Hernández Rodríguez M. (ed). *Pediatría 2ª*, ed. Díaz de Santos. Madrid, 1994: 24-38.
- Rosenfeld RG, Wilson DH. Nuevas perspectivas en el diagnóstico y tratamiento del fallo del crecimiento. En: Mazzafeni EL, Bar RS, Kreisberg RA (eds). *Avances en endocrinología y metabolismo*. Ancora. Barcelona, 1991: 101-137.
- Hernández M. Estudio del crecimiento en Pediatría. En: *Pediatría práctica*. Anonymous. Barcelona. Prous Science, 1999, p. 3-37.
- Galdó A, Cruz M. Tratado de exploración clínica en Pediatría. Ed. Masson. Barcelona. 1995

CAPÍTULO II

RETRASO DE CRECIMIENTO NO ORGÁNICO

A. Muñoz, G. Galdó, C. Ruiz, A. Molina, J.M. Fernández, J.A Molina

Introducción

Bajo los términos de Retraso de Crecimiento de Causa no Organica (RCNO) se incluyen una serie de trastornos que afectan fundamentalmente al crecimiento, desarrollo y comportamiento infantil. En la literatura ha recibido nombres tan dispares como: síndrome de carencia afectiva, deprivación emocional, deprivación materna, fracaso de crecimiento ambiental, nanismo por deprivación, hiposomatotropismo reversible, hipopituitarismo transitorio, nanismo psicossomático, nanismo por abuso, retraso de crecimiento de origen psicosocial, hospitalismo, mas recientemente síndrome de Kaspar Hauser, asi como diversas combinaciones entre ellos. Esta diversidad terminológica se debe al momento en que cada autor describe sus experiencias, área de conocimiento en que ejerce su actividad, edad del niño, frecuencia y duración de la separación materna, presencia o no de una sustituta materna y la existencia de contactos parentales o ausencia total de estos, así como a la inexistencia de un criterio ecléctico que base la descripción de los trastornos en un concepto integral del niño, capaz de aunar la esfera biológica, psicológica y social. Actualmente el término mas utilizado es el de Retraso de Crecimiento Psicosocial, término que engloba todos los casos en los que la existencia de una estatura baja o un retraso de la pubertad durante la infancia y en la adolescencia se asocian con una carencia afectiva y/o abuso psicosocial, y para el cual no existe otra explicación posible. Es también de uso común el término anglosajón **“Failure to thrive”** que, si bien incluye los retrasos de crecimiento tanto de causa no orgánica como orgánica, en la práctica se aplica a los casos de naturaleza no orgánica. Es frecuente la distinción por parte de muchos autores entre este término y el de nanismo psicosocial para referirse,

con el primero, a la época de la lactancia y primera infancia y, con el segundo, al fallo de crecimiento en niños mayores de esa edad. Wilcox hace una revisión amplia del tema mostrando la falta de unificación de criterios respecto a una definición exacta y científicamente aceptable tanto en términos cualitativos como cuantitativos, atribuyendo estos hechos entre otras razones a la naturaleza dinámica de este síndrome. De cualquier forma los términos que describen con más acierto los acontecimientos de la enfermedad deberían ser **“Retraso de crecimiento y desarrollo de causa no orgánica”**, ya que los problemas que se derivan de los déficits funcionales son de mayor rango, por sus repercusiones, en el ámbito de la Pediatría Clínica, Social, Preventiva y del Desarrollo.

La comprensión de las causas, evolución y pronóstico de los retrasos de crecimiento durante la infancia ha cambiado durante los últimos años, y en la actualidad, se acepta que la mayoría de los niños no padecen patología orgánica. La frecuencia de las causas orgánicas frente a los retrasos de crecimiento de causa no orgánica (RCNO) varía entre los diferentes estudios, pero siempre predomina la etiología no orgánica; se cree que puede llegar a representar hasta un 5% de los ingresos hospitalarios y es aún más común en el medio extrahospitalario. Así lo muestran por ejemplo, los estudios realizados entre 1970-1978 por Hannaway, Barness y Sill y los más recientes de Becwick, Morice-Trejos, Drotar y Powell. Por otro lado, el síndrome de RCNO tiene una incidencia cada vez más alta en la población general, con una prevalencia de un 9.6% en EE.UU. según ha referido Elice en determinado tipo de hospitales.

Factores predisponentes

Al tratarse de un proceso complejo en el que participan variables diversas e incontroladas, es difícil delimitar bien las causas del mismo, pero, con fines didácticos si es interesante describir una serie de factores, relacionados entre sí, que han sido citados de alguna manera en el desarrollo de la enfermedad. (Fig.-2.1).



Fig. 2.1. Relaciones entre los factores predisponentes, mecanismos patogénicos y el retraso de crecimiento no orgánico.

a) Factores sociales. En la publicación del Centro Internacional de la Infancia El niño y su ambiente psico-social, se describe con claridad y suficiencia la importancia que adquiere para el niño la existencia de determinados factores sociales y económicos para lograr un adecuado crecimiento y desarrollo, como son una correcta alimentación y nutrición, un nivel sanitario que le permita prevenir y tratar las enfermedades más frecuentes de la infancia, un nivel económico suficiente, etc.

b) Factores familiares. La familia constituye el núcleo esencial en el que el niño debe recibir la atención, cuidados y afectos necesarios para que su crecimiento y desarrollo sean normales. Desde hace tiempo se sabe que los niños que crecen en el seno de familias con problemas tienen más dificultades que el resto. Los problemas familiares pueden ser de índole económica, sanitaria o de relaciones entre sus miembros. Cuando esto sucede aparecen tensiones y conflictos que deterioran la armonía familiar y el niño frecuentemente pasa a ocupar un lugar secundario que le privará de la atención y cuidados necesarios. Evans describe tres tipos de familias en niños con RCNO.

1) *El primero se corresponde con lo que Solnit y Green llamaron El síndrome del niño vulnerable*, en las que se pueden reconocer las siguientes características: a) Adecuado nivel de vida, b) Atención y cuidados adecuados, c) Depresión materna importante de aparición reciente, d) Relación madre-hijo mala, e) La madre vive un mundo imaginario en el que piensa que el niño está mal y teme por su vida, f) Cuando el niño ha de ser ingresado, tras varios meses la madre tiene una vivencia en la que cree que ya ha perdido a su hijo, g) Generalmente cuando transcurre el tiempo las cosas vuelven a su sitio.

2) *En el segundo grupo de familias las cosas están más estructuradas, ha habido una cierta cronificación de la situación y la depresión materna se muestra más estable.* En él se pueden advertir las siguientes características: a) Peores condiciones de vida, b) El niño no es bien atendido y carece incluso de medios materiales suficientes, c) La madre muestra un estado psicológico que se corresponde con una grave depresión, en la que no es posible transmitir afectos positivos a su hijo, d) En consecuencia la relación madre-hijo, es inestable, insegura y con escasos lazos afectivos, e) La madre está convencida de que su hijo es enfermo o está retrasado en sus adquisiciones de una forma permanente y definitiva. f) El pronóstico de la situación es malo, y sólo podrá variar si se producen importantes cambios en la vida y actitudes de la familia.

3) *En un tercer grupo de familias existe un grave deterioro de la situación familiar, con historias de abusos que conlleva un pronóstico bastante malo.* Son

características las siguientes situaciones: a) Existencia de unas condiciones de vida, en general, bastante buenas, b) El niño no sólo no es cuidado, sino que fácilmente esta sometido a situaciones de peligro o clara desatención, c) La madre muestra hacia el niño una clara repulsa y no hay lazos afectivos positivos, d) La relación madre-hijo es de total rechazo, e) La madre describe a su hijo como un ser esencialmente malo, y tiene la creencia de que hace tiempo perdió su control g) El pronóstico es muy malo, y la única vía posible de mejora es la adopción por parte de una nueva familia.

c) Factores afectivos. Entre todos los factores descritos ha sido el factor afectivo el que mas atención ha recibido en la literatura y probablemente el que juegue un papel mas importante, siempre presente, en el RCNO. En este grupo es preciso hacer una distinción entre tres aspectos distintos: perfil psicológico y emocional de la madre, situación de carencia afectiva, y lo que se ha venido en llamar privación encubierta, factor este último mas importante de lo que a priori pudiera parecer:

1.-Perfil psicológico y emocional de la madre. Kanner afirma que para ejercer como madre sólo hace falta actuar con naturalidad ofreciendo al niño cariño y afectos sinceros. La capacidad de la madre para satisfacer estas necesidades afectivas puede verse alterada por la propia psicología materna y en consecuencia el niño no recibirá de su madre el afecto y cariño suficiente. Esta incapacidad materna puede darse en la práctica por diversas razones: a) Por tratarse de una madre con un desequilibrio emocional, y tendencia a adoptar una actitud pasiva ante los acontecimientos que le rodean, con fuertes sentimientos de culpa y ansiedad, que le impiden ocuparse adecuadamente de su hijo, y comienza a establecer unas relaciones muy pobres, de las que no obtiene además ninguna satisfacción. b) Por la existencia de conflictos previos sin resolver. c) Por presentar dificultades del momento que se oponen al normal desempeño de sus funciones maternas. d) Por la presencia de problemas derivados de las relaciones matrimoniales, etc. Parece ser que la calidad de las relaciones recíprocas o el *ambiente afectivo* como denominó Rank es más importante para el desarrollo afectivo normal que cualquier técnica de crianza. Frecuentemente además el niño no fue deseado y oye frases de rechazo que van creando un desapego y distanciamiento cada vez mayor. Esta situación ha sido descrita incluso como *síndrome de incompetencia materna* por su incapacidad para ofrecer al niño los cuidados necesarios.

2.- Privación afectiva. La privación de los cuidados maternos ha sido referida en la literatura de muy diversa manera, y aunque con matices diferencia-

dores por parte de cada autor, en el fondo todos pretenden expresar lo mismo. De hecho en la línea psicoanalítica Freud define la **pérdida del objeto amoroso** durante las primeras etapas de la vida, que puede conducir a trastornos emocionales que se caracterizan por un estado de ánimo profundamente doloroso, cese del interés por el mundo exterior, pérdida de la capacidad de amar, inhibición de todas las funciones y una importante disminución del amor propio. En cambio Ajurriaguerra llama a esta situación como *desaferentización de afectos*, definiendo las aferencias como el conjunto de estímulos que vienen del exterior y son capaces de enriquecernos y permitir la formación, organización y desarrollo de la personalidad. Estas situaciones de privación, desaferentización o carencia afectiva, se dan igualmente en otras especies animales, como han demostrado Harlow y Lorenz. Seva refiere que la díada materno-filial forma un círculo con mutua interacción, en el que el recién nacido actúa sobre la madre modificando el afecto que ella misma le dirige. De todos los trabajos revisados, es el de Bowlby el más completo y revolucionario. En su obra *Los cuidados maternos y la salud mental*, resume sus conclusiones afirmando que: *Existe una relación específica entre privación durante los primeros años de la existencia y el desarrollo de un carácter psicopático y antiafectivo inclinado a la delincuencia habitual y extremadamente difícil de tratar*. A pesar de la advertencia del propio Bowlby, ha habido autores que han exagerado la situación afirmando que cualquier separación entre el niño pequeño y la madre da lugar necesariamente a una grave privación afectiva. Los trabajos de Lewis, Goldfarb y Fisher demuestran que algunos niños pueden superar estos inconvenientes en el desarrollo de su personalidad.

3.- La privación encubierta. Ya fué claramente referido por Mead la importancia que tiene la dinámica afectiva del niño en su entorno. Heuyer habla del *“hospitalismo intrafamiliar”* para designar el cuadro que presentan niños privados de la presencia y afecto cotidiano dentro de su propia familia. Se podría considerar -en algunos casos- carencia afectiva legal, la situación vivida por algunos niños cuando la madre trabajadora ha de dejarlos solos a partir del tercer mes, por tener que incorporarse a sus obligaciones laborales. Lo mismo sucede cuando existe o se produce una separación matrimonial. El propio Bowlby ya mencionó la existencia de una especial situación que llamó *privación parcial* para definir la existencia de niños que vivían en sus hogares con sus padres, pero las relaciones de afecto eran insuficientes. Hay autores como Bakwin y Glaser que llaman la atención sobre el deletéreo papel que tiene la existencia de unas malas relaciones padre-hijo sobre el desarrollo afectivo del niño, pudiendo en algunos casos alcanzar la importancia de la gran deprivación maternal señalada

por Bowlby. En el núcleo familiar además pueden darse situaciones claras de *privación enmascarada* o *privación encubierta* por razones muy diversas como el trabajo materno, determinados hábitos familiares, el tipo de relaciones existente entre los padres, excesiva dedicación a la televisión, etc, las cuales pueden desencadenar en los niños cuadros clínicos tan importantes como los desarrollados por la privación afectiva. Además como han descrito varios autores puede presentarse igualmente un “*síndrome de retraso ambiental*” en niños que viven en hogares íntegros, y que parece estar relacionado con una ternura maternal insuficiente, o una escasez de estímulos por parte de la madre hacia el niño, lo cual puede traducirse según estos autores en un cuadro parecido al del *retraso mental sin lesión cerebral evidenciable* no atribuible a ninguna otra causa aparente. En estos casos, si se modifica la relación y esta pasa a ser satisfactoria, con una madre sustituta o su propia madre, las manifestaciones pueden desaparecer. En definitiva este tipo de privación mas encubierta y de mas difícil detección y atención, es merecedora de una mayor atención en todos los sentidos.

Prugh y Horlow indican que existen al menos dos formas de percibir al niño y relacionarse con él. En *la primera*, el niño tiene para el progenitor un significado específico pero anómalo, que da lugar a una relación en la que el niño no esta considerado como una individualidad íntegra por derecho propio, sino mas bien como la respuesta a las necesidades, deseos y sentimientos de los padres, con la consiguiente insatisfacción de las necesidades afectivas de aquél; esta situación recibe el nombre de *relación anómala*. Pueden servir como ejemplos de este concepto las siguientes situaciones teóricas: 1) La madre o el padre pueden ser incapaces de percibir al niño como un ser independiente de sí mismos y tratarle en consecuencia con escasa consideración - o sin atención ninguna- a sus necesidades. En casos extremos el progenitor puede llegar a una confusión absoluta sobre la identidad del niño y éste llega a estar esencialmente indiferenciado de aquél. Casos menos graves, pero aún muy patológicos, se presentan cuando existe una relación según la cual las necesidades de los padres no pueden quedar satisfechas mas que a través de la satisfacción de las del hijo y viceversa, lo que da lugar a la llamada *relación simbiótica o complementaria*. 2) En otros casos, aunque percibe al niño como persona independiente, el progenitor reacciona según sus propias necesidades. Los padres pueden percibir al niño de una manera irracional y deformada, no sólo por el fenómeno de la identificación, sino por determinadas actitudes básicas, valores o normas adquiridos o por otros aspectos de sus experiencias previas. Hay una *segunda forma* de percepción del niño por los padres, susceptible de conducir a desarrollos patológicos, en la que

el niño carece de una significación específica para sus padres, éstos están tan abstraídos en sus preocupaciones- transitorias o duraderas- que no pueden dar a su hijo el afecto necesario, o expresado de otra manera, no pueden desempeñar su misión como padres; a este segundo caso se le llama **relación insuficiente**. Constituyen ejemplos de este tipo de relación: 1) Situaciones en las que los padres en razón de perturbaciones temperamentales o de tendencias psicóticas o neuróticas profundas, son incapaces de crear una relación íntima con el niño, independientemente de las cualidades de este, la madre puede tener una personalidad fría y retraída, con escasa o ninguna capacidad de entregarse afectivamente al niño. Los padres pueden estar tan ocupados en sus necesidades narcisistas o en sus placeres que quede excluida cualquier intimidad afectiva con el niño, incluso en el caso de que se le prodiguen los cuidados físicos necesarios. Otras veces, los factores dependientes de la situación y relacionados con los problemas reales de cada día pueden producir trastornos psicológicos en los padres, que a su vez influyen negativamente sobre el desarrollo del niño.

En cada caso en concreto intervienen múltiples factores y la privación encubierta sólo será uno mas de los factores adversos que rodean al niño. Pero en conjunto se pone nuevamente de manifiesto que aunque pueda existir una buena atención física, unas deficientes relaciones padres-hijo pueden dar lugar a diversos cuadros clínicos entre ellos el denominado por Bowlby como “carácter inafectivo” En situaciones de privación encubierta sobre todo las que aparecen como consecuencia de un contacto insuficiente entre madre-hijo, otra mujer de la familia e incluso el propio padre pueden proporcionar unas relaciones sustitutivas adecuadas.

d) Factores individuales. Es evidente que no todos los niños son iguales, y la propia individualidad se va a expresar igualmente en su capacidad para afrontar situaciones adversas . Klein afirma que la forma de reaccionar del niño en el momento de la privación está estrechamente relacionada en el futuro con la actitud ante la privación de una persona querida. En la relación de afecto mutuo, por parte del niño pueden existir diferencias innatas o adquiridas en su capacidad de reacción , que influyen en la recompensa o satisfacción que reciba la madre. La forma en que el niño vive la experiencia de privación esta a su vez condicionada por la edad del niño. En este sentido han sido referidas las siguientes particularidades: a) La mayoría de los trabajos aceptan que la separación de la madre durante los 2 ó 3 primeros meses, si al niño se le proporciona una madre sustituta adecuada rara vez trastornará la dinámica del niño. b) Posteriormente, segundo trimestre del primer año, cuando el niño está en condiciones de establecer una relación objetiva definida con la madre, puede ser mas nociva y producir tras-

tornos como los descritos por Spitz y Wolf como *depresión anaclítica*. c) Un periodo especialmente vulnerable parece ser el segundo semestre del primer año de vida, cuando el niño empieza a diferenciarse de la madre y a formar una imagen corporal primitiva, aunque dentro de unas relaciones de gran dependencia. Algunos estudios indican que pueden ser consecuencias de este periodo : el retraso de crecimiento, retraso mental, dificultad para establecer relaciones objetivas íntimas, incapacidad para conseguir la diferenciación del yo. d) La separación que se produce entre el primer y cuarto año, produce efectos nocivos sobre todo en la capacidad para establecer relaciones objetivas íntimas y en circunstancias especialmente desfavorables puede aparecer una importante regresión, dificultad para contener los impulsos, retraso o anomalías en el desarrollo del ego, etc. e) La separación después de los cuatro años parece ser menos nociva, el niño posee una mayor independencia, sus excursiones a la realidad son mas acertadas y su capacidad para formar relaciones objetivas esta mas solidamente establecida. Probablemente porque en un gran número las causas de ingreso en la institución son múltiples y estos a su vez representan vivencias familiares no deseables para la vida del niño (Tabla 2.1)

e) La institucionalización. Un apartado especial merece la institucionalización como etapa final de una situación negativa vivida por el niño en alguno de los aspectos que hasta ahora se han venido considerando. Se sabe desde prin-

Circunstancias	Nº de casos	Porcentajes (%)
Abandono	12/23	52.1
Alcoholismo	6/23	26
Drogadicción	3/23	13
Malos tratos	11/23	47.8
Prostitución	5/23	21.7
Abuse sexual	2/23	8.68
Separación/Divorcio	1/23	4.34
Encarcelamiento	3/23	13
Pobreza	4/23	17.36
Déficit mental	2/23	17.36

Tabla 2.1. Causas de ingreso en la institución.

cipios de siglo que el internamiento de un niño en una institución de acogida durante los primeros años de su vida puede tener efectos desfavorables sobre su desarrollo afectivo. Estos hechos eran conocidos desde hace tiempo como así fueron recogidos en la obra de Bronte , pero fueron las publicaciones pediátricas las primeras en recoger de una forma sistematizada este concepto, destacando entre ellas las aportaciones de Chapin el cual refería ya en 1908 como aparecían ciertas *atrofias* en niños que habían permanecido durante mucho tiempo en instituciones. Posteriormente surgieron nuevas aportaciones que fueron definiendo con mayor amplitud la idea inicial como se recoge en los trabajos de Theis en 1924 y Aichhorn un año mas tarde. Pero no fue hasta la década comprendida entre los años 1930-40 cuando empezaron a aparecer informes amplios y contundentes matizándose de una forma científica los aspectos psicológicos y psiquiátricos de los niños reclusos en instituciones. Se deben mencionar los trabajos de Powdermaker, Lowrey, Bender, Goldfarb, Bowlby y Levy los cuales fueron avanzando en la descripción de los efectos del ingreso precoz en instituciones; todos coinciden en señalar que los niños que habían sufrido la experiencia de privación habían perdido la capacidad para establecer relaciones íntimas y duraderas.

A partir de 1940 los trabajos de Burlinham y Edelston y sobre todo la minuciosa obra de Spitz y Wolf aportan una documentación directa, organizada y rigurosa acerca de los amplios y a veces aparentemente irreversibles efectos psicológicos nocivos que produce el internamiento durante el primer año de vida en instituciones desprovistas de una madre sustituta adecuada. En los niños que sufrían una privación continua, aparecía un embotamiento o una grave alteración de su desarrollo intelectual, afectivo, social y físico y en los que quedaban separados de sus madres durante el final del segundo semestre de la vida aparecían graves depresiones. Otros autores , especialmente Bowlby y Bender pusieron de manifiesto que en los niños que habían sido víctimas de privaciones graves e internados en instituciones, aparecían tardíamente importantes trastornos del carácter, que fácilmente se iban a manifestar como una conducta delictiva. Más recientemente las aportaciones de Roudinesco y Fisher sobre niños pequeños en espera de adopción vienen a apoyar la hipótesis de que en estos casos es probable el desarrollo de reacciones patológicas establecidas.

Desde un punto de vista estrictamente pediátrico, las observaciones de Bakwin que vinieron a ampliar las ya referidas de Chapin y Brenneman señalaron que durante este periodo, la privación afectiva completa tiene efectos nocivos tanto sobre el desarrollo físico como sobre el psicológico. Este autor dio gran importancia a la posibilidad de presentación de *marasmo* así como a un impor-

tante aumento de la mortalidad y morbilidad por enfermedades infecciosas en niños pequeños sujetos a prolongadas hospitalizaciones. Hay que destacar que este trabajo como el de Beverly fueron realizados en niños pequeños y lactantes con enfermedades orgánicas crónicas, y por tanto constituyen grupos distintos a los niños sanos que han de ser internados por dificultades en su hogar, aunque los propios Spitz y Wolf observaron similares hallazgos en niños sanos internados.

Otras aportaciones hacen referencia a los efectos de separaciones transitorias y breves en instituciones, sobre todo ingresos en hospitales, las cuales han contribuido notablemente al conocimiento de los efectos de la separación e ingreso en instituciones, definiendo nuevos enfoques y procedimientos metodológicos derivados de la psiquiatría, enfermería, psicología y pediatría. En general los trabajos en este campo han puesto de manifiesto la uniformidad en las reacciones de tipo depresivo, regresivo o de angustia. En la mayoría de los casos estas reacciones a una separación breve parecen ser transitorias, salvo en los niños de menos de cuatro años o los que previamente presentaban alguna anomalía y tenían relaciones poco satisfactorias con los padres que pueden sufrir un trastorno más duradero de su desarrollo afectivo. Actualmente se admite que las consecuencias de la hospitalización son variables: algunos niños muestran sólo una ligera regresión, otros al darles de alta se muestran distintos de cuando ingresaron, otros por último, pueden incluso mostrar un progreso considerable como consecuencia de las malas condiciones de vida anterior. La diversidad de las consecuencias de la hospitalización se debe sin duda a varios factores; condiciones del hospital y especialmente la actitud de las enfermeras respecto al niño, características de la vida familiar previa, características personales de cada niño e incluso su aspecto físico (un niño atractivo e inteligente, puede ser en ocasiones mejor atendido y recibir más afecto que otro de peor aspecto).

Spitz en diversas aportaciones sobre el tema ha descrito con claridad los efectos adversos que podían producir la institucionalización en el niño, definiendo una situación especial a la que llama *síndromes psicotóxicos*, que no es más que una somatización derivada de frustraciones afectivas precoces experimentadas en distintos momentos. Como es lógico no todos los autores comparten estos términos y como indicó Heuyer antes de atribuir estos trastornos a causas exclusivamente afectivas es necesario descartar la existencia de causas orgánicas.

Actualmente la vida de los niños en los internados ha cambiado sustancialmente, pasándose de una situación peligrosa para la integridad del niño a una intermedia y otra final, correspondiente a nuestros días, en los que las instituciones infantiles tanto de acogida como sanitarias han cambiado de una forma espec-

tacular en todos los órdenes; nutricionales, espacios físico, atención sanitaria, profesionalización del personal, etc. Aunque, evidentemente aún queda en este terreno mucho por hacer. Estamos plenamente convencidos que en la mayoría de las instituciones casi todos los niños pasan por ellas sin que se deteriore más la situación que ya presentaban antes de su ingreso. (Fig.-2.2) y (Fig.-2.3).

Mecanismos patogénicos

Hasta el momento no ha sido posible explicar mediante mecanismos fisiopatológicos convincentes como se pasa de una situación , en principio psicoló-

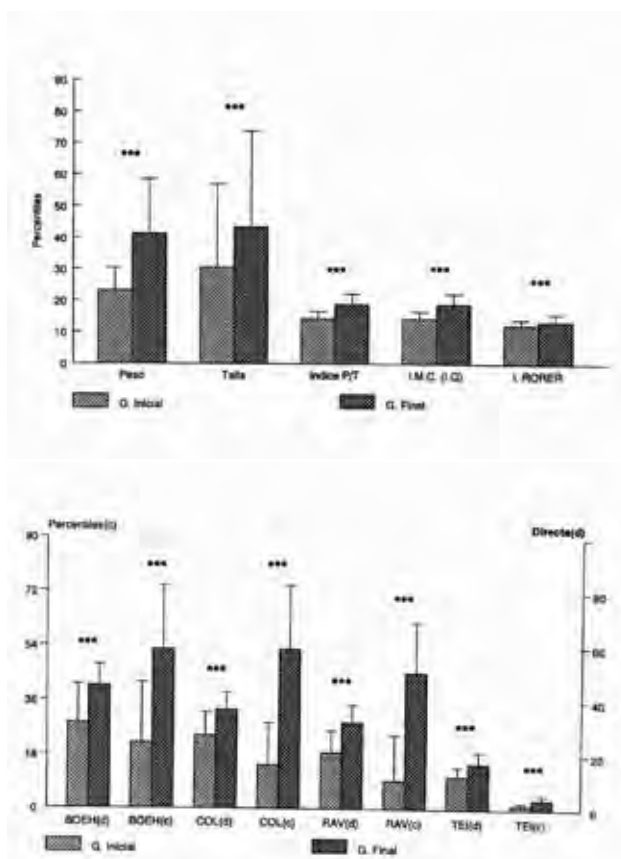


Fig. 2.2. y Fig. 2.3. Análisis comparativo tras el paso de una década en niños acogidos en los mismos centros, se puede apreciar como los indicadores nutricionales, antropométricos y del desarrollo experimentaron una considerable mejoría.

gica, hasta las graves alteraciones que estos niños pueden llegar a manifestar. Una posible explicación a esta carencia se puede relacionar con : 1) La aceptación de que diferentes tipos de deprivación (perceptiva, social, biológica y psicológica) tienden a acompañarse mutuamente. 2) El reconocimiento de que las experiencias comprendidas bajo el término de “deprivación materna” son complejas, y se ha tendido a considerar, tanto a éstas como a sus consecuencias, como un síndrome que cabe examinar en conjunto .3) La ausencia de estudios longitudinales con una selección de variables psicológicas, sociales, biológicas y clínicas bien definidas y grupos de trabajo mas homogéneos. 4) El tratarse de un problema ciertamente complejo tanto en su estudio como en su interpretación.

Como ya subrayó Yarrow , no es probable que se registren grandes progresos hasta que se diferencien las variables básicas, indiscriminadamente combinadas bajo el término de “deprivación materna” y se determinen los efectos por separado. Entre las aportaciones realizadas hasta el momento se pueden destacar diversos mecanismos que probablemente participen de forma desigual en cada caso y pueden en el inicio del cuadro o en su desarrollo estar presentes con mayor o menor protagonismo.

a) Hipótesis nutricional. Esta hipótesis se fundamenta en la creencia de que la falta adecuada de nutrientes es el elemento inicial capaz de desencadenar todos los trastornos que se describen en estos niños. Esta situación puede haber sido en determinados casos el factor primario- al que se unirían otros-, de todas formas en casos concretos y en otras épocas probablemente la falta de aporte nutricional, junto a la falta de actividad física, inapetencia etc, que presentaban estos niños debió jugar un importante papel en el desarrollo de la enfermedad. Pero el transcurrir de los tiempos ha venido a demostrar que este factor , ni es el único presente ni justifica por si mismo las consecuencias del cuadro. Concepto que esta muy en consonancia con las afirmaciones de Clements al señalar que la nutrición del niño es un acontecimiento complejo de factores culturales, emocionales y bioquímicos. Así como las de -Bychkow que relaciona estrechamente factores nutricionales con el estrés emocional o psicoafectivo. Quizás el elemento clave de esta hipótesis radique en la valoración que se haga en cada caso en función de la edad del niño, puesto que es conocido que, la existencia de un bajo peso para la talla se encuentra en sólo un 60 % de los casos cuando el niño es mayor, mientras que en la época de la lactancia éste va a ser el parámetro más afectado, y el crecimiento lineal se deteriorará si los factores causales se prolongan.

La controversia sobre el papel de la nutrición en el desarrollo del RCNO

puede provenir, en parte, de las diferencias existentes entre las poblaciones de pacientes estudiados por los distintos autores. Los investigadores que atribuyen la malnutrición como causa del fracaso del crecimiento lo hacen basándose en estudios sobre lactantes, que no son comparables en edad ni en peso a los niños mayores. Apoyan esta idea los trabajos de Powell y Braser en niños mayores bien alimentados e incluso en exceso, como indican los autores, con los lactantes estudiados por Krieger y Whitten con un retraso ponderal mucho más marcado y evidencias claras de restricciones alimenticias. Experiencias de nuestro grupo, muestran como la mayoría de los indicadores nutricionales estudiados están alterados (Tabla 2.2) y (Tabla 2.3), pero ninguno de ellos por separado, ni valorados en conjunto son suficientes para justificar el RCNO. De hecho en el trabajo que estamos aludiendo, la dieta fue confeccionada por nosotros mismos atendiendo a las recomendaciones y requerimientos nutricionales del niño, la calidad de los alimentos era aceptable y el apetito de los niños excelente. En definitiva y recordando la vieja afirmación de que *el hambre y la falta de crecimiento van juntas* creemos que el factor nutritivo deberá ser considerado como factor patológico en determinados casos, sobre todo en menores de dos años, pero por sí solo no explica otros cambios que experimenta el niño con RCNO

b) Hipótesis malabsortiva. Esta hipótesis se fundamenta en la conocida relación existente entre los aspectos psíquicos del individuo, el sistema nervioso central y la funcionalidad gastrointestinal. En los niños con deprivación afectiva

Indicadores	G-Control	G-Problema	t	p
Pliegues:				
<i>Subescapular</i>	53.53+/-24.71	43.37+/-29.81	2.63	0.01
<i>Tricipital</i>	59.37+/-19.48	31.63+/-26.59	8.48	0.001
<i>Bicipital</i>	42.49+/-22.36	27.70+/-25.25	4.41	0.001
<i>Suprailíaco</i>	41.83+/-21.54	21.50+/-24.41	6.29	0.001
Suma pliegues	46.67+/-24.43	27.91+/-28.14	5.07	0.001
Densidad	1.0487+/-0.064	1.0616+/-0.010	10.75	0.001
% Grasa	21.63+/-3.56	16.31+/-4.66	9.17	0.001

Tabla 2.2. Indicadores nutricionales.

Indicadores	G-Control	G-Problema	t	p
Peso (P100)	59.30+/-30	20.75+/-21.40	12.23	0.001
Talla (P100)	66.40+/-30	30.50+/-26.40	8.69	0.001
Peso/Talla	23.10+/-5.1	18.70+/-4.20	6.47	0.001
I.M.C.	17.20+/-2.6	14.20+/-2.20	8.82	0.001
Peso/Talla ³	13.20+/-2.50	12.10+/-1.80	3.54	0.001
I. Ponderal	42.90+/-2.20	44.10+/-1.80	4.13	0.001

Tabla 2.3. Antropometría e índices antropométricos.

existiría una disminución de la motilidad gastrointestinal y una dificultad para la absorción de nutrientes que en última instancia darían lugar a los cambios corporales propios de la enfermedad. Si bien es verdad que en determinados casos estos mecanismos están presentes, no pueden justificar por si solos el conjunto de modificaciones que se describen. Aunque se ha querido dar un cierto protagonismo a los fenómenos malabsortivos, en reiteradas ocasiones los resultados de los análisis y estudios funcionales realizados han sido negativos. La normalización inmediata, cuando se somete a los niños a unos cuidados y a una alimentación normales, constituye la más palpable demostración (mejor que cualquier otra prueba de laboratorio) de que no existe malabsorción. La alimentación irregular es una causa frecuente que explica la poca ganancia de peso en niños pequeños, cuyas madres no les han sometido a privación, sino que simplemente son incompetentes.

c) Hipótesis endocrino-metabólica. Esta hipótesis mediante la participación de factores hormonales trata de explicar cómo los trastornos emocionales de la importancia de los observados en los niños con privación afectiva, ejercen una acción sobre el metabolismo intermedio y procesos anabólicos, hasta el punto de modificar el crecimiento orgánico y finalmente el desarrollo. Esto podría hacerse mediante vías córtico-hipotálamo-hipofisarias que implicarían sistemas endocrinos o neurohormonales no bien conocidos todavía. La producción y liberación de hormonas hipofisarias (FSH, LH, ACTH, PRL) están influidas por los centros hipotalámicos, también sería posible que ciertas influencias neurales más directas sobre el metabolismo intermedio tuvieran importancia sobre la determinación de las tasas del crecimiento. Estudios recientes muestran como modificaciones en la dieta varían las tasas plasmáticas de triptófano y de su biodisponibilidad al SNC, modificándose la concentración de serotonina cerebral, de acción modula-

dora conductual probada. El estrés emocional, por otro lado, se ha demostrado causante de un aumento de la movilización de ácidos grasos libres a partir de sus depósitos.

Las dos hipótesis más repetidas acerca del RCNO son las que aluden a un déficit nutricional, o a un trastorno endocrino. Este debate se origina porque son muchos los estudios que recogen una nutrición adecuada en los niños, por la tendencia a igualar el RCNO en niños mayores con la falta de medro en los más pequeños y por la extrapolación de los datos hormonales de la malnutrición severa a niños con este síndrome. De hecho, el estado hormonal es distinto en el RCNO del niño mayor al hallado en niños pequeños, aunque en estos últimos los estudios realizados son escasos. Con respecto a la hormona del crecimiento en cuyo estudio se ha enfatizado bastante, los resultados han sido variables, los niveles normales encontrados en los más pequeños contrastan con los niveles descendidos en muchos niños de mayor edad y las concentraciones elevadas de la misma que se hallan en la malnutrición. En el estudio realizado por Thompson se encontraron valores anormales para la misma en un 54 % de los casos (25 pacientes con RCNO), valores similares fueron registrados por Parra, no así ocurrió con la revisión realizada por Greene en 1984, en la que los niveles de GH fueron normales, tanto los basales como tras estímulo farmacológico. Los datos de secreción integrada de GH son muy limitados, los estudios de Howse y Blizzard muestran en ambos casos picos de GH bajos, pero se requieren más trabajos para llegar a una conclusión sobre las características de la secreción de GH en el RCNO.

d) Hipótesis psiconeuroendocrina. Como se puede deducir de lo expuesto anteriormente, el problema dista mucho de ser conocido con precisión, pero quizás, una explicación integradora, con una base psiconeuroendocrina en íntima conexión con las actuales y prevalentes teorías indoleamínica y catecolamínicas de los trastornos afectivos, puede ser a nuestro entender la teoría más convincente, o al menos la que permita conocer y relacionar mejor los acontecimientos fisiopatológicos que ocurren en este proceso. (Fig.-2.4). El punto de partida de esta hipótesis radica en la definición propugnada por Ader de una nueva disciplina llamada *Psiconeuroendocrinoinmunología* basada en la demostrada interconexión de estos sistemas entre sí. La neuroendocrinología es cada vez más importante tanto para la clínica como para la investigación en el campo de la psicopatología ya que los cambios en la producción hormonal afectan, no sólo a los órganos periféricos y sus receptores, sino también a los receptores centrales y los mismos neurotransmisores monoamínicos implicados en los trastor-

nos del carácter están involucrados en la regulación neuroendocrina. Varios son los argumentos hasta ahora conocidos que fundamentan esta hipótesis:

- a) Un punto de partida común en estos niños, como *es la vivencia de un conflicto de tipo afectivo*, prolongado en el tiempo.
- b) *La existencia de un estrés psicológico mantenido*. La respuesta fisioló-

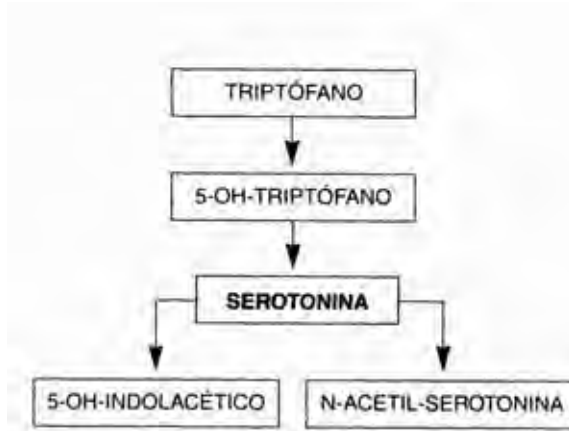


Fig. 2.4. Teoría indoleamínica de los trastornos afectivos. Base bioquímica.

gica frente al estrés es extraordinariamente compleja e implica numerosas vías interconectadas y mecanismos de retroalimentación, que impactan prácticamente en todos los sistemas del organismo. La diversidad de acontecimientos desencadenados por el estrés, así como el papel que desempeñan en la iniciación de la enfermedad, dan cuenta de su importancia como estímulo fisiológico. En este orden de ideas se conocen datos bioquímicos claros como son; los estudios del eje hipófiso-adrenal que se corresponden con una respuesta propia de un estrés crónico en el niño con RCNO (Fig.- 2.5). Además como se puede apreciar en la (Fig.-2.6), los datos de la experimentación animal avalan estas afirmaciones.

c) La clara relación existente entre las teorías indoleamínicas de los trastornos afectivos y los hallazgos bioquímicos encontrados en estos niños (con significativas variaciones de los niveles circulantes y tasas de eliminación de importantes indoleaminas como : serotonina y melatonina) (Fig.-2.7) y catecolaminas (Fig.-2.8). Como consecuencia del estrés mantenido se produciría una inhibición de los mecanismos de respuesta y se pasaría a una situación en la que predominarían los mecanismos inhibitorios propios de los cuadros depresivos.

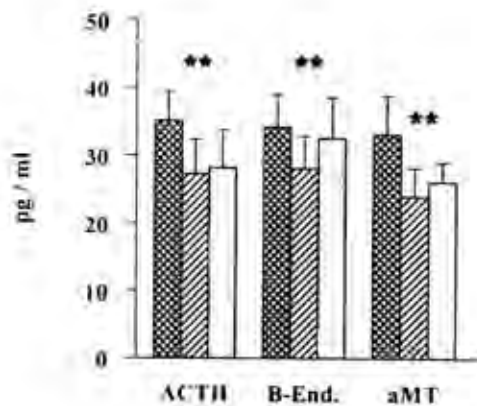


Fig. 2.5. Respuesta neuroendocrina a una situación de estrés mantenido: niños con síndrome de carencia afectiva (derecha), niños normales (izquierda) y con retraso de crecimiento no orgánico (parte central. Muñoz-Hoyos A, Molina A, Ruiz C, J.M. Fernández, Galdó G y Molina J.A. Síndrome of affective disorders and non organic failure to thrive. Psychopathological and neuroendocrinological considerations.

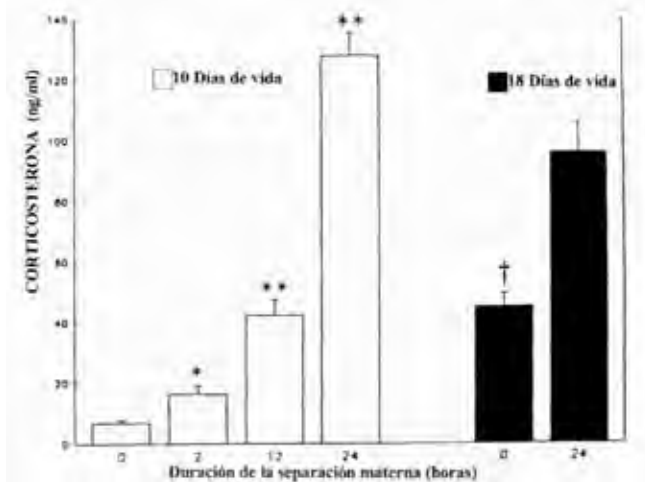


Fig. 2.6. Concentraciones de ACTH en suero de ratas recién nacidas a los 10 y 18 días de vida tras la separación de las madres (Pihoker C, et al. Psyconeuroendology 18: 485-492.1993.

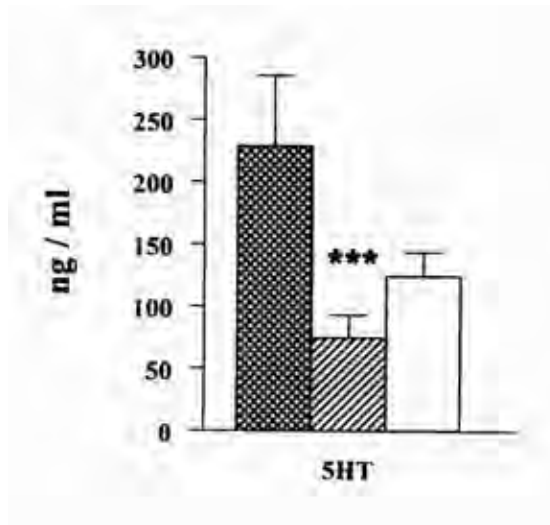


Fig. 2.7. Perfil secretor de 5-HT en niños con síndrome de carencia afectiva (derecha), niños normales (izquierda) y con retraso de crecimiento de causa no orgánica (parte central). Agustín Sainz. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

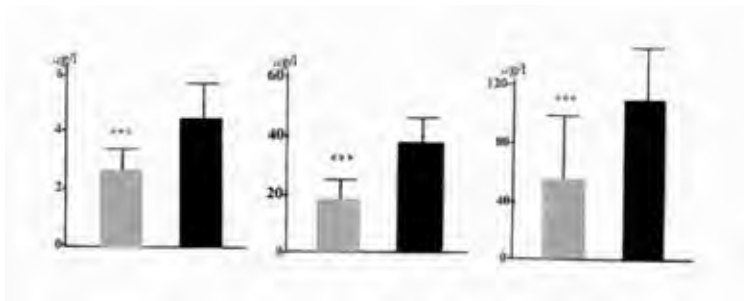


Fig. 2.8. Excreción urinaria de catecolaminas en niños con síndrome de carencia afectiva en relación a un grupo de referencia. Agustín Sainz. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

d) Mecanismos a los que habría que unir las recientes aportaciones de Moncada y Higgs (Fig.-2.9) (Fig.-2.10), en las que igualmente relaciona el oxido nítrico tanto con la respuesta neuronal a distancia como con los fenómenos de citostasis y citotoxicidad. Mecanismos que sin duda ayudarán a comprender mejor algunas de las manifestaciones clínicas que se encuentran en estos pacientes.

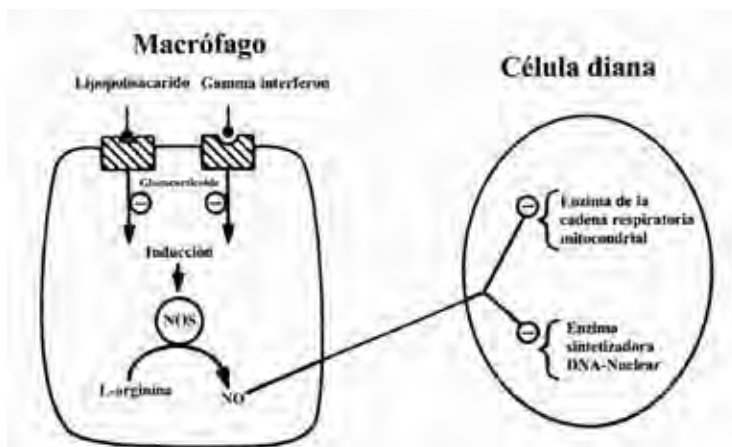


Fig. 2.9. Mecanismos de citotaxis y citotoxicidad inducidos por óxido nítrico. Moncada S and Higgs A.: *Mechanisma of disease. N Engl J Med* 27:2002-2012.1994.

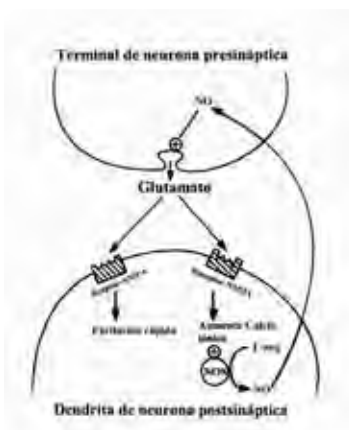


Fig. 2.10. Papel del óxido nítrico sobre la potenciación a distancia de la actividad neuronal. Moncada S and Higgs A.: *Mechanisma of disease. N Engl J Med* 27:2002-2012.1994.

A pesar de estos argumentos, la distinción entre desordenes afectivos primarios y trastornos endocrinos primarios es difícil. La primera manifestación de algunos disturbios endocrinos son las alteraciones del carácter y por otra parte la depresión endógena se asocia con disregulación neuroendocrina, de tal forma que se usan test endocrinos como marcadores de la enfermedad depresiva. De todas formas, si recordamos los modelos de sinapsis dopaminérgica, noradrenér-

gica y serotoninérgica (Fig.-2.11) (Fig.-2.12) y (Fig.-2.13), las relaciones anatómicas y funcionales de ciertas áreas hipotálamicas y la producción de GH (Fig.-2.14), así como las relaciones demostradas entre bajos niveles de GH y otros trastornos afectivos más propios del adulto tras un estímulo con clonidina (Fig.-2.15), probablemente estemos en disposición de admitir que estamos ante un complejo proceso, en el que los aspectos psicológicos y afectivos son el sustrato de otros acontecimientos neuroendocrinos, los cuales finalmente se van a traducir en modificaciones somáticas y conductuales (mala nutrición, retraso de crecimiento, trastornos inmunitarios, retraso en el desarrollo, etc.)

Manifestaciones clínicas

Las consecuencias del proceso se pueden manifestar a distintos niveles, dependiendo la mayor o menor expresión clínica de diversos factores como ; la edad del niño, la duración del conflicto afectivo, el nivel económico y cultural de la familia, la relación madre/niño, características psíquicas de la madre y temperamento del niño. En la Clasificación Internacional de Enfermedades C.I.E. de

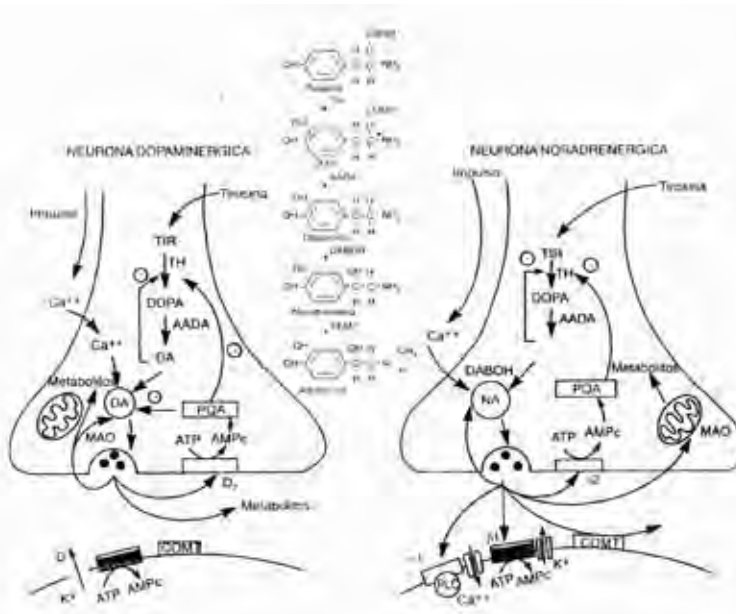


Fig. 2.11. Modelo esquemático de una sinapsis dopaminérgica.

Fig. 2.12. Modelo esquemático de una sinapsis noradrenérgica.

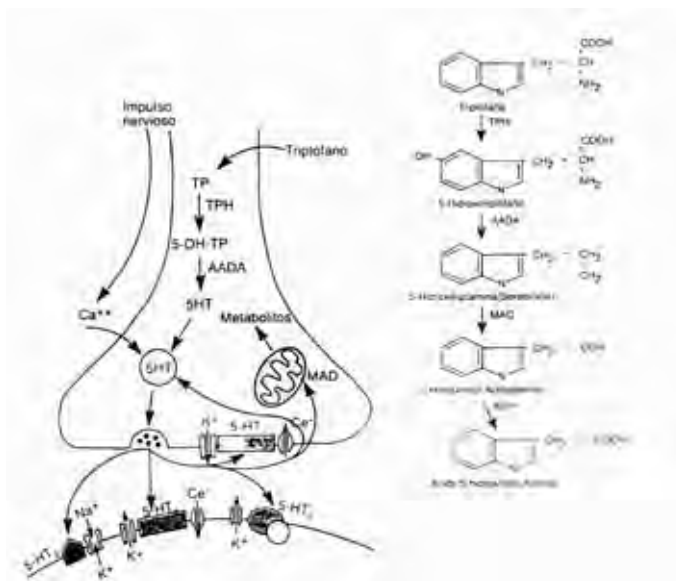


Fig. 2.13. Modelo esquemático de una sinapsis serotoninérgica.

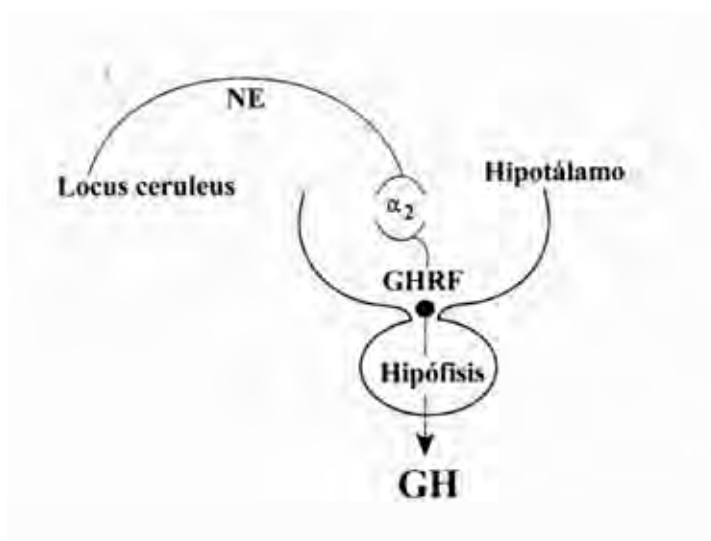


Fig. 2.14. Eje funcional NE-Hipotálamo-GH. Uhde, T.: Clin Psychiatry 55:6(S).1994.

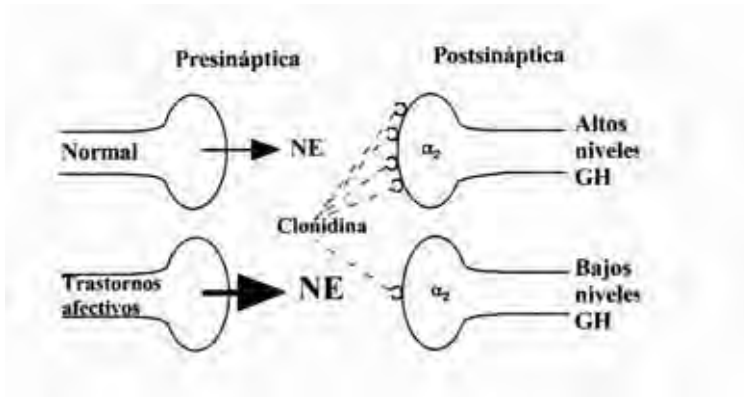


Fig. 2.15. Respuesta de la hormona de crecimiento a clonidina. Posible índice funcional del receptor noradrenérgico. Uhde, T.: J. Clin Psychiatry 55:6(S).1994

la O.M.S. se hace referencia en sus números 313 y 315 a como pueden presentarse secundariamente a una privación afectiva y sin que medie causa orgánica: ansiedad y miedo, sentimientos de inferioridad y tristeza, perturbaciones de las emociones de la niñez y adolescencia, hipersensibilidad, timidez, retraimiento social, retraso del desarrollo, retraso selectivo de la lectura, retraso selectivo en el cálculo aritmético, dificultades para el aprendizaje, y retraso motor (Fig.-2.16). Trastornos que como vamos a señalar se han ampliado a un rico cortejo clínico con una clara expresión sobre la esfera orgánica.



Fig. 2.16. Aspecto general de un niño con retraso de crecimiento no orgánico. (Patton y Gardner)

a) Repercusiones sobre el crecimiento. El crecimiento se verá siempre afectado, dependiendo su mayor o menor intensidad de los factores anteriormente citados. La talla en los casos plenamente establecidos es inferior al percentil tres,

en realidad suele haber un retraso pondo-estatural, aunque la talla se afecta menos y más tardíamente que el peso. Los estudios realizados en este sentido demuestran que en la mayoría de los casos los niños presentan una talla uno o más años por debajo de su edad cronológica, aunque pueden observarse todos los grados de retraso, incluso similar al de los nanismos hipofisarios no tratados. Un aspecto característico del retraso de talla es su recuperación una vez que desaparecen las condiciones adversas que la motivaron, experimentando el niño una vuelta a sus percentiles tras un cierto tiempo, variable en función de la edad y del tiempo que dure la carencia (Fig.-2.17) y (Fig.-2.18). En relación a las proporciones corporales existen opiniones contradictorias. La velocidad de crecimiento esta afectada, en mayor grado en los niños de menor edad, sobre todo si entre los factores predisponentes esta presente una falta de aportes nutricionales.

b) Repercusiones sobre el estado nutritivo. El peso sufre un retraso significativo, ofreciendo igualmente grados muy variables. Actualmente es difícil llegar a ver las situaciones casi “marasmáticas” que fueron descritas en otras épocas en los internados. Igualmente se pueden encontrar otros indicadores nutricionales claramente por debajo de los valores correspondientes para su edad,

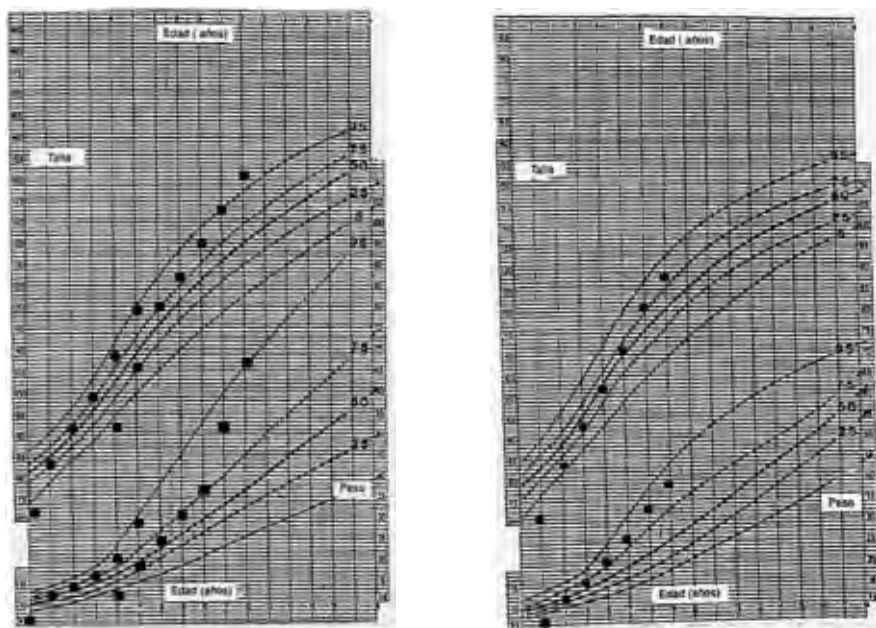


Fig. 2.17. y Fig. 2.18. Evolución de peso y talla en tres hermanos tras la adopción, gráficas correspondientes a dos niños y a una niña.

como sucede con el perímetro braquial, la medición de los pliegues cutáneos, e índices antropométricos y nutricionales conocidos. En la (Tabla 2.3) y (Tabla 2.4) presentamos los valores medios de los indicadores nutricionales y somatométricos estudiados en un grupo de niños normales y otro institucionalizado .

c) Repercusiones sobre el desarrollo. Se afirma que los niños acogidos en instituciones, presentan un retraso del desarrollo intelectual en comparación con los niños mantenidos en ambientes familiares adecuados, aunque no se aprecian signos de deficiencia neurológica. a) Desde el nacimiento hasta la edad preescolar. En los niños institucionalizados antes de los 2 años de edad, la disminución del cociente de desarrollo se manifiesta sobre todo en el aspecto motor, debido a que el niño permanece en la cuna la mayor parte del tiempo. Buhler, en cambio, constató que la carencia del entorno afecta más a la adquisición del lenguaje, que al despertar de la inteligencia y al desarrollo sensoriomotriz. En líneas generales, en las instituciones la conducta motriz está relativamente menos retrasada que la verbal, la adaptativa y otros aspectos del desarrollo. b) Desde los 4 años hasta la adolescencia. La carencia afectiva prolongada y continua retrasa progresivamente el desarrollo intelectual, afectando especialmente a algunos sectores. Las funciones más seriamente afectadas son el lenguaje y las relaciones sociales junto a la función de abstracción que está insuficientemente desarrollada. El niño que tiene un déficit debido a una experiencia de privación afectiva, es menos capaz de aprovechar evolutivamente los niveles nuevos y más adelantados de la estimulación ambiental. En consecuencia, independientemente de que todos los demás factores, tanto endógenos como exógenos sean posteriormente adecuados, su déficit tiende a aumentar de forma acumulativa y a provocar un retardo permanente. Por otra parte, niños criados en ambientes que carecen de asistencia materna personal, pero que sin embargo les proporcionan experiencias que son adecuadas en otros aspectos, logran por lo común unos niveles aproximadamente normales en distintos parámetros del desarrollo. Existen claras muestras de que las continuidades en las relaciones familiares no tienen en el desarrollo intelectual el papel central que desempeñan en el desarrollo social. Los estudios de Caldwell, Clarke y otros muestran como se encuentran relacionadas las medidas de estimulación en el hogar o institución, con los CI alcanzados por los niños, o como éstos experimentan considerables incrementos intelectuales al modificar la calidad del estímulo ambiental. En la (Tabla 2.4) se representan datos obtenidos tras la aplicación de distintos test a niños normales y niños institucionalizados y como en todos los casos fueron encontradas diferencias significativas.

e) Repercusiones psicoafectivas. Las necesidades fisiológicas y afecti-

Test aplicado	G-Control	G-Problema	t	p
Boehm	64.15+/-27.80	22.00+/-20.10	12.00	0.001
EMM				
(Columbia)	70.50+/-26.50	15.50+/-14.50	17.70	0.001
Raven	52.60+/-19.50	9.60+/-13.80	17.50	0.001
T.E.I.	70.10+/-21.50	5.20+/-6.60	28.20	0.001

Tabla 2.4. Puntuación en centiles.

vas son distintas según la edad y los caracteres tipológicos de los sujetos, los cuales necesitarán estímulos más o menos importantes, o de diversas características, para mantener un cierto equilibrio emocional. De hecho algunos estímulos pueden ser insuficientes pero compensados por la recepción de otros, también pueden ser suficientes en cantidad pero no en calidad, y pueden ser aparentemente válidos cualitativa y cuantitativamente, pero inadecuados en relación con el momento en que son recibidos. Cuanto menor es la edad del niño, menos fijada tiene la organización de su personalidad y mayor es la posibilidad de producir trastornos reaccionales, y mayor la influencia de los acontecimientos y su entorno. En el “*síndrome de abandono afectivo*” se fija de forma precoz un comportamiento reactivo ante una realidad que impide la estructuración de la personalidad por las vías normales del crecimiento armónico, esta fijación desencadena un comportamiento en el que se dan cita dependencias exageradas, agresividad latente, así como repliegue sobre sí mismo. La incapacidad para la respuesta afectiva, no sólo se detecta en niños que carecieron de atención materna desde su nacimiento, sino también en niños que recibieron cuidados durante los dos primeros años y fueron adoptados al finalizar el segundo año de vida. La ruptura de la armonía a esta edad puede hacer difícil o aún imposible la respuesta afectiva posterior. Una carencia afectiva más tardía, cuando el niño ya se ha beneficiado de los efectos de la comunicación y ha creado las bases de su evolución, puede producir fenómenos regresivos o esquemas deformados de organización.

Spitz considera que los primeros 8 meses de vida son decisivos, de tal forma que si el niño no goza durante esta etapa de una figura materna permanente (madre real o sustituta), se produce un desequilibrio psíquico y emocional que puede incluso conducirlo a la muerte. El niño inicialmente es incapaz de diferenciarse del medio ambiente. Esto junto a la existencia de un umbral de percepción muy elevado protegen al niño de los estímulos externos. Spitz denominaría a esta situación “*estado preobjetal*”. Hacia el segundo o tercer mes aparece la sonrisa

como reacción ante una señal y no como reacción ante una persona. Es el “*estado del objeto precursor*”, siendo a partir de este momento primordial la presencia de la madre, para un satisfactorio desarrollo posterior. Seguidamente las capacidades de percepción se perfeccionan, el niño es capaz de distinguir a las personas conocidas de las desconocidas, reaccionando negativamente ante las últimas; esto constituye para Spitz la primera manifestación de angustia, “*angustia de los 8 meses*” Estos hallazgos condujeron al autor a la descripción de la llamada “*depresión anaclítica*” en lactantes separados de su madre, siendo condición indispensable una buena relación previa con ella. Una vez separados de ella estos niños presentan un cuadro progresivo, cuyo grado está en relación con el tiempo de separación. Al mes de separación hay un retraso global del cociente de desarrollo, con excepción del sector “*relación social*”; son llorones, exigentes y se abrazan al observador. A los 2 meses presentan signos de huida del ambiente, angustia ante la proximidad de cualquier persona, pérdida de apetito, disminución de peso y detención del cociente de desarrollo. A los 3 meses la detención se convierte en regresión, con retroceso del cociente de desarrollo, rechazo de todo contacto humano, insomnio, disminución de la motilidad, disminución grave del peso y disminución de la inmunidad (distrofia y disergia). En el caso de que el niño retorne con su madre entre los 3 y 5 meses de separación, los trastornos sufridos regresan rápidamente. A partir de los 5 meses de separación, el proceso se hace irreversible, llegando el niño a permanecer en posición de decúbito supino durante mucho tiempo, facies rígida e inexpresiva, coordinación ocular defectuosa, aparición de espasmos y movimientos atetoideos, siendo en esta fase la mortalidad muy elevada por procesos infecciosos.

Bowlby por su parte refiere que a partir de los 6-9 meses de vida la privación prolongada o aguda del cuidado materno o la separación brusca de la figura materna habitual y durante los 3 primeros años tiene, a menudo, pero no necesariamente, consecuencias muy graves sobre el desarrollo del niño. La observación de niños en un marco institucional ofreció las bases para establecer la siguiente secuencia de respuestas 1.- De protesta, que caracteriza la ansiedad de separación. 2.- De desesperación, consecuencia de la aflicción y dolor por la pérdida del ser querido. 3.- De desapego, como respuesta final del niño como medida defensiva. Sus observaciones le llevaron a postular su tesis: “*El estado de seguridad, ansiedad o zozobra de un niño o adulto es determinado, en gran medida, por la accesibilidad de su principal figura de afecto*”.

d) Efectos sobre la personalidad y sociabilidad. La misma carencia afectiva no tiene iguales efectos en distintos niños, lo que para uno puede suponer un

intenso trauma capaz de detener su desarrollo, para otro puede acelerar su capacidad de adaptación y podrá incluso superarlo y adaptarse. Si no ha habido coherencia y afecto en la forma en que han sido presentados al niño gratificaciones y frustraciones por quienes le rodean en sus primeros años, el desarrollo exitoso de su personalidad se verá comprometido.

El comportamiento social es una extensión de la función mental hacia sistemas organizados de relaciones humanas, sea en el círculo familiar, o en grupos más amplios, cualquier alteración de esta función mental repercutirá en la socialización. El niño institucionalizado se ve en la necesidad de adaptarse a los objetos usuales y a desenvolverse solo, por ello se repliega sobre sí mismo.

En cualquier edad la falta de cariño, seguridad o protección, produce alteraciones emocionales que incluyen dificultad para establecer comunicación con los demás, depresión, apatía y retraso del desarrollo. Estos niños son sensibles al rechazo y tienden a retraerse o a pelear. La carencia afectiva hace que se rechaze todo lo que suponga expresividad de lo afectivo, y que se refugie en la soledad, por lo que refuerza el primitivo estado o sentimiento de abandono. El comportamiento de estos niños oscila desde la fanfarronería a la timidez, pero siempre presentan incapacidad para la respuesta afectiva. Un elemento orientador del diagnóstico del sujeto carencial es la triada sintomática: angustia, agresividad y falta de autoestima.

Consecutivas a la privación de afecto son las alteraciones psicorreactivas. Las reacciones simples más precoces son de naturaleza afectiva, el niño muestra apatía, distanciamiento, tristeza, se hace lloroso o muestra oposición activa. Si se mantiene la situación, los niños activos se hacen obstinados, se escapan y caen finalmente en el abandono; los niños más pasivos se tornan deprimidos y cohibidos, retrayéndose en sí mismos. Las situaciones de tristeza, apatía y depresión son mucho más negativas para el niño que la rebelión porque este último modo de reaccionar implica lucha e intento de sobrevivir. Las mentiras son frecuentes en estos niños, debido al sentimiento básico de inseguridad que albergan y a la necesidad de ser aceptados y queridos.

En el manual de diagnóstico de los trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría se refleja como la carencia de afecto es capaz de conducir, sin que medie causa orgánica, retraso mental o autismo; llanto débil, sueño excesivo, falta de interés por el ambiente, hipomotilidad, mediano tono muscular, respuesta de aislamiento, débil coordinación, pérdida de peso, pérdida de talla, escasa participación en los juegos y poca capacidad para la respuesta social.

A menudo forman parte del cuadro clínico las conductas anormales en la

alimentación como la rumiación, polidipsia, bulimia e ingestión de alimentos y bebidas extrañas.

f) Otras repercusiones. Junto a las manifestaciones mayores y más frecuentes descritas con anterioridad, han sido reconocidas otras como pueden ser:

La presencia de un cabello frágil y enfermizo, acompañado frecuentemente de una piel reseca y áspera, con mala perfusión periférica, manos y pies fríos, perniosis, heridas mal cicatrizadas, uñas quebradizas, incluso en ocasiones secuelas propias de haber padecido maltrato físico.

Retraso en la edad ósea, dato no muy frecuente y del que no se conoce con exactitud el mecanismo patogénico.

Trastornos del sueño derivados de la tensión, angustia e inseguridad que permanentemente viven estos niños, al no percibir figuras de afecto, habiéndose descrito: dificultades para conciliar el sueño, terrores nocturnos, sonambulismo, miedo a la oscuridad, etc.

Aunque el control de esfínteres tiene un valor predictivo limitado como índice de desarrollo, se ha visto que estos niños presentan un retardo en el control voluntario de los mismos. Graves perturbaciones afectivas pueden provocar retención de la orina y otras disfunciones urinarias, que si bien comienzan durante el primer año de vida, habitualmente son percibidas más tarde.

Formas clínicas

En función de la edad del niño varios autores han reconocido dos situaciones diferentes, tanto por sus repercusiones clínicas y futuras, como por la presencia de diferencias en los estudios realizados. Una, a la que llaman **Tipo I**, se presenta en niños menores de dos años y presentan evidencias claras de un déficit nutricional y baja talla, muy en consonancia con la denominación de síndrome de falta de medro. En estos casos no han sido demostrados déficit en la secreción de GH y suelen recuperarse bien cuando reciben suficientes aportes calóricos. El perfil psicológico de la madre suele ser complejo, con frecuentes historias de conflictos afectivos o familiares. Y otro al que llaman **Tipo II**, que se presenta en niños de mayor edad, en ellos hay un mayor protagonismo del componente psicológico derivado de unas malas relaciones familiares, a veces incluso son objeto de abusos y malos tratos. En este tipo hay autores que han referido déficit de GH en algunos niños.

Por otra parte, no debemos olvidar que las condiciones de vida actuales están permitiendo que determinados niños vivan en un mundo excesivamente limitado, en el que sus posibilidades de relación se limitan en primer lugar a la

familia, en la que existe una gran incomunicación y evidente falta de atención y afecto hacia la figura del niño, en estas familias concurren frecuentemente alguna de las siguientes circunstancias; trabajo de los padres y permanencia fuera del hogar excesivas horas del día, malas relaciones entre la pareja, adicción a la televisión y pasatiempos pasivos, etc., que dan lugar a claras situaciones de *privación encubierta* y en segundo lugar la escuela, donde el niño con problemas afectivos se integrará con mas dificultades. En otras ocasiones los problemas familiares (psiquiátricos, económicos, drogadicción, prostitución, etc) son igualmente responsables de la situación del niño. Y nos encontramos con niños que paradójicamente mejoran cuando son institucionalizados o apartados del hogar por cualquier motivo. Recientemente Skuse y col. han publicado en Lancet una nueva enfermedad en la que se asocia retraso de crecimiento no orgánico con hiperfagia e insuficiencia reversible de hormona de crecimiento. Bajo nuestro punto de vista creemos que se trata del mismo complejo patogénico, en el que se ponen de manifiesto de forma más relevante determinados comportamientos. (Fig.-2.19)

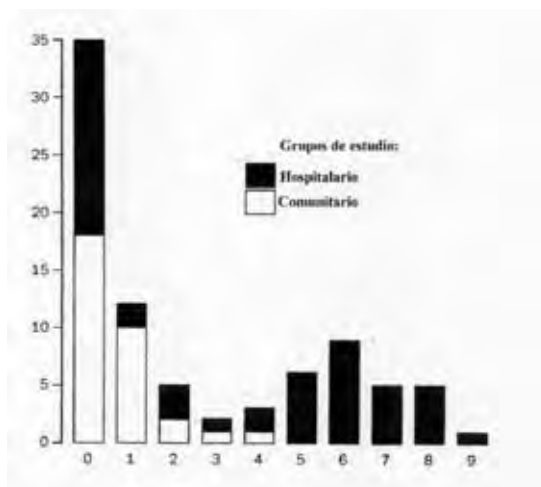


Fig. 2.19. Distribución de los síntomas hiperfágicos totales en grupos de niños remitidos al hospital (de hogares de acogida) y otros seleccionados en la comunidad con baja talla sin causa conocida. Skuse D. Et. al.: A new stress-related síndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone. Lancet 348: 353-358.1996.

Diagnóstico

La valoración completa de un niño que presenta una situación de privación afectiva es un tanto compleja, puesto que va a requerir analizar cada una de las facetas que se fueron describiendo en el apartado de manifestaciones clínicas, en cambio parece relativamente asequible establecer el diagnóstico de RCNO cuando la evolución y repercusiones del proceso ya han dado lugar a las manifestaciones más relevantes. En este sentido, deben considerarse en las etapas iniciales otras causas de retrasos de crecimiento, las cuales se descartarán con relativa facilidad, por los diferentes patrones de crecimiento con algunas causas, como las que figuran en la (Fig.- 2.20), o mediante la aplicación del algoritmo diagnóstico de los hipocrecimientos presentado en el capítulo 1. Finalmente y ante la sospecha de un RCNO deberán tenerse en cuenta las siguientes consideraciones: 1.-Valoración somatométrica: Talla, Peso o ambos inferior al percentil tres. 2.-Ausencia de enfermedad sistémica o causa orgánica que justifique la situación. 3.-Presencia de signos clínicos de privación; aspecto corporal, comportamiento, sociabilidad, etc. 4.-Presencia de unas condiciones sociales des-

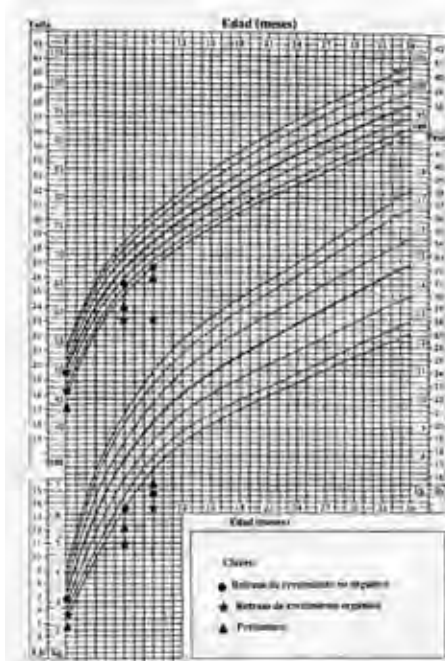


Fig. 2.20. Curvas de crecimiento en niños con retraso de crecimiento no orgánico, orgánico y prematuros. Adaptado de Hamill PVV et al.

favorables, sobre todo las descritas entre los factores predisponentes. Ante la conjunción de estos factores, se puede establecer el diagnóstico de RCNO, pero este es un diagnóstico de presunción puesto que no existe ninguna manifestación o examen complementario que permita establecerlo de una forma definitiva. La confirmación sólo es posible realizarla en aquellos casos en los que se produce una adopción o un cambio en las condiciones familiares o afectivas del niño, cuando desaparecen los factores desfavorables se va a experimentar una recuperación paulatina de las manifestaciones que se han descrito, si bien hay que advertir que determinados aspectos de la privación (repercusiones sobre la esfera psico-afectiva, personalidad y sociabilidad) pueden dejar a estos niveles secuelas a largo plazo de difícil valoración.

Exámenes complementarios

En la búsqueda de explicaciones que justifiquen las manifestaciones clínicas descritas, se han realizado numerosos estudios, deduciéndose del conjunto de los mismos que ninguna prueba o dato analítico es específico y las variaciones que se han encontrado no sólo no son constantes, sino que algunas de ellas se han descrito sólo en casos aislados. Recogiéndose diversos grados de **anemias ferropénicas**, probablemente en relación con el estado nutritivo del niño y otros factores digestivos e inmunitarios. Green y col han referido un **déficit en la secreción de GH** tras estímulo farmacológico en el 50% de sus casos, circunstancia no corroborada por otros autores, este mismo autor ha constatado una frecuente disminución de la **Somatomedina-C**. En algún caso aislado ha sido referida una discreta **hipofunción tiroidea**, pero en la mayoría de los casos los niveles de tiroxina son normales. Ha sido comunicado así mismo un déficit en la secreción de ACTH y cortisol seguramente relacionado con el patrón de respuesta a una situación de estrés mantenido, posibilidad en la que debe participar la disminución de las **Beta-endorfinas**. En algunos casos en los que se produce un retraso en el desarrollo puberal, se puede encontrar paralelamente una disminución en el nivel de las **gonadotrofinas** circulantes. Además ha sido encontrada una disminución de ciertos metabolitos del triptófano muy relacionados con la depresión y la teoría indoleamínica de los trastornos afectivos, como sucede con los bajos niveles circulantes de **serotonina y melatonina**.

Pronóstico

En general, el pronóstico de un niño diagnosticado de un RCNO debe ser en principio reservado, debiéndose considerar como factores de mal pronóstico:

a) Una duración muy prolongada de la situación. b) La intensidad de las manifestaciones clínicas c) El grado de participación de los factores predisponentes. d) La edad del niño. e) La posibilidad de actuación en cada caso en concreto y f) La coexistencia de maltrato físico.

En general se acepta que tanto el peso como la talla se recuperan fácil y rápidamente en cuanto se restituye la situación y desaparecen los aspectos negativos del entorno. La recuperación del coeficiente intelectual, si no existen otros condicionantes orgánicos, puede ser igualmente reversible, pero la mayor o menor recuperación al parecer esta relacionada con la edad del niño, si desaparecen pronto las condiciones desfavorables (< 5 años) la recuperación será mucho mayor.

Desde un punto de vista afectivo y del comportamiento las matizaciones pronósticas son más comprometidas, considerándose que estos niños y mucho más si además fueron sometidos a malos tratos físicos, van a presentar en la etapa de adulto fácilmente desequilibrios emocionales y comportamientos de una intensidad relacionada con los factores de mal pronóstico descritos con anterioridad.

Tratamiento

Con independencia de algunas actuaciones puntuales en casos concretos, el único tratamiento efectivo debe ser la creación de un entorno y ambiente afectivo adecuado al niño, lo que conlleva serias dificultades, pero para lograrlo es necesario observar al niño bajo una óptica bio-psico-social, debiéndose organizar una intervención adecuada a cada caso en la que se consideren: a) Un buen diagnóstico de la situación, las circunstancias que le rodean y las consecuencias de la misma. En ello deben participar pediatras, psicólogos, pedagogos, enfermeras, abogados y trabajadores sociales. b) Lograr una definición precisa de la situación legal del menor, evaluándose las posibilidades de cambio de entorno o adopción, las cuales en estos casos deben adquirir una mayor prioridad. c) Establecer un plan de actuación sanitaria en el que se corrijan los déficits detectados tras un correcto examen clínico y de laboratorio, prestándose especial atención a la situación nutritiva, existencia de anemias, carencias vitamínicas, nivel de inmunizaciones, etc. d) Diseñar una terapia psicológica que defina los trastornos afectivos y del comportamiento y sirva de base para afrontar las dificultades presentes y futuras. e) Valorar el grado de instrucción y adaptación escolar para crear una infraestructura de apoyo específico que le permita adquirir la formación propia de su edad.

Bibliografía

- Blizzard RM, Bulatovic A. Psychosocial short stature: a syndrome with many variables. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 687-712
- Lobo ML, Barnard KE, Coombs JB. Failure to thrive: a parent-infant interaction perspective. *J Pediatr Nurs* 1992; 7: 251-261
- Wilcox WD, Nieburg P, Miller DS. Failure to thrive. A continuing problem of definition. *Clin Pediatr* 1989; 28: 391-394
- Cupoli MD, Hallock JA, Barness LA. Retraso de crecimiento psicoso-cial. *Current problems in pediatrics (ed esp)* 1982: 2-4
- Greene WH, Campbell M, David R. Psychosocial dwarfism: A critical review of the evidence. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984; 23: 39-48
- Hannanway PJ. Failure to thrive. A study of 100 infants and children. *Clin Pediatr* 1970; 58: 325-329
- Barness LA. Failure to thrive. *Med J Dallas* 1972; 58: 325-327
- Sill RH. Failure to thrive. *Am J Dis Child* 1978; 132: 967-969
- Berwick DM, Levy JC, Klinerman R. Failure to thrive: diagnostic yield of hospitalisation. *Arch Dis Child* 1982; 57: 347-351
- Morice-Trejos AC, Fernandez-Zeledon R, Fonseca-Fallas R. Etiology of growth retardation (failure to thrive). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; 46: 158-162
- Drotar D. The family context of nonorganic failure to thrive. *Am J Orthopsychiatry* 1991; 61: 23-24
- Powell GF, Braser JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. Clinical evaluation of the syndrome. *N Engl J Med* 1967; 276: 1271-1278
- Elice CE, Fields HW. Failure to thrive: Review of the literature, case reports, and implications for dental treatment. *Pediatr Dent* 1990; 12: 185-189
- Centro Internacional de la Infancia. *El niño y su ambiente psico-social. L'enfant en milieu tropical*. París. CIE, 1979
- Evans SL, Reinhart JB, Succop RA. Failure to thrive. A study of 45 children with their families. 22 Annual Meeting of the American Association of Psychiatric Services for children. Philadelphia, 1970
- Solnit AJ, Green M. Reactions to the threatened loss of child: A vulnerable child syndrome III. *Pediatrics*, 1964, 58 (July)
- Rank B, Putnam M and Rochlin G. The significance of the emotional climate in early feeding difficulties. *Psychosom. Med* 1948; 10: 279
- Frontera Izquierdo P, Pedro-Gil J. Síndrome de incompetencia materna. *An Esp*

- Pediatr 1978;11:233
- Freud S. Obras completas. Biblioteca Nueva. Madrid 1975
- Ajuriaguerra J. Manual de psiquiatría infantil. Barcelona. Toray-Masson. 1980
- Harlow HF. The nature of love. American psychologist 1958;673-685
- Lorenz K. El comportamiento animal y humano. Plaza y Janés. Barcelona 1976
- Seva Diaz A. Psiquiatría clínica. Espaxs. Barcelona. 1979
- Bowlby J. Los cuidados maternos y la salud mental. O.M.S. Washington. Serie Monográfica N1 2.
- Lewis H. Deprived children. A social and clinical study. London. Oxford University Press. 1954
- Goldfarb W. Emotional and intellectual consequences of psychologic deprivation in infancy: a reevaluation. In: Hoch P and Zubin J eds. Psychopathology of childhood. New York. Grune and Stratton 1955
- Fisher LK. Hospitalism in six month old infant. Am J Orthopsychiat 1952; 22:522
- Mead K. Privación de los cuidados maternos. Ed. Ginebra, 1963
- Heuyer G. Introducción a la psiquiatría infantil. Luis Mirada. Barcelona, 1952
- Bakwin H. Emotional deprivation in infants J Pediat 1949;35:512
- Glaser K and Eisemberg L.: Maternal deprivation. Pediatrics 1956;18:626
- Klein M. El sentimiento de soledad. Ed Horme. Buenos Aires, 1977
- Bergmann P, Escalona S. Unusual sensitivities in very young children. In: Psychoanalytic study of the child. New York. International Universities Press. 1949; 3-4:333
- Fries ME. Some psychosomatic relationships between mother and infant. Psychosomat. Med. 1944;6:159
- Spitz R, Wolf KM. Anaclitic depression. In: Psychoanalytic study of the child. New York. International Universities Press. 1946;2:313
- Spitz R. Hospitalism. In: Psychoanalytic study of the child. New York. International Universities Press. 1945;1:53
- Clarke ADB. And Clarke AM. Recovery from the effects of deprivation. Acta Psychol. 1959;16:137
- Bronte C. Jane Eyre. London. Smith. Elder.1847
- Chapin HD. A plan for dealing with atrophic infants and children. Arch Pediat 1908;25:491
- Theis SVS. How foster children turn out. New York. States Charities Aid Association N1 165
- Aichhorn A. Wayward youth. New York. Viking Press. 1951 (Edition revised)

- Powdermarker F, Levis HT and Touraine S. Psychopathology and treatment of delinquent girls. *Amer J Orthopsychiat.* 1937;7:58
- Lowrey LG. Personality distortion and early institutional care. *Amer J Orthopsychiat.* 1940;10:576
- Bender L, Yarnell H. An observation nursery. *Amer J Psychiat* 1941;97:1158
- Goldfarb W. Infant rearing and problem behavior. *Amer J Orthopsychiat.* 1943;13:249
- Bowlby J. The influence of early environment in the development of neurosis and neurotic character. *Int J Psycho Anal* 1940;21:154
- Levy D. Primary affect hunger. *Amer J Psychiat.* 1937;94:643
- Burlingham D, Freud A. *Infants without families.* 1944; London. Allen and Unwin.
- Muñoz A, Masegosa MC, Ruiz C, Molina A, Galdó G y Molina J.A. Influencia de la institucionalización sobre el crecimiento y desarrollo infantil. *Bienestar y Protección Infantil.*3:333-352.1997
- Molina Font JA, Muñoz Hoyos A. Retraso de crecimiento no orgánico o psicosocial. En.: *Niños maltratados.* 145-159. Edit. Díaz de Santos. Madrid 1997
- Morandeira I. *Nanismo psicosocial: nuevas consideraciones patogénicas.* Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 2.000
- Jiménez Masegosa M.C. Aspectos evolutivos del retraso de crecimiento de causa no orgánica: análisis comparativo entre distintos sistemas institucionales. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.1997
- Contreras Alemán G. Contribución al conocimiento patogénico del retraso de crecimiento de causa no orgánica. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1997.
- Saiz de Marco A. Aspectos preventivos, clínicos y catecolaminérgicos en el síndrome de carencia afectiva. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1999.
- Edelston H. Separation anxiety in young children: study of hospital cases. *Genet Psychol Monogr.* 1943;28:3
- Roudinesco D, David M, Nicholas J. Responses of young children to separation from their mothers. *Courier,* 1952;2:N1-2, 66
- Bakwin H. Loneliness in infants. *Amer J Dis Child.* 1942;63:30
- Breneman J. The infant ward. *Amer J Dis Child.* 1932;43:577
- Beverly BI. Effect of illness on emotional development *J Pediat* 1936;8:533
- Bowlby J. Some pathological processes set in train by early mother child separation. *J Ment Sci* 1953;99:265
- Levy D. Psychic trauma of operations in children and a note on combat neurosis. *Amer J Dis Child* 1945;69:7

- Moncrieff A. Social pediatrics. *Courrier* 1951;1:(3),3
- Schaffer HR. Objective observations of personality development in early infancy. *Brit J Med Psychol* 1958;31:174
- Spitz RA. La première année de la vie de l'enfant. Paris. Presses Universitaires de France. 1959
- Heuyer G. L'hospitalisme. *Bull Psychol* 1952;6:87
- Yarrow LJ. Maternal deprivation: towards an empirical and conceptual re-evaluation. *Psychol Bull* 1961;58:459-90
- Clements F. Nutrition in maternal and infant feeding proceeding of the 5th International Congress of Nutrition. *Fed Proc* 1961;20:165
- Bychkow VP, Mosiakina LJ, Khokova OS. Importance of a nutritional factor in the changes in carbohydrate and lipid in a human under neuroemotional stress. *Kosm Biol Anokosm Med* 1988;22:7-13
- Krieger I. The energy metabolism in infants with growth failure due to maternal deprivation undernutrition, or causes unknown. Metabolic rate calculated from the insensible loss of weight 1966;38:63-76
- Witten CF, Pettit MG, Fischhoff J. Evidence that growth failure from maternal deprivation is secondary to underfeeding. *JAMA*, 1969; 209: 1675-1682.
- Thompson RG, Parra A. Endocrine evaluation in patients with psychosocial dwarfism. *Am Ped Clin Res* 1969; 17: 592 (Abstr).
- Parra A. Discussion of psychosocial dwarfism. In: Gardner LI, Amacher: *Endocrine Aspects of Malnutrition: Marasmus, Kwashiorkor and Psychosocial Deprivation*. Kroc Foundation, Santa Ynez, 1973: 155.
- Howse PM, Rayner PHW, Williams JM et al. Nyctohemeral secretion of growth hormone in normal children of short stature and in children with hypopituitarism and intrauterine growth retardation. *Clinical Endocrinology*. 1977;6:347-359
- Blizzard RM. Psychosocial short stature . In: F. Lifsnitz (ed.) *Pediatric Endocrinology. A Clinical Guide*. 1990; New York. Marcel- Dekker. 87-107
- Evans DL, Burnett GB, Nemoroff CB, The dexamethasone suppression test in the clinical setting. *Am J Psychiatry* 1983;140:586-89
- Holsboer F, Liebl R, Hofschuster E. Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness: normalization of test result compared with clinical improvement. *J Affective Disord* 1982;4:93-101
- Clasificación Internacional de Enfermedades 90 Revisión. Organización Mundial de la Salud.
- Buhler K. *Crisis de la psicología*. Madrid. Morata, 1966

Caldwell BM. The effects of psychosocial deprivation on human development in infancy. *Merrill Palmer Q* 1970; 16: 260-277.

Clarke-Stewart KA. Interactions between mothers and their young children: characteristics and consequences. *Soc Res Child Devel* 1978; 38: 153

Manual Diagnóstico y Estadístico de las enfermedades mentales. Asociación Americana de Psiquiatría. Masson. Barcelona. 1983

Blizzard RM, Bulatovic A. Psychosocial short stature: a syndrome with many variables.. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;6:N1-3;687-712

Green WH. A theoretical model for classical psychosocial dwarfism (psychologically determined short stature). In Holmes Cs (ed). *Psychoneuroendocrinology: Brain, Behavior and Hormonal Interaction*. 1990; New York. Springer-Verlag. 92-112

Muñoz A, Acuña D, Martín E and Molina A. Pituitary neuropeptides ACTH and Beta-endorphin in the failure to thrive syndrome. *J Endocrinol Invest* 1989;12:(S2-5)102

Muñoz A, Aguilar MJ, Ruiz C, Molina A, Uberos J and Molina JA. Affective deprivation syndrome and the indoleamine theory of depression: Possible correlation. *Eur J of Clinical Invest* 1995;25:(S) A20

Moreno F, Martín E, Muñoz A, Molina A, Palmero G. Assessment of pineal function in the non organic failure to thrive syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1991;14:(S-9):200

CAPÍTULO III ADENOHIPÓFISIS

J. Uberos, M. Molina, J.M. Fernández, A. Muñoz

La adenohipófisis o hipófisis anterior es un órgano intermedio entre el hipotálamo y los órganos diana (Fig.- 3.1.). Sus células constituyen el 80 % del peso de la glándula, proceden del ectodermo, sintetizan y liberan varias hormonas proteicas que son necesarias para un crecimiento y desarrollo normales, y estimulan, además, la actividad de varias glándulas diana.



Fig. 3.1. Situación y relaciones anatómicas de la glándula hipofisaria.

La hipófisis (glándula pituitaria) a través de los impulsos procedentes del hipotálamo, a su vez influido por impulsos procedentes de casi todo el SNC, dirige toda la información nerviosa final disponible (Fig.-3.2). Acción que se realiza a través de la regulación ejercida sobre los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis de dos formas distintas. Por una parte el hipotálamo sintetiza neurohormonas, que regulan la síntesis y la secreción de las seis principales hormonas peptídicas de la adenohipófisis, y que llegan directamente hasta la adenohipófisis mediante un sistema vascular portal altamente especializado. Por otra, las hormonas hipofisarias son responsables de la regulación del crecimiento, la lactación y la función de las glándulas endocrinas periféricas (tiroides, suprarrenales y gónadas).

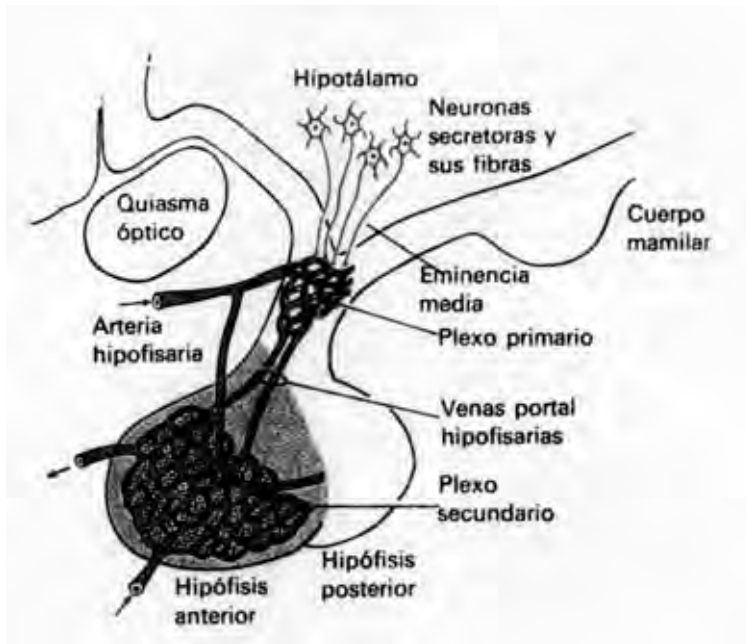


Fig. 3.2. Conexiones neurales y vasculares de la adenohipófisis.

Por otra parte, la neurohipófisis (hipófisis posterior) recibe terminales nerviosas de los cuerpos de las neuronas hipotalámicas. Estos axones sirven como lugares de depósito de las dos hormonas peptídicas que son sintetizadas en el hipotálamo y actúan regulando el equilibrio hídrico del organismo, la producción de leche y la contracción uterina. El lóbulo intermedio de la hipófisis situado entre los lóbulos anterior y posterior es en el ser humano básicamente un tejido

residual sin funciones neuroendocrinas establecidas. En la (Tabla 3.1). se recogen las principales hormonas de origen hipotalámico.

Neurohormona	Estructura química	Hormonas afectadas	Efectos
TRH	Péptido de 3 aminoácidos	TSH	Estimulación
GnRH	Péptido de 10 aminoácidos	PRL	Estimulación
		LH	Estimulación *
		FSH	Estimulación *
Dopamina	Amina biógena	PRL	Estimulación
		LH	Inhibición
		FSH	Inhibición
		TSH	Inhibición
CRH	Péptido de 41 aminoácidos	ACTH	Estimulación
GRH	Péptido de 40-44 aminoácidos	GH	Estimulación
Somatostatina	Péptido de 14 aminoácidos	GH	Inhibición
		TSH	Inhibición

Tabla 3.1. Principales neurohormonas de origen hipotalámico. * En condiciones fisiológicas y al administrarse dosis exógenas en forma intermitente. TRH = Hormona liberadora de tirotrópina. GnRh = Hormona liberadora de gonadotropina. CRH = Hormona liberadora de corticotropina. GRH = Hormona liberadora de hormona de crecimiento.

Casi todas las hormonas de origen hipotálamo-hipofisario son secretadas en forma pulsátil, alternando períodos de secreción con períodos de inactividad, y otras como la hormona adenocorticotropa [ACTH], la hormona de crecimiento [GH] y la prolactina [PRL]) poseen un ritmo circadiano muy específico, con aumento de la secreción durante unas horas concretas del día.

Las hormonas liberadoras e inhibitoras secretadas por el hipotálamo se fijan a receptores específicos de la membrana celular e inician las secuencias metabólicas cuyo resultado final es la estimulación o la inhibición de la liberación de hormonas hipofisarias hacia la circulación sistémica. Se han identificado seis neurohormonas hipotalámicas distintas, que en su mayoría son péptidos de bajo peso molecular. La regulación de la síntesis de la mayoría de las hormonas hipofisarias se basa en impulsos estimulantes procedentes del hipotálamo, tan sólo la PRL posee una regulación esencialmente de tipo inhibitor.

La hormona liberadora de tirotrópina TRH estimula la síntesis y la secreción tanto de la hormona estimulante del tiroides TSH, como de la PRL. En situaciones patológicas, la TRH puede también estimular la producción y la liberación de la GH. La TSH regula la estructura y la función de la glándula tiroides y esti-

mula la síntesis y la liberación de las hormonas tiroideas, que a su vez ejercen retroacción negativa sobre los niveles de TSH.

La hormona liberadora de gonadotropinas GnRH, denominada también hormona liberadora de la hormona luteinizante LHRH, estimula de forma pulsátil la secreción de LH y FSH. Se están utilizando eficazmente análogos de la GnRH para inhibir la secreción de esteroides gonadales en la pubertad precoz verdadera. Tanto la LH como la FSH están elevadas en el momento del nacimiento pero descienden hasta niveles bajos al cabo de algunos meses, manteniéndose bajos a lo largo de los años prepuberales. Los niveles séricos de FSH suelen ser algo más elevados que los de LH en el lactante. El eje hipotálamo-hipófisis parece ser muy sensible a niveles extremadamente bajos de esteroides circulantes y predominan las influencias de la retroacción negativa. Al principio de la pubertad hay un descenso de la sensibilidad del hipotálamo a los esteroides gonadales, produciéndose un aumento de la secreción de las gonadotropinas hipofisarias, estimulación de la producción de esteroides gonadales y el desarrollo de las características sexuales secundarias. Al principio, el incremento en la secreción de LH y FSH se produce sólo durante el sueño y se asocia a un aumento de la secreción de esteroides gonadales. Posteriormente, la secreción de LH y FSH aumenta durante todo el día. Los patrones de incremento de los niveles basales de LH y FSH son diferentes para los niños y las niñas, pero, en ambos casos, los incrementos de los niveles basales de LH son superiores a los de FSH. La FSH actúa sobre las células de Sertoli (su presencia es esencial para la espermatogénesis), y la LH actúa sobre las células de Leydig del testículo para estimular la biosíntesis de la testosterona.

La somatostatina ejerce un control negativo sobre la síntesis y la secreción de la GH y TSH. La liberación de GH es inhibida por la somatostatina y estimulada por la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GRH); el resultado final en cuanto a producción de GH depende de la potencia relativa de estos dos estímulos. La GH humana es un polipéptido de cadena sencilla muy parecido estructuralmente a la somatomatotropina coriónica humana (una hormona placentaria). Hay varias formas moleculares de GH, la predominante es un péptido de 191 aminoácidos conocido como isohormona beta. Las principales acciones de la GH son la estimulación del crecimiento somático y la regulación del metabolismo. El crecimiento está influido en gran parte por sus efectos sobre la somatomedina C (también denominada factor de crecimiento de tipo insulínico I o IGF-I). Aunque el IGF-I está presente en muchos tejidos, su principal origen es el hígado. Los efectos de la GH son inicialmente parecidos a los de la insulina

(aumento de la captación de glucosa en el músculo y la grasa, estimulación de la captación de aminoácidos y de la síntesis proteica en hígado y músculo e inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo); algunas horas después estos efectos desaparecen y, en su lugar, se aprecian los efectos metabólicos más acusados y propios de la GH que son de tipo antiinsulínico, con inhibición de la captación y utilización de la glucosa, lo que provoca hiperglucemia, aumento de la lipólisis y, elevación del nivel plasmático de ácidos grasos libres. La GH aumenta durante los períodos de ayuno.

La GRH se estimula por estímulos β -adrenérgicos (propranolol), serotoninérgicos (sueño), dopaminérgicos (apomorfina) y -adrenérgicos (hipoglucemias, aminoácidos, estrés, ejercicio). La GH es secretada de forma pulsátil y su vida media en plasma es de unos 10-15 minutos. La mayor parte se libera durante la noche. En la pubertad la GH aumenta su producción presentando picos nocturnos más amplios y altos. La GH tiene acción directa sobre el cartílago de crecimiento o indirectamente a través de la somatomedina C (IGF-1) y la somatomedina A (IGF-2). Existe un control retroactivo ó mecanismo de feed-back sobre la secreción de la GH. En ausencia de GH tendremos un hipocrecimiento hipofisario hiposomatotrópico. Si existe una resistencia periférica a la GH y no se forma IGF-1 estaremos frente a un hipocrecimiento de tipo Laron. Otras funciones de la GH son:

- Acción anabolizante: favorece el paso de aminoácidos al interior celular, aumenta la síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas.
- Acción diabética: inhibe la utilización periférica de la glucosa y disminuye la sensibilidad a la insulina.
- Estimula la lipólisis: moviliza las grasas produciendo ácidos grasos e inhibiendo la lipogénesis.
- Balance positivo de fósforo y de calcio, así como de sodio y de agua.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) estimula la liberación hipofisaria de ACTH. La ACTH es un polipéptido de cadena simple de 39 aminoácidos, cuya actividad biológica radica en los 20 aminoácidos del extremo N-terminal. La ACTH estimula la secreción de cortisol y de varios andrógenos débiles en la corteza suprarrenal. En la respuesta al estrés, el eje CRH-ACTH-cortisol desempeña un papel muy importante. En ausencia de ACTH, la corteza suprarrenal se atrofia y se interrumpe casi por completo la secreción de cortisol. Existen varias hormonas peptídicas derivadas de un precursor común, la proopiomelanocorticotropina (POMC), origen de la ACTH, la β -lipotropina (β -LPH), la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) (a y b), las encefalinas y las

endorfinas. La POMC se encuentra tanto en el hipotálamo como en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis, la formación de la POMC en el seno del lóbulo intermedio de la hipófisis está regulada sobre todo por la dopamina y la serotonina, mientras que la regulación en el lóbulo anterior se debe esencialmente a la CRH. Tanto la POMC como la MSH producen a veces hiperpigmentación cutánea, de importancia sólo en enfermedades que cursan con niveles de ACTH muy elevados (enfermedad de Addison y síndrome de Nelson). Las encefalinas y endorfinas son consideradas opioides endógenos, que se fijan y activan los receptores opioides distribuidos en todo el SNC.

La dopamina inhibe tanto la síntesis como la liberación de la PRL. Cuando se secciona el tallo hipofisario (que conecta la hipófisis con el hipotálamo), la secreción de PRL aumenta, mientras que la secreción de todas las demás hormonas hipofisarias disminuye. Las células productoras de PRL constituyen alrededor del 30 % de las células de la adenohipófisis. La función principal de la PRL es la regulación de la producción de leche, observándose también una liberación de PRL con el estrés y la actividad sexual. La PRL es la hormona que se produce con mayor frecuencia en los tumores de la hipófisis.

Muchos trastornos hipotalámicos (neoplasias, encefalitis y otras lesiones inflamatorias), pueden alterar la secreción de las neurohormonas hipotalámicas y, en consecuencia, la función hipofisaria. El síndrome de Kallmann sirve de ejemplo a esta observación, ya que la deficiencia hipotalámica de GnRH provoca hipogonadismo. El carácter difuso de la mayoría de las lesiones hipotalámicas puede ser responsable de una disminución generalizada de todas las hormonas hipotalámicas, produciendo un panhipopituitarismo secundario que en el adulto se manifestaría típicamente con hiperprolactinemia y galactorrea (por disminución de la liberación de dopamina). En el niño estas lesiones pueden ser responsables mas frecuentemente de una hipersecreción de neurohormonas, lo que podría explicar algunos casos de pubertad precoz y de síndromes de Cushing.

Hipocrecimiento hipofisario

Debido a la posibilidad de un tratamiento hormonal sustitutivo, este tipo de trastornos, han adquirido en la actualidad un gran interés. Se deben a una secreción reducida o alterada de GH o por alteraciones a nivel periférico (receptores). La GH induce en los condrocitos del cartílago, en los fibroblastos y en otros tipos celulares la síntesis de factores de crecimiento insulin-like (IGFS) (Fig.-3.3). Los IGFS circulan en plasma unidas a proteínas específicas y no hay formas libres circulantes. Sus niveles plasmáticos dependen de la edad, nutrición y de la GH.

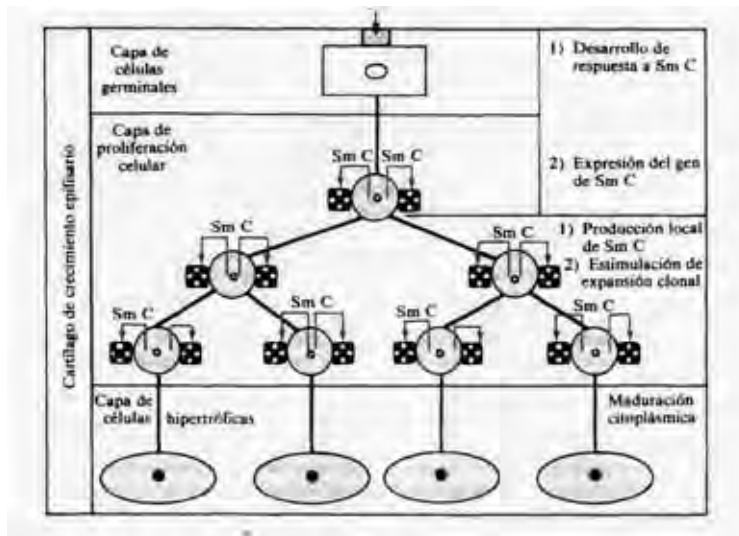


Fig. 3.3. Mecanismo de acción de la GH en el cartílago de conjunción epifisario (Isaksson)

Aumentan lentamente durante la infancia y más rápidamente durante la pubertad para ir descendiendo después progresivamente y sobre todo a partir de los 50 años. En la desnutrición los niveles de IGF-1 son bajos, mientras que en la obesidad tienden a estar elevados. Los IGFS-2 son bajos en el hipopituitarismo, pero no se elevan en la acromegalia y su concentración es muy constante durante toda la vida.

El déficit de la GH puede ser de causa hipofisaria - primario - , suprahipofisario - secundario - o por resistencia periférica a la GH o IGFS. Así en los déficit primarios, la liberación de GH está reducida cuantitativamente o alterada cualitativamente ya sea de forma espontánea o tras estimulación con distintos agentes estimuladores. En los déficit secundarios la liberación de la GH de forma espontánea es anormal pero puede ser normal tras estimulación farmacológica. En los trastornos periféricos la producción de GH es normal o incluso elevada pero, o no se sintetizan IGFS por alteración a nivel de receptor (hipoprecimiento tipo Laron) o hay una alteración a nivel postreceptor (raza pigmea), o hay una resistencia periférica a los IGFS. El déficit de GH puede ser total o parcial; si tras estímulo el pico de GH es inferior a 5 ngr/ml el déficit es total y si el pico de secreción está entre 5-10 ngr/ml el déficit será parcial.

El déficit clásico se debe a una falta de respuesta tras dos pruebas de estimulación de GH. Hay formas transitorias de déficit de GH como ocurre en el retraso constitucional del crecimiento relacionado con una secreción retrasada de hormonas sexuales.

Etiología del defecto de GH

La etiología de este tipo de hipocrecimientos es diversa, como se detalla en la (Tabla 3.2); en la mayoría de los niños con una talla baja no es posible identificar un trastorno hipofisario específico y aunque las alteraciones endocrinas constituyen una minoría entre las causas de baja talla, es importante tratar de identificarlas porque son susceptibles de tratamiento. Los niños con hipopituitarismo lo más probable es que presenten un tumor hipofisario (generalmente un

1) Idiopática

2) Formas congénitas

Trastornos genéticos

a) Déficit aislado de GH

Tipo I: autosómico recesivo (es el más frecuente)

IA: se debe a delección del gen GH con producción de GH nula.

- Aparecen anticuerpos tras administrar GH exógena.

- Conocido como enanismo tipo A de Prader.

IB: el déficit de GH es parcial y no aparecen anticuerpos.

Tipo 2: autosómico dominante.

Tipo 3: recesivo ligado al sexo.

b) Déficit múltiples hipotalámicos-hipofisarios.

Tipo 1: autosómico recesivo.

Tipo 2: recesivo ligado al sexo.

Malformaciones del SNC

a) Ausencia o disgenesia hipofisaria.

b) Alteraciones de la línea media: displasia septo óptica, labio leporino y/o fisura palatina, incisivo central único, arrinencefalia...

c) Síndrome de la silla turca vacía.

Infecciones prenatales: rubeola, toxoplasma...

Síndromes malformativos múltiples: los más frecuentes son el síndrome de Turner y el síndrome de Down.

Alteraciones de la estructura ó del metabolismo de la GH:

a) GH biológicamente inactiva.

b) Resistencia periférica a la GH: a nivel de receptor tendremos el enanismo de Laron y a nivel postreceptor la raza pigmeos.

c) Resistencia a las IGFS.

3. Formas adquiridas

Tumores del SNC: craneofaringioma, disgerminoma, hamartoma, astrocitoma, glioma, ependimoma y meduloblastoma entre los más frecuentes.

Tratamiento de tumores extracerebrales: leucemias, linfomas y tumores sólidos. Sobre todo si la dosis de radioterapia es superior a 1500 Gy y la edad inferior a 4 años.

Traumatismos craneales.

Infecciones del SNC.

Enfermedades granulomatosas. Histiocitosis. Malformaciones vasculares.

4. Alteraciones funcionales de la secreción de la GH.

Obesidad. Cushing. Hipotiroidismo.

Diabetes mellitus. Celiaquía. Insuficiencia renal.

Anorexia nerviosa. Síndrome de carencia afectiva.

Tabla 3.2. Causas de déficit de GH.

craneofaringioma), o bien una etiología no demostrable (hipopituitarismo idiopático). La deficiencia aislada de hormona del crecimiento (GH) puede aparecer asociada a defectos fenotípicos de la línea media, como fisura palatina o ausencia del septum pellucidum. La deficiencia de GH, tanto aislada como asociada a otras anomalías, es hereditaria en el 10 % de los casos.

Clínica

La característica principal del hipopituitarismo en la infancia es el retraso del crecimiento con proporciones corporales normales; mas adelante se harán patentes otras alteraciones como fallo en el comienzo del desarrollo puberal. En la valoración de los problemas del crecimiento es importante la determinación de la edad ósea mediante radiografías de la mano izquierda del niño, al igual que el cuidadoso registro de la talla y el peso. También esta indicada la valoración de la silla turca mediante TC o RNM para descartar la presencia de calcificaciones y tumores. En el 10-20 % de los niños con deficiencia hipofisaria de GH la silla turca es anormalmente pequeña. De todas formas en algunas formas clínicas se pueden encontrar algunos matices clínicos diferenciadores:

1) Hipocrecimiento hipofisario por déficit aislado idiopático o hereditario de GH

El niño nace con un peso y longitud normales pero la velocidad de crecimiento es muy lenta (menos de 7 cm/año) en los tres primeros años y menos de 4,5 cm/año desde esa edad hasta la pubertad). El percentil de crecimiento es inferior al percentil 3. Fenotípicamente presenta aumento de grasa en abdomen

y pectorales, extremidades delgadas, facies más infantil de lo que corresponde a su edad, manos y pies pequeños, voz aguda y chillona y frecuentemente micropene y criptorquidia o hipoplasia de clítoris y de labios menores. La maduración ósea está retrasada así como el desarrollo puberal. No existe retraso mental. Son frecuentes las crisis de hipoglucemia durante la época de lactante que pueden lesionar el SNC.

2) Hipocrecimiento hipofisario por trastorno orgánico

El niño sigue una curva normal de crecimiento hasta que comienza a aplanarse, a esto se deben añadir las manifestaciones relacionadas con la enfermedad de base. Así, en los procesos tumorales de origen cerebral, encontraremos cefalea, convulsiones, papiledema y alteraciones del campo visual. Pueden asociarse déficit de otras hormonas hipofisarias (tireotropa, corticotropa y de gonadotrofinas), e incluso de la hipófisis posterior apareciendo diabetes insípida y constituyendo el cuadro clínico de panhipopituitarismo; o asociarse con signos clínicos de alteración hipotalámica (alteraciones del apetito, alteraciones de la termorregulación y alteraciones del tono vascular entre otros).

Diagnóstico

1) Hipocrecimiento hipofisario idiopático o hereditario por déficit de GH

La determinación basal de GH tiene escaso valor, sólo si es mayor de 10 ngr/ml descarta el origen hipofisario del hipocrecimiento. Son necesarias pruebas de estímulo de liberación de GH, utilizándose estímulos fisiológicos como el sueño, ejercicio, alimentación proteica, o estímulos farmacológicos como insulina, arginina, glucagón, clonidina y l-dopa. El diagnóstico de déficit de GH exige realizar dos de estas pruebas, a excepción del período neonatal en el que sólo es suficiente una. En los niños en estadio puberal, si la primera prueba presenta escasa respuesta de GH se recomienda dar hormonas sexuales (testosterona en varones y estrógenos en mujeres durante tres días) y valorar la respuesta de secreción de GH. Importante valor tiene la monitorización durante 24 horas de los picos de GH; en condiciones normales el número de picos es de 6-8 y se debe valorar la amplitud de los mismos. Pero los picos varían de un día a otro y esta técnica está resultando menos útil de lo que se creía.

La prueba de selección suele ser el ejercicio físico. Se determina la GH tras 20 minutos de ejercicio físico. Como alternativa puede hacerse la del propranolol asociado a ejercicio físico. Consiste en administrar 2 horas antes del ejercicio propranolol y tras el ejercicio valorar niveles de GH. La prueba de con-

firmación puede hacerse con el test de la insulina. Se administra insulina a una dosis de 0,1 U.I./kg intravenosa y se determina posteriormente la GH. En la disfunción neurosecretora hay liberación normal de GH al menos a un estímulo secretorio.

2) Hipocrecimiento por lesión orgánica

Debe buscarse la causa etiológica siendo de gran ayuda la TC y la RMN. Debe pensarse en alteraciones de los distintos ejes y valorar el eje tiroideo, suprarrenal, así como el estudio de la secreción de gonadotrofinas, valoración de la prolactina y de la ADH.

La privación emocional extrema puede retrasar el crecimiento, aparentemente por la inhibición hipotalámica de la liberación de la hormona liberadora de GH (GRH). El ambiente familiar malo y desordenado conlleva que el niño pueda ser objeto de abandono, aislamiento y malos tratos.

Los pacientes con hipocrecimiento del tipo Laron presentan un grave retraso del crecimiento proporcionado, niveles elevados de GH y niveles bajos de IFG-I. Tras la administración de GH exógena no se observa un incremento de los niveles de IGF-I ni de la velocidad del crecimiento, ya que el defecto radica en una disminución de los receptores de GH.

En el síndrome de Turner, la talla baja se confunde a menudo con el hipocrecimiento hipofisario. Se debe sospechar con la presencia de un síndrome de Turner ante la presencia de estigmas característicos como talla baja con amenorrea primaria, pterigium colli, implantación baja del cabello en la nuca, presencia de un cuarto metacarpiano o metatarsiano corto, tórax en escudo con una amplia separación de los pezones y anomalías cardíacas (coartación aórtica) todo ello acompañado de una monosomía del cromosoma X. Por lo tanto, el estudio cromosómico debe formar parte de la valoración de las niñas de talla baja que no presentan una causa evidente de su retraso del crecimiento. Diversas enfermedades congénitas y hereditarias del esqueleto, fácilmente reconocidas por la presencia de un crecimiento desproporcionado deben entrar a formar parte del diagnóstico diferencial de los hipocrecimientos.

También deben considerarse como diagnósticos diferenciales del hipocrecimiento las enfermedades inflamatorias crónicas ocultas. Los niños con artritis reumatoide juvenil, fiebre reumática y enfermedad intestinal inflamatoria, presentan frecuentemente retraso del crecimiento. Algunas enfermedades renales, como la insuficiencia renal crónica, la acidosis tubular renal y el síndrome de Bartter, también se asocian a un retraso del crecimiento. Por otro lado, los niños con cardiopatía congénita grave y aquellos con retraso mental asociado a una

enfermedad del SNC también pueden presentar un retraso del crecimiento.

Tratamiento

1) Déficit aislado idiopático o hereditario de GH

Se basa en la administración precoz de GH biosintética. La dosis utilizada es de 0,5-0,7 UI/Kg/semana en el prepúber y 0,7-1 UI/Kg/semana en el púber. La dosis debe ser diaria, subcutánea y nocturna. A los tres meses se estudia la función tiroidea pues este tratamiento puede ser causa de un hipotiroidismo subclínico. Cada seis meses se realiza un control de hemograma, bioquímica, sedimento, determinación de anticuerpos anti-GH y de IGF-1. Así como valoración de la respuesta al tratamiento mediante velocidad de crecimiento, maduración ósea y pronóstico de talla. El tratamiento debe mantenerse hasta el cierre del cartílago epifisario que se corresponde con una edad ósea de 15 años en las niñas y de 16 años en los niños. El tratamiento se abandonará si se observa que el pronóstico de talla no mejora o si la velocidad de crecimiento no se incrementa más de 2 cm/año respecto a la velocidad previa. Si el tratamiento no es tardío cabe una talla final no muy alterada. Si no hay respuesta debe valorarse la posibilidad de diagnóstico erróneo, déficit de otras hormonas hipofisarias, hipoprecrecimiento tipo A, o hipoprecrecimientos periféricos.

2) Déficit de GH asociado, idiopático o hereditario

Al tratamiento con GH deben añadirse las otras hormonas hipofisarias deficitarias. Es preferible administrar ACTH a corticoides. Si éstos se usan, será a dosis mínima (hidrocortisona a 10 mgr/m²/día) si existiera deficiencia corticoidea. Los andrógenos están indicados en varones con edad ósea de 12-13 años y déficit múltiple, y los estrógenos en chicas con edad ósea de 10.5 años. La hormona tiroidea se usa a dosis de 4 microgramos/Kg/día.

3) Déficit por lesión hipotálamo-hipofisaria

Se debe hacer el tratamiento etiológico y secundariamente la terapia sustitutiva.

Pubertad precoz verdadera

La pubertad precoz es la aparición de caracteres sexuales secundarios o primarios con anterioridad a la época en la que éstos deben hacerse patentes. Es decir, antes de los 9 años en el varón y antes de los 8 años en la niña.

La pubertad precoz verdadera consiste en la activación del eje hipotálamo-hipofisogonadal, con el consiguiente aumento de tamaño y maduración de las gónadas, junto con el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, niveles

en suero de esteroides gonadales propios del adulto y aparición de espermatogénesis u oogénesis. La pubertad precoz verdadera es producida por esteroides que proceden de gónadas normales estimuladas precozmente por gonadotrofinas. Es isosexual y puede llegar a ser completa alcanzando la plena capacidad reproductora a una edad inusual. En la seudopubertad precoz se desarrollan los caracteres sexuales secundarios a causa de niveles circulantes de andrógenos o estrógenos elevados, sin que exista activación previa del eje hipotálamo-hipofisario gonadal, en consecuencia las gónadas permanecen inmaduras y con ausencia de espermatogénesis u oogénesis. Las causas de seudopubertad precoz en los varones son los tumores secretantes de gonadotropina coriónica humana (HCG) (hepatoblastomas o los tumores de la glándula pineal); en tanto en las niñas, las causas de seudopubertad precoz incluyen los quistes foliculares del ovario, tumores de la granulosa y/o las células tecales y, en raras ocasiones, tumores suprarrenales feminizantes.

Etiología

La pubertad precoz es más frecuente en niñas que en niños (2-5:1) y la lesión causante suele ser benigna en niñas de más de 6 años, no detectándose causa orgánica que la justifique en el 80% de los casos; las pacientes con edad inferior a 4 años frecuentemente asocian lesiones del SNC (hamartomas). En el 60 % de los casos registrados en varones se halla una enfermedad orgánica subyacente. Podemos distinguir las siguientes causas:

- 1.- Idiopática. 70%. Esporádica. Familiar.
- 2.- Lesiones del SNC.
 - Tumores.
 - Postinflamatoria.
 - Posttraumática.
 - Postradiación.
 - Enfermedades degenerativas (atrofia cerebral difusa, esclerosis tuberosa, síndrome de McCune-Albright).

La pubertad precoz asociada a la displasia fibrosa poliostótica y la pigmentación café con leche conforman la tríada clásica de la niña que presenta el síndrome de McCune-Albright; en estas pacientes el eje hipotálamo-hipofisario suele presentar un estadio prepuberal, explicándose la maduración sexual por los quistes de ovario.

Clínica

La pubarquia precoz hace referencia a la aparición aislada de vello pubiano antes de los 8 años de edad en una niña y de los 10 años en un niño. La telarquia precoz, por su parte se refiere a la aparición del desarrollo mamario en una niña antes de los 8 años de edad. Estas alteraciones pueden anunciar la aparición de una pubertad precoz o ser fenómenos aislados sin mayor trascendencia; de ser así, la edad ósea es normal o bien ligeramente adelantada y no se produce progresión a la pubertad. Tanto en la pubertad precoz verdadera como en la seudopubertad precoz, los varones presentan vello facial, axilar y pubiano, crecimiento del pene y una mayor masculinidad. Las mujeres desarrollan las mamas y el vello pubiano y axilar, aunque el inicio de la menarquia ocurre con mayor frecuencia en la pubertad precoz verdadera. El crecimiento lineal es inicialmente rápido en ambos sexos, si bien la talla adulta se halla reducida por el cierre prematuro de las epífisis. El crecimiento testicular u ovárico, que aparece en la pubertad precoz verdadera, suele faltar en la seudopubertad precoz.

Los cambios puberales suelen seguir la secuencia habitual aunque de forma más rápida que en la pubertad normal. El desarrollo somático y la maduración ósea están acelerados pero menos que el desarrollo sexual. Se produce un cierre precoz de las metáfisis y niños que habían sido altos durante la infancia quedan con una talla final baja. El desarrollo psíquico guarda relación con la edad cronológica, por lo que pueden ser objeto de abusos sexuales.

Diagnóstico

Se basará en la exploración física buscando los signos puberales. En los varones el aumento de los testes y en las niñas el aumento de las mamas y la pubarquia. Se realizará exploración neurológica buscando sintomatología de lesiones del SNC. La radiografía de la muñeca valorará la edad ósea, la radiografía de cráneo valorará la situación de la silla turca. Asimismo son útiles la TC y la RMN cerebral. Para finalizar se procederá al estudio hormonal:

1. Gonadotrofinas: en la SPPV los valores son normales ó ligeramente elevados.
2. Test de GnRH: en la PPV proporciona una respuesta de tipo puberal ó aumentada.
3. Esteroides gonadales: están aumentados.

La evaluación de laboratorio debe incluir la b-HCG y las concentraciones séricas de estradiol, testosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona, 17-hidroxi-progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona foliculostimulante (FSH) y prolactina. Los estudios de diagnóstico por la imagen deben incluir una radiogra-

fía de la mano y la muñeca izquierdas para determinar la edad ósea, así como una ecografía pélvica y suprarrenal. En todos los casos de precocidad están indicadas la RNM o la TC del cerebro. La pubertad precoz independiente de gonadotropina puede demostrarse al establecer unas respuestas prepuberales a la administración exógena de GnRH. Una respuesta puberal a la prueba de estimulación con GnRH es útil para evitar la laparotomía exploradora en las niñas con grandes quistes de ovario.

Tratamiento

1) Pubertad precoz verdadera. Se usan distintos tipos de fármacos.

a) Progestágenos: acetato de medroxiprogesterona. A dosis de 100-300 mgr/ 2 semanas (IV). Produce regresión de los signos puberales pero su acción sobre la maduración ósea y desarrollo somático es escasa.

b) Antiandrógenos: acetato de ciproterona. A dosis de 70-150 mgr/m²/día (VO).

c) Agonistas GnRH: actualmente de elección. Al cabo de una o dos semanas reducen la FSH/LH, anulan la respuesta a la estimulación con GnRH, disminuyen los esteroides gonadales, disminuye la GH y las somatomedinas aunque suelen conservar la talla final. Dosis: 1) Análogo triptorelina- 60 microgr/Kg/mes. 2) Análogo leuprorelina- 300 microgr/Kg/mes.

Es siempre necesario un tratamiento psicoterápico, evitando bajo vigilancia los abusos sexuales y posibles embarazos en niñas.

2) Pubertad precoz independiente de gonadotropinas. Los antagonistas androgénicos (p. ej., espironolactona, 1,5 mg/kg/d fraccionados en 3 tomas (VO), o acetato de ciproterona, 75-100 mg/m² fraccionados en 3 dosis) mejoran los efectos del exceso de andrógenos. El agente antifúngico ketoconazol, 30 mg/kg/d p.o. fraccionados en 2-3 tomas, reducirá la testosterona en los varones con un funcionamiento de la célula de Leydig independiente de gonadotropina. La testolactona, un inhibidor de la aromatasas, a dosis de 20-40 mg/kg/día (en 4 dosis), reducirá el estradiol sérico y tratará eficazmente a las niñas afectas del síndrome de McCune-Albright. La exéresis de los tumores productores de hormonas, especialmente de los tumores celulares de la granulosa en las niñas, que es la neoplasia ovárica más frecuente, es curativa. Sin embargo, es necesario un seguimiento prolongado para detectar la recidiva en el ovario contralateral. La exéresis es también una opción para las diversas neoplasias que provocan pubertad seudoprecocidad en los varones, aunque por desgracia suelen asociarse a elevadas tasas de mortalidad.

Pubertad retrasada

Se considera que existe pubertad retrasada ante la presencia de un adolescente varón que no presenta un aumento del tamaño testicular hacia los 13.5 años o bien cuando transcurren más de 5 años entre el inicio del crecimiento de los genitales y su desarrollo completo. En las mujeres, hablamos de pubertad retrasada ante la ausencia de desarrollo mamario a los 13 años o bien un intervalo de tiempo mayor de 5 años entre el inicio del crecimiento de las mamas y la menarquia.

Etiología

Las principales causas de pubertad retrasada son el retraso constitucional, que se presenta en adolescentes con antecedentes familiares del mismo proceso; los trastornos congénitos, que incluyen los trastornos genéticos (como el síndrome de Turner en las mujeres y el síndrome de Klinefelter en los varones) y los defectos asociados a síndromes como el síndrome de Kallman, Laurence-Moon-Biedl, Prader-Willi, entre otros; los procesos patológicos del SNC, en especial de la hipófisis, con la consiguiente disminución de gonadotropina; y las enfermedades crónicas, como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y mucoviscidosis.

Clínica

Al llegar a la pubertad se aprecian síntomas de hipogonadismo. En algunos varones veremos criptorquidia bilateral, micropene y en las niñas hipoplasia de labios menores. Pasada la edad puberal el paciente toma proporciones eunocoides. A estas alteraciones debe añadirse, en los casos de panhipopituitarismo, la clínica por déficit de otras hormonas hipofisarias. En los exámenes complementarios destacan los niveles bajos de gonadotropinas, sin respuesta al estímulo con GnRH. Tras estímulo con hGC hay una respuesta inferior a la esperada, por parte del testículo, pero mayor que en los hipogonadismos de origen gonadal. El diagnóstico diferencial se plantea siempre con el retraso constitucional de la pubertad.

Tratamiento

Se utilizan diversos fármacos:

1. GnRH- en hipogonadismos hipotalámicos.
2. hGC, HMG, FSH- en hipogonadismos hipofisarios.
3. Esteroides gonadales- desarrollan los signos puberales pero no consi-

guen fertilidad.

Patología tumoral hipofisaria

1) Craneofaringioma

No es un tumor de la hipófisis, pero se incluye en este grupo por su localización (silla turca) y su origen en remanentes embrionarios relacionados con la formación de la hipófisis (restos celulares de la bolsa de Rathke). Se considera como un tumor benigno de crecimiento expansivo. Es el tumor más frecuente de la región supraselar en niños. No metastatizan ni infiltran el tejido vecino. Tienen un crecimiento lento.

La sintomatología clínica es secundaria a la lesión de estructuras próximas: tercer ventrículo (hidrocefalia), quiasma y tractos ópticos (afectación visual), hipotálamo (diabetes insípida). La cefalea y vómitos son derivados de la hipertensión intracraneal, que son los primeros síntomas. Los trastornos visuales que se producen por compresión del nervio y quiasma óptico, disminuyen la agudeza visual y el campo visual; siendo lo más frecuente la hemianopsia bitemporal. Los trastornos endocrinos incluyen disminución de la GH, TSH, FSH/LH, ACTH y la ADH. Pueden observarse además síntomas diversos de disfunción hipotalámica que afectan tanto a termorregulación como los centros de la saciedad.

Las terapias para el tratamiento de craneofaringioma incluyen cirugía y radioterapia convencional externa, y en determinados casos, radiocirugía estero-tóxica o irradiación intracavitaria. En general, cada una de estas modalidades ya sea sola o en combinación, tiene la capacidad de lograr una tasa alta de control de la enfermedad a largo plazo en la mayoría de los pacientes. El debate se centra en la morbilidad relativa de cirugía versus radioterapia. También se ha informado del tratamiento de tumores císticos con quimioterapia intracavitaria.

2) Adenoma hipofisario

Comprenden alrededor del 10% de los tumores intracraneales y predominan ligeramente en adultos jóvenes y en varones. Los adenomas pueden dividirse en secretores (funcionantes) o no secretores (no funcionantes). Las hormonas que pueden secretar son GH (gigantismo o acromegalia), ACTH (síndrome de Cushing), TSH (hipertiroidismo), PRL (Síndrome de Forbes-Albright: adenoma hipofisario + galactorrea + amenorrea), FSH y LH. Pueden comprimir estructuras adyacentes ocasionando hipopituitarismo secundario o pérdida de campo visual por lesión del quiasma óptico. En algunas ocasiones forman parte del síndrome de adenomatosis endocrina múltiple, que asocia otros tumores en glándulas como

tiroides, paratiroides, páncreas y suprarrenales. El tratamiento de elección es la cirugía (estereotáxica), seguida de radioterapia en caso de ser incompleta.

3) Carcinoma hipofisario

Raros tumores con capacidad de metastatizar. Pueden ser no funcionantes o funcionantes (sobretudo de ACTH). El tratamiento requiere la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Bibliografía

- Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría. Ediciones Ergon. Madrid.2001.
- Behrman RE, Vaughan VC, Nelson W. En: Nelson. Tratado de Pediatría. 14ª Edición Interamericana. Mc Graw-Hill, Madrid, 1992.
- Crespo Hernández M. Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas . Madrid, 1997.
- Casado de Frías E, Nogales Espert A. Pediatría . Madrid, 1991.
- Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A. Autoevaluación en Pediatría y Puericultura . Ed. Comares. Granada, 1995.
- Esparza J. Tumores cerebrales en la infancia y adolescencia . M.D.P. Monografías de Pediatría. Nº 73. Editores Jarpyo, 1991 (23-36).
- Styne DM. Puberty and its disorders in boys . Endocrinol Metab Clin. North Am 1991; 20: 43-69.
- Rosenfeld RG, Wilson DN. Nuevas perspectivas en el diagnóstico y tratamiento del fallo del crecimiento . En: Mazzafem EL, Endocrinología y metabolismo. Ancora. Barcelona, 1991: 101-137.
- Pombo Arias M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2ª Edición. Diaz de Santos. Madrid.
- Argente Oliver J, et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Editores Médicos. Madrid.1995
- Fernández-Tresguerres J.A. Fisiología endocrina. Eudema S.A. Madrid.1989

CAPÍTULO IV NEUROHIPÓFISIS

A. Muñoz, M. Molina, J.M. Fernández, J. Uberos

La neurohipófisis o hipófisis posterior (Fig.- 4.1) secreta hormona antidiurética (ADH o vasopresina) y oxitocina. Ambas hormonas están formadas por nueve aminoácidos y se sintetizan de forma separada en células de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Cada péptido se sintetiza como parte de un precursor proteico y permanece fijado a una porción de este último (neurofisina), para ser finalmente transportados conjuntamente por los axones en dirección descendente, hasta almacenarse en los gránulos secretores de las terminaciones nerviosas de la neurohipófisis.

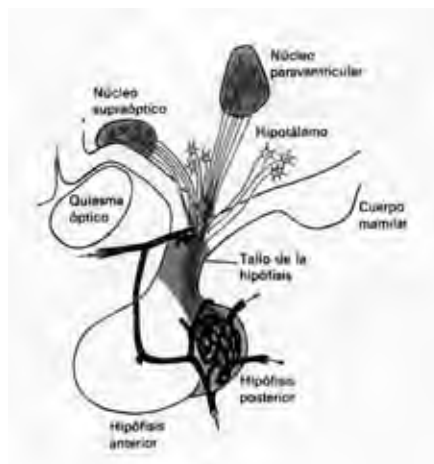


Fig. 4.1. Situación, relaciones anatómicas y vascularización de la neurohipófisis.

La principal acción de la ADH es facilitar la conservación del agua en el riñón. A concentraciones elevadas, provoca también vasoconstricción. La ADH se libera en función de cambios en la osmolaridad plasmática, cambios que son captados por osmorreceptores hipotalámicos. En menor medida se libera por alteraciones en la volemia y en la tensión arterial, apreciada por los barorreceptores situados en la aurícula izquierda, las venas pulmonares, el seno carotídeo y el arco aórtico, y transmitida al SNC por los nervios vago y glossofaríngeo. Otros estímulos como miedo, cólera, ira, dolor, emociones, hipoglucemias y fármacos (nicotina, carbamacepina, etc.) pueden inducir así mismo la liberación de ADH por su efecto agonista colinérgico y β -adrenérgico. La angiotensina y los glucocorticoides (entre muchos otros), provocan una inhibición de la secreción de ADH. Su función es reabsorber agua libre a nivel del tubo colector renal. Si hay ADH, se reabsorberá agua del intersticio renal y se concentrará la orina y si no hay ADH la orina será diluida y aumentará su volumen. Esta acción es independiente del sodio plasmático a diferencia de la acción de la aldosterona que actúa a nivel del túbulo contorneado distal. Así ante una osmolaridad plasmática menor de 280 mOsm/kg la secreción de ADH es baja y la dilución urinaria máxima. Si aumenta la osmolaridad plasmática por encima de ese umbral la liberación de ADH aumenta rápidamente. Para actuar la ADH se une a un receptor de membrana y estimula la adenilciclasa, la cual estimula al AMPc que a su vez actúa sobre una proteinquinasa formando una proteína que aumenta la permeabilidad de la célula al agua. Una fosfatasa de membrana destruye a esta proteína y reaparece la impermeabilidad para el agua.

Las principales células diana de la oxitocina son las células mioepiteliales de la mama y las células musculares lisas del útero. La oxitocina que se estimula por el reflejo mecánico de succión, induce la contracción de las células mioepiteliales de la mama, iniciando así la secreción de leche desde los alveolos a senos de mayor tamaño. La oxitocina estimula la contracción de las células musculares lisas del útero, aunque el papel que desempeña la oxitocina en el inicio del parto es incierto.

Bajo una perspectiva estrictamente anatómica, la región glandular que estamos estudiando es subsidiaria de una patología amplia y secundaria a trastornos muy diversos (tumores, traumatismos, radiaciones, procesos degenerativos, etc. Pero en la práctica pediátrica los trastornos más importantes van a ser la diabetes insípida y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Diabetes insípida

La diabetes insípida es un trastorno temporal o crónico debido a un defecto en la síntesis, liberación (diabetes insípida central) o acción de la ADH (diabetes insípida nefrogénica) caracterizados clínicamente por poliuria y polidipsia. La diabetes insípida puede ser parcial, completa, permanente o temporal.

1) *Diabetes insípida central o neurogénica*. La diabetes insípida puede ser primaria (idiopática), con disminución de los núcleos hipotalámicos del sistema neurohipofisario, o secundaria (adquirida), como consecuencia de diversas lesiones anatomopatológicas. Entre sus causas se citan:

a) Tumores: entre los más frecuentes citaremos al craneofaringioma, disgerminomas y glioma del nervio óptico.

b) Enfermedades infiltrativas: histiocitosis de células de Langerhans. Habitualmente esta infiltración granulomatosa histiocitaria produce DI junto a exoftalmos, defecto lítico en los huesos del cráneo, hepatoesplenomegalia formando el síndrome de Hand-Schüller-Christian.

c) Leucosis.

d) Traumatismos craneales, tanto los espontáneos como por intervención quirúrgica de la zona. Esta diabetes insípida postquirúrgica puede ser reversible en unas semanas.

e) Autoinmunes: se encuentran anticuerpos circulantes frente a la ADH.

f) Familiares: menores al 1%. Son autosómicas dominantes o recesivas ligadas al X.

g) Idiopáticas: son las más frecuentes, mayores al 50%. Debe buscarse un tumor craneal ante una forma idiopática mediante técnicas de imagen. Y en el recién nacido se debe valorar la presencia de sepsis, hemorragia intraventricular, listeriosis con coagulopatía de consumo y tratamiento materno durante el embarazo con litio.

2) *Diabetes insípida nefrogénica*. Se debe a un defecto en la respuesta renal a la ADH. Entre sus causas se citan:

a) Idiopática: esporádica o familiar (autosómica-dominante ó recesiva ligada al X).

b) Secundaria a cuadros de insuficiencia renal. Es la forma más frecuente.

Clínica

La diabetes insípida se caracteriza por la tríada poliuria, polidipsia e hipostenúria. El cuadro comienza bruscamente y frecuentemente es progresivo.

El niño elimina gran cantidad de orina tanto durante el día como en la noche sin diferencias circadianas. Aparece polaquiuria, nicturia y enuresis. Puede haber signos de deshidratación. La orina es acuosa, incolora y con una densidad entre 1001-1005. No hay pérdida de electrólitos y la diuresis puede ser mayor de 3 L/m²/día.

En consecuencia hay de manera secundaria una gran polidipsia (más de 4 litros/día), estos pacientes beben tanto de día como de noche para mantener la homeostasis del medio interno. Así, el dato guía es la sed intensa. Si dejaran de beber se produciría un cuadro de deshidratación intracelular grave que puede llegar al éxitus.

Si la diabetes insípida es de causa central puede haber sintomatología acompañante, pudiendo aparecer clínica de déficit de hormonas hipofisarias.

En las formas neonatales ante todo niño con pérdida de peso y deshidratación hipertónica sin causa aparente debe pensarse en esta etiología para evitar el retraso psicomotor secundario a la deshidratación grave.

Diagnóstico

El diagnóstico de la diabetes insípida tiene una doble vertiente. Por un lado el diagnóstico diferencial con otros síndromes poliúricos-polidípsicos y en segundo lugar un diagnóstico etiológico.

1) *Diagnóstico diferencial de los síndromes poliúricos-polidípsicos.* Se basa en la medición de la densidad de la orina, en la prueba de la sed ó del suero salino hipertónico y en la prueba de la vasopresina.

a) La densidad de la orina baja es orientativa de los siguientes procesos: diabetes insípida central, la diabetes insípida nefrogénica ó la diabetes insípida psicógena. Si la densidad de la orina es alta pensaremos en diabetes mellitus ó hipercalcemia.

b) La prueba de la sed ó del suero salino hipertónico es útil para diagnosticar una diabetes insípida central o nefrogénica, en estos casos no observamos el típico aumento de densidad urinaria tras la prueba. Si por el contrario la orina aumenta su densidad podríamos hablar de diabetes insípida psicógena o potomanía. La prueba de la perfusión salina hipertónica no es útil en pacientes que no toleran una sobrecarga salina, por lo que apenas se utiliza en la actualidad.

En la prueba de la sed debe medirse la natremia, la osmolaridad plasmática, la diuresis minuto y la densidad de la orina. Si la natremia es superior a 148 mEq/l queda excluida la polidipsia primaria o potomanía y no debe realizarse esta prueba, sino la prueba de la ADH.

La prueba se realiza suprimiendo la ingesta de agua, cada hora se pesa al paciente. En orina se mide la densidad, osmolaridad y el volumen. En plasma ionograma, osmolaridad, hemoglobina y hematocrito durante seis horas. Debe interrumpirse la prueba si aparecen:

- Pérdida del peso corporal mayor al 5% respecto al peso inicial.
- Natremia en sangre mayor a 148 mEq/l.
- Osmolaridad plasmática mayor a 305 mOsm/kg
- Osmolaridad urinaria estacionaria o asciende menos de 30 mOsm/kg nos indica que el riñón no es capaz de concentrar la orina.

Se considera que la respuesta es normal cuando la osmolalidad urinaria máxima después de la deshidratación (a menudo mayor de 1,020 de densidad o 700 mOsm/L) supera la osmolalidad plasmática y no aumenta más de un 5 % adicional tras la inyección de vasopresina. Los pacientes con diabetes insípida no son capaces de concentrar la orina hasta una osmolalidad superior a la del plasma y presentan un aumento de la osmolalidad urinaria mayor del 50 % tras la administración de vasopresina. Los pacientes con diabetes insípida parcial pueden concentrar la orina por encima de la osmolalidad plasmática, pero presentan un aumento de la osmolalidad urinaria mayor del 9 % tras la administración de vasopresina.

c) La prueba de la ADH es útil para diferenciar una diabetes insípida central de una nefrogénica. En los casos de diabetes insípida central se observará respuesta al aporte exógeno de vasopresina, apreciándose una normalización de la osmolaridad plasmática y urinaria; circunstancia que no observaremos en la diabetes insípida nefrogénica.

Antes de iniciarla es necesario hidratar bien al paciente, debe beber 20 ml de agua por kg de peso. Se mide diuresis, densidad y osmolaridad urinaria cada 30 minutos durante tres horas. Debe administrarse vía endovenosa 1 unidad de lisina-vasopresina/m².

Hablamos de prueba positiva si la diuresis disminuye y aumenta la osmolaridad en orina. Tenemos la DI central. Hablamos de prueba negativa si no se modifican ni la diuresis ni la osmolaridad urinaria. Estamos ante una diabetes insípida nefrogénica.

Tratamiento

Diabetes insípida central: es subsidiaria de tratamiento hormonal sustitutivo. El fármaco de elección es la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) vía nasal de 2,5-5 microgramos (1-2 veces al día). Se puede usar durante

el embarazo y su uso puede provocar rinitis crónicas. Las dosis deben ajustarse individualmente ya que hay bastantes variaciones individuales. Deben vigilarse las posibles intoxicaciones acuosas.

En la diabetes insípida central parcial podemos usar la clorpropamida a dosis de 4 mg/Kg/día cada 12 horas. Aumenta la secreción de ADH y su respuesta renal aunque produce hipoglucemias sobre todo si se asocia a insuficiencia de la hipófisis anterior. También se puede usar el clofibrato y la carbamacepina que pueden estimular la liberación hipofisaria de ADH, aunque presentan efectos secundarios que limitan su uso. Entre estos fármacos puede haber sinergismo.

Diabetes insípida renal: debe prestarse especial atención a mantener la ingesta de agua que evite la deshidratación. La dieta debe ser hipoproteica e hiposódica. Están indicados los diuréticos de asa y ahorradores de potasio, que por efecto paradójico producen mayor reabsorción de agua libre. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, al inhibir la activación de la adenil-ciclasa por la ADH, potencian la acción de la ADH. Además los corticoides y dosis suprafisiológicas de ADH exógena pueden ser útiles en ocasiones.

Secreción inadecuada de ADH

La secreción inadecuada de ADH (SIADH) es un síndrome clínico que se caracteriza más que por un exceso de ADH, por un nivel inadecuado para la osmolaridad plasmática. Se caracteriza por la retención de agua con hiponatremia e hipoosmolaridad plasmática junto a un aumento de la natriuresis.

Se libera pues ADH por parte de la neurohipófisis en cantidad excesiva para la osmolaridad plasmática provocándose una hipoosmolaridad celular con edema celular.

Etiología

Cabe distinguir las siguientes posibilidades etiológicas:

A) Agresiones al SNC que por estímulo hipotalámico aumentarían la ADH:

- Meningitis.
- Encefalitis.
- Hipoxia-isquemia.
- Hemorragias.
- Traumatismos.
- Síndrome de Guillain-Barré.

B) Lesiones pulmonares que por variaciones de la volemia aumentarían la ADH:

- Neumonías.
- TBC.
- Tumores (“oats-cells”).
- Ventilación mecánica prolongada.

C) Cirugía: sobre todo abdominal.

D) Fármacos: hipoglucemiantes, antineoplásicos, diuréticos...

E) Patología endocrino-metabólica:

- Hipotiroidismo.
- Hipocorticismo.
- Hipopituitarismo.
- Porfiria aguda intermitente.

Clínica

Depende fundamentalmente de dos factores. Por un lado de la intensidad de la retención acuosa y por otro por la rapidez con la que se instaura. Se tolera peor si la instauración es rápida.

Los síntomas son inespecíficos destacando desde el comienzo la anorexia, apatía y la hipotonía muscular. Posteriormente aparecerán náuseas, vómitos y distensión abdominal. Por último, alteraciones neurológicas más severas como irritabilidad, alteraciones de la conducta, alteraciones de los reflejos osteotendinosos y finalmente convulsiones, coma pudiendo llegar al éxitus. Puede haber aumento de peso, aunque es típica la inexistencia de edema.

Toda la sintomatología depende de la intensidad de la hiponatremia, siendo habitual que se solapen los síntomas de la enfermedad de base.

Diagnóstico

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con todos los cuadros de hiponatremia que a continuación exponemos en la (Tabla 4.1). La osmolaridad, sodio, urea y potasio en plasma y orina dan las claves diagnósticas en cada caso.

Los criterios diagnósticos de SIADH los podemos resumir en los siguientes puntos:

- 1) Síndrome de retención hídrica y pérdida salina.
- 2) Hiponatremia e hipoosmolaridad plasmática
- 3) Hipernatriuria
- 4) Función renal, adrenal y tiroidea normal

-
- Gastroenteritis aguda.
 - Nefropatía con pérdida salina.
 - Defecto de mineralcorticoides.
 - Diuréticos.
 - Aporte dietético inadecuado de sodio.
-

Tabla 4.1. Cuadros que cursan con hiponatremia.

Tratamiento

Hay que buscar la causa etiológica y tratar la hiponatremia. Por ello es necesario una restricción hídrica del orden de 40 ml/Kg/día en lactantes y de 30-40 ml/kg/día en niños mayores.

Por tanto han de procurarse siempre balances hídricos negativos; recuperándose lentamente la natremia. Es útil a veces el uso de diuréticos de asa (furosemida), y una solución de suero salino 1/3 que aporte 40 mEq/L de sodio.

Bibliografía

- Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría . Ediciones Ergon. Madrid. 2001
- Berhman RE, Vaughan VC, Nelson N. Nelson: Tratado de Pediatría 14ª Edición. Interamericana. MC. Graw-Hill, Madrid, 1992.
- Crespo Hernández M. Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas. Madrid, 1997.
- Casado de Frías E, Nogales Espert A. Pediatría . Madrid, 1991.
- Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A. Autoevaluación en Pediatría y Puericultura. Granada, 1995.
- Cortinez A. Síndrome poliúrico. En Manual de Endocrinología Pediátrica . Beas F. Capítulo 15. Santiago de Chile, 1993. (171-180).
- Muglia. L J, Majzoub J A. Diabetes Insipidus. En Current Pediatric Therapy. Gellis and Kagans. Editorial Saunders. (14ª edición 1993. (318-319).

CAPÍTULO V

PATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

J.M. Fernández, M. Molina, J. Uberos, A. Muñoz

La glándula tiroides capta el yodo vehiculizado por la sangre concentrándolo en su interior y oxidándolo por medio de las peroxidases. La siguiente etapa consiste en la organificación del yodo que da pie a que se desarrolle una compleja molécula, la tiroglobulina, donde el yodo se une a la tirosina dando lugar a la monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). A continuación la unión MIT con DIT dará lugar a la T₃, mientras que si son dos DIT se formará tiroxina (T₄) que es la hormona tiroidea propiamente dicha.

Ante una exigencia de hormona tiroidea la molécula de tiroglobulina se fragmenta por acción de proteasas liberándose las sustancias que antes hemos referido. Aunque sólo la T₃ y T₄ alcanzan el torrente sanguíneo. La MIT y la DIT no abandonan la glándula tiroides sufriendo en ésta un proceso de deshalogenación que dejará ión libre y tirosina iniciándose así un nuevo ciclo. Este proceso es regulado por la TSH y la TRH. La TSH estimula al tiroides produciendo:

- a) Aumento de la captación de ión negativo por parte de la glándula tiroides.
- b) Estimula la liberación a sangre de T₄ y T₃.
- c) Hipertrofia e hiperplasia la glándula tiroides.

Hay un fenómeno de “*feed-back*” consistente en que el aumento de T₄ inhibe el eje hipotálamo-hipofisario. En sangre periférica la T₄ está en un 99% unida a la tiroglobulina, prealbumina y albumina. Hay menos de un 1% de T₄ libre que es la forma hormonal activa. La mayor parte de T₃ circulante deriva de la conversión periférica de T₄ a T₃, esta T₃ está ligada a la tiroglobulina y prealbumina aunque la relación T₃ libre y T₃ total, es diez veces superior a la existente entre T₄ libre y T₄ total.

Hipotiroidismo congénito

Se trata de un enfermedad que tanto por su frecuencia (1/3500 recién nacidos), como por su gravedad, es del máximo interés pediátrico, ocasionando un importante retraso psicomotor cuando no es detectada durante los primeros meses de la vida. Por ello, su detección precoz resulta fundamental para evitar las secuelas irreversibles del proceso, habiéndose incluido en la actualidad entre los métodos de screening neonatales en funcionamiento en todos los países desarrollados.

Etiología

Las posibles causas implicadas en el desarrollo del hipotiroidismo congénito son:

a) Disgenesia tiroidea (80-85%). Más frecuente en niñas que en varones (2/1). De etiología desconocida. Representada por malformaciones congénitas del tiroides, destacando la agenesia, ectopia e hipoplasia de la glándula.

b) Dishormonogénesis: consiste en un grupo de defectos enzimáticos en la vía de síntesis de las hormonas tiroideas. Son trastornos hereditarios autosómicos recesivos. Suele haber consanguinidad y no hay preferencia por un sexo. La producción defectuosa de hormona tiroidea aumenta la TSH apareciendo bocio (hipotiroidismo bocioso familiar). Distinguimos los siguientes trastornos:

- Alteración de la respuesta tiroidea a la TSH.
- Alteración de la captación de yoduros por el tiroides.
- Alteración en la organificación del yoduro, más frecuente. El síndrome de Pendred asocia sordera, bocio e hipotiroidismo como resultado de un defecto a nivel de la organificación intratiroidea del yodo.
- Alteración del mecanismo de acoplamiento.
- Trastorno en la síntesis, metabolismo o transporte de la tiroglobulina.
- Alteración de la desyodación de la yodotirosina.

c) Hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario. La causa es una lesión anatómica o funcional hipotálamo-hipofisaria. Este defecto hormonal puede ser aislado o múltiple afectando a otras hormonas hipofisarias.

d) Resistencia periférica a las hormonas tiroideas. Cursa con niveles elevados de hormonas tiroideas aunque con niveles hormonales elevados de TSH, cursando con bocio. Es un defecto del receptor.

e) Hipotiroidismo congénito primario transitorio más frecuente en prematuros.

- Por administración a la gestante de sustancias bociógenas: antitiroideos, compuestos iodados.

- Administración al recién nacido de compuestos yodados. A tener en cuenta la antisepsia del cordón con povidona yodada que da lugar al efecto Wolf-Chaicof o inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas por aumento del yodo en plasma.

- Paso de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH de la madre con tiroiditis autoinmune al feto.

Clínica

Los recién nacidos muestran muy poca sintomatología. Revisando historias clínicas se comprueba que en niños no sometidos a screening, la sintomatología fue tan escasa que no se llegó al diagnóstico hasta pasados unos meses.

En la época neonatal pueden hacerse evidentes somnolencia, problemas de alimentación, estreñimiento, inactividad, ictericia, hipotonía, hernia umbilical, macroglosia, piel moteada y seca, fontanela posterior amplia, hipotermia, bradicardia con aspecto general tosco.

En el lactante y escolar destacan dos síntomas, el retraso del crecimiento y la afectación psíquica y neurológica. Aparece un enanismo disarmónico con miembros cortos. Es llamativo el retraso en la dentición. El retraso psíquico es precoz de tal forma que si el tratamiento sustitutivo no es precoz, la deficiencia mental es obligada, de ahí la importancia del screening neonatal. La intensidad de los síntomas depende de la intensidad del déficit y de la tardanza en la instauración del tratamiento. Los síntomas aparecen paulatinamente si no hay tratamiento sustitutivo, si el tratamiento es tardío revierte la clínica a excepción del retraso psicomotor.

Signos radiológicos

Las alteraciones radiológicas que podemos encontrar son múltiples, derivadas de la disgenesia hipofisaria y del retraso de maduración ósea. Este dato es importante en el recién nacido. El recién nacido viene al mundo con el núcleo de osificación distal del fémur, con el proximal de la tibia y con el del hueso cuboideos; el recién nacido con hipotiroidismo congénito carece a menudo de todos ellos. En las radiografías de cráneo observamos fontanela abierta en niños a cuya edad debiera estar cerrada, con suturas también abiertas, la base del cráneo muestra una gran densidad y la silla turca está agrandada. En la radiografía de columna vertebral observamos dobles contornos de los cuerpos vertebrales, muescas en el

borde anterior de los mismos, forma redondeada de las vértebras preferentemente en las de localización lumbar.

En las extremidades observamos una tardía aparición de los núcleos de osificación junto a la disgenesia epifisaria de Wilkines, consistente en la falta de homogeneidad del núcleo femoral, que aparece con aspecto de mora alternando zonas de mayor densidad con otras de menor. Por último aparece en los huesos largos una línea densa a nivel metafisario.

Diagnostico del hipotiroidismo congénito

Se basa fundamentalmente en el screening neonatal que es obligado en todo recién nacido, y otros exámenes complementarios (Tabla 5.1). En el año de 1963 Guthrie y Susi reportaron los resultados del diagnóstico de errores congénitos de metabolismo en la etapa perinatal utilizando un método rápido. Desde entonces, tomó interés la implementación de las pruebas de tamizaje neonatal para detectar alteraciones congénitas del metabolismo, cuyas consecuencias se pueden evitar si se establece un diagnóstico y un tratamiento en las primeras semanas de vida del recién nacido con hipotiroidismo congénito o fenilcetonuria que son enfermedades cuya principal consecuencia es el retardo mental. El procedimiento para la prueba de tamiz consiste en la punción del talón de uno de los pies del recién nacido mediante una lanceta estéril previa antisepsia de la región con una torunda alcoholada. La primera gota de sangre se elimina y las siguientes 6 gotas son recolectadas en una tarjeta de papel filtro, dejando que éste se impregne completamente con la sangre y evitando que la piel toque la tarjeta. En la norma mencionada se establece que toda unidad que atienda partos y recién nacidos debe efectuar el examen de tamiz neonatal mediante la determinación de la tirotropina en sangre por ensayo inmunoenzimático entre las 48 horas y la 2ª semana de vida. Se recomienda que sea después de las 48 horas porque poco después del nacimiento la concentración sérica de TSH aumenta y alcanza una

T4	Antitiroglobulina, antimicrosomales
TSH	y bloqueantes (a la madre y el niño)
Tiroglobulina	
Anticuerpos antitiroideos	
Ecografía y gammagrafía tiroidea	
Radiografía de rodilla y pie	
Estimulación con la TRH de la TSH	

Tabla 5.1. Exámenes complementarios para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito

espiga a los 30 minutos, lo cual estimula el aumento de T₄ y T₃, que alcanzan un pico a las 24 horas de edad. Los niveles séricos de TSH al nacimiento disminuyen en las 24-48 horas de vida (Fig.-5.1). La muestra de sangre debe remitirse a un laboratorio de referencia. El valor del corte utilizado para separar los casos normales de los sospechosos es de 30 microUI/ml. La tasa de incidencia de hipotiroidismo congénito detectado por tamiz neonatal es alrededor de 1:1797 con límites de confianza al 95% de 1:1797 a 1:2315. Debiendo observarse las siguientes consideraciones en torno a los resultados:

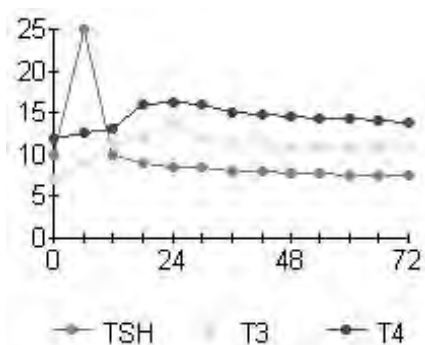


Fig. 5.1. Evolución de los valores de TSH, T₃ y T₄ en el recién nacido.

a) Si T₄ baja y TSH elevada (>60 microU/ml): hipotiroidismo primario, pruebas complementarias y tratamiento precoz. A los dos años se hace la confirmación, se diagnostica, para ello se interrumpe el tratamiento con T₄, durante 5 semanas; durante las tres primeras se administra T₃ (25 microgramos al día) y las dos últimas semanas se deja al niño sin ningún tratamiento y se realiza un estudio completo de la función tiroidea incluyendo gammagrafía. Si la T₄ disminuye y la TSH aumenta el diagnóstico queda confirmado y requerirá tratamiento de por vida.

b) Si T₄ baja y TSH moderadamente elevada (20-40 microU/ml): hipotiroidismo transitorio primario.

c) Si T₄ y TSH no elevada (<20 microU/ml): hipotiroidismo central (secundario o terciario). El diagnóstico se hace tras una prueba de TRH, aunque la existencia de micropene en varones o de hipoglucemia en ambos sexos son sospechosos de su padecimiento.

d) Si T₄ normal y TSH elevada: hipotiroidismo compensado típico en algunas disgenesias tiroideas y en los trastornos de la hormonosíntesis.

e) Si T₄ alta y TSH indetectable: hipertiroidismo neonatal.

Tratamiento

El fármaco de elección es la levo-tiroxina sódica vía oral cuya dosis variará en función de la edad y el peso, como media serán necesarios 50 mc/día. La dosis se ajustará mediante un análisis periódico de la T₄ circulante debiendo estar sus niveles en el límite alto de la normalidad para la edad del niño. (Tabla 5.2).

Edad	Dosis (microgramos/Kg/día)
0-6 meses	8-10
6-12 meses	6-8
1-3 años	4-6
3-10 años	4-5
> 10 años	3-4

Tabla 5.2. Dosis recomendadas de L-tiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo congénito

Hipotiroidismo adquirido

A diferencia del hipotiroidismo congénito, el hipotiroidismo adquirido no ocasiona retraso mental y puede aparecer a cualquier edad.

Etiología

El hipotiroidismo adquirido puede aparecer como consecuencia de cualquiera de los siguientes procesos.

a) Lesión de la glándula tiroidea: ablación, infiltración por tumores, especialmente la histiocitosis X, radioterapia. Pero sobre todo destaca por su frecuencia, la tiroiditis de Hashimoto.

b) Trastornos hipotálamo-hipofisario: infecciones, tumores, traumatismos, accidentes vasculares, radioterapia.

c) Sustancias bociógenas: fármacos o alimentos que inhiben los pasos metabólicos para la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Si la producción de estas hormonas es insuficiente aparece un bocio compensador que puede ser insuficiente y aparecerá un hipotiroidismo. Entre estas sustancias tenemos antitiroideos, AINE, hipoglucemiantes y alimentos como coles, nabos, zanahorias.

d) Carencia de yodo: Da lugar al bocio endémico: En ocasiones es frecuente el eutiroidismo, en cuyo caso sólo dará lugar a problemas estéticos, o sintomatología por compresión de tráquea o esófago.

e) Disgenesia tiroidea y defecto de la biosíntesis de hormona tiroidea compensadas.

Clínica

Los pacientes con hipotiroidismo leve pueden no tener ningún síntoma. Los síntomas se hacen más importantes a medida que la enfermedad empeora, y generalmente se relacionan con una disminución del metabolismo corporal. Síntomas frecuentes son; cansancio, debilidad, intolerancia al frío, y estreñimiento. Otros síntomas de hipotiroidismo incluyen somnolencia, aumento de peso, pérdida de pelo, torpor mental, depresión, y aumento de los niveles de colesterol. Aparece fundamentalmente retraso del crecimiento, obesidad y torpeza mental. La maduración ósea se detiene. El aumento de peso se debe al mixedema. El desarrollo sexual se suele retrasar aunque a veces hay signos de pubertad precoz.

Diagnóstico

Para la valoración diagnóstica son importantes observar las siguientes consideraciones:

a) Si la T₄ disminuye y la TSH aumenta: se trata de un hipotiroidismo primario

b) Si la T₄ disminuye y la TSH disminuye: se trata de un hipotiroidismo secundario o terciario.

Los anticuerpos autoinmune son positivos en la tiroiditis autoinmune y la gamma-grafia diagnosticará las disgenesias tiroideas así como los trastornos en las síntesis de hormonas tiroideas. En la anamnesis se puede revelar la ingesta de sustancias bociógenas.

Tratamiento

Consiste en la administración de L-tiroxina tras la cual se acelera la velocidad del crecimiento, desapareciendo el mixedema y el niño recupera la actividad física y mental. El hipotiroidismo se puede tratar con éxito, y debe tratarse, ya que si no se trata, puede llevar a enfermedades graves como cardiomiopatía o insuficiencia cardíaca, así como a una situación gravísima de coma mixedematoso, que suele desencadenarse por stress, enfermedades concomitantes o cirugía en un hipotiroideo severo previo, y que hay que tratar hospitalariamente con hormonas tiroideas intravenosas. Por lo demás, el tratamiento del hipotiroidismo consiste en la reposición de las hormonas tiroideas con la hormona sintética levotiroxina (Levothroid®). La cantidad diaria necesaria suele estar en 100-150 microgramos

(0.1 a 0.15 miligramos). Tras seis semanas de tratamiento, se miden los niveles hormonas tiroideas y de TSH. El objetivo del tratamiento no es tanto mantener un nivel normal de hormonas tiroideas, como mantener un nivel normal de TSH, que es lo prioritario.

Hipertiroidismo

En pediatría es mucho menos frecuente que el hipotiroidismo. Apenas un 5% de los casos tienen edades inferiores a los dieciséis años. En menores de 5 años es muy raro a excepción de los casos que se presentan en el periodo neonatal. Predomina en el sexo femenino. En la (Tabla 5.3), se recogen las causas importantes.

a) Hipertiroidismo congénito

b) Hipertiroidismo adquirido

- Bocio tóxico difuso (Enfermedad de Graves).
 - Bocio multinodular tóxico.
 - Tiroiditis en fase hipertiroidea.
 - Carcinoma tiroideo hiperfuncionante.
 - Hipertiroidismo tiroideo por Yodo.
 - Hipertiroidismo tiroideo por TSH.
 - Tumor hipofisario productor de TSH.
 - Síndrome resistencia a las hormonas tiroideas.
 - Síndrome McCune - Albright
 - Hipertiroidismo facticio.
-

Tabla 5.3. Etiología del hipertiroidismo

Enfermedad de Graves – Basedow

Es la causa más común de hipertiroidismo. Es más frecuente en niñas (6-8/1), sobre todo en adolescentes. Es una enfermedad de tipo autoinmune producida por anticuerpos circulantes contra antígenos presentes en el tiroides, dermis y tejidos oculares. Los anticuerpos circulantes “TRAB”, inmunoglobulinas del tipo IgG, tienen capacidad para unirse al receptor para la TSH y estimular la síntesis de AMPC de las células tiroideas foliculares activando la producción y liberación de hormonas tiroideas. Un porcentaje elevado de pacientes tienen antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. Se asocia en la raza blanca al HLA B8 y HLA DR5 teniendo estos pacientes mayor probabilidad de tener otras enfermedades autoinmunes.

Al inicio del cuadro clínico suele ser insidioso. Desde el comienzo de la clínica el diagnóstico tarda de 6-12 meses en hacerse. Aparece precozmente la labilidad emocional, llanto fácil, irritabilidad, temblor y progresivamente todo el cortejo sintomático expresado en la (Tabla 5.4). Es típica la triada de ; bocio difuso, exoftalmos y dermatopatía.

SÍNTOMAS	SIGNOS
- Nerviosismo	- Aumentos de frecuencia cardíaca
- Irritabilidad	- Aumento de la T.A. sistólica
- Alteraciones del sueño	- Temblor
- Problemas escolares	- Piel tibia y húmeda
- Intolerancia al calor	- Oftalmopatía
- Hiperhidrosis	- Aceleraciones del crecimiento
- Disminución de peso	- ROT exaltados
- Polifagia	- Debilidad muscular
- Palpitaciones	
- Fatiga	
- Alteraciones intestinales	
- Enuresis	
- Alteraciones menstruales	

Tabla 5.4. Clínica de la enfermedad de Graves-Basedow.

Diagnóstico

La glándula tiroides presenta un aumento difuso de tamaño como puede apreciarse en la (Fig.-5.2). El corte histológico a bajo aumento presenta folículos tiroideos de tamaño variable, unos muy pequeños sin coloide; otros grandes, de contorno irregular, revestidos por epitelio cilíndrico, con coloide pálido



Fig. 5.2. Aspecto macroscópico de un paciente con bocio difuso en el síndrome de Graves Basedow.

acidófilo (tinción de Van Gieson), (Fig.- 5.3). Los datos analíticos son confirmatorios: a) Si existe clínica sugestiva junto a T₃ y T₄ altas y TSH indetectable confirman el hipertiroidismo. b) Los anticuerpos antitiroideos son positivos y específicamente elevados los anticuerpos antitiroglobulina. c) La gammagrafía muestra un aumento de captación con un tiroides agrandado. d) El tiroides es insensible a la TSH - TRH.

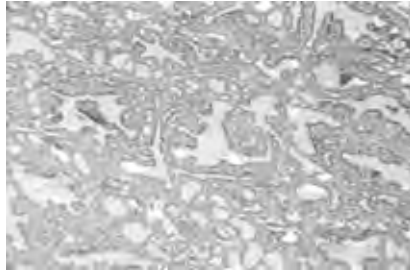


Fig. 5.3. Corte histológico a bajo aumento. Folículos tiroideos de tamaño variable, unos muy pequeños sin coloide; otros grandes, de contorno irregular, revestidos por epitelio cilíndrico, con coloide pálidamente acidófilo (tinción de Van Gieson).

Tratamiento

Existen tres opciones:

1) Los tireostáticos constituyen el método electivo inicial, los más utilizados se recogen en la (Tabla 5.5). Consiste en conseguir un eutiroidismo y mantener este tratamiento, hasta que el proceso autoinmune entre en remisión.

Habitualmente el tratamiento antitiroideo se mantiene 1 ó 2 años hasta que se suprime la función tiroidea y conjuntamente se administra L-tiroxina sustitutiva para evitar hipotiroidismo.

	Dosis supresión	Mantenimiento
Propiltiouracilo	5-15	1/4 dosis
Carbimazol	No comercializado en Europa	
Metimazol	0,5-1,5	1/4 dosis

Tabla 5.5. Tireostáticos más utilizados. Dosis aproximadas de supresión y de mantenimiento en mg/kg/día

Los efectos secundarios incluyen: prurito, fiebre, rash cutáneo, artralgias, hepatitis, ictericia, síndrome Lúpico-like y sobre todo por su gravedad la agranulocitosis, que aparece en el 2/1000 de los pacientes a las 6-8 semanas de iniciado el tratamiento médico, si se presenta debe suspenderse el tratamiento antitiroideo. Inicialmente puede también administrarse Beta-bloqueantes. Este tratamiento se mantiene mientras sean positivas las determinaciones de anticuerpos antireceptor TSH ya que su desaparición indican remisión. Otro problema con los antitiroideos es la recidiva que aparece entre 40-70% de los casos.

2) Tiroidectomía subtotal de elección en recidivas o en toxicidad de los antitiroideos, o falta de tratamiento médico. Posee menor % de recidivas 5-10% y suele dejar secuelas de hipotiroidismo.

3) El Iodo¹³¹ no está indicado en niños. El tratamiento de la crisis tiroidea se basa en la administración precoz de dosis altas de propiltiuracilo a 300-600 mgr/día en 4 dosis, aporte de I oral o en forma de yoduro sódico (1-2 g). Perfusión continua de propranolol a dosis de 0,5-1mgr/minuto. Así como tratamiento sintomático con antipiréticos, rehidratación y vitamina B.

Seguimiento: el primer control al 1,5 mes, posteriormente cada 3 meses.

Hipertiroidismo neonatal

Se atribuye al paso de anticuerpo antirreceptor TSH (TRAB) de la madre al feto a través de la placenta. Incluso madres tireoidectomizadas el nivel de Ac estimulantes del tiroides perduran bastante tiempo tras la intervención y pueden ser causa de hipertiroidismo fetal. Aunque sólo en un 1% de madres con TRAB se observa paso placentario. Otra posibilidad es que la madre este tomando antitiroideos que pasan la placenta ocasionando en el feto hipotiroidismo fetal con bocio por estímulo de la TSH fetal. Tras el parto se produce un efecto rebote, al desaparecer los antitiroideos maternos, la TSH fetal aumentada produce hipertiroidismo en el feto. Las hormonas tiroideas maternas atraviesan muy mal la placenta por lo que no da hipertiroidismo fetal. La enfermedad de Graves neonatal, es una rareza clínica de alta gravedad.

Clínica

La enfermedad es generalmente transitoria con una evolución clínica que dura entre 3 y 12 semanas. Afecta a ambos sexos por igual, se asocia a prematuridad y CIR. Pasadas estas semanas y eliminados los anticuerpos se resuelve la clínica. En formas graves la mortalidad puede llegar al 25%. Las manifestaciones

del cuadro se recogen en la (Tabla 5.6).

Síntomas oculares	Exoftalmos Edemas periorbitarios
Síntomas nerviosos	Nerviosismo, Intranquilidad Hiperreactividad, Temblores
Síntomas cardiovasculares	Aumento F.C. Cardiomegalia Soplos, Hepatomegalia, Disnea, Cianosis
Síntomas digestivos	Hambre voraz, Disminución de peso, No ganar peso, Vómitos, Diarrea
Otros	Sudoración, Hipoglucemia, Fiebre Poliglobulia, Aceleración maduración ósea, Sinostosis cerebral, Trombopenia, Icteria

Tabla 5.6. Síntomas de hipertiroidismo neonatal

Diagnóstico

El diagnóstico comienza con la vigilancia de la frecuencia cardiaca fetal en embarazos de riesgos. En el recién nacido son útiles:

- 1) Historia familiar positiva: todo recién nacido hipertiroides es hijo de madre hipertiroides (activa o no activa, tratada o no).
- 2) Clínica.
- 3) Estudio hormonal: Aumenta T₃, aumenta T₄, disminuye TSH (indetectable)
- 4) Inmunológico: + TRAB en madre e hijo.

Tratamiento

Debe iniciarse en época prenatal administrando a la madre antitiroideos para mantener la FCF < 160 látidos/minutos. (Tabla 5.7).

En el periodo neonatal pueden utilizarse:

- Lugol: Es una solución de Ioduro potásico (126 mgr I/ml). Se comienza con la solución de lugol y un antitiroideo, Si en 24-36 horas no hay respuesta al tratamiento se aumenta la dosis un 50%. Puede ser necesaria la digitalización y el uso de corticoides así como la sedación del niño.

Actualmente se están utilizando el iodato sódico y el ácido iodopanoico que disminuye la conversión periférica de T₄-T₃ y la secreción tiroidea de T₄ y T₃. La dosis del ácido iodopanoico es de 500 mgr/72 horas. No es tóxico, no da hipotiroidismo y disminuye rápidamente los niveles en sangre de hormonas tiroideas.

Solución lugol	Una gota cada 8 horas
Propranolol	2 mgr/kg/día
Propiltiouracilo	5-10 mgr/kg/día cada 8 horas
Carbimazol	2,5 mgr/kg/día cada 8 horas
Digital	Si insuficiencia cardíaca
Corticoides	Formas muy graves
Diacepán o fenobarbital	Si agitación
Mantener una buena hidratación	

Tabla 5.7. Tratamiento del hipertiroidismo neonatal en sus formas graves.

Bocio

Es el aumento de volumen de tiroides. Tenemos distintos grados:

O- Sin bocio

I- Tiroides palpable

IA - No visible con cuello en extensión

IB - Visible con cuello en extensión (incluye módulos)

II- Visible en posición normal

III-Muy grande visible a distancia

Predomina en el sexo femenino, en edad infantil, tiene una incidencia del 6%. Hablamos de bocio endémico, si aparece en más del 10% de la población. Puede ser congénito (fundamentalmente en la dishormonogénesis) y adquirido (déficit de yodo, tiroiditis sobre todo). Aunque con fines prácticos es de interés conocer otras clasificaciones, como la etiológica (Tabla 5.8) o la morfológica (Tabla 5.9). Los pacientes pueden estar asintomáticos, o bien presentar clínica de hipotiroidismo o hipertiroidismo, pudiendo presentar además manifestaciones locales de tipo mecánico (ronquera, disfagia).(Tabla 5.10).

BOCIO IDIOPÁTICO	BOCIO SIMPLE
Autoinmune	Tiroiditis linfocitaria Enfermedades graves
Infecioso	Tiroiditis supurada aguda Tiroiditis subaguda (viral)
Ingreso bociógeno	Alimentos, drogas
Neoplásico	Adenoma, carcinoma, infiltración tumoral (leucemia...)

BOCIO IDIOPÁTICO	BOCIO SIMPLE
Dishormonogénesis	
Resistencia periférica a las hormonas tiroideas	
Carencia de yoduros	
Alteraciones anatómicas	Tiroides ectópico Hemiagenesia del tiroides

Tabla 5.8. Clasificación del bocio según etiología

BOCIO DIFUSO	BOCIO NODULAR
Autoinmune (Enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune)	Tiroiditis autoinmune
Dishormonogénesis familiar	Quistes
Bocio simple	Bocio multinodular
Tiroiditis aguda y subaguda	Tumores (adenomas, carcinomas)
Adenoma secretor de TSH	
Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas	
Ingesta de sustancias bociógenas	

Tabla 5.9. Clasificación del bocio según morfología.

BOCIO Y EUTIROIDISMO	BOCIO E HIPOTIROIDISMO	BOCIO E HIPERTIROIDISMO
- Bocio simple	- Tiroiditis linfocitaria	- Enfermedades graves
- Tiroiditis linfocitaria	- Dishormonosíntesis	- Adenoma nodular tóxico nodular
- Bocio nodular	- Resistencia periférica a hormona tiroideas	- Tiroiditis linfocitaria (fase inicial)
- Cáncer tiroideo	- Carencia exógena de yodo	
- Formas compensadas de: dishormonosíntesis	- Toma antitiroideos	
- Carencia exógena de iodo		

Tabla 5.10. Etiología del bocio según su función tiroidea.

Diagnóstico

Se basará en una buena anamnesis investigando antecedentes familiares, ingesta de sustancias bociógenas.

- Estudio de la función tiroidea
- Ac antitiroideos
- Ecografía tiroidea
- Gamma- grafía tiroidea con Tc⁹⁹
- PAAF
- Biopsia del tejido tiroideo
- Estudios enzimáticos
- Test del perclorato

Tratamiento

- Debe ser siempre etiológico, se debe tratar el hipotiroidismo o hipertiroidismo.

- El tratamiento quirúrgico queda reservado a tumores, bocio multinodular, si fracasa el tratamiento médico o por compresión a nivel local.

- Siempre ante los nódulos tiroideos debe descartarse la presencia de neoplasias por PAAF y biopsia.

Cáncer de tiroides

Excepcionalmente en pediatría, predispone la radioterapia en áreas próximas así como haber padecido la tiroiditis de Hashimoto. El carcinoma medular también puede formar parte de las neoplasias endocrinas múltiples (MEN tipo IIa y IIb).

Clínica

Presencia de nódulos tiroideo en un paciente eutiroideo con buen estado general. El nódulo es duro e indoloro y suele acompañarse de adenopatías locales. La ronquera y la parálisis de la laringe son manifestaciones tardías. Son de crecimiento lento.

Diagnóstico

- Gammagrafía: nódulos frío o hipocaptantes, si el nódulo es caliente excepcional que sea tumoral.

- Si el nódulo es frío: PAAF, biopsia, que permitirá conocer la anatomía

patológica del proceso (Tabla 5.11).

Tumores del epitelio folicular	Bocio simple
- Carcinoma papilar	- Carcinoma medular
- Carcinoma folicular	- Metástasis
- Carcinoma anaplásico	- Teratomas, linfomas

Tabla 5.11. Anatomía patológica del cáncer de tiroides.

Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico si están muy localizados, tiroidectomía subtotal. Posteriormente irradiación y L-tiroxina a dosis de 4 mc/Kg/día. La quimioterapia es exclusiva del carcinoma anaplásico.

Tiroiditis

Es la inflamación de la glándula tiroidea con infiltrados linfoplasmocitarios y ocasionalmente polimorfonucleares.

Etiología

- Es más frecuente la forma autoinmune o de Hashimoto.
- Otras etiologías son:

a) Tiroiditis supurada aguda que suele ir precedida de infecciones respiratorias y cursa con hinchazón, eritema, disfagia e hipersensibilidad local, producida por gérmenes anaerobios y puede abscesificarse.

b) Tiroiditis subaguda no supurada (Enfermedad de Quervain). Forma parte de otros procesos como TBC, sarcoidosis, parotiditis o enfermedad por arañazo de gato.

Tiroiditis de Hashimoto

Es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido y de bocio no endémico en pediatría. Afecta al 1% de los escolares en la adolescencia y sexo femenino se asocia al HLA DR3 y a enfermedades tiroideas (Enfermedad Graves) como a otras enfermedades autoinmunes. También en Síndrome de Down y Síndrome Turner.

Clínica

El tiroides está aumentando de tamaño de forma simétrica y difusa. El corte histológico a bajo aumento de tiroides muestra folículos tiroideos pequeños, con escaso coloide y células epiteliales foliculares de citoplasma rosado, abundante. Infiltración linfocitaria intersticial difusa, con formación de folículos linfoides en los que se reconoce centro germinal (Fig.-5.4). Al inicio del cuadro puede haber hipertiroidismo para posteriormente instaurarse un hipotiroidismo. Aunque lo más habitual es un eutiroidismo compensado. Es frecuente la posibilidad de remisión.



Fig. 5.4. Corte histológico a bajo aumento de tiroides con tiroiditis de Hashimoto, se aprecian folículos tiroideos pequeños, con escaso coloide y células epiteliales foliculares de citoplasma rosado, abundante. Infiltración linfocitaria intersticial difusa, con formación de folículos linfoides en los que se reconoce centro germinal.

Diagnóstico.

Se aprecian la existencia de bocio (80-90%), gammagrafía con patrón tanto de hiper como hipocaptación. Los anticuerpos antitiroideos (antimicrosomiales) son positivos. La prueba del perclorato es positiva. La TSH esta aumentada y existe respuesta aumentada a la TRH.

Tratamiento

Si el pacientes esta eutiroides no requiere tratamiento. Si existe bocio o hipotiroidismo esta indicada la administración de L-tiroxina (3,5-4 mc/Kg/día) unos 6 meses y posteriormente intentar retirarlo.

Quiste del conducto tirogloso

La persistencia del conducto tirogloso no es rara, suele aparecer un quiste o fístula en la línea media anterior del cuello a nivel del hueso hioides fundamen-

talmente (Fig.- 5.5). La edad media del diagnóstico está aproximadamente a los 5 años de vida. Este quiste suele infectarse por *Estafilococo aureus* y *Haemophilus influenzae*. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con la ectopia del tiroides para evitar el hipotiroidismo si se plantea la cirugía. Son más frecuentes las recidivas.

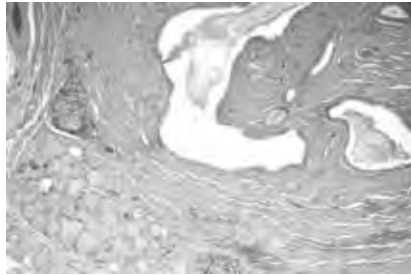


Fig. 5.5. Corte histológico a bajo aumento de un quiste de la línea media del cuello. Se observa tejido conectivo fibroso; en el cuadrante inferior izquierdo, un islote de tejido tiroideo. En la porción central de la mitad superior, una cavidad revestida por epitelio cilíndrico ciliado.

Bibliografía

- Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría . Ediciones Ergon. Madrid. 2001
- Behrman RE, Vaughan VC, Nelson N. En: Nelson. Tratado de Pediatría . 14^a Edición. Interamericana. Mc. Graw- Hill, Madrid, 1992.
- Crespo Hernández M. Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas. Madrid, 1997.
- Casado de Frías E, Nogales Espert A. Pediatría . Madrid, 1991.
- Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A. Autoevaluación en Pediatría y Puericultura. Granada, 1995.
- Fisher D. Management of congenital hypothyroidism. J Clin Metab 1991; 72, 3: 523-529.
- Ruibal JL, Bueno G, Villamor E, Reverte F, Casado de Frías E. Estudio clínico-analítico, crecimiento y maduración ósea en niños hipertiroideos . An Esp Pediatr 1994; 41: 163-170.
- Prieto J. Tiroiditis de Hashimoto. En: Endocrinología Pediátrica y del Adolescente, R Gracia Bouthelier. Tesitex, Salamanca 1994; 481-486.

CAPÍTULO VI

PARATIROIDES Y METABOLISMO DEL CALCIO

J.P. López-Siguero, J.A. Moreno Molina

La importancia del metabolismo fosfo-cálcico radica en que diversos procesos biológicos vitales dependen de su biodisponibilidad y de la existencia de concentraciones adecuadas en los espacios intra y extracelular. Por lo tanto, estas concentraciones son reguladas dentro de unos límites estrechos y estables a través de un complejo sistema hormonal.

Fisiología del calcio

El 99% del calcio corporal total se encuentra en el esqueleto como cristales de hidroxiapatita. El 1% restante comprende la fracción biológicamente activa, es el calcio iónico, que modifica la permeabilidad de las membranas celulares. El calcio corporal total en el recién nacido a término es aproximadamente 30 gramos. El depósito entre la lactancia y la edad de diez años aumenta de 80 a 150 mg/día y es de aproximadamente 520 mg/día durante el brote de crecimiento puberal, alcanzando el adulto medio de 70 Kg de peso un calcio corporal total de 1.200 gramos. En la (Tabla 6.1) se muestran las recomendaciones de aporte diario de calcio.

CALCIO	Lactantes	60 mg/kg
	Niños	800 mg/día
	Adolescentes	1.200 mg/día
FÓSFORO	Lactantes	60 mg/kg
	Niños	800 mg/día
	Adolescentes	1.200 mg/día
VITAMINA D		400 UI/día

Tabla 6.1. Ingesta diaria recomendada de calcio, fósforo y vitamina D.

Absorción intestinal. La principal fuente dietética de calcio es la leche y sus derivados. Se absorbe, fundamentalmente en duodeno y yeyuno proximal, por mecanismos de transporte activo en los que participan proteínas transportadoras de calcio (calbindinas), las fosfatasas alcalinas intestinales y una ATP-asa dependiente de calcio y magnesio. Estos sistemas son regulados a través de la síntesis de calcitriol (1,25(OH)₂D). El 5-10% del calcio se absorbe por difusión pasiva. Otros factores que influyen en su absorción son el contenido en la dieta de calcio (al disminuir el aporte aumenta la fracción absorbida), contenido de lactosa y otros azúcares (incrementan su absorción), el contenido de fibra, fosfato, fitato y oxalato (disminuyen la absorción) y la edad (adulto menos de 50%, niños hasta 75%).

Eliminación urinaria. La calciuria aumenta durante la infancia hasta 80 mg/día al inicio de la pubertad, incrementándose rápidamente durante la misma hasta alcanzar los valores del adulto (160-250 mg/día). La hormona paratiroidea (PTH) incrementa la reabsorción tubular de calcio, hasta el 97% del calcio filtrado. La calciuria se considera patológica, en orina de 24 horas, por encima de 4 mg/Kg/día. En muestra aislada de orina se puede determinar el cociente calcio/creatinina como estudio preliminar o para el seguimiento en diversos trastornos. Sus valores normales se muestran en la (Tabla 6.2).

EDAD	MEDIANA	PERCENTIL 95
< 7 meses	0.29	0.86
7-18 meses	0.21	0.60
19 meses - 3 años	0.12	0.42
Adultos	0.11	0.22

Tabla 6.2. Índice calcio/creatinina urinarios.

El déficit de calcio provoca antes que un hiperparatiroidismo, un aumento en la absorción intestinal de calcio y su liberación desde el tejido óseo a través de un aumento en la síntesis de 1,25(OH)₂D. Cuando a pesar de ésto existe una deprivación severa y prolongada de calcio aparece la hipocalcemia que estimula la producción de PTH y provoca un hiperparatiroidismo secundario que normaliza la calcemia (Fig.-6.1). Si la situación se mantiene surgen alteraciones en la mineralización ósea, agravadas por la fosfaturia y la hipofosforemia inducidos por la PTH.

Fisiología del fósforo

El 85% del fósforo del organismo se encuentra en los cristales de hidroxapatita del esqueleto. Las concentraciones sanguíneas de fósforo varían durante el crecimiento, con diferencias entre cada sexo y según el nivel de actividad física y el aporte nutricional. Se necesita un balance positivo diario de fósforo de 90 a 100 mg para pasar de los 17 gramos en el recién nacido a término a los 700 gramos de fósforo corporal total en el adulto. En la (Tabla 6.1) se muestran las recomendaciones de aporte diario de fósforo.

Absorción intestinal. La principal fuente dietética de fósforo es la leche y sus derivados. Se absorbe un 60-70% del aporte; fundamentalmente en yeyuno, por mecanismos de transporte activo regulados por la vitamina $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ y por difusión pasiva. Disminuye su absorción la presencia de fitatos o la unión con sales minerales o calcio. Al disminuir la fosforemia aumenta su absorción intestinal a través de incrementar la síntesis de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$.

Eliminación urinaria. La reabsorción tubular de fósforo (RTP) es del 80-95% sobre el fósforo filtrado, con una relación directa con la PTH que disminuye la reabsorción aumentando al fosfatúria. La vitamina D también regula parcialmente la fosfatúria, probablemente favoreciendo la reabsorción tubular de fosfato. La carga dietética de fósforo provoca fosfatúria, y la restricción de fósforo induce una rápida reducción de la misma,

El déficit de fósforo provoca una disminución de la fosfatúria y un aumento de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ que incrementa la absorción intestinal y la liberación desde el tejido óseo de calcio y fósforo, lo que provoca un aumento de la calciuria. Cuando la situación se perpetúa la hipofosforemia tiene consecuencias negativas sobre la mineralización ósea.

El TmP/GFR indica la concentración plasmática de fósforo a la que se produce el mayor transporte tubular del mismo en relación a la tasa de filtrado glomerular. Se calcula conociendo la fosforemia y la RTP que son llevados a un normograma. Sus valores normales en niños están entre 4,5 y 7 mg/dl.

Factores reguladores del metabolismo fosfo-cálcico

Vitamina D

Se usa el término de vitamina D o calciferol para un grupo de sustancias liposolubles que tienen la propiedad de prevenir y curar el raquitismo. Existen dos grupos de sustancias, unas de origen animal y otras de origen vegetal que se denominan respectivamente, vitamina D_3 (colecalfiferol) que proviene del

7-dehidrocolesterol, el cual es sintetizado en el intestino a partir del colesterol; y vitamina D₂ (ergocalciferol) que procede del ergosterol de las plantas. Ambas tienen un metabolismo prácticamente idéntico, y sólo se diferencian en la estructura de su cadena lateral.

Fuentes. Se obtiene vitamina D a través de la dieta y de una fuente endógena, mucho más importante, por síntesis cutánea. En la síntesis endógena el 7-dehidrocolesterol se transforma en previtamina D₃ en la epidermis por acción de la radiación ultravioleta, que a temperatura corporal se transforma lentamente en vitamina D₃. En la (Tabla 6.1) se indican los aportes recomendados de vitamina D si la exposición solar es limitada.

Metabolismo. Tanto la vitamina D sintetizada en la epidermis como la ingerida (se absorbe en un 60-90% en intestino delgado) se unen a una proteína específica de transporte, la transcalfiferina. La vitamina D₃ o calciol sufre unas transformaciones bioquímicas hasta alcanzar la actividad biológica. En el hígado sufre una primera hidroxilación para formar 25(OH) D₃ ó 25-hidroxicolecalciferol o calciol, que posteriormente precisa una “-hidroxilación que tiene lugar en las células del túbulo renal proximal originando el metabolito activo o 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂ D₃) o calcitriol. En el riñón se producen además la 24,25(OH)₂ D₃ y la 25,26(OH)₂ D₃, de menor actividad. La disminución de la calcemia aumenta la secreción de PTH y la actividad 1-^α-hidroxilasa renal aumentando la formación de 1,25(OH)₂ D₃, mientras que el aumento de la calcemia disminuye la PTH y la actividad 1-^α-hidroxilasa renal predominando la síntesis de 24,25(OH)₂ D₃. La fosforemia actúa de la misma manera pero de forma directa, sin intervención de la PTH. En la (Tabla 6.3) se muestran los valores normales de vitamina D y sus metabolitos.

Intervalo normal	
Vitamina D	0.3 - 2 ng/ml
25 (OH) D	10 - 38 ng/ml
24,25 (OH) ₂ D	1.5 - 4.5 ng/ml
1,25 (OH) ₂ D	30 - 60 pg/ml

Tabla 6.3 Valores normales de vitamina D y sus metabolitos.

Acciones biológicas. El 1,25(OH)₂ D₃ es considerado actualmente una auténtica hormona, formada en el riñón y que ejerce sus acciones a distancia en los tejidos diana a través de la interacción con un receptor específico. El receptor ha sido cuantificado en polimorfonucleares periféricos y se encuentran

niveles anormalmente bajos en el raquitismo resistente a vitamina D y en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. En el intestino el $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ aumenta la absorción de calcio y fósforo. Ni la PTH ni la calcitonina actúan directamente sobre la absorción intestinal de calcio (Fig.- 6.1). En el hueso promueve la calcificación por un lado y por otro estimula la liberación de calcio y fósforo de la matriz ósea mineralizada para mantener los niveles plasmáticos de calcio y fósforo. Los efectos sobre el riñón no han sido del todo aclarados. El efecto más importante del $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ parece ser la inhibición de su propia síntesis. Parece tener efectos variables sobre la reabsorción tubular de calcio, disminuyendo la calciuria a dosis fisiológicas. También aumenta la reabsorción tubular de fósforo. El $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ actúa sobre las glándulas paratiroides disminuyendo la síntesis y secreción de PTH. El descubrimiento de receptores específicos en diferentes tejidos hace pensar que puede tener un papel en gran variedad de procesos biológicos.

Hormona paratiroidea

Las glándulas paratiroides se sitúan en la cara posterolateral de los lóbulos tiroideos, generalmente dos a cada lado, por encima y por debajo de las arterias tiroideas inferiores. Contienen dos tipos de células secretoras epiteliales, las células principales, el tipo predominante y responsable de la formación de la PTH y una proteína secretora paratiroidea de función desconocida (SP-I); y las células oxifílicas que podrían representar una forma degenerativa de las anteriores.

La PTH esta formada por una cadena polipeptídica simple de 84 aminoácidos, cuyo tercio amino terminal (residuos 1 a 34) es de vital importancia para la unión al receptor específico. El gen que la codifica se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 y sintetiza una molécula precursora de 115 aminoácidos (la pre-pro-PTH) que en el retículo endoplásmico origina la pro-PTH de 90 aminoácidos y sin actividad biológica. A partir de aquí se forma la PTH madura de 84 aminoácidos que se almacena en los gránulos de las células principales y se secreta intacta, fundamentalmente ante el descenso del calcio iónico de una forma muy rápida. El déficit de magnesio disminuye la secreción de PTH, mientras que el $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ inhibe la transcripción del gen de PTH disminuyendo así su secreción. En sangre circulante, además de la PTH intacta, se pueden detectar el fragmento carboxi terminal y el fragmento amino terminal, este último con actividad biológica. Los valores normales de PTH intacta son 15-60 ng/ml.

Acciones biológicas. En el riñón de forma rápida disminuye la reabsorción tubular de fósforo aumentando la fosfaturia y disminuyendo secundariamente la

fosforemia, que es el efecto principal de la PTH sobre el fósforo. Sin embargo tiene a la vez un efecto de aumento de la fosforemia a través del estímulo de la reabsorción ósea, que puede ser el efecto dominante en caso de deterioro de la función renal. Además produce un aumento de la reabsorción de calcio en el túbulo distal que, junto con la movilización del calcio óseo, produce un aumento de la calcemia. De esta forma se entiende que en un primer momento la PTH provoque una disminución de la calciuria, que sin embargo aumenta más tarde debido al aumento del calcio sérico. La PTH estimula la hidroxilación renal del 25(OH) D₃, aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio. El AMPc urinario proviene en un 50% del plasma (no se reabsorbe) y la otra mitad es generado por el riñón (AMPc nefrogénico) básicamente por la acción de la PTH. Sus valores, que conviene expresarlos en función de la creatinina o el filtrado glomerular, están aumentados en el hiperparatiroidismo y disminuidos si la secreción o acción de la PTH está descendida.

En el hueso actúa sobre el sistema de homeostasis mineral, formado por los osteocitos superficiales y de los espacios lacunares como un sistema de acción inmediata para la movilización de calcio y fósforo; y sobre el sistema de remodelado óseo formado por osteoclastos y osteoblastos que reabsorben y reemplazan respectivamente el tejido óseo. La PTH estimula tanto los procesos de formación como de reabsorción ósea.

Existe un péptido relacionado con la PTH (PTHrP) producido normalmente en el organismo (paratiroides, suprarrenal, osteoblastos, mama lactante, gónadas, músculo liso, queratinocitos, placenta y varios tejidos fetales) del que se desconoce su papel fisiológico, pero podría tener una importante función en el metabolismo fosfo-cálcico durante el embarazo y la lactancia. Las acciones biológicas son iguales a las de la PTH, salvo que no estimula la formación ósea. El gen de la PTHrP se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12. Es un polipéptido más largo que la PTH (141 aminoácidos) y en la región amino terminal 8 de los primeros 13 aminoácidos son idénticos en ambas moléculas. Actúan sobre el mismo receptor.

Calcitonina

Es un polipéptido de 32 aminoácidos, con un puente disulfuro, formado en las células C del tiroides. El gen que codifica su síntesis se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11. Es una hormona hipocalcemiante que actúa sobre receptores de membrana ligados al sistema de la adenilciclase presentes en numerosos tejidos, pero fundamentalmente en riñón y hueso. Su secreción se ve estimulada

por el aumento de la calcemia y por diversas hormonas gastrointestinales (gastrina, colecistoquinina, glucagón) en respuesta a una dieta rica en calcio.

Acciones biológicas. El efecto principal se produce en el hueso inhibiendo la actividad reabsortiva inducida por la PTH y el $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, así como la actividad reabsortiva espontánea de los osteoclastos, traduciéndose en un efecto hipocalcemiante e hipofosforemiante. En el intestino se considera una hormona facilitadora de la absorción del calcio dietético. En el riñón aumenta la calciuria y la fosfaturia así como la producción de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$.

Otros factores

Otras hormonas como las tiroideas, esteroides gonadales, glucocorticoides y hormona de crecimiento tienen importantes efectos sobre el crecimiento y mineralización del tejido óseo.

Metodología diagnóstica del metabolismo fosfo-cálcico

Marcadores biológicos del metabolismo óseo

1. Calcemia y calcio iónico.

El calcio en plasma se encuentra en tres formas que mantienen entre sí un equilibrio dinámico (unido a proteínas, libre o ionizado y formando complejos con el citrato y fosfato). La concentración normal de calcio sérico total en niños se encuentra entre 8,8 y 10,2 mg/dl. La cifra de calcemia se ve influida por la hipoproteinemia (disminuye 0,8 mg/dl por cada g/dl que disminuye la albuminemia) y por el pH sanguíneo (disminuyendo con la alcalosis) sin que se vea afectado el calcio iónico, que es la fracción biológicamente activa. El calcio iónico representa el 40-50% de la calcemia total y su valor normal está entre 4,1 y 4,9 mg/dl

2. Fósforo inorgánico.

Disminuye tras la primera semana de vida, para mantenerse a partir de entonces en 3,4 – 6,2 mg/dl. En su mayor parte circula libre en sangre (85%), por lo que su concentración está poco influida por la proteinemia.

3. Fosfatasa alcalina sérica.

Es un buen marcador de formación ósea, en ausencia de otros procesos patológicos ya que existen seis isoenzimas. En condiciones normales las que contribuyen a la actividad total de la fosfatasa alcalina son la ósea, la hepática y, en menor grado, la intestinal. Se pueden determinar las distintas isoenzimas. Los valores disminuyen desde la primera infancia hasta la pubertad, donde aumentan

por el brote de crecimiento puberal y descienden tras la adolescencia. En ausencia de enfermedad hepática su aumento indica incremento en la actividad osteoblástica.

4. Osteocalcina.

Proteína no colágena sintetizada por los osteoblastos, que representa el 10-20% de las proteínas no colágenas del hueso. Una pequeña fracción pasa a sangre donde puede determinarse. Se correlaciona positivamente con la velocidad de crecimiento óseo y aumenta cuando se eleva la actividad de remodelado óseo.

5. Péptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP).

Sintetizado por el osteoblasto se encuentra libre en sangre y se considera un buen índice de formación ósea, incluso en situación de insuficiencia renal crónica ya que es catabolizado por el hígado.

6. Hidroxiprolina y piridinolina urinarias.

La hidroxiprolina es el aminoácido más abundante en el colágeno y, dado que cuando es liberada de la matriz ósea no se reutiliza en la síntesis de colágeno, su eliminación urinaria es un buen índice de reabsorción ósea.

La piridinolina y la lisil-piridinolina confieren estabilidad a la molécula de colágeno y su eliminación urinaria aumenta en estados de reabsorción ósea incrementada.

7. Fosfatasa ácida tartratorresistente sérica (FATR).

La fosfatasa ácida está presente en hueso, próstata, bazo, plaquetas y hematíes. La isoenzima de origen óseo se conoce como FATR por ser resistente a la acción del tartrato. Es un buen marcador de la reabsorción ósea y se correlaciona negativamente con el contenido mineral óseo.

Estudio de la mineralización ósea

1. Radiología convencional.

Es un método subjetivo y poco sensible, ya que es necesaria una pérdida de al menos el 30% de la masa ósea para que sea detectable, pero permite estudiar la naturaleza y extensión de la enfermedad ósea. La radiogrametría consiste en la medida del espesor de la cortical con una lupa graduada. Puede ser útil en estudios longitudinales, aunque es poco reproducible y no valora el hueso trabecular, que es el más afectado en las enfermedades metabólicas óseas.

2. Densitometría ósea.

a) Estudios de densitometría gammagráfica.

Análisis de activación neutrónica.

Aunque es muy preciso no tiene aplicación clínica actual por su elevada dosis de radiación. Permite medir el contenido corporal total de calcio.

Absorciometría fotónica simple.

Es una técnica sencilla, con una alta reproductibilidad, que proporciona una dosis mínima de radiación. El método valora la atenuación que sufre un haz monocromático de fotones colimados al atravesar una estructura ósea. La masa de hueso mineral es directamente proporcional a la cantidad de energía fotónica absorbida. Se correlaciona bien con el contenido mineral total del esqueleto. El inconveniente es que sólo es aplicable en huesos recubiertos por poco tejido blando (epífisis distal del radio), cuya medida se correlaciona escasamente con el contenido mineral óseo del esqueleto axial, de mayor interés clínico.

Absorciometría fotónica dual.

Surge como una modificación de la anterior obviando sus limitaciones y la dosis de radiación es similar. Permite el estudio de las estructuras del esqueleto axial donde predomina el hueso trabecular, que es el que sufre el mayor impacto en la pérdida de masa ósea. Requiere un tiempo de exploración prolongado.

b) Estudios de densitometría radiológica.

Tomografía axial computorizada.

Puede ser un método útil, permitiendo calcular el hueso trabecular en los cuerpos vertebrales de forma aislada. Sus inconvenientes son la gran dosis de radiación que proporciona y que puede cometer un error de hasta el 25% debido a la riqueza en grasa de la médula ósea.

Densitometría radiológica de doble energía (DEXA).

Es una técnica muy precisa con una elevada reproductibilidad. Su principio es similar al de la absorciometría fotónica dual sustituyendo la fuente emisora de radioisótopos por una fuente de rayos X de doble energía. Sus principales ventajas son la mínima dosis de radiación que provoca y la reducción significativa del tiempo necesario para la exploración. Ambos aspectos hacen que sea especialmente útil en la población pediátrica.

3. Métodos ultrasonográficos.

Estima la densidad ósea valorando la atenuación de las señales de ultrasonidos al atravesar el hueso. Permite valorar tanto la densidad como la organización estructural del hueso. Es un método de reciente introducción que actualmente se encuentra en fase de desarrollo y de investigación de su posible aplicabilidad. Varios estudios han mostrado una buena correlación de sus resultados con la densitometría radiológica y gammagráfica.

4. Estudios histológicos.

El análisis de la biopsia ósea casi se limita al estudio de las lesiones localizadas y al terreno de la investigación.

Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo es el resultado de una disminución de la función paratiroidea o de la acción periférica de la misma, teniendo como consecuencia una hipocalcemia y una hiperfosforemia. En la infancia es mucho más frecuente que el hiperparatiroidismo. El HP se puede clasificar de manera sencilla en: deficiente y resistente a la PTH. Para una clasificación más clara ver la (Tabla 6.4).

1) Déficit de síntesis y secreción de PTH.

- a) Hipoparatiroidismo neonatal
 - Transitorio
 - Permanente
 - b) Hipoparatiroidismo familiar
 - Autosómico dominante
 - Autosómico recesivo
 - Ligado a X
 - c) Hipoparatiroidismo autoinmune
 - Aislado
 - Síndrome pluriglandular tipo I
 - d) Hipoparatiroidismo idiopático
 - e) Hipoparatiroidismo secundario
 - Postquirúrgico
 - Postinfiltrativo: hierro, cobre, amiloide, tumores...
 - Secundario a radioterapia
 - Hipomagnesemia
- 2) PTH biológicamente inactiva
 - 3) Resistencia periférica a la PTH:
 - a) Pseudoparatiroidismo tipo 1a.
 - b) Pseudopseudohipoparatiroidismo
 - c) Pseudohiparatiroidismo tipo 1b
 - c) Pseudohiparatiroidismo tipo II
 - e) Pseudohiparatiroidismo con osteitis fibroquística

Tabla 6.4. Causas de hipoparatiroidismo.

Hipoparatiroidismo deficiente

1) Hipoparatiroidismo no familiar:

Hipoparatiroidismo neonatal. Puede ser transitorio (hasta las 8 semanas de vida), generalmente por inmadurez glandular y permanente, como resultado de una defectuosa morfogénesis. El síndrome de DiGeorge pertenece a este último grupo y asocia: aplasia o hipoplasia de timo, defectos cardíacos, HP y fenotipo peculiar (micrognatia, fisura labial y/o palatina, alteraciones de las orejas, hipertelorismo y retraso del crecimiento).

Hipoparatiroidismo post neonatal. Más raro y generalmente autoinmune, idiopático o secundario a otras lesiones (cirugía, radiación, infiltración maligna).

2) Hipoparatiroidismo familiar:

Hipoparatiroidismo familiar aislado. Muy infrecuente. Diversos tipos de herencia.

Hipoparatiroidismo familiar asociado a otras anomalías.

3) Hipoparatiroidismo autoinmune:

Suele heredarse de forma autosómica recesiva. Forma parte de la enfermedad poliendocrina tipo 1, que asocia: alteraciones glandulares (paratiroides, corteza suprarrenal, gónadas, etc), candidiasis mucocutánea crónica y distrofia ectodérmica (esmalte dental, uñas, pelo, piel). Se suele iniciar con la candidiasis seguida por el hipoparatiroidismo.

Hipoparatiroidismo resistente

1) Pseudohipoparatiroidismo

Causado por defectos en los receptores a la PTH, especialmente en el túbulo renal. Se clasifica en:

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1. Defecto de producción de AMPc tras PTH. Estos pacientes se pueden encuadrar en la denominada osteodistrofia de Albright , que incluye: talla baja, facies redondeada con cuello corto, discreta obesidad, calcificaciones subcutáneas, acortamiento de los metacarpianos (especialmente del cuarto), leve retraso mental, calcificación de los ganglios basales y cataratas lenticulares. Estos niños suelen tener hipocalcemia sintomática alrededor de los 8-10 años.

-Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a. Con disminución de la proteína Gs (o Ns). Normalmente presentan fenotipo de *osteodistrofia de Albright* y tienen asociadas otros defectos hormonales (hipotiroidismo, hipogonadismo, resistencia a la ADH,...), ya que el déficit de proteína Gs es generalizado. La herencia es auto-

sómica dominante y constituye el 60% del total e pseudohipoparatiroidismo tipo 1.

- *Pseudohipoparatiroidismo tipo 1b*. Cursa con actividad normal de proteína Gs y la mayor parte de los pacientes con osteodistrofia de Albright no tienen asociados otros defectos hormonales.

- *Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo*. Individuos con aspecto de osteodistrofia de Albright pero sin alteraciones bioquímicas.

Pseudohipoparatiroidismo tipo 2. El defecto está más allá del AMPc, provocando una pérdida de fosfato. No hay signos clínicos de osteodistrofia de Albright. Hay actividad normal de la proteína Gs.

2) Otras causas de hipoparatiroidismo resistente

Como la hipomagnesemia, alteraciones del metabolismo de la vitamina D, osteodistrofia renal.

Manifestaciones clínicas

Alteraciones neuromusculares: tetania (con espasmos carpopedales, laringoespasmo, etc.). Signos de Trousseau (induciendo espasmo carpopedal comprimiendo el brazo) y de Chvostek (al percutir el nervio facial)

Alteraciones cerebrales: irritabilidad, ansiedad, disminución del rendimiento escolar, convulsiones. A veces se observa edema de papila (pseudotumor cerebri).

Alteraciones cardíacas: prolongación del intervalo Q-T.

Manifestaciones oculares: cataratas, queratoconjuntivitis.

Alteraciones ectodérmicas: piel seca y descamada, pelo quebradizo, uñas frágiles, hipoplasia del esmalte.

Diagnóstico

Bioquímica: hipocalcemia (< 7 mg). Hiperfosfatemia (> 7-12 mg%).

Hormonas: PTH baja (hipoparatiroidismo), o normal (pseudohipoparatiroidismo). Administración de PTH exógena (test de Ellsworth-Howard) para observar aumento o no de AMPc.

Radiología: aumento de la densidad en metafisis, calcificaciones intracra-neales.

Electrocardiograma: prolongación del espacio Q-T.

Tratamiento

Agudo: hipocalcemia, gluconato cálcico 10% 9-18 mg/Kg (0,5-1 cc) cada

6 horas. La inyección debe ser lenta, control de frecuencia cardíaca.

Crónico: suplementos de calcio oral (0,5-1 g al día), calcitriol (0,01-0,1 mcg/Kg/día) hasta un máximo de 1-2 mg/día, empezando por 0,25 mg.

Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo se debe a una producción excesiva de PTH, bien con origen primario (hiperplasia o adenoma) o bien secundario a una hipocalcemia. El funcionalismo autónomo de las glándulas paratiroides después de un largo período de hiperparatiroidismo secundario lleva a una situación denominada hiperparatiroidismo terciario. Se puede considerar la siguiente clasificación:

Hiperparatiroidismo primario

Es una situación muy rara en la infancia y se puede clasificar según la edad de comienzo:

1) *Hiperparatiroidismo primario neonatal:*

En general ocasionado por una hiperplasia paratiroidea y puede deberse a dos tipos de causas:

- *Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica familiar o hipercalcemia familiar benigna.* Herencia autosómica dominante. Existe una insensibilidad al calcio, tanto en paratiroides como renal. Generalmente es subclínica y de curso benigno.

- *Otras causas:* hiperplasia paratiroidea congénita autosómica recesiva, hiperparatiroidismo neonatal esporádico, adenoma paratiroideo.

Si la situación produce una sintomatología grave se debe realizar una paratiroidectomía, seguida de autotrasplante parcial de dichas glándulas.

2) *Hiperparatiroidismo primario de la niñez:*

Suelen comenzar a partir de los 10 años y es mas frecuente que el neonatal. Se pueden clasificar en:

- *Hiperparatiroidismo familiar.* Puede deberse a su vez a: neoplasias endocrinas múltiples (NEM): tipo I (páncreas, hipófisis (PRL) y paratiroides), autosómica dominante con gen localizado en el cromosoma 11 (q11.13) y tipo IIa, que asocia un HP a un carcinoma medular de tiroides (100%) y a un feocromocitoma (50%). Herencia autosómica dominante.

- *Hipercalcemia hipocalciúrica familiar:* ya comentada anteriormente. Hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia autosómica dominante: entidad excepcional.

- *Hiperparatiroidismo esporádico*. La causa más frecuente es el adenoma. La producción ectópica de PTH por tumores malignos origina también una hipercalcemia, aunque en la mayoría de los casos, no es PTH sino un péptido afín.

Los síntomas se deben a hipercalcemia crónica: anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal (pancreatitis), estreñimiento, debilidad muscular, polidipsia, poliuria y pérdida de peso. Pueden ocurrir dolores óseos con fracturas y posibilidad de deformidades. Son características la litiasis renal y en ocasiones la insuficiencia renal crónica por nefrocalcinosis. También es posible observar hipertensión arterial y úlcera péptica. Cuando la calcemia es superior a 15 mg% pueden ocurrir situaciones graves como: insuficiencia renal, arritmias y alteraciones neurológicas como disminución del nivel de conciencia y coma.

El diagnóstico se puede realizar mediante pruebas de laboratorio: hipercalcemia (> a 10,8 mg%), hipofosfatemia (< 3 mg%), aumento de AMPc y aminoácidos urinarios. Fosfatasa alcalina elevada. Calciuria variable. PTH elevada en relación con la calcemia y pruebas radiológicas: aumento de la reabsorción subperióstica con posterior pérdida de masa ósea, fracturas patológicas y deformidades.

El tratamiento de la hipercalcemia aguda estará dirigido al control de las arritmias, corrección hidroelectrolítica y administración de fármacos: corticoides, furosemida y mitramicina. El tratamiento del hiperparatiroidismo se resume en la localización del adenoma paratiroideo o de las glándulas en el caso de la hiperplasia, y a continuación resección total o parcial.

Hiperparatiroidismo secundario

Puede existir en los casos de: insuficiencia renal crónica, raquitismo, síndromes de malabsorción, síndrome de Fanconi y acidosis tubular renal.

1) Insuficiencia renal crónica

La hipocalcemia se debe a varias causas, aumento de fosfatos, disminución de la hidroxilación de la 25(OH) D, resistencia esquelética a la PTH, alteraciones nutricionales, etc.

En la insuficiencia renal crónica hay diversas alteraciones esqueléticas (osteodistrofia renal): osteítis fibrosa quística (producida por exceso de PTH), defecto de mineralización ósea (raquitismo u osteomalacia, según la edad) y una enfermedad mixta.

El signo más precoz de estas alteraciones óseas es el hipoprecimiento, acompañado de dolores óseos, deformidades, debilidad muscular, etc.

El tratamiento de la osteodistrofia renal debe ir dirigido al control de: alte-

raciones de la hipocalcemia e hiperfosforemia, hiperparatiroidismo secundario y de la enfermedad ósea.

2) Raquitismo por déficit de vitamina D

Se puede observar en: déficit de aporte de vitamina D, reducción de la formación del 25(OH) D (hepatopatía, terapia crónica con anticonvulsivantes), reducción de la formación de 1,25(OH)₂ D (problemas renales, raquitismo vitamina D dependiente) y resistencia a la 1,25(OH)₂ D (raquitismo vitamina D dependiente tipo II).

3) Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al cromosoma X

Defecto en la reabsorción tubular renal proximal de fosfato. Denominado previamente como raquitismo vitamina D resistente. Se presenta entre el segundo y tercer año de vida, con deformidad en X de las extremidades inferiores. En la bioquímica encontramos: hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina y normocalcemia. Se encuentra siempre una disminución de la reabsorción tubular de fosfatos (por debajo del 70%).

El tratamiento se centra en la administración de fósforo y de 1,25 (OH)₂ D, tratando de evitar las complicaciones del mismo: hipervitaminosis D (hipercalcemia e hipercalciuria), hiperparatiroidismo (determinar PTH rutinariamente) y calcificaciones de tejidos blandos (nefrocalcinosis).

Bibliografía

COMMITTEE ON DIETARY ALLOWANCES, FOOD AND NUTRITION BOARD, NATIONAL RESEARCH COUNCIL. RECOMMENDED DIETARY ALLOWANCES. 9th ed. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1980: 23.

Sargent J, Stukee T, Kresel J et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993; 123: 393-397.

Moya M, Ballester I, Campello MJ et al. Measurement of 1,25 dihydroxyvitamin D receptors (VDR) in term babies cord peripheral mononuclear cells (PMN). *Ped Res* 1994; 30A.

Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocrine Rev* 1992; 13: 719-764.

Yeste D, Carrascosa A, Audi L. Fisiopatología del metabolismo calcio-fósforo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (eds). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: EDIMSA. 1995; 34: 551-566.

Magnusson P, Hager A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforme in healthy children and adolescents. *Ped Res* 1995; 38: 955-961.

Carrascosa A, Yeste D, Gussinyé M. Osteopenia. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (eds). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: EDIMSA. 1995; 36: 577-593.

Gluer C, Steiger P, Selvidge R et al. Comparative assesment of dual photon absorptiometry and dual energy radiography. *Radiology* 1990; 174: 223-228.

Moya M, Juste M, Cortes E. Exploraciones complementarias y funcionales del metabolismo calciofosfórico. En: Pombo M (ed). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Madrid: Díaz de Santos. 1997; 40: 627-634.

Guise TA, Mundy GR. Clinical review 69: evaluation of hypocalcemia in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1473-1478.

Damiani D, Aguiar CH, Bueno VS et al. Primary hyperparathyroidism in children: patient report and review of the literature. *J Ped Endocrinol Metab* 1998; 11: 83-86.

Root AW, Diamomd FB, Mimouni FB. Parathyroid and vitamin D-related disorders in children and adolescents. En: Sperling MA (ed) *Pediatric Endocrinology*. Phyladelphia PA: WB Saunders Company 1996; 477-507.

Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. En: Styne DM . *Pediatric Endocrinology*. *Pediatr Clin N Am*, 1997: 443-466.

CAPÍTULO VII

PATOLOGÍA SUPRARRENAL

C.J. del Valle Núñez, A. L. Gómez Gila

Consideraciones fisiológicas

La glándula suprarrenal consta de dos partes diferenciadas. Una interna, la **médula**, y otra externa, la **corteza**. En la primera se sintetizan adrenalina y nora-drenalina que son almacenadas en forma de gránulos y liberadas por exocitosis al torrente sanguíneo. Las células cromafines que constituyen la médula suprarrenal están bajo control neural, estableciendo sinapsis con las fibras nerviosas, por lo que pueden ser consideradas neuronas postganglionares sin axones. Ambas hormonas son vasoactivas e intervienen en la homeostasis de la glucosa a través de la glucogenolisis y neoglucogénesis.

La corteza está compuesta de tres tipos de células claramente diferenciadas y cada una tiene una función distinta. La capa más externa o *zona glomerular*, sintetiza aldosterona y su función está regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina, además de por los niveles plasmáticos de K⁺. La aldosterona, el más potente mineralocorticoide producido por la suprarrenal, está implicada, junto con otras hormonas y el sistema neural, en la regulación del balance de sodio y de la presión sanguínea. Los otros dos tipos de células constituyen las *zonas fascicular y reticular* que producen cortisol y andrógenos respectivamente.

La hipófisis, a través de la secreción de ACTH, controla la actividad de ambas zonas. Aquella interactúa con la proteína G ligada a los receptores de superficie de la célula y estimula la producción de cortisol incrementando la escisión de la cadena lateral del colesterol para sintetizar pregnenolona, primer eslabón en la síntesis del cortisol. Éste es el producto final de la acción de la ACTH y ejerce una acción inhibitoria directa a nivel hipotálamo-hipofisario para supri-

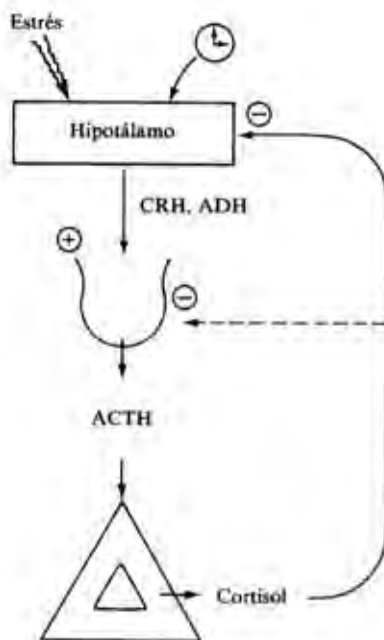


Fig. 7.1. Regulación de la función de la corteza suprarrenal.

mir la secreción de la hormona estimulante de la ACTH (CRH) y de la ACTH (feed-back negativo) (Fig.- 7.1). La secreción de CRH también es estimulada en situaciones de estrés. Existe un ritmo circadiano de la actividad hipotálamo-hipofisaria operativo durante el ciclo sueño/vigilia y, como consecuencia de ello, la concentración de cortisol en plasma en humanos es mínima alrededor de la medianoche y aumenta al máximo entre las 6 y las 8 de la mañana.

Los andrógenos se sintetizan fundamentalmente en la zona reticular, siendo la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) uno de los principales andrógenos suprarrenales. Se ha sugerido la existencia de una hormona hipofisaria (AASH) bajo cuyo control estaría la síntesis de los andrógenos suprarrenales, sin embargo, aún no ha sido identificada.

Antes del inicio puberal la secreción de DHEA-S aumenta bruscamente, coincidiendo con la maduración de la zona reticular, conociéndose este hecho con el nombre de adrenarquia. Es responsable de la moderada aceleración del crecimiento que tiene lugar hacia la mediación de la infancia. A veces conlleva el

desarrollo del vello púbico y axilar y la aparición de una perspiración de tipo adulto.

Patología de la corteza suprarrenal

Los trastornos clínicos ocasionados por patología de la corteza suprarrenal pueden ser consecuencia de una hiperproducción de esteroides suprarrenales, de una producción insuficiente de los mismos o de la resistencia de los órganos diana a la acción hormonal.

1) Hiperadrenocorticismo

Los cuadros clínicos originados por una hiperproducción de esteroides suprarrenales son de cuatro tipos dependiendo del esteroide que, predominantemente, es producido en exceso: hipercortisolismo, síndrome adrenogenital secundario a la hiperproducción de andrógenos, síndrome feminizante por hiperproducción de estrógenos e hiperaldosteronismo.

a) Hipercortisolismo. Este es un trastorno raro durante la infancia, excepción hecha del originado por la administración exógena de glucocorticoides, a dosis suprafisiológica y prolongada.

El término de *enfermedad de Cushing* se reserva para designar el hipercortisolismo de origen hipofisario por hiperproducción de ACTH, que fue el primer cuadro descrito por Harvey Cushing, secundario a un adenoma basófilo de la hipófisis. Por el contrario, el término de *síndrome de Cushing* es aplicado, de una manera más amplia, a todo cuadro clínico característico causado por una exposición excesiva a glucocorticoides, bien de origen endógeno o exógeno. El exceso de secreción endógena de cortisol puede ser debido a una producción ectópica de ACTH, a una hiperplasia adrenal bilateral nodular o a un tumor adrenal funcional. También se han descrito tumores productores de CRH que, a través de una aumentada secreción de ACTH, originarían hipercortisolismo.

Los efectos del exceso de cortisol están resumidos en la (Tabla 7.1). La obesidad central, la piel fina y frágil con estrías y aparición de equimosis y hematomas ante mínimos traumatismos por fragilidad capilar, son consecuencia directa de la hiperproducción de cortisol. En la infancia, el retraso del crecimiento es un hallazgo característico siendo, junto con la ganancia de peso, el síntoma más frecuente y precede con bastante antelación a la obesidad.

Cuando el hipercortisolismo es causado por una elevada secreción de ACTH se produce, simultáneamente, un incremento en la producción de andrógenos y, en este caso, el paciente presenta signos de hiperandrogenismo. También es

Acción básica	Efecto del exceso
Incremento de la neuglocogénesis y del catabolismo proteico.	Diabetes mellitus; debilidad muscular; piel fina y frágil; osteoporosis.
Incremento y redistribución de la grasa corporal.	Obesidad central; “cara de luna llena”; miembros delgados.
Evolución del tejido linfático y del timo y reducida respuesta inflamatoria.	Susceptibilidad a la infección.
Secreción aumentada de ác. gástricos.	Predisposición a úlceras gástricas (más frecuente en adultos).
Supresión de la liberación de ACTH (Excepto en ACTH ectópica)	ACTH suprimida persistentemente (excepto en ACTH ectópica).
Retención de Na ⁺ ; redistribución de los líquidos corporales	Hipertensión.

Tabla 7.1. Efectos de la incrementada actividad de los glucocorticoides.

característico del hipercortisolismo la inestabilidad emocional que alterna entre la depresión y la euforia.

Ante un cuadro clínico sugestivo de hipercortisolismo, se debe proceder a la demostración de la presencia del mismo. Para ello, lo más seguro es la recogida de orina de 24 horas para cuantificar el *cortisol libre urinario*. Un valor por debajo de 75 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ h. descarta el hipercortisolismo. Por lo que respecta al *cortisol plasmático*, lo más característico es la pérdida del ritmo circadiano.

Una vez confirmado el hipercortisolismo se debe proceder a la identificación de la etiología del trastorno. *Niveles basales de ACTH plasmático* elevados o en un rango normal-alto orientan el cuadro a un trastorno hipofisario. Por el contrario, si el origen primario del cuadro es suprarrenal, la secreción hipofisaria de ACTH estará suprimida y los niveles de la misma estarán constantemente bajos. Los tumores productores de ACTH ectópica, habitualmente, se acompañan de niveles muy elevados de ACTH (> 200 pg/ml).

El *test de desmopresina o de CRH*, si se dispone de ella, junto a un *test largo de supresión con dexametasona* (3.75 $\text{mg}/\text{m}^2/24$ h; durante 2 días) pueden ser útiles para delimitar el origen del hipercortisolismo. Así, una evidente res-

puesta de ACTH a la desmopresina o a la CRH y la supresión con dexametasona sugieren un origen hipofisario, mientras que la falta de respuesta orienta poderosamente la etiología hacia un tumor suprarrenal o a un tumor productor de ACTH ectópica.

Las *imágenes de resonancia magnética* (RMN) pueden demostrar la presencia de un adenoma hipofisario, aunque éste puede ser de muy reducido tamaño y no ser visualizado. Así mismo, los tumores suprarrenales, de un centímetro de diámetro o la hiperplasia suprarrenal bilateral por hipersecreción de ACTH, pueden ser observados con esta técnica o mediante tomografía axial computerizada (TC).

El cateterismo de los senos petrosos es una exploración que se utiliza para localizar los microadenomas hipofisarios no identificados con la RMN. La toma de muestras venosas simultáneas desde el seno petroso inferior derecho e izquierdo, antes y después de la estimulación con desmopresina o con CRH, permitirá encontrar un gradiente de secreción de ACTH entre ambos senos lo que ayudará a localizar el tumor en uno u otro lado de la hipófisis.

El tratamiento del hipercortisolismo viene impuesto por la etiología del mismo. En la enfermedad de Cushing la *microcirugía transesfenoidal* es la técnica neuroquirúrgica de elección, conllevando una remisión en el 85%-95% de los casos, tanto en adultos como en niños. La *irradiación de la silla turca* también ha sido utilizada con un elevado porcentaje de éxito, pero tiene el riesgo de causar hipopituitarismo y, consiguientemente, fallo del crecimiento durante la infancia.

En el síndrome de Cushing el tratamiento irá dirigido a la extirpación del tumor causante del cuadro o a la retirada de la dosis suprafisiológica de glucocorticoides cuando el síndrome sea de origen iatrogénico.

Se dispone de algunos *agentes farmacológicos* que pueden ser administrados en situaciones en que no es posible resolver el hipercortisolismo por vía quirúrgica. Así, se utilizan fármacos que interfieren con los neurotransmisores que regulan la secreción de ACTH (ciproheptadina, bromocriptina), si bien con resultados poco alentadores. Otras veces, ante tumores malignos inextirpables o con metástasis, se puede recurrir a un agente adrenolítico como el mitotane (o,p'-DDD). Para el control de los síntomas clínicos secundarios al hipercortisolismo, previo al tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Cushing o del síndrome de Cushing dependiente de ACTH, se recomienda el uso de drogas que inhiben la biosíntesis de cortisol. Para ello se han usado metopirona, aminoglutetimida y, sobre todo, ketoconazol, si bien deben ser usados con precaución por los efectos secundarios que pueden conllevar.

b) Síndrome adrenogenital. Se caracteriza por una secreción anormalmente elevada de andrógenos de origen suprarrenal.

La hiperproducción de andrógenos suprarrenales puede ser debida a una *hiperplasia suprarrenal congénita*, fundamentalmente, por déficit de 21-hidroxilasa y 11 β -hidroxilasa en la forma virilizante, que será tratada en otro apartado; o a tumores suprarrenales virilizantes que son raros durante la infancia. La mayoría de las veces son carcinomas cuyo grado de malignidad no suele ser alto, aunque en ocasiones son adenomas. No obstante, es difícil establecer el pronóstico. Así, en tumores bien encapsulados suele ser bueno, si bien, la excesiva secreción concomitante de cortisol por parte del tumor suele ensombrecerlo.

Originan un cuadro de hiperandrogenismo prepuberal. En los niños se presenta bajo la forma de una pseudopubertad precoz en la que los testes permanecen con un volumen prepuberal, y en las niñas con la aparición de vello púbico y axilar y clitorimegalia. Simultáneamente, en ambos sexos, se produce una aceleración del crecimiento y de la edad ósea.

Los elevados niveles de andrógenos suprarrenales, entre los que la DHEA y DHEA-S son los típicos marcadores del tumor virilizante suprarrenal, pueden ser demostrados tanto en orina como en plasma. También se produce un incremento en la secreción de androstendiona. El test de supresión con dexametasona, al contrario que en la HSC, no consigue reducir la hipersecreción de andrógenos. La exploración radiológica (TC, RMN) es esencial para localizar el tumor.

Se procederá a la extirpación del tumor en bloque evitando dañar la cápsula. En caso de metástasis se puede hacer uso de la radioterapia o quimioterapia (o,p'-DDD). Ante la posibilidad de que el tumor también segregue cortisol y, como consecuencia de ello, la glándula contralateral esté suprimida, se instaurará tratamiento sustitutivo con glucocorticoides durante la intervención y después de la misma.

c) Síndrome feminizante. Es el resultado de la hiperproducción de estrógenos por tumores suprarrenales. Estos son extremadamente raros durante la infancia y, en muchas ocasiones, suelen producir andrógenos y estrógenos simultáneamente.

En los niños el motivo de consulta es la aparición de ginecomastia. Los genitales externos son normales pero, en relación con la concomitante secreción de andrógenos, pueden estar aumentados de tamaño y ser evidente el vello púbico. En las niñas se manifiesta con un cuadro de pseudopubertad precoz en el que el desarrollo mamario es el principal signo orientador. La aparición de vello púbico y de sangrado vaginal también pueden acompañar al cuadro. En ambos

sexos se produce una rápida aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea.

Los elevados niveles de estrógenos, tanto en orina como en plasma, respaldarán el diagnóstico. En numerosas ocasiones, la excesiva producción de andrógenos por el tumor origina un aumento de los mismos en orina (17-cetosteroides) y en plasma (DHEA, DHEA-S, androstendiona). Los elevados niveles de esteroides suprarrenales no son suprimibles con dexametasona. Las imágenes obtenidas con TAC y/o IRM establecen el diagnóstico definitivo.

La extirpación del tumor debe realizarse inmediatamente después de establecido el diagnóstico.

d) Hiperaldosteronismo. Los síndromes de exceso de mineralocorticoide, listados en la (Tabla 7.2), son raros durante la infancia. Se pueden dividir en dos grupos: los originados por niveles elevados de aldosterona y los que muestran hallazgos clínicos de hiperaldosteronismo sin aumento de aldosterona.

Hiperaldosteronismo verdadero

1. Hiperaldosteronismo primario:
 - Tumor suprarrenal
 - Hiperplasia nodular bilateral
2. Hiperaldosteronismo secundario:
 - Respuesta fisiológica ante distintas situaciones patológicas
3. Hiperaldosteronismo hiperreninémico:
 - Isquemia renal
 - Tumor del aparato yuxtaglomerular
4. Síndrome de Bartter
5. Hiperaldosteronismo suprimible con dexametasona

Hiperaldosteronismo aparente

1. Déficit de 11-β-dehidrogenasa
 2. Inhibición de la actividad de la 11-β-dehidrogenasa
-

Tabla 7.2. Síndromes de exceso de mineralocorticoide.

Hiperaldosteronismo primario. Es el resultado de una hipersecreción adrenocortical autónoma de aldosterona. El origen de la misma puede ser un tumor (adenoma o carcinoma), o la existencia de una hiperplasia suprarrenal nodular bilateral (hiperaldoesteronismo idiopático), en la que la glándula muestra una hiperplasia focal de la zona glomerular.

La clínica está directamente relacionada con el hiperaldosteronismo. La incrementada pérdida de potasio se traduce en hipokaliemia y, como consecuencia de ello, el paciente presenta debilidad muscular con parestesias y parálisis periódica, así como poliuria que deriva en polidipsia. Simultáneamente se produce una retención de sodio que conlleva retención de agua e hipertensión.

Los altos niveles de aldosterona y bajos de actividad de renina plasmática (ARP) son típicos del hiperaldosteronismo. La TC o la RMN pueden poner de manifiesto la masa tumoral. Cuando ésta es de tan reducido tamaño, que no permite ser visualizada con técnicas de imagen, la cateterización selectiva de las venas renales para medir los niveles de aldosterona, puede poner de manifiesto la hipersecreción en uno de los lados.

Si la causa es un tumor se procederá a su extirpación. En la hiperplasia nodular bilateral la administración de un inhibidor de la síntesis de aldosterona (espironolactona) es el tratamiento de elección para controlar la hipersecreción de la misma.

Hiperaldosteronismo secundario. Ante distintas situaciones patológicas (diarrea o sudoración excesiva, edemas por síndrome nefrótico, ascitis por cirrosis, nefritis con pérdida salina, etc.) se produce un incremento de la ARP con aumento de aldosterona, mecanismo fisiológico del organismo para intentar mantener las concentraciones electrolíticas y el volumen de fluidos. Esta situación se conoce con el nombre de hiperaldosteronismo secundario.

Hiperreninemia primaria. El hiperaldosteronismo, en este caso, es secundario a una excesiva producción de renina, siendo la causa más frecuente la isquemia renal, bien unilateral o bilateral. Excepcionalmente se han descrito tumores benignos del aparato yuxtaglomerular como causa del exceso de renina.

Síndrome de Bartter. Es un trastorno relacionado con una defectuosa reabsorción tubular de cloruro que origina una pérdida pasiva de sodio, lo que a su vez activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El resultado es una alcalosis metabólica hipoclorémica con hipokaliemia y, habitualmente, un sodio plasmático normal.

No tiene tratamiento específico, salvo corregir los desequilibrios electrolíticos. Algunos pacientes se benefician del tratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina, salicilatos).

Hiperaldosteronismo suprimible con dexametasona. Es una forma familiar que se hereda con carácter autosómico dominante. La clínica es similar a la descrita en el hiperaldosteronismo primario pero con la particularidad de que el cuadro se normaliza tras la administración de dexametasona.

El fundamento patogénico de este proceso es la presencia en estos pacientes de un gen híbrido entre el CYP11B2 y el CYP11B1 que se expresa en las tres zonas de la corteza suprarrenal. Es estimulado por la ACTH y tiene la capacidad de codificar una proteína con actividad 18-hidroxilasa y 18-oxidasa, dando lugar a una producción ectópica de aldosterona bajo control de la ACTH.

El tratamiento de elección consiste en administrar dexametasona u otro glucocorticoide para frenar la ACTH.

Déficit de 11 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa (11 β -HSD). Es un trastorno congénito y familiar que se caracteriza por un cuadro de aparente exceso de mineralocorticoide, es decir, clínica de hiperaldosteronismo con niveles plasmáticos de aldosterona y ARP bajos.

Se han descrito dos isoenzimas de la 11 β -HSD. La tipo I cataliza la conversión del cortisol en su metabolito inactivo, cortisona, y la reacción inversa; la tipo II, presente principalmente en el riñón, interviene exclusivamente en la conversión del cortisol en cortisona. El déficit del isoenzima tipo II conlleva un aumento de cortisol y éste, al tener igual afinidad que la aldosterona por los receptores de los mineralocorticoides, se une a ellos y desencadena el cuadro clínico de exceso de mineralocorticoide. La hipertensión de este proceso suele ser resistente a cualquier tratamiento.

La ingestión prolongada de regaliz puede ocasionar un cuadro similar como consecuencia de la inhibición de la enzima 11 β -HSD a través del metabolito, ácido glicirritínico, de su componente activo, el ácido glicirrónico.

2) Hipoadrenocorticismo.

La insuficiencia suprarrenal puede ser consecuencia de una anomalía de las glándulas suprarrenales (insuficiencia suprarrenal primaria) o de una deficiente secreción de ACTH o CRH (insuficiencia suprarrenal central o secundaria). Ambas formas pueden ser debidas a causas congénitas o adquiridas. La incapacidad de los órganos diana para responder a los esteroides suprarrenales puede, en raras ocasiones, ser también causa de insuficiencia suprarrenal.

a) Insuficiencia suprarrenal primaria (ISP). Son muchas las causas que pueden dar lugar a un fallo en el funcionamiento de la corteza suprarrenal (Tabla 7.3).

Formas congénitas. Entre ellas cabe citar en primer lugar las relacionadas con un fallo en la diferenciación de la glándula que da lugar a una aplasia o hipoplasia suprarrenal congénita (HipoSC) de la que se han descrito dos formas: la hipoplasia de tipo miniatura, con herencia autosómica recesiva, en la que las glándulas conservan su estructura normal pero son de tamaño muy reducido, y la

hipoplasia citomegálica, ligada al cromosoma X y que, habitualmente, se asocia a otras enfermedades dada la contigüidad de los genes implicados en cada una de ellas. El gen de la HipoSC se ha localizado en el cromosoma Xp21, habiéndose identificado con el gen DAX-1.

A) Insuficiencia suprarrenal primaria.

1. Formas congénitas:

- Hipoplasia suprarrenal ligada al cromosoma X
- Insensibilidad suprarrenal a la ACTH
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía
- Enfermedad de Wolman
- Déficit aislado de mineralcorticoides (CMO I o II)
- Déficit aislado de andrógenos (17-20 hidroxilasa)

2. Formas adquiridas:

- Insuficiencia suprarrenal crónica (autoinmune, enfermedades infecciosas invasivas)
- Traumatismos
- Enfermedades hemorrágicas

B) Insuficiencia suprarrenal secundaria

- Aplasia
- Tumores
- Traumatismos
- Hipofisitis autoinmune
- Cese de glucocorticoterapia

C) Insensibilidad periférica

- Resistencia al cortisol
- Resistencia a la aldosterona

Tabla 7.3. Clasificación de los síndromes de hipoadrenocorticismos.

Otra forma congénita es la originada por la insensibilidad de la glándula suprarrenal a la ACTH como consecuencia de una anomalía genética en el receptor de la misma; es un trastorno hereditario de transmisión recesiva autosómica. Estos pacientes suelen presentar precozmente síntomas clásicos de insuficiencia suprarrenal pero sin sintomatología de déficit de mineralocorticoides. En ocasiones se asocia con achalasia, alacrimia y neuropatía autonómica motora (autonomic motor neuropathy) por lo que se le conoce con el nombre de síndrome de triple A o de Allgrove, por ser este autor el primero que la describió. Curiosamente, en esta forma sindrómica no se ha encontrado anomalía alguna en el receptor por lo que la etiología todavía no se conoce.

Otras causas de ISP son las ocasionadas por anomalías en la biosíntesis del cortisol o HSC que serán tratadas aparte, o por anomalías en la disponibilidad de colesterol, del que derivan todos los esteroides suprarrenales. Dentro de estas anomalías existe un trastorno familiar, también ligado al cromosoma X, conocido como adrenoleucodistrofia (ALD). Es una enfermedad progresiva que se manifiesta, habitualmente, al final de la primera década de la vida con desmielinización de la sustancia blanca, ceguera, sordera, demencia, tetraparesia y finalmente la muerte. Es el tipo más frecuente de las enfermedades peroxisomales. En ocasiones la insuficiencia suprarrenal puede ser la única manifestación de la enfermedad. El trastorno bioquímico básico consiste en un incremento, en plasma y algunos tejidos, de ácidos grasos de cadena muy larga (C24, C25 y C26) causado por un defecto en la β -oxidación de estos lípidos a nivel peroxisomal.

Se han descrito otras dos formas clínicas de ALD. Bajo el término de *adrenomieloneuropatía* se distingue una forma menos grave con afectación nerviosa periférica de tipo polineurítico que debuta en la adolescencia o en el adulto joven, mientras que la forma de *ALD neonatal* es una entidad distinta que se hereda con carácter recesivo autosómico y que se presenta durante el primer año de la vida con hipotonía, importante retraso en el desarrollo psicomotor y convulsiones. Las tres formas descritas pueden observarse en el seno de una misma familia.

Otra anomalía que limita la disponibilidad de colesterol es la enfermedad de Wolman. Es una enfermedad muy rara, de las primeras semanas de la vida, que se transmite con carácter recesivo autosómico. En ella se produce un acúmulo lisosomal de lípidos esterificados como consecuencia de un déficit de lipasa ácida, una estearasa que hidroliza los ésteres del colesterol y los triglicéridos. Se manifiesta como una insuficiencia suprarrenal grave con xantomatosis cutánea y calcificaciones suprarrenales.

Por último, entre las formas congénitas, hay que citar los trastornos originados por un déficit aislado de mineralocorticoides o de esteroides sexuales.

El primero es causado por un *déficit de la enzima aldosintetasa* como consecuencia de una mutación del gen CYP11B2 que la codifica. Aquella lleva a cabo la conversión de la deoxicorticosterona (DOC) en aldosterona en tres etapas enzimáticas: la 11β -hidroxilación de la DOC para sintetizar corticosterona, una 18 -hidroxilación (actividad enzimática también denominada corticosterona metiloxidasa tipo I) y, por último, una 18 -dehidrogenación (actividad enzimática también denominada corticosterona metiloxidasa tipo II) para formar aldosterona. El debut de la enfermedad puede ser precoz en un lactante que presenta un cuadro de insuficiencia aislada de mineralocorticoide, siendo los niveles plasmáticos de

aldosterona bajos y, concomitantemente, resultan elevados los de ARP y del esteroide y sus metabolitos, previos al bloqueo enzimático.

El déficit aislado de esteroides sexuales, en realidad un trastorno muy raro, es originado por un *déficit de la enzima 17-hidroxilasa* en su actividad 17-20 desmolasa. Este déficit afecta por igual a las suprarrenales y gonadas. En el niño el déficit da lugar a ambigüedad sexual, mientras que en la niña se manifiesta por un retraso en el desarrollo puberal.

Formas adquiridas. En la vida postnatal las suprarrenales pueden ser destruidas por factores extrínsecos que no tienen porqué limitarse a la corteza sino que, a menudo, dan lugar a un déficit grave de las funciones de la médula.

El prototipo de ISP adquirida es la *enfermedad de Addison*. Muchos de los casos son el resultado de la evolución de un proceso autoinmune (adrenalitis autoinmune) o son idiopáticos; con frecuencia aparece asociada con enfermedades autoinmunes de otras glándulas dando lugar a síndromes pluriglandulares. En otras ocasiones son enfermedades invasivas, como la tuberculosis o las micosis, hoy día excepcionales, o las causadas por enfermedades víricas como la del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, las que pueden conducir a una insuficiencia suprarrenal. También las hemorragias suprarrenales, de tipo traumático o por enfermedad hemorrágica (enfermedad hemorrágica del recién nacido, púrpura fulminante) pueden ocasionar el cuadro.

b) Insuficiencia suprarrenal central o secundaria (ISS). Los defectos congénitos de la hipófisis y/o del hipotálamo, pueden dar lugar a la ISS. Estos pueden asociarse con anomalías del cráneo y del cerebro y es frecuente que existan otros déficit hormonales del hipotálamo o de la hipófisis. En otras ocasiones son formas adquiridas como consecuencia de un proceso autoinmune (hipofisitis), tumores o traumatismos. La causa más frecuente de ISS es la administración de dosis suprafisiológica de glucocorticoides. Todo niño expuesto durante más de 7-10 días a dosis suprafisiológica de glucocorticoides tiene riesgo de desarrollar ISS.

Clínica de la insuficiencia suprarrenal. Las manifestaciones clínicas (Tabla 7.4) pueden tener un inicio súbito o gradual. La crisis suprarrenal puede ser la presentación inicial en un niño con una hipoplasia o HSC o en un recién nacido con hemorragia suprarrenal; asimismo, puede presentarse en un niño con insuficiencia suprarrenal conocida que sufre una enfermedad intercurrente o que hace un tratamiento sustitutivo insuficiente. La presentación tardía puede ser consecuencia de un deterioro gradual de la función adrenocortical en pacientes con signos larvados precoces que han pasado desapercibidos.

Deficiencia de glucocorticoides.

- Hipoglucemia de ayuno
- Sensibilidad aumentada a la insulina
- Disminución de la acidez gástrica
- Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos)
- Cansancio

Deficiencia de mineralcorticoides.

- Debilidad muscular
- Pérdida de peso
- Astenia
- Anorexia, náuseas y vómitos
- Ansia de sal
- Hipotensión
- Hiperkaliemia, hiponatremia, acidosis

Deficiencia de andrógenos.

- Disminución del vello púbico y axilar
- Disminución de la libido

Incremento de MSH

- Hiperpigmentación
-

Tabla 7.4. Signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal

En el examen físico, el hallazgo más llamativo puede ser la anormal hiperpigmentación de la piel y mucosas, ausente en la ISS. La presión sanguínea puede estar por debajo de lo normal dependiendo del estadio de la deficiencia y, así mismo, la talla también puede estar por debajo del promedio en el momento del diagnóstico, pero el crecimiento y el desarrollo puberal son habitualmente normales en niños con enfermedad de Addison bien tratados. Deben ser investigados otros signos y síntomas de posibles anomalías endocrinas asociadas, como ocurre en los síndromes pluriglandulares de origen autoinmune.

Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal. Los exámenes complementarios pueden poner de manifiesto hiperpotasemia, hiponatremia e hipoglucemia, así como neutropenia con linfocitosis y eosinofilia; si bien este cortejo biológico no posee en sí mismo valor diagnóstico, sí puede hacer sospechar la insuficiencia suprarrenal.

La medida de los *niveles plasmáticos basales de ACTH* permitirá orientar el diagnóstico hacia una ISP o ISS. En la primera los niveles de ACTH estarán elevados, habitualmente >200 pg/ml, mientras que en la segunda los niveles estarán bajos, a pesar de que los valores de cortisol también estarán descendidos. Un test corto de ACTH (0.250 mg de Synacthen IV) es muy sensible para valorar la

reserva suprarrenal y sirve para asegurar el diagnóstico. La respuesta dependerá del grado de destrucción de las suprarrenales, pero una respuesta de cortisol $<18 \mu\text{g/dl}$ a los 60' confirma la insuficiencia. En ocasiones, la respuesta puede ser baja como consecuencia de una ISS prolongada por lo que se precisará un test largo de ACTH (1 mg/m² de ACTH retard IM cada 12 horas durante 3 días) para obtener una suficiente elevación del cortisol plasmático.

El *test de desmopresina o de CRH* se han usado para el diagnóstico y localización del déficit causante de la insuficiencia suprarrenal. En la ISP los niveles de cortisol suelen estar bajos y los de ACTH elevados y éstos aumentan tras desmopresina o CRH. En la ISS el nivel basal de ACTH podría estar bajo y no aumentar tras el estímulo. Si el déficit fuera primariamente de CRH, los bajos niveles de ACTH pueden experimentar una respuesta exagerada tanto en intensidad como en la duración de la misma.

La determinación de la *ARP* permite evaluar la amplitud de la depleción sódica no evidenciable por el ionograma. Tasas elevadas orientan el diagnóstico hacia una forma completa de ISP.

Las imágenes obtenidas con TC o RMN pueden demostrar unas glándulas suprarrenales agrandadas o con calcificaciones. En la forma autoinmune habitualmente no son visibles.

Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal. Consiste en la administración de las hormonas de la corteza que han dejado de sintetizarse a la dosis más fisiológica posible. La sustitución de los glucocorticoides se hace con *hidrocortisona* oral a la dosis de 15-20 mg/m²/día, dividida en tres tomas y evitando que una dosis excesiva interfiera con el crecimiento normal.

El tratamiento con mineralocorticoides se recomienda en todas las formas de ISP para compensar el déficit de mineralocorticoides. Se usa 9-fluorhidrocortisona a dosis de 0.05-0.1 mg/día por boca.

Ante situaciones de estrés se debe reajustar la dosis de glucocorticoides duplicando o triplicando la misma. La dosis del mineralocorticoide no precisa ser aumentada. Si el paciente vomita y no tolera la ingesta de líquidos debe ser hospitalizado para instaurar tratamiento por vía endovenosa.

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda no admite demora y consiste en la administración de fluidos (solución salina fisiológica con dextrosa al 5%) y glucocorticoides. El volumen de líquidos requeridos es de unos 3000 ml/m²/día. Si el paciente está en shock se debe comenzar con expansores del plasma durante la primera hora. El glucocorticoide a usar es un éster del cortisol (hemisuccinato o fosfato) en forma de un bolo inicial (50-100 mg) y seguir con

100 mg/m²/día. Una vez que mejore la situación clínica del paciente, la dosis se reducirá gradualmente hasta alcanzar la de mantenimiento en pocos días. Cuando la dosis diaria de glucocorticoides sea <100 mg se deberá añadir mineralocorticoide al tratamiento.

3) Insensibilidad de los órganos diana. Las anomalías a nivel del receptor pueden causar resistencia a los esteroides suprarrenales.

a) Resistencia al cortisol. Se caracteriza por una marcada elevación de los niveles plasmáticos de cortisol con ausencia de signos cushingoides. Como consecuencia de la resistencia de los órganos diana, el cortisol no ejerce su acción de retrocontrol sobre la ACTH que se encuentra también elevada. Por ello, las vías de los andrógenos y de los mineralocorticoides que están activadas contribuyen a ampliar el cortejo sintomático del cuadro.

La hiperproducción de andrógenos es responsable de una pseudopubertad precoz en el niño, sin apenas repercusión en el varón adulto, y de un hiperandrogenismo en la niña y mujer adulta. En la vía de los mineralocorticoides se produce un incremento de los precursores de la aldosterona, DOC y corticosterona, responsables de la hipertensión, hipokaliemia y alcalosis metabólica. La enfermedad es familiar y se transmite de forma autosómica dominante.

Dada que la resistencia suele ser parcial, la administración de altas dosis de dexametasona puede contribuir a controlar el cuadro clínico, si bien a veces, también hay que hacer uso de antiandrógenos y/o antagonistas de los mineralocorticoides.

b) Resistencia a la aldosterona. Posiblemente se trata de un grupo heterogéneo de trastornos que clínicamente se manifiestan como una insensibilidad del riñón a la aldosterona. En la forma descrita originariamente, el cuadro clínico consistía en un síndrome de pérdida salina con tasas muy elevadas de aldosterona y ARP, que se corregía con el aporte suplementario de cloruro sódico; después de los primeros años de vida disminuyen, paulatinamente, las necesidades de sal que puede llegar a no ser necesaria en algunos pacientes.

Se han descrito dos tipos de transmisión hereditaria: autosómica dominante y autosómica recesiva.

4) Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Con el término de HSC se identifica a un grupo de enfermedades hereditarias cuya causa es un trastorno de la esteroidogénesis suprarrenal. Cada enfermedad es el resultado del déficit de una de las cinco enzimas necesarias para la síntesis normal del cortisol desde la molécula precursora, el colesterol (Fig.- 7.2).

La deficiente producción de cortisol, como consecuencia del bloqueo enzi-

La sintomatología de las diferentes formas de HSC será consecuencia de las hormonas producidas en exceso, así como de las que se sintetizan deficitariamente.

Se han descrito los siguientes defectos con los consiguientes síndromes clínicos asociados: déficit de 21-hidroxilasa (citocromo P450c21); déficit de 11 β -hidroxilasa (citocromo P450c11); déficit de colesterol-desmolasa (citocromo P450scc); déficit de 3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa (3 β -HSD); y déficit de 17-hidroxilasa (citocromo P450c17). Todos se transmiten con herencia recesiva autosómica.

Déficit de 21-hidroxilasa. Es el más frecuentemente descrito representando hasta el 95% de los casos y, por ello, el más estudiado.

Formas clínicas. La manifestación clínica del déficit de 21-hidroxilasa es muy variable dando lugar a un amplio espectro de expresión fenotípica. Hoy día se establecen dos grandes categorías según que la enfermedad se manifieste clínicamente en el recién nacido (forma clásica) o más tardíamente (forma no clásica); la forma clásica, a su vez, puede manifestarse únicamente como un cuadro virilizante (forma virilizante simple) o acompañarse, además, de un síndrome de pérdida salina.

Forma virilizante simple. Se caracteriza por la progresiva virilización junto con la aceleración del desarrollo somático. La anomalía en el desarrollo de los genitales es evidente en la niña recién nacida; se manifiesta con un grado variable de ambigüedad sexual como consecuencia de los altos niveles de andrógenos detectados desde la 8^a semana de gestación. En el recién nacido varón se expresa en forma de macrogenitosomía que, sin embargo, puede pasar desapercibida hasta que otros signos de hiperandrogenismo sean más evidentes (crecimiento acelerado, vello púbico).

Forma pierde sal. En el 75% de los casos, la forma virilizante se acompaña de un síndrome de pérdida salina en las primeras semanas de vida ocasionado por la deficiente síntesis de aldosterona (hiponatremia, hiperkaliemia, deshidratación), a la que se añade la acción natriurética de algunos de los precursores al bloqueo enzimático producidos en exceso. El cuadro puede mejorar con la edad. Los niveles de aldosterona plasmática estarán descendidos y los de ARP elevados. La monitorización de ésta permitirá el ajuste de la ingesta de sal y de la dosis sustitutiva de mineralocorticoide.

Forma no clásica. También llamada forma tardía, atenuada o críptica, fue inicialmente sospechada y tratada empíricamente con glucocorticoides por ginecólogos que eran consultados por mujeres con signos de hiperandrogenismo.

Hasta la década de los años 70 no fue posible disponer de un radioinmunoanálisis, lo suficientemente sensible, para detectar los elevados niveles de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), precursor del bloqueo enzimático.

La expresión clínica es variable y puede presentarse a cualquier edad. Incluye pubarquia precoz, aceleración de la edad ósea y de la velocidad de crecimiento; en la mujer puede acompañarse, con mucha frecuencia, de trastornos menstruales, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, hirsutismo, acné rebelde o calvicie de tipo masculino.

El test corto de ACTH es el método de elección para hacer el diagnóstico. Conlleva la medición de los niveles de 17-OHP antes y a los 60' de la administración IV de 0.250 mg de ACTH sintética. Los pacientes con la forma clásica tienen unos niveles de 17-OHP, basales y tras estímulo, muy elevados; en la forma no clásica, los pacientes muestran unos valores basales intermedios pero elevados tras la estimulación; los sujetos no afectados, pero que son heterocigotos para la enfermedad, tienen unos niveles basales normales o normales-altos y una respuesta intermedia.

En el genoma humano existen dos genes que codifican para la enzima citocromo P450c21. Están localizados en una extensión de unos 50 kb en el brazo corto del cromosoma 6 dentro del locus HLA. El gen más cercano al extremo 3' (CYP21A2B o gen CYP21B) codifica una enzima activa, funcionante, mientras que el más distante (CYP21A2A o gen CYP21A) es un pseudogen y codifica una proteína no funcionante. La homología entre la secuencia de nucleótidos de ambos genes alcanza hasta un 98%, pero el CYP21A2A contiene varias mutaciones que evitan la síntesis de una enzima funcional.

Aproximadamente el 25% de las formas clásicas de déficit de 21-hidroxilasa son el resultado de una delección del gen CYP21; el 75% restante son consecuencia de pequeñas mutaciones puntuales, muchas de las cuales son idénticas a las presentes en el pseudogen, lo que lleva a pensar que en la mayoría de los casos está implicado un mecanismo de microconversión génica.

Los programas de screening han puesto de manifiesto que la forma clásica del déficit de 21-hidroxilasa es un trastorno muy frecuente, del orden de 1:14.000 nacidos vivos. La forma no clásica tiene una incidencia aún mayor; se ha estimado en 1:1.000 en la población blanca en general, aunque es todavía más elevada en los hispanicos y en los judíos askenazis.

El tratamiento médico es sustitutivo, siendo imprescindible en las formas severas para la supervivencia del niño. Los objetivos del mismo son conseguir frenar la hiperproducción de andrógenos, corregir el déficit de mineralocorticoi-

des, y asegurar un crecimiento y un desarrollo puberal, normales.

La dosis habitual de hidrocortisona es de 10-20 mg/m²/día repartida en dos o tres tomas, y la de 9-fluorhidrocortisona de 0.05-0.1 mg/día administrada en una sola vez. Los parámetros hormonales (17-OHP, androstendiona, ARP) y clínicos (talla, edad ósea) son indispensables para el seguimiento y control de la enfermedad.

En las niñas es necesario llevar a cabo la corrección quirúrgica de las malformaciones de los genitales externos lo antes posible, con objeto de adaptar el aspecto de los mismos al sexo femenino.

Con objeto de prevenir la ambigüedad sexual en las niñas y las consecuencias que de ello derivan, se ha establecido un protocolo para el diagnóstico y tratamiento prenatal de las formas clásicas. Dado que los primeros signos de ambigüedad sexual se presentan antes de la 9ª semana de gestación, la madre que previamente haya tenido un hijo afecto debe comenzar el tratamiento (dexametasona: 20 µg/kg/día en tres tomas) desde el momento en que se confirma el embarazo. El tratamiento se mantiene hasta que los resultados de la biopsia obtenida de las vellosidades coriales o de la amniocentesis estén disponibles. Si éstos confirman que el sexo genético del feto es masculino o, aún siendo femenino, no son diagnósticos de que el feto femenino esté afectado, se suspende el tratamiento.

Déficit de 11β-hidroxilasa. Es la segunda causa más frecuente de HSC; sin embargo, no representa más del 5-8% de los defectos en la esteroidogénesis suprarrenal. Su incidencia es mayor en los judíos de origen norteafricano.

La manifestación clínica del déficit de 11β-hidroxilasa es, al igual que ocurre en el déficit de 21-hidroxilasa, variable, dando lugar a un amplio espectro de expresión fenotípica. Existen formas clásicas, de presentación durante el periodo neonatal, y formas no clásicas, más raras, con manifestación clínica tardía. La sintomatología no difiere de la del déficit de 21-hidroxilasa, salvo en el hecho de que, como consecuencia de un acúmulo de DOC y sus metabolitos con efecto mineralocorticoide, no se produce pérdida salina, sino que, por el contrario, estos pacientes desarrollan hipertensión en un 50% de los casos unos años después del nacimiento, acompañada de alcalosis con hipokaliemia.

El diagnóstico se establece mediante un test corto de ACTH. Las tasas plasmáticas, basales y/o tras estímulo, de 11-desoxicortisol estarán elevadas. Lo mismo ocurre con los niveles de DOC, mientras que la ARP suele estar suprimida.

En el genoma humano existen dos genes CYP11B que codifican dos isoenzimas mitocondriales que aseguran la última etapa de la biosíntesis del cortisol

(CYP11B1) y de la aldosterona (CYP11B2), situados en el cromosoma 8q21-22. Se han descrito numerosas mutaciones a nivel del gen CYP11B1 que dan lugar a un déficit de la enzima 11 β -hidroxilasa causante de este tipo de HSC.

El tratamiento médico y quirúrgico será el mismo que en el déficit de 21-hidroxilasa, salvo que en este caso los pacientes no necesitan mineralocorticoide.

Otros déficit. Existen otros tres déficit enzimáticos que interfieren en la síntesis del cortisol y que, como consecuencia de ello, originan un cuadro de HSC, si bien su incidencia es muy escasa.

1. Déficit de colesterol-desmolasa. El bloqueo enzimático es muy precoz en la vía de la esteroidogénesis impidiendo la síntesis de pregnenolona, lo que ocasiona un déficit de las tres clases de esteroides sintetizados en la corteza suprarrenal.

Estos pacientes suelen presentar al nacer un cuadro muy grave de insuficiencia suprarrenal y un fenotipo femenino en ambos sexos. Desde el punto de vista biológico mostrarán unas tasas indetectables de todos los esteroides suprarrenales y gonadales, junto con unos niveles elevados de ACTH, LH y ARP.

No se han detectado anomalías en el gen CYP11A que codifica el citocromo P450_{scc} del que existe una única copia en el genoma humano (cromosoma 15q24-25). Recientemente se ha demostrado que el gen, cuya anomalía puede ser el responsable de este déficit, codifica una proteína denominada StAR necesaria para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria donde tendría lugar su conversión en pregnenolona.

2. Déficit de 3 β -HSD. La enzima 3 β -HSD interviene en la conversión de los esteroides 3 β^5 en 3 β -, y su déficit también ocasiona un bloqueo en la síntesis de los tres tipos de esteroides suprarrenales.

Se ha descrito una forma severa en las primeras semanas de vida (forma clásica) en la que el paciente presenta un síndrome de pérdida salina que pone en peligro su vida, y una forma tardía o atenuada (forma no clásica) que no se diferencia clínicamente de la forma no clásica de los déficit de 21-hidroxilasa o 11 β -hidroxilasa. En la forma severa el paciente presenta también genitales ambiguos en ambos sexos, ya que los altos niveles de DHEA no son suficientes para virilizar completamente al varón, pero sí para producir cierto grado de virilización en la mujer (hipertrofia de clítoris). Los niveles basales y tras ACTH de todos los precursores. (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, DHEA) sirven para establecer el diagnóstico de este trastorno enzimático.

El diagnóstico biológico del déficit de 3 β -HSD debe ser confirmado

mediante biología molecular. Se han aislado dos genes (tipo I y II) en el cromosoma 1p13 que tienen la misma estructura, si bien los estudios de ambos genes en casos de déficit de 3 β -HSD permiten afirmar que éste es debido a una mutación del gen tipo II, que se expresa específicamente en suprarrenales y gonadas. La ausencia de anomalías en el gen tipo I, que se expresa sobre todo en la placenta y tejidos periféricos, explicaría las particularidades clínicas y biológicas encontradas en las formas clásicas.

3. Déficit de 17-hidroxilasa. El citocromo P450c17 tiene dos actividades enzimáticas distintas compartidas por las suprarrenales y gonadas: la 17-hidroxilasa cuyo déficit origina una deficiencia en cortisol y esteroides sexuales y, a la vez, un exceso de mineralocorticoides, y la 17,20-desmolasa cuyo déficit produce sólo una deficiencia aislada de esteroides sexuales y, por consiguiente, no ocasiona HSC.

El déficit de 17-hidroxilasa da lugar a que los genitales externos muestren un fenotipo femenino en ambos sexos, ausencia de desarrollo puberal e hipertensión arterial. El diagnóstico se confirma por la marcada elevación sérica de DOC y corticosterona. La producción de aldosterona no está bloqueada pero está descendida secundariamente a la supresión de la ARP por el exceso de DOC. La LH también está muy elevada en ambos sexos por la ausencia de esteroides sexuales.

El citocromo P450c17 es codificado por el gen CYP17 localizado en el cromosoma 10q24-25. Los estudios de las mutaciones de este gen parecen indicar que la expresión fenotípica es proporcional a la gravedad de la afectación enzimática.

Estos tres déficit enzimáticos necesitan siempre tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. Será necesario administrar mineralocorticoides en los casos en que exista déficit de los mismos (déficit de P450scc y 3 β -HSD). Los esteroides sexuales se administrarán, para inducir el desarrollo puberal, en aquellos casos en que estén deficitarios (déficit de P450scc y P450c17).

La reconstrucción de los genitales externos, siempre que sea necesaria, se hará de acuerdo con el sexo asignado. La mayoría de las veces será en el sentido femenino, excepto en aquellos casos de déficit de 3 β -HSD con sexo genético XY en los que fuera posible la reconstrucción de los genitales masculinos.

Patología de la médula suprarrenal

Las enfermedades causadas por disfunción de la médula suprarrenal pueden ser debidas a una insuficiencia o a una hiperfunción de la misma.

1) Insuficiencia de la médula suprarrenal. Los trastornos derivados de una deficiente función de la médula suprarrenal son muy poco frecuentes. Se ha comunicado algún caso de déficit de epinefrina en niños con hipoglucemia, pero es muy probable que la causa sea otra ya que la médula suprarrenal no es necesaria para el mantenimiento de la normoglucemia. El hecho de que los pacientes con suprarrenalectomía bilateral tengan una respuesta a la hipoglucemia insulínica muy similar a la de los sujetos controles lo avala.

2) Hiperfunción de la médula suprarrenal. Los principales trastornos de la médula suprarrenal durante la infancia son los causados por tumores secretores de catecolaminas. El neuroblastoma, derivado del tejido nervioso simpático extra o intra adrenal, es un tumor maligno que aparece principalmente durante la infancia. El feocromocitoma, pocas veces maligno, puede aparecer a cualquier edad.

Feocromocitoma. Es un tumor muy raro durante la infancia y adolescencia. Derivado de las células cromafines, frecuentemente asienta en la médula suprarrenal aunque lo puede hacer en cualquier otro sitio de la cadena simpática. Suele ser esporádico pero también puede tener una incidencia familiar y aparecer asociado a otras neoplasias endocrinas.

La clínica es muy variable. Los síntomas pueden estar ausentes o pasar desapercibidos en la primera fase de la enfermedad, lo que explica que muchos sean identificados en la necropsia. En la infancia el síntoma más frecuente es la cefalea, seguido de la sudoración en dos tercios de las ocasiones y náuseas y vómitos en la mitad de los pacientes. El signo guía suele ser la hipertensión que siempre está presente, habitualmente de manera constante y, a veces, en forma de crisis hipertensivas por la liberación intermitente de catecolaminas por el tumor.

El diagnóstico se establece por la comprobación de la secreción aumentada de catecolaminas en orina de 24 horas. En otros tiempos, los test farmacológicos fueron muy usados como ayuda al diagnóstico, sin embargo, hoy día, rara vez están indicados. Aunque los test de estimulación son innecesarios y pueden ser peligrosos, el de supresión con clonidina es seguro y un método preciso para confirmar la presencia del feocromocitoma. Las técnicas de imagen (TC, RMN) son muy útiles para la localización del feocromocitoma y la gammagrafía con I125 o

I131 MIBG (metaiodobencilguanidina) es muy específica para este tipo de tumor.

El tratamiento requiere la extirpación quirúrgica del tumor con la colaboración de un anestesista experimentado y la previa y cuidadosa preparación del paciente con drogas que bloqueen los efectos de las catecolaminas.

Bibliografía

- Cruz Hernández M. Tratado de Pediatría . Ediciones Ergon. Madrid.2001
- Berhman RE, Vaughan VC, Nelson N. En: Nelson.Tratado de Pediatría”. 14ª Edición. Interamericana. Mc. Graw-Hill, Madrid, 1992.
- Crespo Hernández M. Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas. Madrid, 1997.
- Casado de Frías E, Nogales Espert A. Pediatría . Madrid, 1991.
- Galdó A, Cruz M. Tratado de exploración clínica en Pediatría. Ed. Masson. Barcelona. 1995
- Hubert GD, Carson SA. Adrenarcho Adolesc Pediatr Gynecol 1990;3:3-14
- Hume DM. Pheochromocytoma in the adult and child. Am J Surg 1960;99:458-496
- Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Williams C. et al. Pseudo-Bartter´s syndrome in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1990;65:786-787
- Miller WI, Morel Y. The molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency. Annu Rev Genet 1989;23:371-393
- Pepe GJ, Albretch ED. Regulation of the primate adrenal cortex. Endocrinol Rev 1990;11:151-176
- Quinn SJ, Williams GH. Regulation of aldosterone secretion. Ann Rev Physiol 1988;50:409-426

CAPÍTULO VIII

GÓNADAS Y PATOLOGÍA RELACIONADA

L. López-Canti, J.M. Fernández García

Disgenesia gonadal y genitales ambiguos

El término disgenesia gonadal hace referencia a un grupo de afecciones que tienen en común el desarrollo anormal de la gónada fetal, asociada algunas veces a alteraciones del desarrollo de los genitales externos, lo que conlleva, si ésto se produce, a estados de ambigüedad sexual. La ambigüedad genital constituye una urgencia neonatal, por lo que es preciso conocer la etiología, las características anatómicas y la capacidad funcional que en el futuro van a tener los genitales de determinado recién nacido, y ello es debido a que algunas de las causas etiológicas requieren un tratamiento urgente e inmediato y a que las características anatómicas y la capacidad futura de los genitales son los dos parámetros en que se basa la asignación de un determinado sexo para el recién nacido.

La orientación actual del estudio de los genitales ambiguos se basa en el estudio de la genética molecular, mediante la cual se ha identificado la hormona antimülleriana, los genes que codifican el factor de determinación testicular, SRY (sex determining region Y), el receptor de los andrógenos, la 5alfa-reductasa y la mayoría de los enzimas de la esteroidogénesis gonadal, lo que ha permitido un mejor conocimiento de las ambigüedades sexuales.

En la (Tabla 8.1), se relacionan los criterios que definen el sexo. Cuando entre éstos se establece una discordancia, estamos ante un estado intersexual y cuando el aspecto de los genitales externos es inespecífico y por tanto no permite la asignación de sexo masculino o femenino de forma inequívoca, ante una ambigüedad genital.

Sexo	Masculino	Femenino
Cromosómico	XY	XX
Cromatínico	Masa X (-), masa Y (+)	Masa X (+), masa Y (-)
Génico	Genes diferenciación tes.	(-)
Gonadal	Teste	Ovario
Gamético	Espermatozoides	Ovulos
Genital	Pene, bolsas, cordón...	Trompas, útero, vagina...
Hormonal	Testosterona	Estrógenos
Somático	Sexuales secundarios	Sexuales secundarios
Psíquico	Conducta viril	Conducta femenina
Social	Aceptación social	Aceptación social
Civil	Según Registro Civil	Según Registro Civil

Tabla 8.1. Criterios que definen el sexo masculino y femenino.

Dependiendo de la gónada, los trastornos de la diferenciación sexual se clasifican en tres categorías:

I) Anomalías de la determinación de la gónada. Se incluyen las disgenesias gonadales, término que se aplica exclusivamente a los casos que cursan con la presencia de tejido fibroso que sustituye a la gónada; los agonadismos y el hermafroditismo verdadero (Tabla 8.2)

A) Diferenciación anormal del ovario

1. Síndrome de Turner
2. Disgenesia ovárica XX

B) Diferenciación anormal del testículo

1. Disgenesia de los túbulos seminíferos
 - 1.1 Síndrome de Klinefelter
 - 1.2. Polisomía X del varón
 - 1.3. Varones XX
2. Disgenesia gonadal pura XY
3. Disgenesia gonadal parcial XY
4. Disgenesia gonadal parcial XY asociada a malformaciones múltiples
5. Síndromes de regresión testicular
 - 5.1. Anorquia congénita
 - 5.2. Síndrome de testículos rudimentarios
 - 5.3. Agonadismo

C) Presencia de tejido testicular y ovárico

1. Hermafroditismo verdadero

Tabla 8.2. Anomalías de la determinación de la gónada.

2) Pseudohermafroditismo femenino. La gónada es un ovario normal, los genitales externos han sido virilizados en mayor o menor grado, abarcando todos los estadios de Prader y el sexo cromosómico es 46,XX. Es con mucho, la causa más frecuente de genitales ambiguos

3) Pseudohermafroditismo masculino. En esta patología el cariotipo es 46,XY y los individuos presentan gónadas masculinas completamente normales, aunque los genitales externos no están completamente virilizados.

Síndrome de Turner y sus variantes

En 1930 Otto Ullrich, describió una serie de signos físicos que presentaba una niña de 8 años tales como cuello ancho, cubitus valgus, edema linfangiectásico congénito, micrognatia, orejas displásicas, ptosis palpebral, displasia ungueal y mamilas separadas e hipoplásicas. Años más tarde, en 1938, Henry H. Turner los observó en una mujer joven, con infantilismo sexual y disgenesia gonadal, tomando el cuadro el nombre de síndrome de Ullrich-Turner. Posteriormente, en 1959 Ford encontró en una niña que presentaba el mismo cuadro un número de 45 cromosomas con una fórmula de 45,X. En la actualidad se reserva el término síndrome de Turner para las pacientes que presentan monosomía total o parcial del gonosoma X, disgenesia gonadal y diversos rasgos físicos que configuran el llamado fenotipo Turner, junto con retraso de crecimiento e infantilismo sexual.

La frecuencia del cuadro es elevada, 1/2000-2500 mujeres recién nacidas, existiendo una elevada mortalidad neonatal que contrasta con la larga supervivencia postnatal.

El síndrome de Turner se debe a la ausencia total o parcial de uno de los dos cromosomas X en algunas o en todas las células del cuerpo. Las alteraciones en el cariotipo pueden incluir: a) Ausencia completa de un cromosoma X. El cariotipo es 45,X y está presente en el 50 % de las pacientes, ocurriendo esta pérdida del cromosoma X durante la meiosis de la gametogénesis o en las primeras divisiones mitóticas del cigoto. b) Alteraciones estructurales de un cromosoma X. Pueden ser de distinto tipo, tales como deleciones mayores, isocromosomas, cromosoma X en anillo y deleciones menores. Alrededor del 20 % de las pacientes con síndrome de Turner presentan esta causa. c) Mosaicismos. En estos casos el cariotipo es muy variado y se deben a alteraciones en la disyunción en las primeras divisiones mitóticas del cigoto. Estas pacientes, que representan el 20%, tienen dos o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto.

Hay diferentes hipótesis que intentan relacionar el cuadro clínico con un determinado gen, pero este no está todavía identificado. De los diferentes trabajos

que relacionan el cariotipo con el fenotipo se deduce que debe tratarse de un gen o genes ligados a los cromosomas X e Y, debido a que su presencia en condiciones normales impide la muerte del embrión y la aparición de las manifestaciones clínicas del síndrome.

Disgenesia gonadal del síndrome de Turner

Los ovarios se desarrollan con normalidad durante las 12-14 primeras semanas de la gestación; más tarde, los oocitos degeneran rápidamente y se transforman en tejido conectivo de modo que en el nacimiento o poco después los ovarios se han transformado en cintillas de tejido fibroso carente de células endocrinas y de células germinales.

Fenotipo del síndrome de Turner

Ningún signo ni síntoma, salvo el hipoprecimiento, es constante, pero en general el conjunto de ellos confieren a la paciente un fenotipo muy característico, que en los casos típicos es suficiente para realizar el diagnóstico. (Tabla 8.3)

Ojos. Muestran a menudo cambios en la posición y la forma de la fisura palpebral, epicanthus, no afectando ello a la función visual; también se presenta ptosis palpebral, miopía e hipermetropía.

Oídos. La forma de las orejas puede estar afectada con el borde menos desarrollado de lo normal o las orejas deformadas, sin afectación de la audición,

Retraso de crecimiento	100 %
Disgenesia ovárica / amenorrea	100 %
Tórax ancho /mamilas separadas	80 %
Orejas grandes /displásicas	80 %
Cuello corto	80 %
Paladar estrecho / elevado	70 %
Micrognatia	70 %
Cubitus valgo	70 %
Uñas hiperconvexas / estrechas	70 %
Malformaciones renales	60 %
Hígroma quístico /pterigium colli	50 %
Cuarto metacarpiano / metatarsiano corto	50 %
Nevus cutáneos	50 %
Trastornos de la audición	50 %
Linfedemas dorso de manos / pies	40 %
Defectos cardiovasculares	30 %

Tabla 8.3. Características fenotípicas del S. de Turner según frecuencia

aunque se han descrito sorderas congénitas laberínticas pero la relación entre ésta y la enfermedad inicial no ha sido confirmada.

Boca y mandíbula. El paladar muestra típicamente una deformación ojival, dando lugar a una maloclusión dental.

Piel y apéndices cutáneos. Una característica marcada, especialmente en la recién nacida y que puede ayudar al diagnóstico, es la inflamación en el dorso de las manos y de los pies, secundarias al linfedema. Esta inflamación es la secuela de un trastorno más marcado del drenaje linfático, probablemente secundario a un mal desarrollo de la unión de la vena cava superior y el ducto linfático principal. Parece que otras características tales como el pterigium colli y las malformaciones en la región de la aorta, pueden ser el resultado de un mal desarrollo de los vasos linfáticos. El linfedema tiene tendencia a remitir después del nacimiento.

Algunas pacientes presentan un gran número de nevos pigmentados en el cuerpo, los cuales son generalmente benignos, pero mostrando a menudo una tendencia a crecer durante la pubertad.

A veces hay un mayor crecimiento del vello corporal, hipertrichosis, especialmente en la superficie extensora del antebrazo, y en contraste con ello puede haber una alopecia del cuero cabelludo. Las uñas de los pies y en menor grado las de las manos, son típicamente planas o convexas, en lugar de ser cóncavas.

Región cervical. A menudo el cuello se presenta corto y grueso, impresión más evidente si hay pterigium colli, característica particularmente típica del síndrome de Turner. El pelo tiene una línea de implantación más baja de lo normal, y los pelos se alinean inicialmente en dirección a la cabeza.

Región torácica. El tórax es más ancho de lo normal. Los pezones están situados hacia los extremos del tórax, lo que debido a la anchura aumentada del pecho, da la impresión de una distancia mayor entre las mamilas. Ocasionalmente se observan pezones invertidos, que puede desaparecer con el crecimiento de las glándulas mamarias.

Esqueleto. Estas pacientes presentan una reducción del tejido óseo, presentando en las densitometrías una disminución del contenido mineral óseo especialmente desde el tiempo previsto de la pubertad, que no ocurre, en adelante. Hay alteraciones de la longitud de los dedos por el acortamiento de los metacarpianos o braquimetacarpiá; con frecuencia el 4º o 5º metacarpianos son cortos, con falanges distales algo más gruesas. Otras manifestaciones frecuentes de la displasia ósea son la clinodactilia del 5º dedo, la deformidad de Madelung, que da a la muñeca aspecto en bayoneta, y el genu valgo.

Retraso de crecimiento. Este signo es constante y ya antes del nacimiento

la velocidad de crecimiento es inferior a la normal, siendo niñas al nacer que presentan una talla inferior a la normalidad. Durante los dos o tres primeros años de la vida, estas pacientes crecen con una velocidad de crecimiento normal pero posteriormente, ésta decrece de tal forma que la talla media se va alejando progresivamente de la talla media de la población general. El estirón de crecimiento propio de la época puberal no se produce, ya que están ausentes los estímulos de los esteroides gonadales, por lo que la talla se aleja en esta edad aún más del percentil 3, haciéndose el hipocrecimiento mucho más intenso. El cierre más tardío de los cartílagos de crecimiento que presentan estas pacientes, 19 o más años, no compensa el hipocrecimiento existente.

Las proporciones del cuerpo se ven alteradas de manera que la relación de la talla sentada con la longitud de la parte inferior de la pierna (talla total - talla sentada) se ve incrementada en comparación con la normal. Esto se nota particularmente durante la infancia, y es menos marcada en la edad adulta. Con la edad, el peso aumenta en relación con la altura, principalmente como resultado de un aumento en el tejido adiposo subcutáneo. El perímetro craneal se corresponde con la distribución encontrada en la población general.

En la patogenia del hipocrecimiento intervienen factores tales como la displasia ósea, evidente en los estudios radiológicos, las alteraciones hormonales y la alteración de la mitosis a nivel celular puesta de manifiesto en cultivos de tejidos.

Gónadas y órganos sexuales. Los ovarios se desarrollan normalmente en las primeras 14-16 semanas de gestación. Después, los oocitos se pierden rápidamente y se transforman en tejido conectivo. Finalmente, los elementos de este tejido, de aproximadamente 1 por 3 cm, llamados cintillas ováricas sustituyen a los ovarios. Un proceso similar se lleva a cabo en mujeres normales durante décadas, pero en las niñas afectas de síndrome de Turner, este proceso ya se encuentra en estado avanzado en el momento del nacimiento y se completa generalmente al final del primer año de vida. Sin embargo, hay una amplia variación, de manera que del 5 al 10 % de las pacientes presentan una función ovárica suficiente para que la pubertad comience espontáneamente, aunque de manera incompleta. Sólo en pocos casos aparece una menstruación espontánea, y en éstos sólo persiste durante un periodo corto de tiempo. En general se debe considerar a estas pacientes como estériles.

La estructura del útero, vagina y genitales externos es normal. Su tamaño depende de influencias hormonales y puesto que la función ovárica en el síndrome de Turner es inadecuada o no existe en cuanto a la producción de hormonas sexuales, la estructura genital permanece, aunque femenina, pequeña

o hipoplásica, como en la infancia, sin embargo, con un tratamiento de sustitución hormonal adecuado, el desarrollo permite una vida sexual completamente normal. Igualmente, el desarrollo de las mamas depende de la producción hormonal ovárica, y puede ser del todo normal si se administra la terapia hormonal apropiada.

Patología asociada. Pueden coexistir con el síndrome de Turner: a) Malformaciones cardiovasculares: válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta, prolapso de la válvula mitral y aneurisma disecante de la aorta. b) Malformaciones renales: Riñón en herradura, malrotación, hipoplasia renal, agenesia, hidronefrosis, bifidez piélica. c) Enfermedades de tipo autoinmune, como tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad de Addison, alopecia, vitíligo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

El diagnóstico se inicia con los datos clínicos, pero se completa con los radiológicos y hormonales y se confirma mediante estudios citogenéticos.

a) Examen radiológico. El estudio de la radiografía de mano y muñeca izquierda, examen solicitado en el estudio de cualquier hipocrecimiento, es en esta patología muy demostrativo. Los hallazgos característicos se citan en la (Tabla 8.4).

-
- Cuarto y/o quinto metacarpiano corto
 - Osteoporosis y aspecto reticular grosero
 - Disminución del ángulo carpal
 - Deformación de Madelung
 - Ensanchamiento de las epífisis distales de la tercera falange
 - Retraso de la maduración ósea
-

Tabla 8.4. Principales alteraciones radiológicas en la mano y muñeca en el síndrome de Turner

b) Exámenes hormonales. Las alteraciones hormonales derivan principalmente de los trastornos de la función ovárica. Indirectamente, el déficit de las hormonas ováricas también tiene repercusiones sobre otros sistemas hormonales. Hacia los 9-10 años se elevan los niveles de gonadotrofinas permaneciendo bajos los de estradiol, expresión de un hipogonadismo primario. Lo mismo ocurre en los 2-3 primeros años de edad. En estas edades, los niveles basales de gonadotrofinas y de estradiol son bajos. En muchas pacientes se ha comprobado también que la secreción de GH, tanto la espontánea como la que obedece a estímulos farmacológicos es inferior a la normal.

c) Estudios citogenéticos. Mediante ellos se muestra la fórmula cromosómica exacta, viéndose si se trata de una monosomía total o parcial y si existe o no

un mosaicismo. Si existe sospecha clínica de un síndrome de Turner y el cariotipo en sangre periférica es normal, se hará en fibroblastos de piel.

El tratamiento abarca fundamentalmente el del infantilismo sexual, del retraso de crecimiento, de las malformaciones y enfermedades asociadas y el apoyo psicológico.

a) Tratamiento del infantilismo sexual. Al llegar la pubertad se debe iniciar tratamiento hormonal sustitutivo, aunque a veces se retrasa hasta los 15 años por el temor existente al cierre precoz de los cartílagos de crecimiento. Se darán estrógenos a dosis progresivas y al cabo de 1-2 años se pasa a un tratamiento con estrógenos y progestágenos. Cuando el desarrollo mamario es adecuado, se hace un tratamiento con anovulatorios a bajas dosis de estrógenos. Este tratamiento se continua hasta la edad de la menopausia para prevenir la patología que se asocia a esta como la osteoporosis y la aterosclerosis y para mantener el desarrollo mamario y de los genitales externos.

b) Tratamiento del retraso de crecimiento. La administración de anabolizantes aceleraran el crecimiento pero se acelera también la maduración ósea por lo que los efectos definitivos no sean buenos y en todo caso la mejoría de la talla final no es significativa. La administración de estrógenos a dosis bajas es aconsejada por algunos autores, ya que mejora el crecimiento sin acelerar el cierre del cartílago. Recientes trabajos han señalado que la administración de dosis supra-fisiológicas de hormona de crecimiento sola o asociada a estrógenos o a andrógenos, mejoran la velocidad de crecimiento inicial y también la talla final de las niñas con este síndrome.

c) Tratamiento de las alteraciones asociadas. Las alteraciones externas requieren tratamiento solo si éstas presentan una deformidad o si afectan adversamente al funcionamiento de un órgano. Las demás alteraciones deben ser tratadas dependiendo de la patología que provoquen.

d) Tratamiento psicológico. Deben atenderse a las repercusiones familiares e individuales que tiene esta patología crónica.

Disgenesia ovárica XX

Las pacientes tienen los ovarios sustituidos por cintillas de tejido fibroso, al igual que en el síndrome de Turner, pero a diferencia de este, no hay fenotipo asociado, su crecimiento prepuberal es normal, así como el cariotipo. Los genitales son femeninos sin presentar anomalías, aunque en la pubertad la ausencia de gónadas ocasiona infantilismo sexual y no se presenta el estirón de crecimiento puberal.

La incidencia es de 1/80.000 mujeres recién nacidas. Puede estar asociada a otras alteraciones, como el síndrome de Perrault que conlleva talla baja y algunos estigmas turnerianos además de sordera y disgenesia ovárica. Otras veces puede estar asociada a hiperplasia suprarrenal, hipertensión, insuficiencia renal y sordera.

En su diagnóstico, el estudio hormonal muestra la existencia de un hipogonadismo hipergonadotropo. Es necesario confirmar la disgenesia por ecografía, laparoscopia o mediante resonancia magnética nuclear.

El tratamiento es el del infantilismo sexual de igual forma al que se realiza en el síndrome de Turner.

Síndrome de Klinefelter

En 1942 fue descrito por Klinefelter en nueve pacientes que presentaban ginecomastia, atrofia testicular, hialinización de los tubos seminíferos, azoospermia, ausencia de caracteres sexuales secundarios y aumento de la secreción urinaria de gonadotrofinas. Mas tarde, otros grupos de investigación encontraron que una gran proporción de pacientes con esta clínica eran cromátin-X positivos y que su cariotipo era 47 XXY, aunque pueden darse múltiples combinaciones habiéndose descrito más de 20 formas diferentes de mosaicismo.

Es la cromosomopatía más frecuente después de la del síndrome de Down, con una frecuencia estimada en 1 de cada 400 - 600 varones. Es debido a errores de la separación de los cromosomas durante la división celular. Se le ha relacionado en parte con la edad materna, de forma similar a lo que ocurre en el síndrome de Down.

Antes de la pubertad puede manifestarse sin sintomatología alguna. Puede ser sospechado por el fenotipo eunucoide y la talla alta. Puede aparecer también enmarcado en un cuadro de hiperactividad en niños con alteraciones del comportamiento y la conducta, con retraso en el lenguaje y con un cociente intelectual ligeramente inferior al normal. Como forma menos frecuente, puede manifestarse con alteraciones de los genitales externos, que hace indicar el estudio genético.

Una vez iniciada la pubertad se presenta un hipogonadismo primario como expresión constante del síndrome. Los testículos son pequeños, no existen espermatozoides en el semen y la producción de testosterona es inferior a la normal. Hay atrofia testicular con esclerosis de los tubos seminíferos con pérdida de epitelio germinal de las células de Sertoli con aumento de las de Leydig.

Es una de las pocas cromosopatías en las que la talla es alta, si bien esto no puede ser atribuible exclusivamente a la falta de producción de testosterona.

Se puede asociar a cierto grado de obesidad, así como a alteraciones genitales, del esqueleto y a otros síntomas como debilidad muscular. Es posible que ciertas enfermedades como cáncer de mama y tumores mediastínicos se presenten con mayor frecuencia en estos pacientes que en la población general.

El diagnóstico se hace mediante cariotipo. Durante los primeros años de la vida su diagnóstico es escaso por los pocos signos clínicos que presenta. Durante la pubertad, la presencia de ginecomastia, asociada a una talla alta y proporciones eunucoides y a veces unida a un cierto grado de retraso mental es muy orientativa. Después de la pubertad es la infertilidad o la hipoplasia de testículos el motivo de la consulta; en este periodo hay niveles alterados de gonadotropinas, los de FSH están elevados a diferencia de los de LH que pueden ser normales. La testosterona se encuentra en el límite inferior de la normalidad y los estrógenos están elevados.

Si la producción de testosterona es baja es aconsejable un tratamiento sustitutivo para conseguir una adecuada presencia de signos sexuales secundarios puberales y un crecimiento menos acelerado. Algunos pacientes deben someterse a tratamiento quirúrgico de la ginecomastia o de las alteraciones genitales acompañantes como la criptorquidia o el hipospadias.

Polisomias X del varón

Se consideran variantes del síndrome de Klinefelter y se deben, al igual que este a una no disyunción de los cromosomas. Existen variedades con dos cromosomas X, además del propio, 48,XXXXY y con tres cromosomas X, cariotipo 49, XXXXY, caracterizándose el primero por atrofia testicular ya en las primeras etapas de la vida, ambigüedad genital y retraso mental importante, y el segundo por añadir a lo anterior dismorfia craneofacial, malformaciones óseas y viscerales.

Varones XX

Este síndrome, cuyo cuadro clínico es similar al del síndrome de Klinefelter, se incluye en las disgenesias gonadales debido a la alteración histológica de las gónadas.

Los pacientes con esta patología presentan hipogonadismo, ginecomastia, con menor número y tamaño de túbulos seminíferos. La talla puede ser normal o alta, pero las proporciones son eunucoides.

El diagnóstico se hace por cariotipo ante pacientes que consultan por malformaciones genitales e incluso por ambigüedad genital y en épocas posteriores a la pubertad por hipogonadismo o esterilidad.

Disgenesia gonadal XY pura o síndrome de Swyer

Descrito por Swyer en 1955, estos pacientes presentan un fenotipo femenino normal sin mosaicismo, existiendo cintillas fibrosas en lugar de gónadas siendo los genitales internos y externos femeninos.

En su etiopatogenia se han propuesto mecanismos tales como ausencia o mutaciones del gen determinante testicular SRY y mutaciones o pérdidas de genes necesarios para la función del gen SRY, no conociéndose aún la localización exacta de los genes responsables de la inversión del sexo pero siendo probable que uno de estos genes se encuentre en el brazo corto del cromosoma X.

Estos pacientes tienen fenotipo femenino normal por lo que es poco común el diagnóstico antes de la edad puberal. Al llegar ésta presentan ausencia de caracteres sexuales secundarios, que suele ser el motivo de consulta acompañado a veces de amenorrea primaria.

Debe hacerse tratamiento hormonal sustitutivo a partir de la pubertad. La posibilidad de aparición de tumores en las cintillas gonadales hace precisa una gonadectomía precoz.

Disgenesia gonadal parcial XY

Se caracteriza por un cariotipo variable en el que existe al menos una línea celular con cromosoma Y aunque con frecuencia se encuentra un mosaicismo 45,X/46,XY.

Las gónadas tiene algunas células de Sertoli con una capacidad secretoria variable por lo que la virilización también lo es, lo que hace que sea posible todos los grados de ambigüedad de genitales externos e internos.

En estos pacientes también está indicada la gonadectomía preventiva ya que presentan riesgo de tumores gonadales. Dependiendo de que sean educados como mujeres o como hombres se deben administrar en el primer caso estrógenos y progestágenos y en el segundo, testosterona.

Disgenesia asociada a malformaciones múltiples

Existen diversos síndromes como:

* Síndrome de WAGR, en el que se asocia tumor de Wilms, aniridia, disgenesia gonadal, ambigüedad genital y retraso mental.

* Síndrome de Denys-Drash, cuyas características son disgenesia gonadal, insuficiencia renal, tumor de Wilms y genitales ambiguos.

* Síndrome de Frasier, en el que se presenta disgenesia gonadal XY, insuficiencia renal crónica y genitales ambiguos. Es parecido al anterior, pero sin tumor de Wilms.

Anorquia congénita

Presentan unos genitales externos que son normales aunque el pene es pequeño y la bolsa escrotal está vacía

Síndrome de testículos rudimentarios

Con un fenotipo masculino, presentan testes pequeños y a veces en posición intraabdominal.

Agonadismo

Se debe a una involución muy precoz de la gónada que hace que los genitales externos, a veces, sean femeninos y otras exista un cuadro de ambigüedad sexual.

Hermafroditismo verdadero

Es un trastorno en la diferenciación sexual cuya etiología no es bien conocida y está definido por la presencia en una misma persona de tejido testicular y ovárico. Su cariotipo más frecuente es 46,XX (70% de casos) observándose con menor frecuencia mosaicismos como 46,XX/46,XY; 45,X/46,XY; 46XX/47XXY.

En los hermafroditas 46,XX la presencia de tejido testicular podría ser explicada por algunos de estos mecanismos:

- Presencia oculta del gen SRY.
- Mutación del cromosoma X o de genes autosómicos que permiten la determinación testicular incompleta aún en ausencia del gen SRY.
- Existencia de una línea celular que lleve parte del cromosoma Y.

La clínica es variable y carece de signos específicos por lo que no hay criterios que permitan el diagnóstico. Habitualmente el motivo que produce la consulta es un recién nacido que presenta una ambigüedad genital, en la que el órgano masculino parece un clítoris hipertrófico o bien un pene hipoplásico con el orificio uretral en su base.

A veces, puede ocurrir que los genitales externos sean en apariencia femeninos o masculinos pero la presencia de una hipertrofia de clítoris o de hipospadias, criptorquidia o micropene hacen pensar en la existencia de un estado intersexual. Los genitales internos consisten en derivados de ambos conductos genitales, presentando una o dos trompas y un útero y un deferente y epidídimo uni o bilateral.

La exploración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que incluya el nivel

de secreción de gonadotrofinas LH y FSH, la capacidad secretora de las gónadas presentes y tipo de esteroides secretados, es obligada en el estudio de los hermafroditismos. Si el cariotipo de un recién nacido con ambigüedad genital es 46,XX y los niveles de 17-OH progesterona y andrógenos suprarrenales son normales, es probable que el diagnóstico sea el de un hermafroditismo. Es necesario biopsiar la gónada para diferenciar la presencia de ambos tejidos gonadales para diferenciar el hermafroditismo verdadero de la disgenesia gonadal parcial.

Es quirúrgico y hormonal; el primero depende del sexo civil asignado. El aspecto y las posibilidades de reconstrucción masculina de los genitales externos es, en la mayoría de los casos el factor determinante de que se adjudique el sexo femenino, porque la reconstrucción feminizante siempre es posible. Con el tratamiento hormonal se pretende lograr un desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios y se instaura al llegar la pubertad.

Pseudohermafroditismo femenino

Es la causa más frecuente de genitales ambiguos y lo presentan aquellos pacientes que tienen ovarios bien diferenciados pero cuyos genitales externos tienen un grado variable de diferenciación masculina. Prader, describió cinco tipos diferentes de anomalías de los genitales externos dependiendo del grado de diferenciación de los genitales externos femeninos, que se exponen en la (Tabla 8.5.)

Grado I	Hipertrofia de clítoris
Grado II	Hipertrofia de clítoris y fusión de labios mayores
Grado III	Los conductos uretral y vaginal en un conducto común, el seno, que se abre al exterior.
Grado IV	El seno se abre en la base de un clítoris hipertrófico.
Grado V	El seno o conducto urogenital se prolonga hasta la punta de un clítoris muy hipertrófico, que se convierte en una uretra peneana.

Tabla 8.5. Estadios de virilización en el pseudohermafroditismo femenino

El cariotipo de estos pacientes es siempre 46,XX y en la mayoría de los casos es consecuencia de la exposición a hormonas masculina intraútero.

Existen varios tipos dependiendo que la virilización sea por andrógenos fetales o maternos y de que la etiología sea por factores teratógenos o por déficit de aromatasa (Tabla 8.6).

Andrógenos de origen fetal:
<i>Hiperplasia suprarrenal congénita:</i>
* Déficit de P-450c21 (21-hidroxilasa)
* Déficit de P-450c11 (11-hidroxilasa)
* Déficit de 3-beta-HSD
Andrógenos de origen materno:
* Ingestión de andrógenos o progestágenos
* Tumor virilizante
* Hiperplasia suprarrenal no tratada
Otras causas:
* Factores teratógenos
* Déficit de P-450 (aromatasa)
* Idiopático

Tabla 8.6. Causas de pseudohermafroditismo femenino

Pseudohermafroditismo masculino

Este término se aplica en un sentido más amplio y está definido por la presencia de genitales externos ambiguos o femeninos normales pero en pacientes con un sexo cromosómico masculino XY y testículos normales o displásicos; hay, por tanto, una masculinización incompleta de los genitales internos y externos de un feto masculino 46,XY producido por la alteración de uno o varios de los pasos necesarios para la diferenciación en sentido masculino o para la existencia de estructuras müllerianas.

La definición de pseudohermafroditismo masculino abarca dos circunstancias diferentes, por un lado, cuando éste presenta testículos histológicamente normales, en los que el defecto de masculinización deriva de una producción inadecuada de testosterona o de anomalías en la receptividad periférica a los andrógenos, y por otro las disgenesias testiculares bilaterales, que suelen ser consecuencia de anomalías en la diferenciación testicular, (Tabla 8.7), sujetos en los que está aumentada la prevalencia de tumores malignos de origen gonadal.

Conducta general a seguir ante un niño con genitales ambiguos

Como ha quedado dicho en la introducción, la ambigüedad genital es una

urgencia neonatal que abarca el conocimiento de la etiología, de las características anatómica, y de la capacidad funcional futura de los genitales; por otra parte la legalidad obliga en los primeros días de vida a asignar un determinado sexo, masculino o femenino, a todos los recién nacidos. La investigación y los procedimientos a seguir deben ser guiados por un equipo multidisciplinar en el que intervienen neonatólogos, endocrinólogos pediatras, genetistas, cirujanos pediátricos y psicólogos.

a) Valoración física. Debe iniciarse con la realización de una detallada y exhaustiva historia familiar y de la gestación, que debe recoger la ingestión de fármacos durante el embarazo, así como la existencia de antecedentes familiares de genitales ambiguos o cualquier tipo de patología relacionada, como micropene, hipospadias, historia familiar de talla baja, así como la existencia de muertes súbitas en las primeras semanas de la vida o de fallecimientos inexplicados en el periodo neonatal.

El examen físico, que debe ser lo más amplio y sistematizado posible, debe recoger la medición de la formación fálica, tanto en longitud como en grosor; se debe hacer una valoración del grado de fusión labioescrotal o del rafe medio, de la posición del meato urinario, de la persistencia de un seno o conducto urogenital, así como de la existencia de pigmentación de las mamilas o del escroto o la existencia de signos de deshidratación. La presencia de gónadas palpables en el escroto o en el conducto inguinal y su posible nivel de descenso permiten la descripción del grado de ambigüedad de acuerdo con los estadios descrito por Prader. La palpación de gónadas permite descartar un pseudohermafroditismo femenino, orientando el diagnóstico hacia las disgenesias gonadales 46,XY, o mixtas, o hacia un pseudohermafroditismo masculino. Hay que buscar malformaciones asociadas, lo que nos inducirá a pensar en la posibilidad de una alteración cromosómica.

b). Información a los padres. Esta será acorde al nivel cultural de los mismos pero en cualquier caso deben ser cuidadosamente tratados en las explicaciones que se les proporcionen, evitando términos que contribuyan a incrementar más dudas y angustias, evitando especulaciones sobre el sexo del recién nacido.

c) Investigación rápida. Siendo la causa más frecuente de genitales ambiguos la hiperplasia suprarrenal por déficit de P450c21, se determinará la 17 OH progesterona y se realizará un cariotipo. Si la primera es normal y el cariotipo es 46,XX hay que pensar en otros defectos enzimáticos menos frecuentes (Tablas 8.6 y 8.7). Los niveles de electrolitos así como el equilibrio ácido-base deben ser controlados hasta la confirmación del diagnóstico, ya que estos, junto con las

Producción inadecuada de testosterona:

a) Defectos en la biosíntesis de testosterona:

- * Déficit de P-450_{scc} (20,22-desmolasa)
- * Déficit de 3 beta-HSD
- * Déficit de P-450_{c17} (17,20-desmolasa)
- * Déficit de 17-cetoreductasa

b) Agenesia o hipoplasia de las células de Leydig

Resistencia periférica a los andrógenos:

a) Déficit de 5-alfa-reductasa.

b) Déficit en el número o función de los receptores:

- * Déficit completo
- * Déficit parcial

Otras causas:

- * Persistencia del conducto de Müller
 - * Formas no catalogables de PHMM
-

Tabla 8.7. Causas de pseudohermafroditismo masculino

cifras de la presión arterial suelen estar afectados en algunos casos, poco frecuentes, de bloqueo enzimático.

La orientación hacia un hermafroditismo verdadero vendrá dada por la exclusión de una hiperplasia suprarrenal cuando el cariotipo del recién nacido sea 46,XX; en este caso la práctica de una ecografía servirá para confirmar la existencia de dualidad de estructuras genitales internas y para localizar las gónadas.

Si el cariotipo fuera 46,XY el diagnóstico estará dirigido hacia un hermafroditismo verdadero, siendo necesario diferenciar un defecto en la síntesis de testosterona o de resistencia periférica a los andrógenos.

Para evaluar la capacidad de los testículos de sintetizar testosterona es útil el test de hCG. La falta de respuesta de testosterona a la hCG es característica de la hipoplasia o agenesia de células de Leydig en la que la LH estará elevada.

La laparoscopia o laparatomía pueden ser necesarias para descartar malformaciones o para visualizar las gónadas así como para biopsiarlas para el mejor conocimiento de su histología y para efectuar la exéresis de los genitales internos contrarios al sexo que se va a asignar.

d) Asignación de sexo. Implica gran responsabilidad y experiencia. Ante un recién nacido con genitales ambiguos la correcta asignación del sexo civil femenino es muy rápida en el pseudohermafroditismo femenino. Pero en los demás casos suelen ser necesarios algunos meses para poder establecer el diagnóstico etiológico completo, por lo que la decisión, aunque tardía, no debe demo-

rarse más allá del tiempo imprescindible para disponer de los datos que el caso precise.

La decisión a tomar en cuanto a la elección del sexo se tomará dependiendo del diagnóstico etiológico que condiciona las posibilidades de funcionamiento sexual posterior y de las condiciones locales anatómicas que determinan las posibilidades técnicas quirúrgicas de la genitoplastia. Si el sexo cromosómico y el sexo gonadal son compatibles con la fertilidad, se hace la asignación del sexo para preservarla si lo permite el fenotipo externo. Cuando esta no sea posible o no se pueda preservar, la asignación del sexo y la educación en el mismo se guiará por el fenotipo externo y las posibilidades de reconstrucción que permitan un adecuado funcionamiento sexual posterior.

d) Reconstrucción quirúrgica. Se debe adecuar lo más precozmente posible el fenotipo de estos pacientes con el sexo asignado.

En caso de orientación femenina, se practicará la clitoridoplastia, vaginoplastia y reconstrucción de los labios entre los tres y seis meses de edad o se adelantará a las primeras semanas de vida si la situación social lo justifica, realizándose en varios tiempos según la edad y la existencia o no de genitales internos femeninos. En pacientes con pseudohermafroditismo masculino, en los que no se aprecia vagina, ésta se reconstruirá bien entrada la pubertad.

La reconstrucción de los genitales masculinos precisa de un tamaño mínimo de los cuerpos cavernosos. Es necesario descender a bolsas escrotales las gónadas masculinas que se quieran conservar. Los casos que desarrollen una ginecomastia a partir de la pubertad pueden requerir la mastectomía quirúrgica.

Bibliografía

- Rodríguez Hierro F, Ballesta F. Síndromes de ambigüedad sexual. Estados intersexuales. En: Cruz M, editor. Tratado de Pediatría. 7ª edición. Barcelona, Espaxs 1993, 925-936.
- Ullrich O. Uber typische kombinationsbilder multipler abartungen, Z. Kindeerheilkd 1930;49:271-276.
- Turner HH. Asyndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinology 1938; 23:566-574.
- Ford CE, Jones KW, Polani PE, Almeida JC, De Briggs JH. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. Lancet 1959; 1:711-713.
- Ogata T, Matsuelo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved on the developmen of clinical fetaures. Hum Genet 1995; 95:607-629.
- Zabransky S, Von Petrikowski K. Das Ullrich-Turner Syndrom. Extracta Paeddiatr 1986; 10:197-207.
- Smith MA, Wilson J, Pproce WH. Bone demineralisation in patiens with Turner`s syndrome. J Med Genet 1982;19: 100-103.
- Brook CGD, Mursett G, Zachmenn M, Prader A. Growth in children with 45,X , Turner`s syndrome. Arch Dis Child 1974; 49:789-795.
- Hughes PCR, Ribeiro J, Hughes IA. Body proportions in Turner`s syndrome. Arch Dis Child 1986; 61:506-517.
- Ranke MB. Spontanes Wachstum beim Turner Syndrom. Kinderartz 1985; 16:1205-1207.
- Ranier-Pope CR, Cunningham RD, Nadas AS, Crigler JF Jr. Cardiovascular malformations in Turner`s syndrome. Pediatrics 1964; 33:919-925.
- Reveno JS, Palubinskas AJ. Congenital renal abnormalities in gonadal dysgenesis. Radiology 1966; 86:49-51.
- Burge DM, Middleton AW, Kamath R, Fasher BJ. Intestinal haemorrhage in Turner`s syndrome. Arch Dis Child 1981; 56:557-558.
- Necis C S, Grant DB. Diagnostic value of hand -X rays in Turner`s syndrome. Acta Paediatr Scand 1978; 67:309-312.
- Ranke MB. Turner syndrome: demography, auxology and growth during growth hormone therapy in the Kabi international growth study. En: Progress in growth homone therapy, 5 years of Kigs. Ranke MB, Gunnarson R editores Manheim JJ Verlarg, 1994:190-205.

- Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature* 1959; 183:302-303.
- Battin J, Malpuech G, Nivelon JL, Garendau P, Ffreycon F, Sultan C, et al. Le syndrome de Klinefelter en 1993. Resultats d'une enquete multicentrique sur cinquante-huit cas et revue de la literature. *Ann Pediatr (Paris)* 1993; 40: 432-437.
- Hasle H, Jacobsen BB, Asschenfeldt P, Andersen K. Mediastinal germ cell tumor associated with Klinefelter syndrome . A report of a case and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1992; 151:735-739.
- Fraccaro M, Kayser K, Lindsten J. A child with 49 chromosomes. *Lancet* 1960; 2:899.
- Swyer GJM. Male pseudohermaphroditism: A hitherto undescribed form. *Br Med J* 1955; 2:709-712.
- Chryssikopoulos A, Grigoriu O. The etiology in 77 primary amenorrhea patients. *Int J Fert* 1987; 32:245-249.
- Olsen MM, Caldmone AA, Jackson CL, Zinn A. Gonadoblastoma in infancy: indication for early gonadectomy in 46 XY gonadal dysgenesis. *J Pediatr Surg* 1988; 23:270-271.
- Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994; 31:471-477.
- Mc Elreavery K, Rappaport R, Vilain E. A minority of 46 XX true hermaphrodites are positive for Y DNA sequence including SRY. *Human Genet* 1992; 90:121-125.
- Skordis NA, Stetka DG, Mac Gillvray MH, Greenfield SP. Familial 46,XX males coexisting with 46,XX hermaphrodites in the same pedigree. *J Pediatr* 1987; 110:244-248.
- Starcesky PJ, Siieber WK, Lee PA. Fertility in true hermaphroditism. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1988; 1:55-56.
- Hadjiathanasiou CG, Brauner R, Lortat Jacob S, Nivot S Jauvert F, Fellous M, et al. True hermaphroditism: Genetic variants and clinical management. *J Pediatr* 1994; 125:738-744.
- Prader A. Der genitalbefund beim pseudohermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndroms: morphologie, häufigkeit, entwicklung and vererbung der verschiedenen genital-fomen. *Helv Pediatr Acta* 1954; 9:231-248.
- Slaughenhaupt BL. Diagnostic evaluation and management of the child with ambiguous genitalia. *J Ky Assoc* 1997; 95:135-141.

CAPÍTULO IX

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

J. Uberos, E. Blanca, C. Ruiz, A. Valenzuela, E. Narbona

Los errores innatos del metabolismo (EIM) abarcarían una amplia serie de trastornos de muy baja incidencia (en la inmensa mayoría de los casos inferior a 1/500 recién nacidos vivos). Con la finalidad de evitar lesiones irreversibles su diagnóstico ha de hacerse lo más precozmente posible, instaurándose por tanto un tratamiento adecuado que permita evitar/retrasar secuelas ó salvar la vida del paciente. La mayoría de las veces, el diagnóstico se sustenta en la sospecha clínica, ya que el screening neonatal se realiza sólo en alguno de estos trastornos. Estas enfermedades son debidas a alteraciones genéticas (mutaciones en el ADN) que se traducen en una síntesis de proteínas defectuosas. Muchos de estos procesos son susceptibles de ser diagnosticados en época prenatal (en primer o segundo trimestre de embarazo; se analizan líquido amniótico, vellosidades coriónicas o hígado fetal); procesos como las acidemias orgánicas, alteraciones del ciclo de la urea, tirosinemia, galactosemia y otras pueden beneficiarse de un diagnóstico en este periodo. Debido al carácter de la herencia, que en muchos casos suele ser autosómica recesiva se explica la baja frecuencia de estas enfermedades. La heterogeneidad genética nuclear o mitocondrial aclararía la gran variabilidad en la expresión clínica existente en estos pacientes.

En líneas generales, la mutación genómica provoca alteraciones estructurales o cuantitativas en la síntesis de una proteína; que puede ser un enzima, afectándose el metabolismo general o de un ciclo (lípidos, hidratos de carbono, aminoácidos, urea, grupo hem) receptor, vehículo de transporte, bomba de transporte o parte de una organela celular (lisosomas, peroxisomas).

Atendiendo al apartado anterior, tenemos un producto que no se fabrica y un sustrato no modificado que se acumula. Dicho producto no fabricado tendrá

consecuencias mayores o menores según lo importante que sea para nuestro organismo. El sustrato no transformado tendrá traducción fisiopatológica según su toxicidad (por la sustancia propiamente dicha o por metabolitos alternativos) o su grado de acúmulo.

En el siguiente esquema veremos algunas consecuencias fisiopatológicas según el nivel de la alteración dentro de la célula que nos podría servir para el tratamiento (Fig.-9.1).

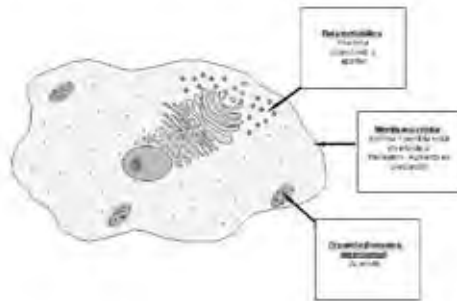


Fig. 9.1. Fisiopatología básica de los errores innatos del metabolismo

Desde otro punto de vista, usando como base a Saudubray podemos distinguir tres grandes grupos:

1.-*Enfermedades en que se altera la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas.* Dan síntomas progresivos, permanentes, que no se afectan por procesos intercurrentes y sin relación alguna con la ingesta de alimentos. Aquí situaríamos trastornos tales como las enfermedades peroxisomales, lisosomales, déficit de a-1-antitripsina y de glicoproteína deficiente del carbohidrato.

2.-*Enfermedades que provocan intoxicación aguda y progresiva por acúmulo de compuestos tóxicos próximos a donde se ha producido el bloqueo metabólico.* Aquí incluiríamos las aminoacidopatías (fenilcetonuria, tirosinemia, etc.), la mayoría de acidemias orgánicas (metilmalónica, propiónica, isovalérica, etc.) defectos del ciclo de la urea e intolerancia a azúcares. Todos ellos tienen un rasgo común que consiste en un intervalo libre de síntomas hasta aparición de signos de intoxicación agudos (vómitos, coma letargia, insuficiencia hepática...) o crónicos (retraso en el desarrollo, miocardiopatía, etc.). Se suelen acompañar de alteraciones bioquímicas agudas tales como la acidosis, cetosis, hiperamonemia o hipoglucemia. Se pueden diagnosticar de manera relativamente fácil determinando

aminoácidos o ácidos orgánicos cromatográficamente en sangre y orina.

3.-*Enfermedades por déficit en la producción o utilización de energía*, como ocurre en las glucogenosis, defectos en la neoglucogénesis y oxidación de los ácidos grasos, acidemias lácticas congénitas, trastornos en la cadena respiratoria mitocondrial. Su sintomatología se debe al acumulo de compuestos tóxicos y déficit en la producción de energía; entre ellas destacamos la hipoglucemia, hiperlactacidemia, hipotonía, cardiomiopatía, miopatía, fallo de medro, colapso circulatorio, muerte súbita del lactante o malformaciones.

Clínica

Cronológicamente podemos dividir en dos grandes periodos la clínica:

A.- Neonatal o inicial

Principios generales:

- Como paradigma nos serviría la idea del “niño que no va bien”. Los síntomas son indistinguibles de los que pueden suceder en un cuadro séptico; lo más frecuente es la existencia de un intervalo libre de alteraciones en un recién nacido aparentemente normal (en las enfermedades por déficit energético a veces no existe este lapso de tiempo).

- Los tratamientos habituales no mejoran al niño.

- Progresión semiológica habiendo descartado procesos tales como cuadros sépticos, cardiorrespiratorios o enfermedades del SNC.

- La aparición de la clínica tendrá un paréntesis más corto cuanto mayor sea la magnitud y el tipo de bloqueo metabólico.

- En la percepción de la misma también influye el ambiente sociofamiliar.

- Haremos hincapié en la no prematuridad de los casos, aunque como excepción a la regla podríamos describir la hiperamoniemia transitoria del prematuro.

Después tendríamos una serie de manifestaciones “índice” que nos podrían poner sobre una pista concreta; las desglosaremos en grandes grupos:

Síntomas neurológicos. Tras un periodo de tiempo el niño succiona débilmente, entrando en coma posteriormente (los ácidos orgánicos, así como el amonio son sustancias tóxicas del SNC, pudiendo provocar a este nivel un cuadro de edema cerebral). La hipotonía no es muy frecuente, si es más frecuente la fluctuación con la hipertonia o esta última sola. También son poco frecuentes las convulsiones (salvo sí son sintomáticas por un coma o hipoglucemia).

Con esta clínica debemos hacer diagnóstico diferencial entre alteraciones del ciclo de la urea, acidemias orgánicas, hipofosfatasa y alteraciones peroxisó-

micas (como síndrome cerebrohepatorenal de Zellweger o adrenoleucodistrofia neonatal).

Clínica hepática. Podríamos diferenciar tres grandes grupos; uno primero sería aquel que cursa con hepatomegalia, hipoglucemia y además convulsiones. Incluiríamos las glucogenosis (I y III) y defectos de la gluconeogénesis. El segundo grupo cursaría con alteraciones de fallo hepático (hemorragias, hipoglucemia, ascitis, edemas, hipertransaminemia, hiperamonemia e ictericia); tendríamos la tirosinemia tipo I, hemocromatosis neonatal, galactosemia, fructosemia y enfermedades mitocondriales (v.g. déficit de citocromo oxidasa); sin ictericia (como síndrome de Reye-like) tendríamos los defectos de la oxidación de los ácidos grasos y las alteraciones del ciclo de la urea. El tercer grupo abarca aquellos síndromes con ictericia colestática predominante, como el déficit de a-a-1-antitripsina, las enfermedades peroxisomales, errores del metabolismo de los ácidos biliares y enfermedad de Nieman-Pick tipo C.

Clínica cardíaca. Podemos observarla como miocardiopatía (hipertrófica o dilatada) e insuficiencia cardíaca en enfermedades mitocondriales, glucogenosis tipo IX, galactosemia y déficit de carnitina.

Facies dismórfica. Característica de algunos procesos como las enfermedades peroxisómicas o lisosómicas. Los vómitos son un signo muy frecuente e inespecífico. Otros hallazgos clínicos pueden ser el olor anormal de la orina, anomalías de piel, cabello, ojos y articulaciones.

B.- Tardío o postneonatal

En general, suele tratarse de formas leves de la enfermedad, de comienzo más insidioso. La presentación suele ser en crisis, en el contexto de procesos intercurrentes (pensar en cualquier proceso que pueda provocar estrés orgánico, como por ejemplo ocurre muchas veces ante infecciones) sobre una base de normalidad. Debe sospecharse enfermedad metabólica ante:

- Retraso mental / déficits motores o convulsiones (principal causa de sospecha clínica de metabolopatía en niño mayor).
- Olor peculiar.
- Episodios intermitentes de vómitos, acidosis, deterioro mental o coma.
- Hepatomegalia.
- Litiasis renal.

Diagnóstico

Es axiomática la premura en la actuación; sobre todo en época neonatal

conviene actuar rápidamente iniciando las investigaciones de laboratorio, ya que en algunos casos existe la posibilidad de la intervención terapéutica evitando la muerte en algunos casos. Igualmente, aún sospechando la inminente muerte de nuestro paciente debemos continuar nuestra investigación diagnóstica debido a la importancia del consejo genético a la familia (ya que el estudio postmortem suele ser inútil).

a) Antecedentes familiares. Hemos de investigar la existencia de consanguinidad o una historia de muertes inexplicables en la familia. Al ser la mayoría de las veces la herencia autosómico recesiva, o con carácter esporádico la historia familiar suele ser poco informativa.

b) Clínica. Resumiremos la historia natural en un recién nacido a término de gestación y parto normales que en un intervalo de tiempo (1-7 días) desarrolla una sintomatología neurológica o hepática inesperada y progresiva.

c) Bioquímica. Inicialmente con algunos datos analíticos de laboratorio podemos orientar el proceso diagnóstico. Primeramente podríamos medir el amonio en sangre (en tubo de heparina y litio) y realizar una gasometría preferiblemente arterial. El amonio alto en sangre sugiere alteraciones del ciclo de la urea, si el pH y bicarbonato son normales. Si además de encontrar hiperamonemia existe acidosis debemos pensar en acidemias orgánicas. Si son los tres valores medidos anteriormente son normales es posible que nuestro paciente padezca otras aminoacidopatías (como la hiperglicemia) o galactosemia.

Otras pruebas a realizar en la investigación inicial incluyen la determinación de olor de la orina; la anormalidad de esta característica puede ir asociada con alteraciones del metabolismo de los aminoácidos. Cetonuria: la podemos medir mediante una tira reactiva (Combur test®); es un signo importante de metabolopatía. Detección de azúcares reductores en orina, mediante el empleo de Clinitest®. En un tubo se mezclan unas 5 gotas de orina y 10 gotas de agua. A continuación le agregamos la tableta. Cuando la prueba da negativa el color es azul (no presencia de sustancias reductoras de hidratos de carbono, o algunos aminoácidos). Esta especialmente indicado su realización ante la sospecha de galactosemia o intolerancia a la fructosa, donde la eliminación urinaria de estos azúcares se manifiesta como existencia de cuerpos reductores en orina. El test de dinitrofenilhidracina (DNPH) se realiza mezclando 10 gotas de reactivo con 1 ml de orina; la formación de precipitados de color blanco amarillentos se debe a la existencia de alfa cetoácidos, hallazgo muy sugerente de enfermedad de la orina en jarabe de arce.

Las determinaciones en sangre deben incluir glucosa y calcio. El ácido

láctico se determina evitando el éstasis venoso, descartando antes la existencia de una sepsis o hipoxia tisular. Suele haber elevación del ácido láctico en las acidemias orgánicas y en las hiperamoniemias, en estas últimas el pH sanguíneo generalmente es normal. El anion gap se obtiene mediante la siguiente fórmula: $\text{Na sangre} - (\text{Cl} + \text{CO}_3\text{H}) = 8-16 \text{ mEq/l}$ (valores normales). El aumento de ácidos endógenos observado en las acidemias tiene como resultado una elevación de los valores de anión gap (el cloro es normal aquí, no así en procesos renales o gastrointestinales donde se pierde bicarbonato y aumenta el cloro dando como resultado normalidad en los valores). Las pruebas hepáticas incluyen la determinación de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina. Resultan también de utilidad la determinación de ácido pirúvico, acetoacetato y betahidroxibutirato (viendo los cocientes láctico/pirúvico valoramos el estado de oxido-reducción citoplásmico y con el 3-betahidroxibutirato/acetoacetato el mitocondrial).

Otras determinaciones de interés en el diagnóstico específico de EIM en niños muy graves incluyen: guardar orina congelada a -20°C . antes del tratamiento y una parte proporcional en las 24 horas tras iniciarlo. Es importante recogerla también en los momentos de crisis. Sangre heparinizada, centrifugada y separado el plasma (que congelaremos a -20°C) y eritrocitos (a 4°C). También recogeremos muestra de sangre sobre papel cromatográfico (usaremos el de detección mediante screening de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria). Líquido cefalorraquídeo, 0.5-1 ml congelado a -20°C .

Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

Galactosemia

La galactosa es un monosacárido presente en muchos principios alimentarios, la fuente mas frecuente es la lactosa. Trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono debido a un defecto de alguna de las tres siguientes enzimas: galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa, este defecto se localiza en el locus 9p13; galactoquinasa y UDP-dalactosa-4-epimerasa (Fig.- 9.2). El defecto de galactosa-1-fosfato (galactosemia clásica) se presenta a los pocos días de vida, se acumula galactosa-1-fosfato y resultando hipergalactosemia y galactosuria (cuerpos reductores en orina).

El déficit clásico de la enfermedad o galactosemia tipo 1 tiene una incidencia de 1/60.000 recién nacidos y una herencia recesiva autosómica. Su clínica puede resumirse en tres aspectos fundamentales: hepatomegalia, cataratas y retraso mental. Los vómitos y diarrea se presentan a los pocos días de instaurarse

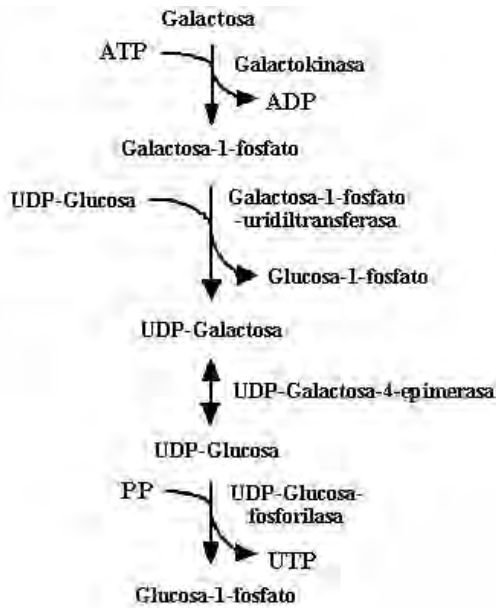


Fig. 9.2. Vía metabólica de la galactosa

una dieta láctea en el recién nacido; siendo junto con la ictericia y la hipoglucemia las manifestaciones clínicas más precoces. La hepatopatía se manifiesta inicialmente como ictericia y evoluciona lentamente hacia la cirrosis con ascitis y esplenomegalia. Las cataratas pueden apreciarse precozmente y es raro que este sea el único síntoma presente, de forma más infrecuente se han descrito hemorragia vítrea en esta enfermedad. Las manifestaciones neurológicas incluyen inicialmente irritabilidad y convulsiones que evolucionan lentamente hacia retraso mental. Es frecuente el desarrollo de una sepsis por *E. Coli* durante el periodo neonatal. Otros hallazgos clínicos incluyen la afectación renal tubular que se manifiesta como un síndrome de Fanconi.

La galactosemia tipo 2 ó déficit de galactocinasa se manifiesta exclusivamente por alteraciones oculares del tipo de cataratas que se deben al acúmulo de galactosa, alguna de la cual es convertida en galactositol, responsable de la formación de las cataratas. Al igual que la galactosemia tipo 1 su herencia es autosómica recesiva.

La galactosemia tipo 3 se debe al defecto de difosfogalactosa-4-epimerasa que cataliza la conversión de galactosa-1-fosfato en galactosa-1-fosfato. Según la intensidad del defecto enzimático en los tejidos existen dos formas clínicas; una forma asintomática en los defectos parciales y una forma grave en los defectos totales del enzima (<10%) que es clínicamente superponible a la forma clásica de la enfermedad.

Para su diagnóstico no debemos hacer nunca test de provocación. Podemos sospechar el proceso tras detectar cuerpos reductores en orina (clinitest); la confirmación de la enfermedad pasa por detectar el déficit enzimático y el producto tóxico acumulado en hematíes hemolizados o cultivo de fibroblastos.

El tratamiento fundamental es la exclusión dietética de la galactosa, lo que se consigue evitando los aportes de lactosa de la dieta.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

Es una alteración metabólica en la utilización de la fructosa debido a la ausencia de fosfofructoaldolasa que se ha ubicado en el locus 9q22.3. De carácter autosómico recesivo tiene una incidencia de 1/20.000 nacimientos, se caracteriza por un acúmulo de fructosa-1-fosfato que inhibe la gluogenolisis y la gluconeogénesis. Su aparición es más típica en lactantes que al destetarse y probar productos provistos de fructosa, tales como sacarosa (glucosa y fructosa), desencadenan la aparición de hipoglucemia mas o menos intensa. La ingestión continuada de fructosa origina como manifestaciones clínicas habituales la presentación de un síndrome de acidosis tubular proximal, cirrosis hepática y retraso mental.

Su diagnóstico podemos sospecharlo tras la demostración de la existencia de cuerpos reductores en orina (fructosuria) y confirmarlo cuantificando la actividad de fructosa-1-fosfato-aldolasa por biopsia a nivel hepático. Los test de provocación consistentes en la demostración de una caída de la glucemia 5 a 40 minutos después de la administración de 250 mg/kg de fructosa por vía i.v., seguida de la administración de glucosa i.v. tan pronto como se haya comprobado el descenso de la glucemia; no parece una prueba aconsejable en la actualidad debido a los riesgos que tal técnica conlleva. El tratamiento requiere la exclusión dietética de fructosa de la dieta.

Defectos del metabolismo de los aminoácidos

La hidrólisis de las proteínas naturales produce invariablemente 20 aminoácidos, con un claro predominio por las formas isoméricas L. Los aminoácidos

se pueden agrupar en las siguientes familias:

Aminoácidos alifáticos o neutros. Se caracterizan por tener una cadena lateral constituida por un grupo alifático o hidrocarbonado, que convierten al aminoácido en fuertemente hidrofóbico. Se incluyen en este grupo glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina. De ellos, valina, leucina e isoleucina se consideran aminoácidos esenciales.

Aminoácidos aromáticos. Se incluyen en este grupo fenilalanina, tirosina y triptófano y se caracterizan por poseer en su estructura un grupo fenol, son altamente hidrofóbicos y absorben fuertemente la luz en el rango ultravioleta próximo (280 nm).

Tioaminoácidos. Así denominados por contener azufre. Son dos, cisteína y metionina. La cisteína es fuertemente polar y no es esencial. La metionina tiene carácter hidrofóbico y es esencial.

Iminoácidos. Este grupo está integrado por la prolina, de carácter hidrofóbico y no esencial.

Hidroxi aminoácidos. Estos aminoácidos contienen una función alcohol; se incluyen en este grupo la serina y treonina.

Aminoácidos dicarboxílicos. Se incluyen en este grupo el ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina y glutamina, todos ellos de carácter polar.

Aminoácidos catiónicos. A pH fisiológico presentan carga positiva. Son tres: lisina, arginina e histidina.

Fenilcetonuria

Con esta denominación se incluyen aquellos procesos que cursan con un aumento de fenilalanina en sangre. Podemos distinguir las siguientes causas de hiperfenilalaninemias:

- Déficit de fenilalanin hidroxilasa.
- Déficit de dihidropteridín-reductasa.
- Alteración de la síntesis de las bipterinas.
- Alteración en el metabolismo de la tirosina.
- Recién nacidos de madres con fenilcetonuria.
- Enfermedades sistémicas como insuficiencia renal o hepática.

La incidencia de la fenilcetonuria es en España de alrededor de 1:10.000 recién nacidos para la forma clásica, 1:12.000 para las formas atípicas y 1:6.500 para las formas transitorias.

La fenilcetonuria clásica se debe al defecto de fenilalanin hidroxilasa bloqueándose la conversión de fenilalanina en tirosina y acumulándose fenilalanina

en líquidos orgánicos. La excreción de ácido fenilpirúvico en orina se produce cuando las concentraciones de fenilalanina en sangre excede los 15 mg/dl. Los efectos de la hiperfenilalaninemia se deben a la inhibición competitiva de la tirosinasa con disminución de la producción de melanina y de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina. Sin tratamiento durante el primer año la enfermedad se caracteriza por progresión lenta del retraso psicomotor, hipertonía, hiperreflexia y temblor. Frecuentemente se observa microcefalia y descalcificación de huesos largos; así como piel clara y eczema. El diagnóstico de fenilcetonuria clásica se establece en base a un nivel de fenilalanina mayor de 20 mg/dl, un nivel de tirosina normal o ligeramente descendido, aumento de los metabolitos urinarios de la fenilalanina (fenilpirúvico y ortohidroxifenilacético) e intolerancia frente a una sobrecarga oral de fenilalanina. Los defectos del cofactor de la tetrahidrobiopterina presentan unas manifestaciones clínicas similares a la forma clásica, con la salvedad de que la restricción de fenilalanina en la dieta no logra controlar la enfermedad, en estos casos se indica el tratamiento sustitutivo con precursores de los neurotransmisores deficientes; se utilizan el 5-hidroxitriptófano a dosis de 4-8 mg/Kg (precursor de la serotonina) y la L-DOPA a dosis de 7-10 mg/Kg (precursor de la dopamina). Los hijos de madres con fenilcetonuria que mostraron durante la gestación valores de fenilalanina superiores a 15 mg/dl presentan una incidencia elevada de retraso del crecimiento intrauterino y microcefalia; se recomienda por tanto en estas mujeres el tratamiento dietético de restricción durante todo el embarazo e incluso antes de la concepción.

El cribado metabólico se realiza mediante la técnica de Guthrie, descrita en 1963 por este autor. Consiste en la detección de fenilalanina mediante la inhibición que el metabolito beta 2 tienilalanina, derivado de la fenilalanina, produce sobre el crecimiento del *Bacillus subtilis* (cepa ATCC 60.51). En la (Tabla 9.1) se puede ver la actuación a seguir, en función de las cifras de fenilalanina. No toda elevación de la fenilalanina sanguínea se debe a una fenilcetonuria. Existen formas debidas a inmadurez enzimática. En algunos casos la inmadurez enzimática da lugar a cifras de fenilalanina de 5 a 10 mg/dl y otras, tras una sobrecarga oral. Si existe una deficiencia en el sistema de los cofactores, las cifras de fenilalanina pueden ser superiores a 15 mg/dl. En los casos de elevaciones moderadas estará indicado el test de sobrecarga oral de fenilalanina con 100 mg/Kg/día durante 5 días: cifras de 4-10 mg/dl de fenilalanina indicarán hiperfenilalaninemia transitoria, de 10 a 20 mg/dl la forma atípica de fenilcetonuria, y fenilalanina > 20 mg/dl, la fenilcetonuria clásica. En los casos de deficiencia de biopterina, la administración de la misma tras la sobrecarga oral de fenilalanina producirá un

Fenilalaninemia (mg/dl)	Actitud
< 4	- Normalidad
4 - 12*	- Valorar posible hiperfenilalaninemia transitoria - Investigar tirosina y cofactores - Valorar test de sobrecarga oral de FA - Si FA > 6 mg/dl, valorar dieta pobre en FA
> 12	- Dieta pobre en FA - Investigar tirosina y cofactores - Probable FC clásica

* Al menos en dos determinaciones

Tabla 9.1. Cribado neonatal de la fenilcetonuria (Test de Guthrie).

descenso de los niveles de la misma. El diagnóstico de la fenilcetonuria reside en la demostración del déficit enzimático intraeritrocitario. El test de cribado tiene una sensibilidad y una especificidad cercanas al 99%.

Tirosinemia

Se denominan así a aquellos procesos que cursan con niveles elevados de tirosina en sangre, por lo general por encima de 2 mg/dl (habitualmente entre 10-20 mg/dl). Se trata de un defecto de herencia autosómica recesiva que se ubica en el locus 15q23-q25. Además de los valores de tirosina, suelen encontrarse elevados los niveles de metionina en plasma. Existen formas secundarias y primarias; entre las primeras son de destacar todos aquellos procesos que cursan con enfermedad hepática grave como la galactosemia y la intolerancia hereditaria a la fructosa. Entre las formas primarias se reconocen en la actualidad varias formas clínicas como la forma aguda o clásica, la forma neonatal y la forma crónica.

La tirosinemia aguda o clásica se debe a un defecto en el enzima p-OH-fenilpirúvico-oxidasa, responsable tanto de la forma neonatal transitoria como de la forma crónica. La tirosinemia neonatal transitoria se observa preferentemente asociada a la prematuridad y tiene una respuesta excelente a la restricción proteica y administración de vitamina C. Por el contrario la forma crónica de presentación más tardía, alrededor del primer año de vida, evoluciona lentamente hacia la cirrosis y el desarrollo de un raquitismo vitamina D resistente.

Las manifestaciones clínicas de la tirosinemia consisten en somnolencia, vómitos, anorexia, diarrea y distensión abdominal, que se manifiestan ya en los

primeros meses de vida; posteriormente se hace patente la afectación hepática que se manifiesta inicialmente con ictericia, pero que evoluciona hacia la instauración de cirrosis con hepatoesplenomegalia. Existen signos hemorrágicos debidos a la alteración de la síntesis de factores de la coagulación dependientes del hígado.

Otras formas clínicas de tirosinemia son el síndrome de Richner-Hanhart, descrito en 1942 por estos autores, que asocia además hiperqueratosis palmoplantar y úlceras corneales herpetiformes, se debe a un defecto del enzima tirosina aminotransferasa y niveles normales de p-OH-fenilpirúvico-oxidasa.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Los aminoácidos de cadena ramificada son la leucina, isoleucina y valina; ambos son aminoácidos esenciales y en el organismo sufren inicialmente una transaminación que los convierte en cetoácidos, posteriormente una descarboxilación que los convierte en acil-coenzima A y por último se produce una deshidrogenación de los grupos acil-CoA. El defecto de la descarboxilación oxidativa de los cetoácidos origina un aumento de cetoácidos en sangre, manifestación fundamental de la enfermedad de orina en jarabe de arce (EOJA) que se debe a una alteración en el locus 19q13.1-q13.2; que se transmite con una herencia autosómica recesiva y tiene una incidencia de 1/225.000 recién nacidos vivos. Se han descrito cuatro formas clínicas de la enfermedad: forma clásica o severa, intermitente, forma intermedia y forma con respuesta a la tiamina.

La EOJA clásica (tipo IA) es la forma mas frecuente y se manifiesta por regla general al final de la primera semana de vida con clínica de mala tolerancia digestiva, alteraciones de la conciencia (hasta el coma), convulsiones y fluctuaciones del tono muscular. Las formas intermitentes o intermedias se caracterizan por un inicio mas tardío, por lo general al final del primer año de vida, coincidiendo con una infección respiratoria o una vacunación; su presentación habitual consiste en irritabilidad, inestabilidad en la marcha y ataxia progresiva. Las formas sensibles a la tiamina son clínicamente similares a las hasta aquí descritas con la excepción de que responden a dosis altas de tiamina (40 mg/día)

El diagnóstico de sospecha se puede establecer por la percepción del olor de la orina, la acidosis metabólica (por los cetoácidos) y la cetonuria. Se confirma ante el hallazgo aumentado de estos cetoácidos en los fluidos orgánicos o por confirmación del defecto enzimático, mas que sobre leucocitos, sobre cultivo de fibroblastos. La cuantificación de la actividad enzimática tiene interés ya que los pacientes que conservan hasta un 8% de actividad enzimática pueden tolerar

1-5 g/Kg/día de estas proteínas sin problemas.

Para su tratamiento deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: por un lado debe prestarse especial atención a restricción de estos aminoácidos ramificados en la dieta, restricción que dado su carácter esencial no debe ser completa, por lo general se considera que la leucina a una dosis media de 200-400 mg/día puede ser bien tolerada con una tasa sanguínea de 2-5 mg/dl; por otro lado, en las situaciones urgentes deben eliminarse los cetoácidos acumulados en exceso para ello pueden ser útil la diálisis peritoneal, mantener una buena hidratación y el ensayo terapéutico con tiamina a dosis altas (50 mg/día).

Homocistinuria

Los aminoácidos azufrados incluyen la cisteína, cistina y metionina, a diferencia de los otros aminoácidos poseen una vía metabólica propia que requiere de transulfuración, siendo las alteraciones en esta vía metabólica las responsables de las alteraciones que seguidamente trataremos.

Como su nombre indica se produce una excreción de grandes cantidades de homocistina por orina. Su herencia es de tipo autosómica recesiva y su incidencia se estima en 1/130.000 recién nacidos vivos. Se han descrito 2 formas clínicas de la enfermedad el defecto de cistationina-beta-sintetasa y el defecto de N-5-metil-tetrahidrofolato-metiltransferasa.

La cistationina-beta-sintetasa cataliza el paso de homocisteína a cistationina mediante la incorporación de serina a esta última; la alteración de esta enzima se debe a una modificación de su locus en 21q22.3. La actividad enzimática puede variar de un sujeto a otro y en portadores se estima en un 50%. La enfermedad se manifiesta a lo largo de la infancia generalmente las manifestaciones son oculares, esqueléticas, neurológicas y vasculares. La luxación del cristalino es por lo general la primera manifestación clínica y la más frecuente de las manifestaciones oculares; pueden observarse también miopía, atrofia óptica y desprendimiento de retina. La escoliosis es la manifestación esquelética habitual. Las trombosis arteriales y/o venosas son la causa de las lesiones neurológicas descritas en estos pacientes y del retraso mental que se observa en la mayoría de los casos; hasta en un 10% de los pacientes se observan episodios convulsivos. El diagnóstico puede aproximarse por la realización del test del cianuro-nitroprusiato (test de Brand) en orina, que demuestra la existencia de homocistina en orina que toma una coloración rojiza al añadir el reactivo. La cuantificación de metionina y homocistina elevados en suero permiten sospechar igualmente el diagnóstico. La confirmación de la enfermedad requiere la cuantificación de

la actividad del enzima cistationina-beta-sintetasa. El tratamiento requiere la restricción de metionina con aporte de suplementos de L-cistina y piridoxina (100-500 mg/día).

El defecto de N-5-metil-tetrahidrofolato-metiltransferasa se caracteriza por presentar clínica similar a la descrita en el defecto anterior y unos niveles de metionina normales

Cistationuria

Se debe a una deficiencia de cistationinasa, que cataliza el paso de cistationina a cisteína; el trastorno se hereda de forma autosómico recesiva. Este defecto origina acúmulo de cistationinina en sangre y orina, responsable de las manifestaciones clínicas del trastorno: convulsiones, trombocitopenia y retraso mental.

Hiperglicinemia no cetósica

Este trastorno de herencia autosómica recesiva se localiza en el locus 9p22 y se debe a un defecto del enzima glicina-formiminotransferasa. Las características clínicas de la enfermedad incluyen retraso mental severo, convulsiones y espasticidad. El tratamiento va dirigido a disminuir los niveles de glicina en suero.

Cistinuria

En este trastorno congénito están alterados el transporte renal e intestinal de aminoácidos básicos (ornitina, lisina y arginina) y de cistina. Su herencia es autosómica recesiva y se localiza en el locus 2p16.3. La eliminación renal aumentada de cistina es responsable de la formación de cálculos de cistina. El tratamiento va orientado a conseguir una dieta pobre en metionina y cistina, adecuada hidratación y alcalinización de la orina.

Enfermedad de Hartnup

Es un trastorno autosómico recesivo localizado en el locus 11q13, en el que existe un defecto en la absorción tubular e intestinal de aminoácidos monocarboxílicos como alanina, serina, treonina, asparragina, glutamina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y citrulina, que están elevados en orina. Los metabolitos derivados del triptófano (kinurenina y ácido nicotínico) están disminuidos. El defecto plasmático de triptófano, esencial para la síntesis de nicotinamida es responsable de la fotosensibilidad de tipo pelagra observada en estos pacientes. Otras manifestaciones clínicas incluyen ataxia cerebelosa, cefaleas y trastornos psiquiátricos.

Acidemias orgánicas (propiónica, metilmalónica, isovalérica y otras)

Son trastornos del metabolismo de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina). Hay una gran variedad de trastornos pero los tres mencionados son los más frecuentes. Su herencia también es autosómica recesiva.

Clínicamente, hay varias formas de presentación según la magnitud del déficit enzimático; la más frecuente es la forma severa neonatal que constituiría hasta un 80% de los casos; cursa con vómitos, rechazo de la toma, alteraciones de la conciencia que llevan al coma, alteraciones del tono y convulsiones y en la acidemia isovalérica a veces existe el olor a “pies sudados”; las otras dos formas, menos frecuentes, serían la recurrente y la lentamente progresiva.

Bioquímicamente podemos destacar como hallazgos más característicos la acidosis metabólica con elevación del anion gap, hiperamonemia (cuya intensidad suele guardar relación con la gravedad de la enfermedad) y pancitopenia (sobre todo neutropenia). Puede haber aumento de glicina en plasma y orina. Pero el diagnóstico de certeza lo obtendremos mediante el hallazgo de metabolitos específicos en los fluidos orgánicos (hay varios en cada enfermedad, siendo los más importantes metilcitrato y 3-hidroxi propionato en la acidemia propiónica; metilmalonato y metilcitrato en la acidemia metilmalónica; isovalerilglicina en la forma isovalérica.

El tratamiento será expuesto más adelante, pero sin olvidar restringir los aminoácidos para los cuales hay problemas en su metabolización (hay preparados alimenticios especiales; en la acidemia isovalérica disminuirémos la ingesta de leucina a 75-100 mg/kg/día el primer año; en las otras dos formas, valina a 40-50 mg/kg/día el primer año, luego aportaremos sólo de 300-500 mg/día, cantidad similar a la que daremos de isoleucina, metionina y treonina). La carnitina (CARNICOR[®]), la podemos utilizar en acidemia propiónica, metilmalónica e isovalérica. Libera CoA de dichos ácidos, permitiendo la síntesis de ATP. Lo tenemos en presentación intravenosa (1 g / 5 ml), de elección en procesos agudos y oral (solución al 30% -1 g / 3.3 ml-, o viales bebibles -1 g/10 ml -). No presenta toxicidad. La dosis es de 100-200 mg/kg/ día. Podemos utilizar también el metronidazol a dosis de 20 mg/kg/día para disminuir la producción de propionato bacteriano intestinal. En la acidemia metilmalónica podemos usar la glicina (250 mg/kg/día en 3 dosis), que libera CoA del isovalerato; no debemos olvidar que a veces puede tener mala tolerancia.

Síndromes hiperamoniémicos

El amonio es producido en el catabolismo aminoacídico. Es muy tóxica

a nivel neurológico central eliminándolo nuestro organismo en forma de urea mediante una serie de pasos enzimodependientes conocidos como ciclo de la urea. Necesita seis enzimas esta ruta metabólica y su alteración congénita es la causa más frecuente de hiperamoniemia grave (sobre todo dos déficit en este apartado, CPS –carbamilfosfato sintetasa- y OTC –ornitina transcarbamilasa-). También pueden darla las acidemias orgánicas, hiperamoniemia transitoria del recién nacido y otros trastornos hepáticos adquiridos (cirrosis, síndrome de Reye, insuficiencia hepática), pero a diferencia de las acidemias orgánicas, en los síndromes hiperamoniémicos por trastornos del ciclo de la urea, no existe acidosis.

La clínica es predominantemente neurológica; en el ámbito neonatal presenta vómitos, taquipnea, alteraciones de la conciencia que desembocan en coma rápidamente y convulsiones. En edades posteriores hay manifestaciones atáxicas; y disminución de conciencia que alterna con periodos de confusión.

El amonio es un neurotóxico directo. Son significativos valores en plasma mayores de 150 mmol/l neonatalmente y más de 80 mmol/l posteriormente. Es una urgencia médica y con cifras superiores a 300 mmol/l emergencia médica, en la cual debemos actuar rápida y agresivamente para evitar daño cerebral irreversible. Medidas para su disminución sérica consisten en disminuir su absorción intestinal; mediante la administración de lactulosa (DUPHALAC[®]), vía oral – polvo o solución – o en enema preparando 300 ml en 700 ml de agua; también podemos usar antibióticos como la neomicina.

Administración de benzoato sódico y/o fenilbutirato sódico. Ambos forman con el amonio compuestos de fácil depuración renal. Un mol de benzoato elimina 1 mol de amoniaco en forma de glicina, mientras que 1 de fenilbutirato 2 del mismo en forma de glutamina. Pueden administrarse de manera conjunta o como sustancias únicas; asimismo a su vez se pueden administrar por sonda nasogástrica o por vía endovenosa (se preparan con suero glucosado al 5-10%). La dosis de los dos principios son de 250-500 mg/kg/día. No existen preparados comerciales en España (en nuestro hospital es facilitado por nuestro servicio de farmacia). Hay una serie de particularidades a tener en cuenta:

- Parece que el fenilbutirato es mejor tolerado.
- Debido a la gran cantidad de sodio administrado con esta, debemos considerar que con la medicación se aportan las necesidades diarias de sodio.
- Hemos de tener en cuenta el riesgo de hiperbilirrubinemia en neonatos (desplazan a la bilirrubina de la albúmina).

Aunque lo desarrollaremos más adelante, debemos suspender el aporte proteico hasta la normalización de cifras séricas de amonio por debajo de

100mmol/l empezando después a 0.5 g/kg/día y con controles de amoniemia diaria.

Hiperglicinemia no cetósica

Es una enfermedad de aparición muy precoz y de alta mortalidad pese al tratamiento. Se manifiesta con dificultad para la alimentación, letargia y coma; las convulsiones (mioclónicas) son frecuentes, así como las crisis de hipo. La glicina está aumentada en sangre, LCR y orina (hay un aumento del cociente de la glicina en LCR/plasma; además, no hay cetosis ni acidosis para diferenciarlas de las acidemias propiónicas, metilmalónica e isovalérica donde también se encuentra elevado este aminoácido).

No existe hasta el presente ningún tratamiento eficaz. Se han usado varios fármacos como el diazepam, la estriknina o dextrometorfano, así como la restricción dietética de la glicina, todo ello con resultados pobres.

Bibliografía

- Ruiz Pons M, Santana Vega C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. Acta pediátrica española, 1998; vol.56, nº1:39-52.
- Sanjurjo Crespo P. Del síntoma clínico al diagnóstico molecular. Errores innatos del metabolismo: bases para un pediatra general. Barcelona. Themis Farma, S.L 1997
- Pampols T. Del cromosoma al gen. Ed. Diputación de Barcelona, 1998:173-201.
- Nelson. Tratado de pediatría. Volumen 1. McGraw-Hill Interamericana de España, 1997: 411-447.
- Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. Ponencia del primer congreso de errores congénitos del metabolismo de la A.E.P.(1996). Supl. de Anales Españoles de Pediatría, Febrero 1997:1-8.
- Campistol J, Boveda MC, Couce ML, Lluch MD, Mernero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónica, metilmalónica e isovalérica. Ponencia del primer congreso de errores congénitos del metabolismo de la A.E.P.(1996). Suplemento de Anales Españoles de Pediatría, Febrero 1997: 9-15.
- Odièvre M. Tratamiento dietético de los errores innatos del metabolismo. En nutrición clínica en la infancia, volumen I. Nestec S.A y Raven press Ltd..1991: 349-360.
- Fernández Sánchez A, Dalmau Serra J, García Gómez AM, Cabello Tomás ML, Martínez Pardo M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. Suplemento de Anales Españoles de Pediatría. Junio 1998 : 9-13.
- Gomella C. Neonatología. Editorial Médica Panamericana. 1997 : 415-424.

CAPÍTULO X

HIPERLIPIDEMIAS

J. Uberos, A. Muñoz, A. Molina, J. Maldonado

Generalidades del metabolismo lipídico

Desde una perspectiva histórica, el consumo de grandes cantidades de grasa por la población es un hecho reciente, ya que en la antigüedad la mayor parte del aporte calórico de la dieta era suministrado por los hidratos de carbono. Los lípidos son sustancias de muy diversa composición química que tienen en común sus características físicas: solubles en solventes orgánicos (acetona, alcohol, etc.) y relativamente insolubles en agua. Este grupo de sustancias incluye los triacilgliceroles (triglicéridos, grasa neutra), los fosfolípidos y los esteroides, junto con los productos de su metabolismo como son los ácidos grasos de cadena larga, glicerol y cuerpos cetónicos.

En los organismos superiores los lípidos constituyen el principal aporte energético de la dieta ya que suministran habitualmente entre el 35-50% de las calorías totales diarias; además constituyen un importante almacén energético que ocupa poco espacio, sirve de aislante térmico corporal y suministra un aporte calórico considerable. Se sabe que cada gramo de lípidos equivale a 9 calorías, mientras que otros principios inmediatos como hidratos de carbono o proteínas suministran sólo 4 calorías por gramo. Los carbohidratos suministrados en la dieta en exceso son convertidos y almacenados como lípidos. Los lípidos tienen además una función plástica y biocatalizadora, en concreto y como ejemplo de la función plástica, contribuyen a mantener la estructura corporal al formar parte de las membranas celulares y nucleares, como ejemplo de función biocatalizadora forman parte de diversas hormonas, especialmente las de origen suprarrenal y gonadal (Fig.-10.1).

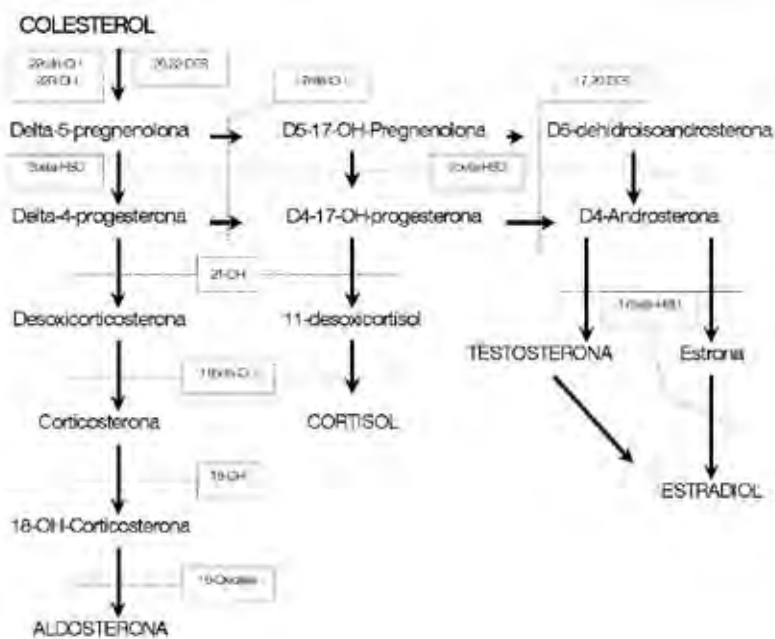


Fig. 10.1. Esteroidogénesis

El suero humano posee cuatro grandes grupos lipídicos: ácidos grasos libres (AGL), triglicéridos (Tg), colesterol (C) y fosfolípidos (FL).

Desde un punto de vista biológico los lípidos se pueden clasificar en un grupo con estructura relacionada con los ácidos grasos, y otro no relacionados con ellos. Entre los primeros, relacionados estructuralmente con los ácidos grasos, se incluyen:

- Los propios ácidos grasos (alifáticos y cíclicos, saturados e insaturados, de cadena corta, media o larga).
- Las prostaglandinas y las prostaciclina, derivados de ellos las grasas y los lipoides.
- Las grasas o triglicéridos -ésteres del glicerol-.
- Los lipoides -lípidos complejos- grupo formado por los fosfolípidos y los glicolípidos.

El segundo grupo, no relacionado con los ácidos grasos, está constituido por los isoprenoides, que se dividen en esteroides y terpenoides. Los esteroides son sustancias de gran interés biológico por su ubicuidad, incluyen el colesterol,

los ácidos y sales biliares, así como las hormonas gonadales y suprarrenales. Los terpenoides incluyen las vitaminas: E, A, K, carotinoides y retinol.

Digestión, absorción y metabolismo de los lípidos

Como es bien conocido las grasas son insolubles en agua y precisan de unos pasos previos para transformarse, ser digeridas y absorbidas. El primero de estos pasos consiste en la emulsión de las grasas en cuyo proceso intervienen los siguientes factores: masticación, peristaltismo gástrico, fosfolípidos de la dieta, presencia de sales biliares, lecitina y posteriormente monoglicéridos.

A nivel gástrico, las grasas se encuentran con la lipasa lingual responsable de la hidrólisis del 10-20% de los triglicéridos totales, tras la hidrólisis surgen los diglicéridos (DG), monoglicéridos (MG) y ácidos grasos libres (AGL). La lipasa lingual se estimula mediante la ingestión de alimentos ricos en grasas e inicia su acción de hidrólisis en el estómago a un pH entre 3 y 5.5 Posteriormente, ya en el intestino delgado, sigue hidrolizando todos los enlaces de las moléculas de los Tg, no precisando para ello de ningún cofactor y no inhibiéndose por la presencia de sales biliares.

Además de la lipasa lingual, otras enzimas lipolíticas están involucradas en la hidrólisis de los triglicéridos, como son: lipasa pancreática, colipasa, esterasa pancreática, fosfolipasa A2, lipasa de la leche, colesterol-esterasa pancreática. La hidrólisis de los lípidos se favorece por acción de la colecistoquinina (CCK), que se libera del epitelio duodenal en respuesta a las grasas y proteínas de la dieta, esta enzima estimula la secreción pancreática, la contractura de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi. La lipasa pancreática es la principal enzima lipolítica, actuando a un pH óptimo entre 6 y 6.5 en el intestino delgado, precisando para actuar la presencia de la colipasa o cofactor pancreático; su efecto consiste en hidrolizar enlaces entre los carbonos 1 y 3 de la cadena formando dos monoglicéridos y un AGL. Las fosfolipasa A2 y colipasa pancreática hidrolizan los FL de la dieta sobre todo la lecitina, produciendo un AGL y una molécula de 1-acil-lisolecitina. La enzima colesterol-esterasa se forma también en el páncreas y su función es hidrolizar el colesterol esterificado formando una molécula de colesterol libre y un AGL, que se absorbe por difusión, en tanto el colesterol no esterificado se absorbe en el íleon pero de forma incompleta; ésta enzima precisa para su activación de la presencia de sales biliares. Los ácidos biliares (derivados del metabolismo del colesterol) juegan un papel importante en la emulsión de los lípidos y son indispensables para conseguir su completa solubilidad a nivel digestivo.

La digestión intraluminal de las grasas empieza en el estómago con la actividad de la lipasa lingual, una vez en el intestino delgado, la acción combinada de las sales biliares y de la lipasa pancreática influyen para alcanzar la emulsión lipídica, formando las micelas (complejos macromoleculares formados por ácidos grasos, monoglicéridos y sales biliares). En el intestino hay otros compuestos lipídicos como FL, colesterol y otros esteroides. La mayor parte de los FL intraluminales, en su mayoría fosfatidilcolina, proceden de la bilis, son hidrolizados por acción de la fosfolipasa-A2 pancreática a lisofosfatidilcolina y ácidos grasos. Entre los esteroides el más importante es el colesterol que pasa a colesterol libre (fácilmente absorbible) debido a la acción del enzima colesterol-esterasa pancreática. Los diferentes compuestos lipídicos se absorben de forma pasiva como monómeros. Los ácidos grasos de cadena media no precisan ser metabolizados en el enterocito y pueden pasar directamente a la vena porta. Un tercio de los triglicéridos de cadena media pueden absorberse directamente, pero el resto de ellos precisan de la acción conjunta de la lipasa y de las sales biliares para favorecer su absorción una vez conseguida la hidrólisis. La absorción se realiza sobre todo a nivel del yeyuno proximal, a través de las microvellosidades, pudiendo realizarse la absorción incluso a nivel del íleon si la dieta es rica en grasas. El transporte de los Tg a través de la mucosa intestinal se realiza por difusión simple, pasando al retículo endoplásmico del enterocito, posteriormente los monoglicéridos se reesterifican en triglicéridos, acumulándose como gotas de grasa.

La proporción de colesterol absorbido es tanto mayor cuanto más grande es el pool de ácidos biliares. El colesterol, al entrar en el enterocito, pasa al pool del colesterol libre que está integrado por el colesterol exógeno y el endógeno. La absorción del colesterol posee un dintel de saturación que permite la absorción de sólo un 30-35% del aportado en la dieta. Una vez en el enterocito, los AGL, glicerol y monoglicéridos, vuelven a ensamblarse para formar de nuevo triglicéridos a los que se les unen cierta cantidad de colesterol absorbido en la dieta, que ha sido esterificado. Ambos, triglicéridos y colesterol, son recubiertos por una fina capa de FL y apoproteínas, fundamentalmente Apo-B48 y en menor cantidad las Apo-AI y Apo-AII constituyendo lo que conocemos por quilomicrones. Los quilomicrones nacientes salen a la circulación linfática intestinal y a través del conducto torácico entran en la circulación sanguínea donde contactan con las HDL3, con las que intercambian apoproteínas A-I y A-II por apoproteínas C y E, conformándose así como quilomicrones maduros que al ir circulando por los capilares tisulares van liberando su contenido de triglicéridos por efecto de la lipoproteinlipasa (LPL). La LPL es un enzima de gran tamaño presente en el espacio vascular

en gran cantidad, anclada a los endotelios capilares por una cadena de glicosaminoglicano, susceptible de ser lisada por acción de la heparina. Esta enzima, se une a los quilomicrones en presencia de la Apo-CII, que actúa como cofactor en dicha unión. El tamaño de las partículas grasas que se forman, está condicionado por varios factores, entre los que cabe destacar:

- La cantidad de grasa ingeridas con la dieta.
- El momento del proceso absoritivo, ya que los quilomicrones llegan a alcanzar su máximo tamaño durante el pico del periodo absoritivo postprandial (3 a 5 horas postingesta).
- El tipo de ácidos grasos presentes en la dieta, ya que se ha podido comprobar que los quilomicrones alcanzan un mayor tamaño cuando la dieta contiene mayor cantidad de ácidos grasos insaturados que cuando los contiene saturados.
- La intensidad y/o velocidad de la síntesis de las proteínas, la inhibición de la síntesis de estas da lugar a la formación de quilomicrones de mayor tamaño.

Los quilomicrones tras perder Tg y Apo-A y Apo-C se transforman en unas partículas más pequeñas que tienen Apo-E en su envoltura y ésteres del colesterol, que se denominan quilomicrones remanentes o residuales que son los encargados de transportar el colesterol procedente de la dieta hasta el hígado. De esta forma, el colesterol que se ingiere con la dieta se deposita inicialmente en el hígado y una parte de él vuelve a ser secretado con otras lipoproteínas o a la bilis. Los quilomicrones, que están ausentes del plasma de una persona sana en ayunas, aparecen tras una comida rica en grasas, alcanzando el nivel máximo a las 3-5 horas, para disminuir luego rápidamente. La persistencia postprandial de quilomicrones por espacio superior a 12-16 horas indica defecto de degradación de los triglicéridos.

Los triglicéridos, sintetizados en el hígado y envueltos en VLDL, junto con apoproteínas sobre todo Apo-B100 y Apo-E (Fig.-10. 2). Una vez que se secreta la VLDL a la circulación adquiere Apo-CII de las HDL. Los triglicéridos son hidrolizados de manera subsecuente por la LPL, produciéndose restos de VLDL que serán reabsorbidos por el hígado y desintegrados a IDL.

En este proceso se transfieren ciertos lípidos de la HDL. Algunas IDL son captadas directamente por el hígado; pero otras, por disociación de la ApoE se transforman a LDL que contienen casi exclusivamente ésteres de colesterol y Apo-B100. Una vez en el interior de las células la LDL se separa de su receptor, liberando los ésteres del colesterol que son utilizados en la síntesis de la membrana celular, hormonas esteroideas y ácidos biliares. El receptor es liberado de las LDL en el interior de las células regresando a la membrana plasmática pero

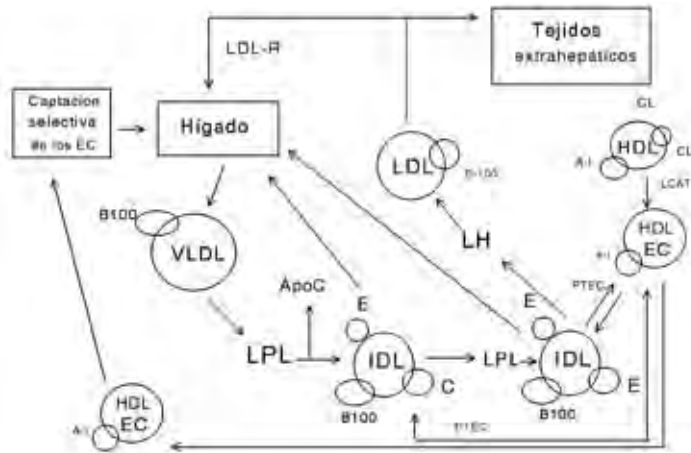


Fig. 10.2. Representación esquemática del metabolismo de la lipoproteína. Vía endógena del transporte de lípidos. PTEC, proteína de transferencia de ésteres de colesterol; LH, lipasa pancreática; A-I, apolipoproteína A-I; CL, colesterol libre; EC, ésteres de colesterol; TG, triglicéridos

al parecer, el número de receptores celulares se halla regulado por el nivel intracelular de colesterol. Por esta vía son degradadas de forma fisiológica el 70% de las LDL, sin embargo el 30% restante se deposita en los macrófagos, mediante unos receptores de membrana, no regulados por el contenido de colesterol en la célula; por lo tanto, los macrófagos se van cargando de colesterol transformándose en células espumosas y por ello estos receptores “scavenger” (basureros) desempeñan un papel muy importante en aquellas circunstancias en las que existen niveles elevados de LDL o ausencia-defecto de los receptores Apo-B100. La captación de Lp(a) por los macrófagos se ve favorecida por los receptores del plasminógeno.

Las HDL constituyen un grupo de lipoproteínas con dos grandes subgrupos: HDL2 y HDL3, representando la primera una mayor concentración de colesterol y habiéndose relacionado con el riesgo de cardiopatía isquémica. Inicialmente aparecen en el plasma en forma de precursores (HDLn) constituidos por FL y ApoA con una pequeña cantidad de colesterol. Esta formas nacientes se convierten en formas maduras por acción de la lecitín-colesterol-aciltransferasa (LCAT), que da lugar a los ésteres del colesterol, los cuales se disponen en el core de la partícula, HDL madura; el defecto de LCAT y el aumento en plasma de colesterol no esterificado se ha relacionado con la aparición en plasma de una lipoproteína de características electroforéticas anormales, la lipoproteína X.

El origen de las HDL es doble: HDL_n secretadas por hígado e intestino y HDL provenientes de la superficie de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, que son liberados en la lipólisis. La función más importante de las HDL parece ser el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos al hígado. Las HDL son aceptores muy eficaces del colesterol debido a la baja relación C/FL existente en su revestimiento externo. De esta forma, se establece un gradiente de concentración entre la membrana celular y las partículas de HDL, este gradiente se mantiene en acción por la acción de dos factores:

- La acción de la LCAT que esterifica el colesterol de la superficie de la HDL, desplazándolo al interior de la misma.
- La proteína de transferencia de ésteres de colesterol, que transfiere ésteres de colesterol desde la HDL hacia las VLDL y LDL.

El mecanismo por el cual el colesterol abandona las células para incorporarse a las partículas de HDL parece depender de la existencia en la membrana celular de un receptor específico para las HDL, que probablemente reconoce a la Apo-AI de la misma. El transporte de los ésteres del colesterol hasta el hígado podría realizarse a través de dos vías: a través del mismo receptor HDL presente en la célula hepática, además los ésteres del colesterol al ser transferidos a la VLDL y LDL, serían metabolizados en el hígado a través de la vía del receptor LDL y receptor de remanentes (Fig.-10. 3).

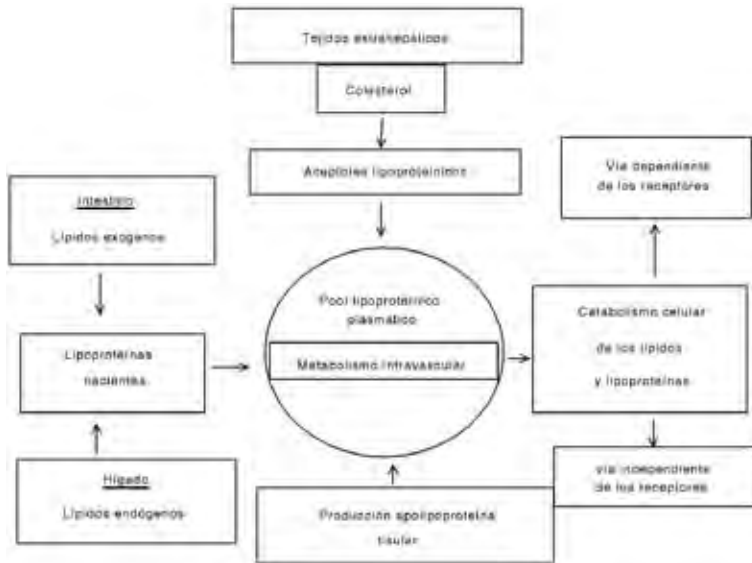


Fig. 10.3. Representación esquemática del "pool" de lipoproteínas en el organismo.

Ácidos grasos (AGL)

Se producen para almacenar la energía generada por los hidratos de carbono. Su síntesis se inicia a partir de los fragmentos de 2 átomos de carbono, a nivel de la mitocondria, originándose el acetil-CoA a partir del piruvato. La carboxilación del acetil-CoA produce malonil CoA, interviniendo en éste proceso una carboxilasa. Los grupos acetilo y malonil son transferidos a las proteínas transportadoras liberándose en este proceso CoA. Posteriormente, se produce la unión entre los grupos acetilo y malonil para formar un compuesto de 4 carbonos que ligado a una proteína forma butiril-proteína, y uniéndose a una nueva molécula de malonil-proteína da lugar a una cadena de ácidos grasos de 6 átomos de carbono. El crecimiento de estas cadenas se verifica por la incorporación sucesiva de 2 unidades de carbono cada vez (acetil-CoA). Sólo al final del proceso se libera la proteína transportadora, quedando el ácido graso en condiciones de almacenamiento. El catabolismo es fundamentalmente inverso a la síntesis produciéndose la liberación de 2 átomos de carbono cada vez, denominándose este proceso beta oxidación (Fig.-10. 4), porque en cada una de las etapas de decar-

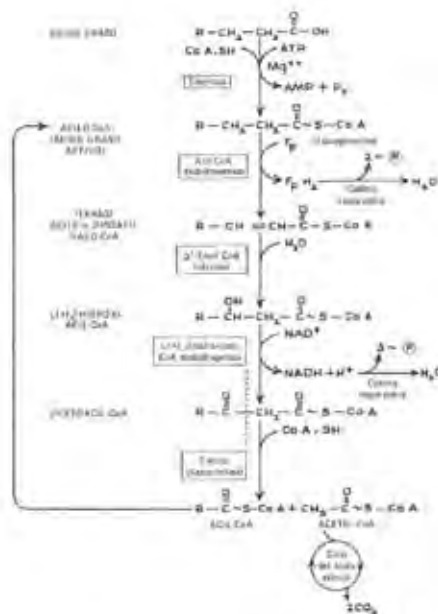


Fig. 10.4. Esquema de la beta-oxidación de los ácidos grasos (Tomado de: H. A. Harper. Manual de química fisiológica., México: El Manual Moderno S.A., 1976).

boxilación se afecta el carbono en posición beta. Los átomos de hidrogeno liberados son transferidos hasta la unión con los átomos de oxígeno y la formación de agua. Este proceso oxidativo produce energía que se acumula en forma de ATP.

Los ácidos grasos que circulan en sangre tienen las siguientes propiedades químicas: son alifáticos, su cadena es única y termina por un grupo carboxilo. Cuando el número de átomos de carbono es de 12 o más se denominan “ácidos grasos de cadena larga”; si tienen entre 8 y 11 carbonos, son “ácidos grasos de cadena media”; y con menos de 8 átomos son “ácidos grasos de cadena corta”. Los ácidos grasos de cadena larga predominan en la composición de la grasa animal, sobre todo los de 16 y 18 átomos de carbono. Los ácidos grasos de cadena media son parte fundamental de las grasas vegetales.

Otra forma de clasificar los ácidos grasos se realiza atendiendo a su contenido en dobles enlaces entre los átomos de carbono de sus moléculas. Se habla de ácidos grasos saturados (AGS) cuando su molécula no tiene dobles enlaces, (ácido palmítico: 16C, ácido esteárico: 18C), estos ácidos grasos pueden sintetizarse en el organismo, desde el acetato. Los ácidos grasos en cuya molécula sólo hay un doble enlace son los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) (ácido oleico: 18C), pueden formar parte de las grasas animales y no son esenciales. Finalmente, existe un grupo de ácidos grasos en cuya molécula hay mayor número de dobles enlaces, ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) también llamados ácidos grasos esenciales, ya que su aporte debe ser exógeno, por ser el organismo incapaz de sintetizarlos, encontrándose en la composición de pescados, crustáceos ($\Omega 3$), vegetales ($\Omega 6$). Los ácidos grasos de los mamíferos adoptan en general la forma “cis”. La hidrogenación de tales ácidos puede llevarlos a la forma “trans”. Los ácidos grasos se pueden clasificar en:

A) Esenciales (Linoleico, Linolénico y Araquidónico): No pueden ser sintetizados por el organismo por lo que al faltar en la dieta ocasionan estados carenciales que provocan alteraciones en las estructuras de membrana. Sin olvidar que son los precursores de las prostaglandinas. Los síndromes de deficiencia de estos ácidos grasos incluyen: incapacidad para aumento de peso, polidipsia, lesiones cutáneas, esterilidad, anemia, diarrea, hematuria, etc.

B) No esenciales: al contrario que los anteriores, sí pueden sintetizarse en el organismo.

Los ácidos grasos se transportan desde la zona de almacenamiento en el tejido adiposo, a las zonas de utilización en el hígado y en el músculo, en forma de ácidos grasos libres. Los ácidos grasos se almacenan en el tejido adiposo como Tg, especialmente los ácidos palmítico, oleico y linoleico. La enzima limi-

del ciclo de Embden-Meyerhof. Esta vía es usada preferentemente por los tejidos que tienen poca gliceroquinasa como puede ser el tejido adiposo y el muscular. El glicerol, activado por el fosfato se esterifica con dos radicales de AGL previamente activados por la unión con el CoA, formándose así un diglicérido fosfatado que se llama ácido fosfatídico. La separación del resto de fosfato permite luego la introducción del tercer grupo ácido en la molécula del glicerol.

La síntesis de los triglicéridos varía según los tejidos en que se produce, en el hígado, el glicerolfosfato se origina a partir del glicerol sanguíneo, mientras que en el tejido adiposo el glicerolfosfato se origina principalmente a partir del catabolismo glucídico, y en el intestino se origina por esterificación de los monoglicéridos que se absorben en la luz intestinal. El catabolismo de los triglicéridos se realiza por la acción de una lipasa, enzima localizada en distintos lugares del organismo. En el tejido adiposo la lipasa cataliza la hidrólisis de los triglicéridos originando diglicéridos y AGL, es una enzima hormosensible, ya que es activada por distintas hormonas (epinefrina, norepinefrina, glucagón, ACTH, tireotropa, HGH) y se inhibe por la insulina.

El organismo utiliza los Tg como fuente de energía, sobre todo en los periodos de ayuno. La esterificación de los tres grupos alcoholícos del glicerol con moléculas de AG origina los Tg que generalmente contienen una mezcla de dos o tres AG diferentes. Se ha demostrado mediante técnicas estereoscópicas que el ácido palmítico ocupa preferentemente la posición 1 en la molécula de Tg, mientras que el ácido linoleico y el ácido oleico, ocupan las posiciones 2 y 3 respectivamente de estas moléculas.

Fosfolípidos o Fosfátidos (FL)

Los fosfolípidos incluyen en su molécula ácido fosfórico, unos forman ésteres con el glicerol y entre ellos figuran la lecitina y cefalina, y otros se esterifican con la esfingosina -esfingolípidos, como la mielina (esfingomielina)-. Los glicolípidos llevan esfingosina, pero no ácido fosfórico. Estos dos grupos son la parte integrante más importante de los lípidos del sistema nervioso -cerebrósidos y gangliósidos-. La síntesis de los FL tiene lugar en casi todos los tejidos, aunque los FL plasmáticos proceden fundamentalmente del hígado.

Colesterol (C)

Es un esteroide, con 27 átomos de carbono, que posee un núcleo esteroideo formado por un anillo de cuatro lados con una cola formada por un grupo hidroxilo. Es uno de los alcoholes cíclicos de alto peso molecular que se encuen-

tra en todos los organismos vivos. Fue estudiado por Chevreul en 1916, quien lo denominó colesteroina por su procedencia biliar.

Se encuentra, como forma libre en todas las células animales siendo muy abundante en la corteza suprarrenal y en el tejido nervioso. Sus funciones específicas se relacionan con las glándulas endocrinas: suprarrenales, ovarios y testículos, donde se constituye en precursor de las hormonas esteroideas y en el hígado donde da origen a los ácidos biliares. Puede encontrarse en el suero en forma libre o esterificada con ácidos grasos. Su presencia en suero es debida al transporte desde los sitios de síntesis a los lugares de utilización.

El mevalonato pasa por una serie de etapas hasta llegar al escualeno, pasa a lanosterol por ciclización, y a partir de aquí se puede llegar a colesterol por dos vías: una incluye la conversión en demosterol por el camino de la serie insaturada y la otra a 7-colestanol o lanosterol a través de la serie saturada (Fig.-10.6). Dos moléculas de acetil-CoA se transforman en acetato-acetil CoA por una cetolasa, la acetato-acetil-CoA sirve de intermediaria para la síntesis de ácidos grasos, cuerpos cetónicos y colesterol. La acetato-acetil-CoA condensa a otra molécula para formar hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) que puede ser convertida tanto en cuerpo cetónico como en colesterol. La conversión del HMG-CoA en ácido mevalónico, por la HMG-CoA reductasa, constituye el paso irreversible de la biosíntesis del colesterol, siendo los pasos siguientes casi específicos para la síntesis estólica.

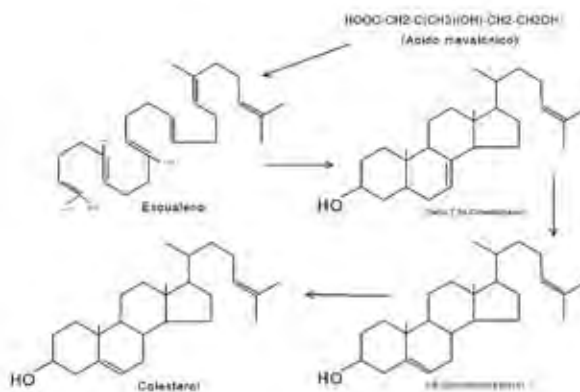


Fig. 10.6. Esquema de la biosíntesis de colesterol.

La síntesis del colesterol parece estar regulada por un mecanismo de retro-control (feed-back negativo) influenciado por la dieta, así cuando la ingesta de colesterol es de 3-4 g/día se inhibe la síntesis hepática del mismo, que se caracteriza por un ritmo circadiano de gran amplitud. El catabolismo del colesterol se realiza fundamentalmente a nivel hepático, siendo las sales biliares el resultado de este catabolismo. Aproximadamente un 50% se encuentra en la forma de ácidos biliares, el otro 50% es convertido en coprostanol mediante las bacterias intestinales. Del colesterol eliminado en forma de ácidos biliares es reabsorbido el 95-98% por el íleon, la pequeña fracción que se escapa y que es excretada determina la pérdida actual de colesterol, determinando el balance corporal del mismo.

El tipo de lactancia que reciben los recién nacidos es uno de los principales factores que determinan el nivel de colesterol sérico. Se ha demostrado la existencia de una diferencia significativa en las cifras séricas de colesterol durante los tres primeros meses de vida en niños alimentados con lactancia materna. Los niveles de colesterol plasmáticos de los lactantes amamantados pueden modificarse ante cambios dietéticos de sus madres. El menor contenido de colesterol y la relación ácidos grasos poliinsaturados/saturados más elevada que se encuentra en las fórmulas lácteas en comparación con la leche materna, explica los niveles de colesterol sérico más bajos que se encuentran en los lactantes que son alimentados con lactancia artificial. En los primeros años de vida se produce un aumento considerable del colesterol, llegando a duplicar los niveles del nacimiento y apareciendo una disminución importante de los niveles de triglicéridos.

El colesterol unido a las HDL y a las LDL se eleva en los tres primeros años de vida, manteniéndose después en unos niveles estables durante toda la infancia. Por el contrario, el colesterol unido a las VLDL, al igual que los triglicéridos, disminuye en los primeros años y se mantiene en cifras bajas hasta la pubertad, momento en el que inicia un ligero incremento.

Existen en el organismo dos grandes compartimientos metabólicos para el colesterol: el hepático y el sérico, estando en permanente interrelación. El hígado provee de continuo colesterol al compartimiento sérico y fabrica al mismo tiempo, ácidos biliares que es la vía de eliminación del estero del organismo más importante. El compartimiento sérico recibe permanentemente el aporte de colesterol proveniente de la destrucción celular, de la reabsorción del colesterol biliar a través de la circulación entero-hepática y de la reabsorción del contenido de la dieta.

El exceso de colesterol se almacena dentro de la células en forma de ésteres. Alrededor del 60 % del colesterol en los seres humanos, se sintetiza por el organismo y el 30% restante se aporta con la dieta siendo importante resaltar que los niveles plasmáticos no se elevan de forma brusca tras la ingesta de comida rica en grasas, sino que sólo se absorben del 25-50% en las siguientes 24 horas.

Lipoproteínas

Al ser los lípidos generalmente insolubles en agua y para poder circular, en el plasma, deben unirse a proteínas que los solubilicen, constituyendo así complejos macromoleculares llamados lipoproteínas. Todas las proteínas involucradas en este transporte son globulinas, con excepción de las que participan en el transporte de los ácidos grasos (albúmina). Las lipoproteínas son complejos hidrosolubles de alto peso molecular compuestas por lípidos (C, Tg, FL) y una o más proteínas específicas, llamadas apoproteínas. Las lipoproteínas constan de un núcleo central no polar formado por los lípidos insolubles en agua (C esterificado y Tg) y de una zona periférica formada por los elementos polares (FL, C libre) y proteínas (apoproteínas), éstas últimas son las encargadas de hacer las grasas hidrosolubles.

Según su densidad y movilidad electroforética las lipoproteínas plasmáticas se han clasificado en cuatro grupos principales:

- Quilomicrones (QM). Son las lipoproteínas de mayor tamaño molecular (750-10000 A) y las de menor densidad, inferior a 0,95 g/ml. Se originan en el intestino y tienen poca movilidad electroforética, localizándose en el origen de la columna. Poseen una función de transporte de los triglicéridos exógenos. Su contenido proteico inicial es Apo B-48, A-I, A-II, A-IV (2 %). Su contenido en triglicéridos se sitúa entre un 80-95 %, con predominio del colesterol libre (2.5 %). De entre los fosfolípidos (5.5 %): fosfatidilcolina. Contienen el 98 % de lípidos (90% de triglicéridos, 5% FL y 3% colesterol y ésteres de colesterol) y el resto (2%) son proteínas (Apo A-I, Apo A-II y Apo-B). El quilomicrón naciente comienza a madurar recibiendo Apo-C y Apo-E de las HDL y cediendo a estas ApoA-I y ApoA-IV; cuando estos quilomicrones ya no son degradables por haber cedido gran parte de su contenido de Apo-C, se forman remanentes que son eliminados en el hígado por receptores para la Apo-E. La lipoproteinlipasa (LpL) es importante para la captación en tejido adiposo y músculo de triglicéridos, con posterior lipólisis. La actividad de la LpL aumenta durante y después de las comidas. Se requiere insulina para mantener niveles de LpL adecuados en tejido adiposo. La ApoC-II actúa como cofactor de la LpL, una vez hidrolizados los

triglicéridos, la ApoC-II es captada por la HDL. La ApoC-III actúa como transportador de los triglicéridos.

- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, pre-). Son proteínas de densidad inferior a 1,006 g/ml. Poseen una movilidad electroforética pre-beta, su tamaño oscila entre 300-800 Å. y se producen en el hígado. Su principal función es el transporte de los triglicéridos endógenos.

Están formadas por 91% de lípidos sintetizados en el hígado (60-70% Tg, 10-15% FL y C) y 9% de proteínas (30-35% Apo-B, 50% Apo-C y 15-20% Apo-E). La HDL aporta la ApoC-II necesaria para que por medio de la LpL los triglicéridos sean degradados hacia ácidos grasos, que se dirigen principalmente a músculo y tejido adiposo. Cuando la ApoC-II desciende, las VLDL ya no son degradables, constituyendo el VLDL remanente o IDL que tienen un doble destino: una pequeña porción se cataliza en el hígado por medio de los receptores para la ApoB100 y ApoE y el resto origina la mayor parte de las LDL, por medio de la triglicéridolipasa hepática. La síntesis de VLDL en enterocito y hepatocito se ve regulada por la concentración intracelular de ácidos grasos de origen endógeno.

- Lipoproteínas de baja densidad (LDL). Su densidad se encuentra entre 1.019-1.063 g/ml. Tienen una movilidad electroforética: beta, con un tamaño de 200-220 Å. Su función es el transporte de colesterol a las células extrahepáticas. Están formadas en un 75-81% de lípidos (ésteres del colesterol y en menor proporción por FL, Tg y C libre) y en un 19-25% de proteínas (Apo-B100). Su catabolismo tiene lugar en el hígado y tejidos periféricos por medio de receptores para la ApoB100, y por endocitosis de los macrófagos.

- Lipoproteínas de alta densidad (HDL). Son las proteínas de más alta densidad, oscilan entre 1.063-1.21 g/ml., su tamaño es de 75-100 Å. y su movilidad electroforética es alfa. Están compuestas por un 50% de lípidos y un 50% de proteínas (Apoproteínas A-I, A-II, C-I y C-II). Su origen es el hígado (3/4), quilomicrones y VLDL (1/4). Su función es el transporte de colesterol de las células extrahepáticas al hígado. Las concentraciones de HDL aumentan con: ejercicio, alcohol en pequeñas cantidades y estrógenos. Las HDL se unen a la LCAT (lecitincolesterolaciltransferasa) eliminando un ácido graso de la lecitina y transfiriéndolo al colesterol, originando un éster de colesterol y lisolecitina. La LCAT unida a la ApoD y HDL, con quien forma un complejo, precisa de ApoA-I para activarse. Por lo que la disminución de la ApoA-I es mejor indicador del riesgo de coronariopatía que la HDL.

- Lipoproteína (a). Es una lipoproteína con mucha analogía con la LDL. Se piensa que es la encargada de aportar el colesterol para la síntesis rápida de

membrana en los procesos inflamatorios. Tiene una Apo-B, idéntica a las de la VLDL o LDL y una Apo-A con mucha analogía con el plasminógeno. Su interés radica en la relación directa existente entre sus niveles y la incidencia de cardiopatía isquémica en el adulto.

Apoproteínas

Estas proteínas son esenciales para el normal ensamblaje, secreción y metabolismo de las lipoproteínas. Ayudan a la solubilidad de los lípidos en el plasma, sirven también como cofactores para enzimas en el metabolismo de los lípidos y como ligaduras para los receptores de membrana que reconocen a las lipoproteínas.

Apo-A. Con un peso molecular que oscila entre 17.000-28.300, se describen las variedades: A1, A2 y A3 de las HDL. La Apo-A1 se encuentra en una proporción del 65-70% y la Apo-A2 del 20-25%.

Apo-B. Cuyo peso molecular varía desde 241.000-512.000. Constituye más del 95% de las proteínas de la LDL, cerca del 40% de las VLDL y el 5-20% de los quilomicrones. El papel biológico de esta apoproteína parece estar vinculado con el transporte de los Tg fuera de la célula donde se han sintetizado. Es conocida la existencia de dos Apo-B: la Apo-B₁₀₀, considerada como un ligando para el receptor de la LDL; la Apo B₄₈, que representa la porción terminal de la Apo-B₁₀₀, estando sólo presente en los quilomicrones. La Apo B₄₈ se sintetiza exclusivamente en el enterocito. En su ausencia no se forman quilomicrones. Los quilomicrones nacientes toman ApoE y ApoC-II de la HDL.

Apo-C. Con un peso molecular entre 6.631 y 8.764. Constituye el 40-80% de las apoproteínas de las VLDL y el 70-90% de las apoproteínas de los quilomicrones plasmáticos. Tiene un importante papel fisiológico en el transporte de sustancias grasas y además actúa como cofactor de la enzima lipoproteinlipasa. Está constituida por tres apoproteínas distintas: Apo-C1, Apo-C2, Apo-C3. La ApoC2 actúa como cofactor de la LpL, una vez hidrolizados los triglicéridos, la ApoC2 es captada por la HDL. La Apo-C3 actúa como transportador de los triglicéridos.

Apo-E. Su peso molecular es de 34.000. Existe en tres isoformas mayores que se diferencian por la presencia de arginina en lugar de cisteína en la posición 112 (E-3), 112 y 158 (E-2), en tanto la apo E-4 no contiene cisteína. Participa en el reconocimiento por el hígado de las partículas residuales de los quilomicrones y VLDL. Constituye un 13-15% de la VLDL y un 4-5% de los quilomicrones y 1% de las HDL y LDL. Es sintetizada en una amplia variedad de células incluyendo riñón, hígado, cerebro y macrófagos.

Apo-D. Sólo está presente en la HDL y en una cantidad mínima, un 5%, su función es desconocida.

Defectos hereditarios del metabolismo lipídico

Este grupo de trastornos también conocidos como hiperlipoproteinemias primarias pueden definirse como aquellas situaciones en las que las concentraciones de colesterol y triglicéridos plasmáticos exceden del límite considerado como normal para la edad y sexo, que arbitrariamente se ha considerado como el percentil 95 en una población clínicamente sana.

La clasificación de las dislipemias fue realizada por primera vez por Fredrickson, modificada posteriormente por la OMS (Tabla 10.1), estableciendo 5 tipos de hiperlipoproteinemias según las lipoproteínas que se encuentren eleva-

Tipo	Herencia	Lipoproteína acumulada	Lípido acumulado	Lesión bioquímica	Manifestaciones clínicas
I	Autosómica recesiva.	Quilomicrones	Triglicéridos	Defecto de lipoproteinlipasa. Defecto de apolipoproteína CII	Pancreatitis Xantomas eruptivos. Lipemia retinalis.
IIa	Autosómica dominante (1/500) Poligénica.	LDL	Colesterol	Defecto del receptor para LDL (apo B100)	Xantomas tendinosos
IIb	Autosómica dominante	LDL	Colesterol	Síntesis de Apo B aumentada.	Cardiopatía isquémica
III	Poligénica (2/10.000)	VLDL IDL	Triglicéridos Colesterol	Defecto de conversión de VLDL endógena	Xantomas eruptivos Xantomas palmares Cardiopatía isquémica
IV	Autosómico dominante	VLDL	Triglicéridos Colesterol	Aumento de la síntesis de VLDL endógena.	Dolor abdominal Pancreatitis Xantomas eruptivos
V	Poligénica	Quilomicrones VLDL	Triglicéridos Colesterol	Similar al tipo IV	Dolor abdominal Pancreatitis Xantomas eruptivos Hepatoesplenomegalia

Tabla 10.1. Clasificación de Fredrickson de las hiperlipemias

das en el plasma. Como toda enfermedad hereditaria, las dislipemias primarias son enfermedades presentes desde el nacimiento, aunque sus manifestaciones clínicas se pongan de manifiesto al inicio de la edad adulta.

Hiperquilomicronemia familiar (Tipo I)

En este defecto poco frecuente, de herencia autosómica recesiva existe una alteración a nivel de la aclaramiento de la VLDL y/o quilomicrones del plasma, existe un aumento de triglicéridos en plasma que le confiere un aspecto quiloso; se debe a una disminución de la enzima normalmente encargada de la lipólisis de los triglicéridos, la lipoproteína lipasa o de su cofactor la apo CII. Las manifestaciones clínicas aparecen precozmente y derivan del acumulo de triglicéridos en diversos tejidos, encontramos así: hepatoesplenomegalia, xantomas eruptivos, lipemia retinalis, pancreatitis y crisis de dolor abdominal. El objetivo del tratamiento es reducir los niveles de triglicéridos hasta valores próximos a la normalidad, lo que se consigue instaurando una dieta pobre en grasas y la suplementación con triglicéridos de cadena media, que al pasar directamente desde el intestino a la porta, disminuyen la formación de quilomicrones. Como agentes farmacológicos pueden resultar efectivos los fibratos y el ácido nicotínico.

Hipercolesterolemia familiar (Tipo IIa)

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante (en una minoría de casos de tipo poligénica) que se debe a una disminución de receptores para la apoB y E de las LDL, de forma parcial (heterocigotos) o total (monocigotos); el resultado es un incremento de los valores de LDL en plasma, principal transportador del colesterol, que se ve de esta forma también incrementado. La forma heterocigota de la enfermedad se manifiesta por presentar niveles de colesterol 2-3 veces mayores que los observados en la población general, la relación entre hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica es un hecho contrastado, habiéndose observado un adelanto de 20 años en la presencia de infarto de miocardio sobre la edad esperada de presentación en los individuos normales. El mecanismo de la relación entre aterosclerosis e hipercolesterolemia, esta en la actualidad perfectamente establecido e incluye inicialmente el depósito de los ésteres de colesterol sobre la pared arterial, que en lugar de ser metabolizados a nivel hepático son eliminados de la circulación por los macrófagos, que se convierten a sí en el germen de la reacción inflamatoria de la placa de ateroma. Además de la aterosclerosis se pueden presentar manifestaciones xantomatosas debidas a la infiltración de la piel y los tendones por LDL. La localización típica de los xantomas tendinosos

es el tendón de Aquiles, patelar, olecranio y extensores de las manos. Los xantomas tuberosos, que también pueden estar presentes, se localizan en los pliegues interdigitales y en los párpados como xantelasmas. El arco corneal prematuro es una manifestación de las formas homocigotas. A diferencia de lo que ocurre en las hipertrigliceridemias familiares la asociación con obesidad o diabetes es menos prevalente. Para su tratamiento se debe instaurar una dieta de bajo contenido en colesterol, teniendo en cuenta las apreciaciones que mas adelante veremos.

Hiperlipidemia familiar combinada (Tipo IIb)

La expresión de este proceso, que en origen puede ser de herencia poligénica o autosómica dominante, se caracteriza por un aumento de los niveles de colesterol plasmáticos y de triglicéridos, que se modifica según el perfil de ingesta de grasas de cada individuo. Se han descrito tanto un incremento en la síntesis hepática de apo B que se traduce en aumento de las VLDL circulantes que además contienen mayor cantidad de apo B que las VLDL de sujetos sanos. La síntesis hepática de triglicéridos no esta aumentada y la hipertrigliceridemia observada en plasma obedece exclusivamente al aumento de VLDL. Las manifestaciones clínicas incluyen xantomas eruptivos y ateromatosis con una incidencia de cardiopatía isquémica incrementada hasta un 30% sobre la población general. La obesidad, el hiperinsulinismo y la diabetes son patologías frecuentemente asociadas. Como en las otras formas de hiperlipemias, el control dietético es fundamental para su manejo.

Disbetalipoproteinemia (Tipo III)

Este defecto de herencia poligénica se debe a un defecto en el procesamiento de las VLDL hacia LDL, se produce en consecuencia un acúmulo de lipoproteínas de densidad intermedia que electroforéticamente se manifiestan como una banda b ancha. El proceso parece deberse a un defecto de apo E que hace a la molécula de VLDL menos reconocible para sus receptores. Las manifestaciones clínicas incluyen xantomas palmares, tendinosos y tuberosos, la incidencia de ateromatosis se encuentra incrementada, siendo la claudicación intermitente y la cardiopatía isquémica manifestaciones habituales de la enfermedad. Los valores plasmáticos de colesterol total y triglicéridos se hallan elevados, aunque los niveles de colesterol contenidos en la LDL circulante se encuentran por debajo de lo habitual. Entre las patologías frecuentemente asociadas a este proceso se citan: gota, diabetes mellitus e hipotiroidismo. Al ser una enfermedad con alto

riesgo aterogénico, es importante iniciar un control dietético precoz y tratamiento farmacológico con fibratos.

Hipertrigliceridemia familiar (Tipo IV)

Este defecto incluye un grupo de trastornos frecuentes con una herencia de tipo autosómica dominante, aunque de baja penetrancia, lo que explica que en la gran mayoría de los casos las manifestaciones clínicas sean tardías. Entre los mecanismos responsables se ha descrito un incremento de la síntesis de VLDL en el hígado, así como una disminución de su aclaración en los tejidos periféricos; el efecto global es un aumento de los triglicéridos endógenos con niveles de colesterol en plasma normales o sólo ligeramente elevados. Las manifestaciones clínicas incluyen depósitos corneales de lípidos, xantomas eruptivos y ligero aumento del riesgo de cardiopatía isquémica, que se ha centrado en torno a un 2-5%. El aumento de triglicéridos puede asociarse igualmente a un hiperinsulinismo secundario por resistencia periférica a la insulina, que por lo general revierte al normalizarse las cifras de triglicéridos plasmáticos. Los puntos principales para su tratamiento incluyen: adelgazamiento (en los casos que lo precisen), y reducción de la ingesta de grasas de origen animal. Se obtienen efectos beneficiosos con el uso de fibratos, ácido nicotínico y ácidos grasos poliinsaturados.

Hipertrigliceridemia con hiperquilomicronemia (Tipo V)

Esta enfermedad de inicio tardío se debe muy posiblemente a una combinación de múltiples defectos bioquímicos que se traducen en un incremento de triglicéridos exógenos y endógenos; por tanto encontramos aumentados en plasma los quilomicrones y las VLDL. Existen datos para afirmar que el defecto genético sea heterogéneo, pues en algunas familias la actividad de la lipoproteínlipasa es normal, en tanto en otras esta descendida. Clínicamente los rasgos característicos del proceso incluyen: xantomas eruptivos profusos, dolor abdominal recurrente, pancreatitis, lipemia retinalis y aterosclerosis. La hiperlipemia tipo V, a diferencia de la tipo I de Fredrickson muestra un aspecto del suero opalino, en lugar de lechoso característico del tipo I; y existe una marcada asociación con obesidad. Como comentamos para el tipo IV, la asociación con hiperinsulinismo por resistencia periférica a la insulina, es una razón más para intentar el control del peso corporal en los límites ideales y reducir el aporte exógeno de grasas en la dieta; medicamentos como fibratos o ácido nicotínico pueden resultar de utilidad.

Hiperlipidemias secundarias

Dentro de este apartado se incluyen aquellas hiperlipidemias que aparecen a consecuencia de ciertas enfermedades o procesos que no afectan de forma primaria el metabolismo lipídico, por tanto el mecanismo patogénico es muy variado y depende de la enfermedad que origina el defecto. Por tanto, su diagnóstico se basa en la coexistencia de una alteración del metabolismo y una enfermedad de base que puede, al menos en potencia, alterar el metabolismo lipídico. Según el tipo de patologías que pueden ocasionar estos trastornos se clasifican en alteraciones endocrino-metabólicas, tóxicos, renales y digestivas entre otras.

Hiperlipidemias secundarias a trastornos endocrino-metabólicos

Se incluyen en este apartado la obesidad que se asocia con mas frecuencia con hipertrigliceridemia con aumento de VLDL y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); en los pacientes obesos se ha comprobado un aumento de la síntesis hepática de VLDL junto con un aclaración hacia LDL no aumentado, estos cambios son reversibles cuando el obeso es sometido al ayuno. Se ha demostrado que los niveles de triglicéridos en plasma del sujeto obeso se relacionan de forma lineal con los niveles de insulina, este parece ser el mecanismo patogénico mas frecuente en el paciente obeso. El incremento de los niveles de HDL descritos en el paciente obeso es independiente de las cifras de triglicéridos, esta alteración contribuye al aumento del riesgo cardiovascular del paciente obeso. Al igual que ocurre con los triglicéridos el ayuno y la instauración de una dieta hidrocarbonada normal se sigue de una normalización de los niveles de HDL.

La hiperuricemia y la gota es otro grupo de trastornos metabólicos que se asocian a hiperlipoproteinemia con aumento de las VLDL por mecanismo no completamente conocido, además de con hiperlipidemia la gota se asocia con obesidad e hipertensión que serían dos factores más de riesgo coronario.

El hipotiroidismo se asocia con hiperlipoproteinemia hasta en el 80% de los casos, habiéndose demostrado la presencia de aumento de LDL e IDL. En estos pacientes la VLDL tienen una concentración normal, aunque son cualitativas anormales, siendo ricas en colesterol y apo E; las IDL que estan aumentadas presentan una composición anormal con una relación colesterol/triglicéridos alta, sin embargo la composición de las LDL es normal. Todas estas alteraciones parecen deberse a una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa y de los receptores de LDL; estas alteraciones se normalizan al normalizarse las hormo-

nas tiroideas circulantes, que debe ser el tratamiento de elección; el tratamiento de la hipercolesterolemia con inhibidores de la reductasa no es aconsejable en estos pacientes por la alta incidencia de miopatías que provoca.

El síndrome de Cushing se asocia con hiperlipoproteinemia, fundamentalmente aumento del colesterol plasmático. Entre los mecanismos implicados se citan la tendencia de los corticoides a inducir resistencia a la insulina y aumento de la síntesis hepática de VLDL y triglicéridos. Otro efecto de los corticoides consiste en el estímulo postheparínico de la lipasa endotelial que conduce a una aclaración de las VLDL y aumento de las LDL.

En los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente las alteraciones lipídicas descritas guardan relación con la existencia de hiperinsulinismo y resistencia periférica a la acción de la insulina, en consecuencia el fenotipo lipoproteico descrito es en su mayor parte IV en la clasificación de Fredrickson. En los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente no existe una correlación entre hipertrigliceridemia previa al tratamiento insulínico y el grado de cetoacidosis o de hiperglucemia. La obesidad que frecuentemente se asocia a la diabetes mellitus contribuye a la hiperlipidemia del paciente con diabetes mellitus.

Hiperlipidemias secundarias a fármacos o tóxicos

Todas aquellas sustancias capaces de lesionar el hígado pueden alterar el metabolismo de los lípidos, por ser este órgano fundamental en su metabolismo. El etanol altera el metabolismo lipídico por dos mecanismos diferentes: por alteraciones metabólicas secundarias al catabolismo del etanol y por acción directa sobre el hígado. El consumo de alcohol ocasiona cambios en el sistema microsomal oxidativo del etanol relacionados con la proliferación del sistema retículoendotelial liso que se relaciona a su vez con los enzimas implicados en el metabolismo lipídico. El etanol puede inducir reducción de los niveles de ácidos grasos libres debido a un aumento de la producción de acetato que inhibe la lipólisis en el tejido adiposo. Además el alcohol incrementa las lipoproteínas encargadas del transporte de triglicéridos (hiperlipidemia tipos IV y V de Fredrickson). El colesterol total también se incrementa, así como el colesterol transportado por las LDL y las HDL.

Hiperlipidemias secundarias a trastornos renales

En la insuficiencia renal crónica se han descrito alteraciones del perfil lipoproteico consistentes en aumento de los triglicéridos contenidos en la VLDL, IDL y LDL con valores normales de colesterol. El HDL colesterol se encuentra dismi-

nuido a expensas de la fracción HDL2, lo mismo que la apo A, otras alteraciones descritas comprenden el descenso de la apo C-II y aumento de la apo C-III y apo E. el nivel de fosfolípidos no se modifica. La causa de todas estas modificaciones parece estar ligada a una disminución de la lipasa hepática y de la lipoproteinlipasa, así como la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono con intolerancia hidrocarbonada y resistencia periférica a la insulina.

El síndrome nefrótico se caracteriza por hipoalbuminemia, proteinuria de mas de 40 mg/m² s.c./día e hiperlipoproteinemia. La hiperlipoproteinemia detectada en este síndrome es inversamente proporcional a la cifra de albúmina sérica, siendo constante el hallazgo de hipercolesterolemia, aumento de fosfolípidos y de la síntesis hepática de hiperlipoproteínas. Valores de albúmina de 2-3 g/dl incrementan la síntesis hepática de albúmina y LDL; una respuesta también observada, aunque menos intensa es el aumento de las VLDL. Otros defectos también descritos son defectos en la actividad de CLAT y déficit del contenido de apo C-II de las VLDL. El síndrome nefrótico se asocia igualmente a lipiduria, lo que se encuentra en relación con la proteinuria, no con los valores plasmáticos de lípidos.

Los pacientes con trasplante renal desarrollan hiperlipoproteinemias de fenotipo IIa, IIb y IV; entre los mecanismos implicados debe señalarse el tratamiento esteroideo e inmunosupresor a que se someten estos pacientes, estos fármacos actúan sobre el hígado disminuyendo la síntesis de lipasa hepática, lo que explica el aumento de los triglicéridos por disminución de su catabolismo; por su parte los corticoides ocasionan intolerancia hidrocarbonada, aumento de la secreción de insulina, lo que supone un estímulo para la secreción hepática de triglicéridos y VLDL; otro efecto conocido de los corticoides es el incremento de ácidos grasos libres.

Hiperlipidemias secundarias a trastornos digestivos

El conocimiento del papel del hígado en el metabolismo de las lipoproteínas crean las bases para conocer las alteraciones lipoproteicas en los pacientes con patología hepatobiliar. Así, los pacientes con insuficiencia hepática presentan una síntesis muy disminuida de VLDL, que a su vez será origen de una disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL); la capacidad de aclaración de triglicéridos exógenos esta disminuida cuando hay una sobrecarga de los mismos. El incremento del colesterol plasmático se origina a expensas de la fracción esterificada con un incremento de la porción no esterificada, todo ello debido a la disminución de la CLAT, que condiciona cambios cuantitativos y cualitativos en

las HDL. La disminución de HDL maduras se acompaña de una disminución de apo A, al igual que el colesterol contenido en las HDL. La hipertrigliceridemia que se observa en algunos pacientes con hepatitis aguda podría ser debida a la presencia de remanentes procedentes del catabolismo de las VLDL y quilomicrones.

A diferencia de los pacientes con insuficiencia hepática los pacientes con colestasis presentan un aumento de la concentración plasmática de colesterol a expensas de la fracción no esterificada. La actividad de la lipoproteinlipasa se encuentra disminuida. En estos pacientes se ha descrito un aumento de LDL de características electroforéticas anormales, lo que se debe a la existencia de una lipoproteína anormal, conocida como lipoproteína X; esta lipoproteína se caracteriza por su elevado contenido en fosfolípidos (fosfatidilcolina), los componentes proteicos de la molécula corresponden a albúmina (40%) y apoproteína X (60%). La lipoproteína X se encuentra también en pacientes con deficiencia familiar de LCAT, obliga a pensar que la lipoproteína X se forma para transportar el exceso de colesterol no esterificado.

Tratamiento dietético de las hiperlipemias

Dentro de las distintas posibilidades terapéuticas, que existen hoy día, el control dietético constituye la base del manejo de este tipo de enfermedades, e incluso en aquellas ocasiones en que sea preciso recurrir al apoyo farmacológico, el mantenimiento de una dieta adecuada resulta un factor imprescindible. La implantación de un tratamiento dietético en los niños que lo precisan, supone una problemática sujeta a consideraciones de índole socio-económica y cultural, ya que nos vamos a encontrar frecuentemente con alguna de la siguiente problemática:

- Necesidad de efectuar modificaciones dietéticas respecto a las costumbres alimentarias adquiridas y que tales cambios se mantengan sin interrupción durante el resto de la vida.
- Presiones del consumo de la industria alimentaria a través de los medios de comunicación, con impacto mucho mayor que las recomendaciones sanitarias.
- El cambio producido en la alimentación de la última década: diversificación de los lugares en que ésta se lleva a cabo (comedores escolares, de empresa..), tiempo cada vez más reducido en la elaboración doméstica de los alimentos y empleo cada vez mayor de los aperitivos en sustitución de las comidas “típicas”.

- La dificultad de conocer la composición exacta de muchos alimentos pre-fabricados de uso común en la infancia, con marcado abuso de colorantes y conservantes

En nuestro país y como resultado de diversas encuestas nutricionales encontramos que cualitativamente existe en la alimentación de nuestros niños exceso de nutrientes ricos en colesterol, grasas saturadas, sal y azúcares refinados y defecto en el consumo de fibra vegetal: verduras, legumbres y frutas; además, cuantitativamente encontramos alto consumo de calorías vacías (alimentos “basura”). Es importante señalar que las dietas no deben consistir en menús rígidos y predeterminados, teniendo en cuenta que los cambios de los hábitos alimenticios son difíciles, por lo que estas modificaciones se deben introducir progresivamente durante meses o años. Siempre que se establecen regímenes dietéticos hay que tener en cuenta otros factores externos como son: actividad física del niño, funciones endocrinas, clima y determinantes genéticos individuales, por lo que cada dieta debe ser adaptada a las necesidades particulares de cada individuo.

El intento de implantar una dieta normocalórica es una de las bases del tratamiento en las distintas hiperlipoproteinemias, ya que el aumento del total calórico incrementa la producción de VLDL, triglicéridos y subsiguientemente de LDL, con disminución de HDL. La recomendación más extendida para el control de las hipercolesterolemias es que la grasa total de la dieta no sobrepase el 30% del total calórico necesario. En nuestro país, la población infantil ingiere actualmente cifras cercanas al 40% lo que nos da una idea del riesgo de enfermedad aterosclerótica en un futuro. La relación positiva entre la ingesta de grasa total y colesterolemia se conoce desde hace tiempo. El tipo de grasa ingerida parece tener una influencia definitiva, tanto sobre el colesterol total como sobre las distintas lipoproteínas plasmáticas. Si se reemplazan en la dieta, isocalóricamente, los ácidos grasos saturados por los poliinsaturados, se obtiene una disminución del colesterol plasmático; por lo que en estos casos la sustitución de las grasas de origen animal por aquellas de origen vegetal o aceite de pescado, respetando un aporte de grasas del 30% del total calórico parece especialmente beneficioso.

Aunque sometida a grandes controversias existe la idea de que una adecuada ingesta de colesterol durante el período de crecimiento es importante para el propio metabolismo del colesterol a lo largo de la vida, para la mielinización del sistema nervioso, así como para la formación de ácidos biliares y hormonas; no se recomienda, por tanto realizar cambios dietéticos en la alimentación de niños menores de 2 años. Además se ha establecido que el colesterol de la dieta

es menos hipercolesterolemizante que los ácidos grasos saturados de la misma, por lo que los intentos dietéticos irán dirigidos a disminuir la ingesta de ácidos grasos saturados.

No todos los ácidos grasos saturados se encuentran igualmente implicados en la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol, de forma que los ácidos grasos de hasta 10 carbonos no afectan a los niveles lipídicos, siendo el láurico, mirístico y palmítico (presentes en grasa animal, aceite de coco, palma, avellana..) los máximos responsables de la elevación de los niveles de los lípidos. Los efectos hipercolesterolemizantes de los ácidos grasos saturados y del colesterol de la dieta parece ser debido a la supresión de los receptores de LDL, tanto en los linfocitos como en el hígado que es donde se cataboliza.

Los ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos esenciales para el organismo, presentes en la dieta en unas concentraciones diarias del 2% de las calorías totales. El efecto fundamental de las grasas poliinsaturadas es la disminución del colesterol plasmático, disminuyendo tanto el colesterol vehiculizado por las LDL como por las HDL. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como los procedentes de aceites de pescado, tienen un potente efecto sobre los triglicéridos plasmáticos, produciendo un descenso que oscila entre un 15 y 47%. Existen dos importantes familias de ácidos grasos poliinsaturados: Ω -6 y Ω -3. La familia de ácidos grasos Ω -6 representada fundamentalmente por los ácidos linoléico y araquidónico, presentes en los aceites de semillas vegetales, originan un aumento de la eliminación de esteroides y sales biliares por las heces, cambio en la composición de las LDL, descenso de la síntesis hepática de VLDL y HDL y descenso de la síntesis y aumento del catabolismo de Apo-A. La familia de ácidos grasos Ω -3, está representada por los ácidos linoléico, eicosapentaenoico y decosahexaenoico, presentes fundamentalmente en la grasa del pescado azul; son competidores metabólicamente con los ácidos grasos de la serie Ω -6; tienen acción preferentemente sobre los triglicéridos tanto en sujetos normales como en hipertrigliceridémicos, su acción sobre la LDL parece deberse a la disminución del tamaño de las LDL. El efecto sobre el colesterol parece dosis-dependiente, desciende el colesterol a dosis moderadas o bajas, pudiéndose elevar paradójicamente a dosis elevadas. Además se comportan como antitrombótico por su acción inhibitoria del tromboxano A y leucotrieno B. No se recomienda la ingesta de aceite de pescado a la población normolipémica. El empleo de cantidades elevadas de grasa poliinsaturada procedente del pescado azul no está justificado en la edad pediátrica, aunque su consumo moderado (25g/día o 100 g dos veces/semana) puede tener ventajas como aporte proteico y mineral.

Las grasas monoinsaturadas representadas fundamentalmente por el ácido oleico, se ha comprobado que disminuye los niveles de colesterol total y la fracción LDL y eleva la fracción HDL. Una dieta que contenga un 40% de las calorías en forma de grasas monoinsaturadas, principalmente como oleatos, disminuye el LDL con similar intensidad que una dieta que contenga esa misma cantidad de calorías en forma de grasas poliinsaturadas, sin los efectos indeseables de la disminución del HDL que acompaña a estas últimas.

Las recomendaciones diarias para el consumo de fibra oscilan entre 25-50 g/día, plantea problemas en cuanto a tolerancia y aceptación. Dentro de los diferentes tipos de fibra son las fibras solubles las de mayor poder hipocolesterolemizante, las insolubles no afectan a los niveles de colesterol. El efecto benéfico de la fibra se obtendría por los siguientes mecanismos: quelación intestinal de los ácidos y sales biliares. Inhibición de la síntesis endógena del colesterol mediante metabolitos cólicos de putrefacción. Entre los alimentos ricos en fibra cabe destacar a las legumbres que proporcionan la mayor cantidad de fibra soluble, pero que debe ser complementada con cereales, verdura y fruta de mayor contenido en pectina.

El aporte energético aportado por las proteínas debe ser entre 8 y 10%, lo que permite un crecimiento ponderal normal. Algunas proteínas como las de soja, han demostrado capacidad para disminuir el colesterol sérico, disminuyendo el LDL.

Cuando los niveles de colesterol permanecen elevados se procede a la fase de intervención dietética, que se hace en dos fases como se describe a continuación:

Fase de sustitución: Denominada también como fase 1 o intervención dietética-1, su finalidad es disminuir el consumo de alimentos ricos en colesterol y grasas saturadas. Para ello se elimina de la alimentación la yema de huevo, la grasa visible de la carne y la piel de las aves. Se evitarán los embutidos y vísceras que se sustituirán por alimentos alternativos que pueden reemplazar a los que contienen cantidades importantes de colesterol y grasas saturadas. También conviene cambiar los hábitos culinarios, por ejemplo evitando la utilización de huevo entero en la elaboración de flanes, galletas..., etc.

Fase de reducción: el objetivo de esta fase 2 o intervención dietética-2, es la disminución del consumo de grasas no visibles. Se debe sustituir los alimentos fritos por alimentos cocidos, o preparados a la plancha o al horno. Conviene favorecer la elaboración de platos de pescado, cereales, legumbres, verduras y frutas.

Los controles analíticos durante el tratamiento dietético derivan de una doble necesidad: comprobar la eficacia de la dieta y comprobar que no se produce ningún efecto secundario. En los controles de seguimiento, trimestrales o semestrales, según la gravedad del proceso, se efectuarán analíticas de colesterol y sus fracciones (triglicéridos, lipoproteínas y apoproteínas). Se precisa determinación de hematimetría, proteínas totales, urea, ácido úrico, transaminasas y oligoelementos (calcio, hierro, zinc). Siendo de gran interés las determinaciones de la ApoB para el seguimiento y comprobación de un correcto seguimiento del tratamiento tanto dietético como medicamentoso.

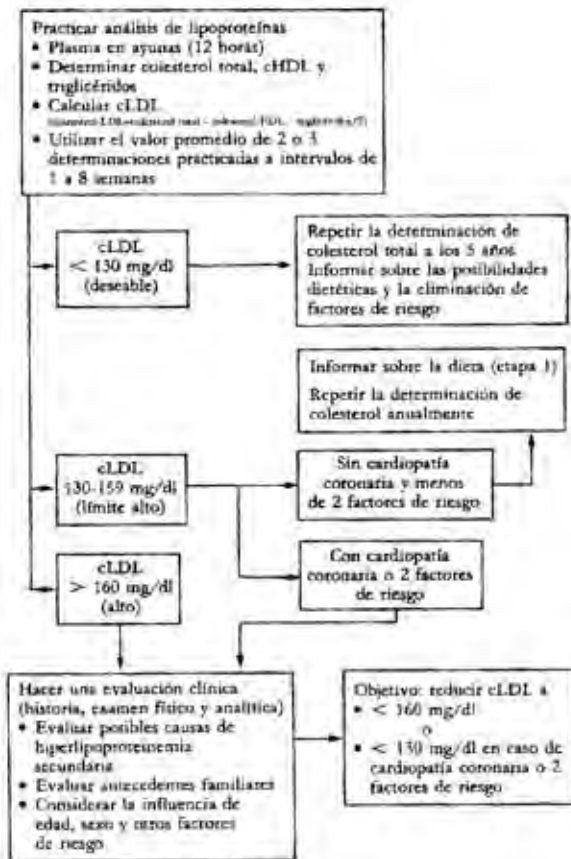


Fig. 10.7. Clasificación de los pacientes en base a cLDL (Tomado de: C. Soler-Argüaga. Hiperlipidemias. Madrid: IDEPSA, 1990).

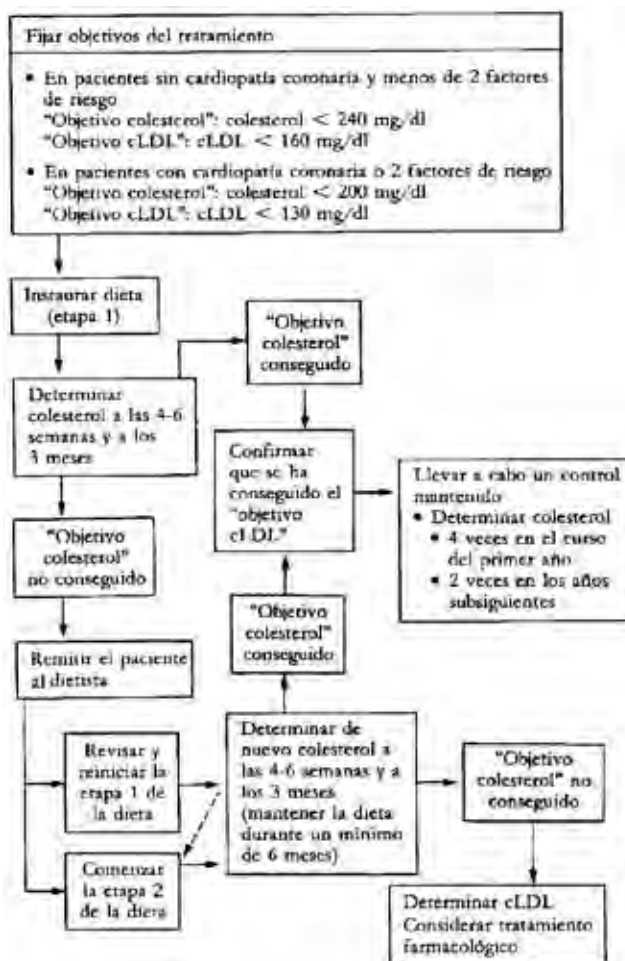


Fig. 10.8. Directrices de la dieta hipocolesterolemizante (Tomado de: C. Soler-Argilaga. Hiperlipidemias. Madrid: IDEPSA, 1990)

El objetivo del tratamiento de las hipercolesterolemias en los niños y adolescentes no puede ser otro que mejorar los niveles séricos de LDL y HDL para evitar la aparición, atenuar la evolución e incluso facilitar la regresión de las lesiones arterioescleróticas. La meta a alcanzar con el tratamiento sería una concentración ideal de LDL inferior a 110 mg/dl y siempre a 160 mg/dl (Fig.-10.7) (Fig.-10.8).

Hay dos motivos que explican la resistencia de algunos facultativos al empleo de fármacos en las hipercolesterolemias infantiles: la lenta evolución que suelen tener en éstos la arteriosclerosis y la escasa información acerca de la inocuidad del empleo prolongado de hipolipemiantes por el efecto que pudiera tener en el crecimiento. Si a esto se añade que la medicación debe durar toda la vida, se entiende que la indicación deba ser cuidadosamente valorada. Se sugiere el empleo de fármacos cuando fracasan las medidas dietéticas, que deben mantenerse inicialmente entre 6 meses y 1 año, y la LDL es mayor de 175 mg/dl y colesterol total mayor de 250 mg/dl; o cuando LDL sea mayor de 160 mg/dl o el colesterol total sea mayor de 230 mg/dl y se asocie algún factor de riesgo como obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, antecedentes familiares de infarto de miocardio o HDL inferior a 40 mg/dl. El objetivo del tratamiento es mantener niveles de LDL por debajo de 130 mg/dl. El fármaco de elección en niños y adolescentes son las resinas quelantes de los ácidos biliares como la colestiramina; el probucol ha sido utilizado con muy buenos resultados, con un descenso del 20% en las cifras de colesterol y 21% en las cifras de LDL.

Las resinas de intercambio aniónico (colestiramina y colestipol) actúan combinándose con los ácidos biliares e incrementando la actividad de los receptores LDL. Su efecto principal es un descenso de LDL, aumentando ligeramente la HDL. Como efectos colaterales pueden aparecer molestias abdominales, déficit de vitaminas liposolubles y de ácido fólico. La dosis diaria es de 150-350 mg/kg, aunque algunos autores relacionan la dosis diaria, más que con el peso, con los niveles postdietéticos de LDL.

Inhibidores de la HMG CoA-reductasa. (lovastatina, pravastatina, simvastatina): Producen una inhibición de la síntesis de colesterol y aumento de la actividad de los receptores LDL, cuyo efecto principal consiste en un descenso de LDL y discreto aumento de la HDL. Entre sus efectos colaterales cabe destacar: miopatía y molestias digestivas. La dosis diaria de lovastatina es de 0.5-1.5 mg/kg; debe instaurarse de forma progresiva a partir de una dosis única nocturna hasta alcanzar la dosis máxima, que se repartirá en dos dosis en el tercer mes.

El probucol. Es probable antioxidante de las LDL, produciendo un descenso tanto de la LDL como de la HDL. Es un fármaco que se puede utilizar cuando las resinas no puedan emplearse. Puede presentar como efectos colaterales, alteraciones gastrointestinales y alargamiento de QT. La dosis diaria es de 10-20 mg/kg.

El ácido nicotínico produce una disminución de la lipólisis en el tejido adiposo y de la síntesis hepática de VLDL, condicionando un descenso de VLDL y

LDL y triglicéridos con aumento de HDL, y disminución de lp(a) hasta un 20%. Sus efectos colaterales son vasodilatación, sensación de calor y prurito, alteraciones de la función hepática o hiperglucemias. La dosis diaria de 50-100 mg/kg, fraccionada en tres tomas.

Los fibratos (bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil) producen un efecto de la actividad de la lipoprotein-lipasa, con un descenso de VLDL, LDL, y triglicéridos y elevación de HDL. Sus efectos colaterales pueden consistir en molestias digestivas, miopatías, elevación de la CPK; su seguridad a largo plazo no ha sido probada en niños. La dosis diaria a administrar es de 10-20 mg/kg.

En casos de hipercolesterolemias severas puede no ser suficiente la administración de un solo fármaco, precisando la asociación de dos de ellos: resina más fibratos; resina más ácido nicotínico, resina más inhibidores de la HMG CoA reductasa.

Bibliografía

- Carmena R. Hiperlipoproteinemias., Barcelona:Doyma, 1990.
- Harper HA. Manual de química fisiológica., Mexico:El Manual Moderno S.A., 1976.
- Galton G, Krone W. Hyperlipidaemia in practice., London (UK):Gower Medical Publishing, 1991.
- Soler-Arguilaga C. Hiperlipidemias., Madrid:IDEPSA, 1990.
- Steiner G, Shafrir E. Primary Hyperlipoproteinemias., NY:McGraw-Hill, 1999.
- Comisión de lípidos de la Sociedad Española de Endocrinología. Pediátrica. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las hiperlipoproteinemias en la infancia y adolescencia. Ed. Ergón, S.A. Madrid. 1.993
- Godfrey M. The hyperlipidaemia handbook. Ed. Kluwer Academic Publishers. London. 1.990
- López D, Plaza I, Muñoz MT, y cols. Estudio de Fuenlabrada: Lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes. An Esp Pediatr 1989;31:342-349.
- Muñoz MT. Hiperlipidemia en Pediatría. Conducta a seguir An Esp Pediatr 1991;35 (supl.45):11-21
- National Cholesterol Education Program: "Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents." Pediatrics. 1992;89(supl):525-584
- Sarria A, Ramos FJ, Bueno G, Puzo J, Giner A, y Bueno M. Relaciones entre las tasas plasmáticas de colesterol total y parámetros nutricionales, antropométricos, bioquímicos y hematológicos en escolares aragoneses. Rev Esp Pediatr 1988;44:241-247
- American Heart Association. Diagnosis and treatment of primary hyperlipidemia in childhood. Circulation. 1986;74:1181A-8A
- International Collaborative Study Group. Metabolic epidemiology of plasma Cholesterol. Lancet. 1986;2:991-996
- Sarria A, Lázaro M, Mur M. Niveles óptimos de colesterol en niños. Act Pediatr Esp 1989;47:307-311

CAPÍTULO XI

OBESIDAD

J.M. Fernández, J. Murcia, J. Gómez-Vida, M. Sánchez, G. Escames Rosa

La obesidad constituye la forma más común de malnutrición en los países desarrollados, constituyendo un serio problema físico, estético y psicológico que puede tener importantes repercusiones en el niño, y que también va a tener importante influencia en la edad adulta (Tabla 11.1).

Causas endocrinas

- Síndrome de Cushing.
- Hipotiroidismo.
- Hiperinsulinemia.
- Déficit de hormona del crecimiento.
- Alteración de la función hipotalámica.
- Síndrome de Prader-Willi.
- Síndrome de Stein-Leventhal (ovario poliquístico).
- Pseudohipoparatiroidismo de tipo I.

Síndromes genéticos

- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Laurence-Moon-Bield.
- Síndrome de Alstrom-Hallgren.

Otros síndromes

- Síndrome de Cohen.
 - Síndrome de Carpenter.
-

Tabla 11.1. Diagnóstico diferencial de la obesidad

La pediatría preventiva tiene la importante labor de identificar la obesidad y el sobrepeso para prevenir sus consecuencias, con una labor muy importante de promoción de la salud. Se ha comprobado que sólo una minoría de niños obesos serán adultos obesos (10-30%). La obesidad se caracteriza por una acumulación generalizada y excesiva de grasa en el tejido subcutáneo y otros tejidos como mesenterio y retroperitoneo, en relación con la masa corporal exenta de grasa, con un aumento considerable del peso corporal. Por tanto, se define la obesidad como un exceso de masa corporal y no sólo como un exceso de peso. Cuantitativamente hablando se entiende por “sobrepeso” un aumento del peso que excede del 8-10% del que le corresponde a su talla, edad y sexo, mientras que si el peso supera al 20% se habla de obesidad. Otras definiciones consideran un índice de Quetelet (peso/talla²) superior al percentil 90 según su edad, o también un índice nutricional superior a 120:

$$\text{Índice nutricional} = \frac{\frac{\text{Peso actual}}{\text{Talla actual}}}{\frac{\text{Peso medio}}{\text{Talla media}}} \times 100$$

Los mismos factores desencadenantes de la obesidad implican un aumento de la masa total del organismo (músculos, huesos, agua, etc.), teniendo una incidencia especial en el tejido graso. Este incremento del tejido adiposo puede deberse a aumento del tamaño de los adipocitos o a un incremento del tamaño de ellos, aunque estudios experimentales demuestran que la obesidad es consecuencia de hiperplasia e hipertrofia de adipocitos.

La mayoría de niños obesos (95-99%), lo son como consecuencia de una ingesta energética excesiva, o de un gasto reducido. Esta es la obesidad nutricional. El resto de casos (5%), constituye la obesidad morbosa y puede ser de origen endocrinológico (3%) o formar parte de síndromes polimalformativos (2%).

Epidemiología

En los últimos años está aumentando el interés por el problema de la obesidad en la infancia. En estudios realizados en países industrializados se pone de manifiesto que en el último siglo ha aumentado el peso y altura con respecto a generaciones anteriores. Mientras la malnutrición y el hambre son las principales causas de morbimortalidad en zonas deprimidas del mundo, la obesidad se está

convirtiéndose en un creciente problema de las sociedades desarrolladas.

La incidencia en nuestro medio se calcula del 6% para ambos sexos en edad prepuberal y un 8,8% en varones y 9,6% en hembras en edad puberal. Sin embargo, estos datos van a depender de la definición de obesidad y de los criterios de medición de la adiposidad. Adoptando como indicativo de obesidad en niños prepúberes un grosor del pliegue tricótipal izquierdo superior al percentil 95 (en adolescentes el límite se sitúa en el percentil 85), en un estudio nutricional PAIDOS'84 se ha encontrado una prevalencia de obesidad nutricional en España del 4,9% en niños de ambos sexos de entre 6 y 12 años.

Se ha comprobado que la lactancia materna tiene un efecto protector frente a la obesidad (probablemente porque los niños alimentados al pecho tienen en los primeros meses de vida menor ganancia de peso que los alimentados con fórmulas infantiles). La incidencia de obesidad en la infancia está relacionada con variables familiares como la obesidad de los padres (si ambos progenitores son obesos, el riesgo para la descendencia es del 80%, o del 40% , si lo es uno sólo), el mayor poder adquisitivo de los padres, o el mayor grado educativo de ellos, el menor número de integrantes de la familia y los patrones familiares de actividad. Los hijos de padres muy activos tienden a ser más delgados. También se relaciona con la obesidad el tiempo que se pasa frente al televisor (tanto por lo sedentario de la actividad en sí como por las ideas sobre alimentación que se inducen con los anuncios televisivos).

Fisiopatología

La obesidad se produce como un resultado de un “balance energético positivo”, resultado de una ingesta excesiva para el gasto calórico del niño, acumulándose en forma de depósitos grasos. El cuerpo humano no escapa a los principios de la termodinámica: si se ingieren más calorías de las que se consumen, el excedente se almacena en forma de grasa, conduciendo a la obesidad. Sin embargo, no siempre se demuestra un exceso de ingesta calórica en obesos.

Los mamíferos almacenan la energía en forma de depósitos grasos. El acúmulo de grasa tiene lugar en el citoplasma de los adipocitos en forma de triacilglicéridos que luego serán liberados a la sangre según las necesidades.

El metabolismo lipídico es el resultado del equilibrio entre lipogénesis y lipólisis. Según Shapiro, este proceso puede esquematizarse en tres etapas:

1) Lipogénesis: las lipoproteinlipasas desdoblan los triglicéridos (procedentes de la digestión intestinal) en ácidos grasos libres y glicéridos parciales, los cuales son captados por la célula adiposa. Esta vía es estimulada por la insulina,

un aporte aumentado de energía y la glucosa. Inhiben este proceso el ayuno y la hormona de crecimiento. Se ha propuesto el cociente insulina/GH como determinante del peso corporal. Otra fuente de grasa es su síntesis intracelular a partir de la glucosa.

2)Resintetización intracelular: depositándose nuevamente en forma de triglicéridos.

3)Lipolisis: se produce la liberación de triglicéridos a la sangre, mediante la intervención de endolipasas celulares, transformándose en ácidos grasos libres. Este es un proceso bastante complejo, pues la lipolisis se produce por un aumento de AMPc y Adenil-ciclase, que tienen diversos factores favorecedores (catecolaminas, ACTH, glucagón, GH, TSH, T₃-T₄) e inhibidores (Insulina, glucosa y PGE₂).

Por tanto en función de lo anterior se puede considerar la obesidad simple como una consecuencia de la ingesta excesiva de energía mantenida y/o hiperinsulinismo; además este último inhibe la lipolisis y ambos fenómenos, originarían el depósito de grasas en el interior de los adipocitos.

El acúmulo de grasa durante los períodos de desarrollo dará lugar a un aumento del número de adipocitos (obesidad hiperplásica), mientras que en los períodos subcríticos se produciría un aumento del tamaño celular (obesidad hipertrófica). La hiperplasia adiposa suele ocurrir en la infancia antes de los 2 años de edad, mientras la hipertrofia (agrandamiento de los depósitos grasos por sobrealimentación) ocurre en edades posteriores. Los adipocitos formados persisten toda la vida. Cuando son necesarios depósitos grasos y los adipocitos están llenos, se formarán más adipoblastos, que se convertirán en preadipocitos que se rellenan de triglicéridos y forman adipocitos naturales.

Se ha comprobado en experimentación animal (Fig.-10.1) que la lesión del núcleo ventro-mediano del hipotálamo produce un aumento de la hiperfagia por pérdida de la saciedad. Además aumenta la sensibilidad de las células pancreáticas a una carga glucémica, con aumento de lipoproteínlipasa e hiperinsulinismo, teniendo todo ello como consecuencia un aumento de peso.

Además, una sobrecarga de peso de un 15-20% hace que aparezca una insulino-resistencia, instaurándose un círculo vicioso que conduce a la diabetes mellitus tipo 2. También en los obesos disminuye el gasto termogénico. Los obesos tienen menor actividad física, gastando menos energía. Friedman, descubrió en ratas que el adipocito es la zona donde se genera la hormona leptina (leptos=delgado), proteína de 167 aminoácidos que es producida por el gen de la obesidad "Ob" que se encuentra en el cromosoma 8. La leptina a través de la



Fig. 11.1 Aspectos fisiopatológicos de la obesidad

corriente sanguínea llega a los receptores hipotalámicos y regula con su mensaje el peso corporal. Cuando se acumula grasa en el organismo, se fabrica más leptina, de forma que se reduce el apetito y se ajusta el metabolismo para mantener el peso normal. Coleman, realizó el siguiente experimento: conectó el sistema sanguíneo de un ratón obeso con una mutación en el gen “Ob”, con el de otro ratón normal. El resultado fue que el ratón obeso adelgazó. Podría pensarse por estos resultados que la obesidad se debería a una producción insuficiente de leptina. Sin embargo se ha demostrado que los obesos fabrican enormes cantidades de leptina, por lo que se cree que el defecto estaría en los receptores de la leptina que según Tartaglia se encuentran en el tejido renal, pulmonar, y sobre todo en una

Obesidad secundaria o sintomática de algún otro proceso.

Cuando se consideran fundamentalmente factores alimentarios o constitucionales, se habla de: **obesidad exógena**, en la que predomina el aporte alimentario, y la **obesidad endógena** atribuible a factores intrínsecos (fundamentalmente endocrinos).

En cambio, cuando se consideran fundamentalmente aspectos histopatológicos se distinguen otros dos tipos bien diferenciados: **obesidad hiperplásica**, en la que hay un aumento del número de adipositos y **obesidad hipertrófica**, en la que encontraremos aumento del tamaño de los adipocitos. La primera se inicia en las primeras épocas de la vida y el aumento del número de células haría de ella una obesidad rebelde al tratamiento, ya que la posterior restricción calórica disminuye el tamaño pero no el número de adipocitos, el cual al persistir elevado favorecería las recaídas y perpetuaría la obesidad.

En la infancia se distinguen dos tipos de obesidades bien diferenciadas en la edad adulta, clasificación que hace referencia al aspecto morfológico del individuo: **obesidad androide**: (1/3 de los casos) tipo “manzana”, también llamada superior, central o troncular. Tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca, cerebrovascular, hipertensión y diabetes. Tienden a perder con mayor facilidad el exceso de grasa. **Obesidad ginoide**: (2/3 de casos), rubeniana, pálida o de tipo “pera”, de predominio inferior, periférica o de extremidades (distribución grasa de predominio en caderas). Tienen mayor dificultad para perder peso, pero tienen menos predisposición a las complicaciones graves de la obesidad.

Etiología de la obesidad

Es multifactorial y compleja. Intervienen factores genéticos, ambientales, nutritivos, metabólicos, endocrinos, neurológicos y psicológicos. No está demostrado que destaque ninguno de estos factores en la etiología.

Como se ha destacado antes, la mayoría de los niños obesos lo son por ingesta calórica excesiva y continuada, combinada con un gasto reducido de la misma. Se calcula que menos de un 5% de éstos niños padecen enfermedades causantes de obesidad. Según esto podemos hablar en general de:

a) Obesidad nutricional, simple o exógena: constituye el 95-99% de los casos, tratándose de un proceso multifactorial en el que están implicados varios factores:

- *Factores genéticos:* Se ha comprobado concordancia entre gemelos con adiposidad normal y excesiva. El riesgo de ser obeso según los progenitores lo sean o no es del 80% si ambos lo son, del 40% si sólo uno lo es y del 3-7%

si ninguno lo es. Hay que tener en cuenta que los hábitos familiares comunes (alimentación, sedentarismo) también coinciden con la adiposidad familiar. En algunos estudios se ha puesto de manifiesto que las influencias genéticas son más importantes que las ambientales como determinantes de obesidad familiar.

- *Factores ambientales*: hiperalimentación (importante factor en las fases críticas del desarrollo como se ha mencionado antes), sedentarismo (se agrava a veces por el rechazo social del obeso), factores socioeconómicos, culturales o educacionales y por último, factores psicológicos (a veces la obesidad se debe a una ingesta excesiva como reacción inadecuada a situaciones ambientales, lo que a veces perpetúa la inactividad y la bulimia, lo que es más frecuente en adolescentes).

- *Factores endocrinos*: efecto yatrogénico del uso de esteroides, e incluso medicamentos como hidrácidas, valproato, fenotiazinas, insulina, corticoides, ciproheptadina, ketotifeno y otros antihistamínicos, otros anticomiciales y antidepresivos. Además se ha comprobado hiperinsulinemia en la obesidad, a la vez que una disminución de los receptores de membrana para la insulina en las células diana.

b) Obesidad endógena o morbosa (1-5%):

- *De origen genético*: predisposición hereditaria a la obesidad, síndromes genéticos (Síndrome de Lawrence, enfermedad de Von Gierke, síndrome de Prader-Willi, síndrome Alström-Wolfram, síndrome de Cohen, síndrome de Carpenter, síndrome de Morgagni-Morrell, síndrome de Pickwick, síndrome de Mauriac, síndrome de Down, Pseudohipoparatiroidismo y obesidad ligada al cromosoma X.

- *De origen neurológico*: tumores, inflamación (meningoencefalitis), traumatismos, lesiones quirúrgicas, hidrocefalia.

- *De origen endocrinológico*: disfunción hipotalámica, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, ovario poliquístico, hipogonadismo primario y secundario, nanismo hipofisario, síndrome de Frölich, insulinoma e hiperinsulinismo.

- *De origen psicógeno*: neurosis, bulimia, oligofrenia.

c) Mixtas: factores exógenos y endógenos.

Clínica de la obesidad

La obesidad puede ponerse de manifiesto a cualquier edad, pero parece ser más frecuente en el primer año de vida, a los 5-6 años y en la adolescencia. La sintomatología se reduce al aumento de peso corporal que puede ser muy variable y que da la imagen corporal típica del niño obeso. Para la valoración deberemos realizar una historia clínica completa (personal y familiar), y exploración física

que después analizaremos.

El niño obeso por aporte calórico excesivo, no sólo pesa más que los de su edad sino que generalmente tienen una talla más alta (superior al percentil 50) y maduración ósea acelerada, mientras los obesos endógenos suelen tener tallas inferiores al percentil 5 y maduración ósea retardada. En el niño obeso la pubertad puede presentarse precozmente, de forma que la altura final puede ser inferior que la de los de su edad que han madurado más despacio. Suelen tener rasgos faciales delicados. La adiposidad suele ser generalizada, de predominio troncular en un tercio de los casos. Esto conlleva adiposidad en la región mamaria (pseudoginecomastia), con sensación de que le van a salir mamas lo que puede ser embarazoso para el niño. Además, el acúmulo de grasa suprapúbica puede hacer parecer que los genitales externos son muy pequeños, aunque en realidad son de tamaño medio en la mayor parte de casos; el pene suele estar hundido en la grasa pubiana. El abdomen tiende a estar péndulo, con estrías blancas o purpúricas, que también se visualizan en tórax y caderas (planteando en casos intensos el diagnóstico diferencial con síndrome de Cushing). A veces hay acúmulos de grasa en determinados sitios (obesidad parcial). Es más frecuente el acúmulo de grasa en caderas (obesidad ginoide o tipo pera). El desarrollo de genitales externos es normal en la mayoría de niñas, no soliendo retrasarse la menarquia que si puede adelantarse. La obesidad en extremidades suele ser mayor en parte superior de brazo y muslo. Las manos son relativamente pequeñas y los dedos estrechos. Es frecuente el genu valgo.

Junto con el aumento de peso y las consecuencias antes mencionadas existen una serie de síntomas colaterales relacionados y ligados a la sobrecarga funcional que conlleva el aumento de tejido adiposo en los distintos órganos, principalmente sistema locomotor, cardiovascular y respiratorio. Son frecuentes los problemas ortopédicos como epifisiolisis, pie plano, escoliosis. También a veces es frecuente la aparición precoz de otros procesos como hipertensión arterial (por aumento del lecho vascular debido a la riqueza de vasos sanguíneos del tejido adiposo), insuficiencia cardiaca, arterioesclerosis, enfermedad coronaria, diabetes, gota, artrosis, cálculos hepáticos y renales, etc; todo ello va a reducir las expectativas de vida. Son poco habituales las alteraciones de la función respiratoria, conociéndose algunos casos del síndrome de Pickwick (obesidad, hipoventilación alveolar, retención de CO₂ y somnolencia).

También pueden producirse alteraciones metabólicas y hormonales, encontrándose “hiperinsulinismo reaccional en los obesos” (por sobrecarga de glucosa), acompañado de resistencia a la insulina y disminución de la hormona de

crecimiento. Si estas alteraciones se prolongan en el tiempo darán lugar a una alteración de la tolerancia hidrocarbonada, diabetes química primero y diabetes manifiesta después. Además, se ha encontrado en obesos hipertrigliceridemia, aumento de colesterolemia y de la fosfolipidemia. La función tiroidea se encuentra deprimida en un 22% de obesos, recuperándose con la pérdida de peso. Además, se encuentra aumentado el metabolismo basal, la protidemia y la glucemia.

Los niños con obesidad o sobrepeso experimentan estrés y dificultados sociales y psicológicas ya que la sociedad actual tiene elevados prejuicios culturales contra la obesidad, siendo esta considerada como un defecto estético, limitador de la actividad física o de atractivo sexual. Son frecuentes los problemas en el colegio, en el trabajo y el ambiente social en el que se mueve. Los escolares se ven excluidos de determinadas actividades, siendo tratados por los profesores también de forma diferente. Los niños suelen tener labilidad afectiva, con una baja tolerancia a la frustración y a la ansiedad. Las niñas obesas presentan mayor estabilidad afectiva, carácter más responsable y equilibrado y mayor tolerancia a la adversidad ambiental, aunque tienen más tendencia a la depresión. En definitiva, el niño obeso que es rechazado por la sociedad se refugia en el alimento, aumentando su retraimiento social y disminuyendo su actividad física, de forma que se perpetúa esta situación como un círculo vicioso.

Diagnóstico

El enfoque diagnóstico de un niño obeso, requiere poner en práctica los siguientes procedimientos:

Realizar una **anamnesis** meticulosa tanto personal como familiar. Interesa conocer muy especialmente el peso y talla al nacer, tipo de lactancia, momento de introducción de alimentación complementaria, historia médico-quirúrgica, actividades físicas desarrolladas desde la infancia y relaciones sociales. También se indagará en la historia familiar, teniendo en cuenta el peso de hermanos y padres, así como árbol genealógico familiar en cuanto a padecimiento de diabetes, hipertensión, gota, obesidad y enfermedades cardiovasculares. Además son útiles los hábitos dietéticos familiares. No debe faltar una encuesta dietética o nutricional (de 24 horas y semanal).

Antropometría nutricional. La valoración de la obesidad se realiza mediante la medición del peso. Pero la valoración del peso es algo muy inespecífico ya que la báscula también mide grasa y además músculo, huesos, vísceras, etc. por lo que sería necesario valorar la masa grasa. Existen métodos complicados de medición de la masa corporal (densitometría, isótopos), los cuales no son

útiles en la práctica clínica, por lo que habitualmente se utilizan métodos indirectos de fácil aplicación. En un principio en la exploración del niño obeso son importantes, además del peso, la talla y la edad ósea. Si éstos son normales o superiores a la normalidad y no existe tendencia a una disminución de la velocidad de crecimiento, probablemente pueden excluirse de entrada causas endógenas de obesidad.

El peso, talla, perímetro craneal, perímetro del brazo y determinación de los pliegues del grosor cutáneo se ha demostrado son los datos antropométricos más útiles para valorar el estado nutricional.

a) La determinación del panículo adiposo subcutáneo se puede estimar por inspección (“de visu”), por pellizcamiento, por medición del perímetro braquial o por imagen (radiología, ecografía de partes blandas). La medición del pliegue cutáneo constituye un método fiel para detectar obesidad incipiente o pequeña (la inspección nos la hace sospechar aunque el peso aún es normal), midiendo la grasa subcutánea (que se estima es del 50% de la grasa corporal).

Un método sencillo es el de Mayer que consiste en medir el grosor del pliegue cutáneo tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco en el lado izquierdo el cuerpo, mediante una pinza (plicómetro). Se ha comprobado que esta medición se correlaciona bastante fielmente con la cantidad de grasa que se mide con métodos más exactos. En diferentes estudios se han elaborado tablas patrones percentiladas de los distintos pliegues cutáneos.

La medición del espesor del pliegue cutáneo se realiza con el compás de espesor (el más utilizado es el (Holtain Skinfold Caliper). Se pinza la piel y el tejido celular subcutáneo entre los dedos pulgar e índice con una mano, aplicando el calibrador con la otra. Se realizará la lectura cuando la aguja del calibrador esté estabilizada en la escala, y nos dará el espesor en milímetros. Debe realizar la medición un personal entrenado y en tres ocasiones. Convencionalmente se mide el hemicuerpo izquierdo. Se recomienda tomar una medida de extremidad y una de tronco como mínimo para tener una idea de la distribución de la grasa. El pliegue tricipital se mide con el niño de pie, de espaldas al explorador con el brazo relajado y la palma mirando hacia el muslo, tomándose la medición en el punto medio de la línea que une el acromion y el olécranon. El pliegue subescapular se mide inmediatamente por debajo de la vertical del ángulo inferior de la escápula (se consideran obesos los niños con valores por encima del percentil 90).

Los más utilizados son el pliegue del tríceps (mide obesidad generalizada o periférica) y el subescapular (estima la obesidad troncular, predictor de la obesidad adulta). Se ha demostrado que los pliegues suprailíaco y subescapular son

mejores predictores de la obesidad adulta que los de extremidades. Se ha comprobado que el cociente pliegue subescapular/pliegue tricípital se correlaciona significativamente y de forma positiva con las fracciones lipídicas aterogénicas asociadas al riesgo cardiovascular.

$$\% \text{ grasa subcutánea} = 0.153 \times \begin{matrix} \text{pliegue tricípital + subescapular} \\ \text{suprailíaco + abdominal} \end{matrix} + 5.783$$

Brook ha elaborado un índice que pretende representar el valor de la grasa total del organismo. Para ello utilizó el valor de los cuatro pliegues cutáneos:

b) Otra manera de valorar la obesidad es mediante las relaciones entre peso y talla. Esta relación es útil, aunque no discrimina entre los distintos compartimentos corporales (esquelético, adiposo y muscular):

1.- Gráficas de peso/talla: sólo aplicables entre 2 años y el comienzo de la pubertad (en estas edades la relación peso/talla es independiente de la edad). No valorables con tallas extremas. Se considera en ellas un niño es obeso cuando se encuentra su cociente por encima del P50.

2.- Índice de Quetelet: es el cociente entre el peso y la talla elevada al cuadrado (P/T^2). Tiene también el inconveniente de no discriminar los distintos compartimentos corporales (esquelético, adiposo y muscular). Puede sobreestimarse la adiposidad en adultos, y lo contrario en la hipotrofia muscular. Es un buen predictor de obesidad adulta (mejor cuanto mayor sea el niño). Sin embargo, es el índice que mejor representa el peso relativo durante la infancia (exceptuando el comienzo de la pubertad en que sería más preciso el índice peso/talla³). Refleja este índice las fases del desarrollo del tejido adiposo en el niño: aumento rápido en el primer año, disminución de 1-6 años y nuevo incremento a partir de esta edad. Este índice se correlaciona también positivamente con la concentración de LDL-colesterol y negativamente con la HDL-colesterol, así como con la hipertensión arterial. Por tanto, es un predictor de riesgo coronario. Se considera que el percentil 25 marca la frontera de la delgadez y el percentil 75 el de sobrepeso, mientras el percentil 90 es el límite inferior de la obesidad.

3.- Índice nutricional: se calcula comparando el peso y la talla del paciente con el peso y la talla media para su edad y sexo. Este índice distingue entre valores normales (90-110), sobrepeso (110-120) u obesidad (superior a 120).

4. Índice de Masa Corporal (IMC): se basa en la relación del peso y la talla real del niño con el peso y talla medios para su edad y sexo:

$$IMC = \frac{\frac{\text{Peso}}{\text{Talla}^2}}{\frac{\text{Peso (p}^{50})}{\text{Talla (p}^{50})^2}} \times 100$$

Según este índice: IMC 90-110% (niño normal), IMC 110-120% (niño con sobrepeso), IMC superior a 120% (niño obeso). De este último hay varios grados de intensidad: grado I (120-140%), grado II (140-160%) y grado III (> 160). Si el sobrepeso es del 200% sobre el ideal, se habla de obesidad mórbida.

c) Perímetros:

1.- Perímetro braquial: el perímetro braquial es el más interesante para la valoración nutricional. Se mide con una cinta métrica inextensible en el brazo izquierdo, en el punto medio entre acromion y olécranon, sin deprimir la piel del niño. El valor de este perímetro comprende el compartimento graso y el muscular, habiéndose ideado fórmulas para que utilizando conjuntamente el pliegue del tríceps (PT) y el perímetro braquial se pueda calcular el área muscular y el área grasa. Se considera que el área muscular mide la reserva proteica y el área grasa la reserva energética.

2.- Otros perímetros: de la cintura, cadera y muslo. Interesante la relación entre el perímetro de la cintura y el del muslo, que estima la obesidad troncular o androide, habiéndose demostrado que tienen un mayor valor como predictora de obesidad adulta y de riesgo coronario que la relación entre el de la cintura y el de la cadera.

Exploración física: es importante como se ha comentado antes para descartar otras posibilidades diagnósticas (síndromes de origen genético). Medición de la tensión arterial, del desarrollo sexual.

Valoración psicológica: se deberá hacer un examen psicológico al niño.

Estudios complementarios:

1) Análisis sistemático de sangre y orina: glucemia, proteinemia, proteino-grama, lipidograma, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, insulinemia, función tiroidea, y otras opcionales (hormona de crecimiento, etc).

2) Exploración radiológica: estimación de la edad ósea mediante radiografía de mano y muñeca izquierda en niños mayores de 2 años y una lateral de tobillo izquierdo si es menor. Como se ha referido antes en la obesidad se encuentra adelantada la edad ósea. Se pueden hacer estudios de la composición corporal para determinar los compartimentos graso y muscular en el brazo principalmente. Se utiliza habitualmente la radiología convencional, la TC y la RMN.

3) *Estudios para el establecimiento de la composición compartimental:* se hacen estudios densitométricos e isotópicos (agua corporal con deuterio o el potasio corporal total). Estos métodos se basan en el concepto dual de la composición corporal (grasa y no grasa). En la actualidad se habla de 4 compartimentos constituyentes del organismo (agua, proteínas, mineral óseo y grasa), hablándose en algunos estudios de un quinto componente (glucógeno). Teniendo en cuenta ésto se han introducido métodos para determinar los distintos componentes: impedancia bioeléctrica, la absorciometría dual de rayos X (DEXA) y la conductividad eléctrica total (TOBEC).

Por otra parte y con fines prácticos son útiles los algoritmos que se presentan en las (Fig.-11.3) y (Fig.-11.4), en las que se ofrecen esquemas de actuación con fines genéticos y endocrinológicos.



Fig. 11.3. Métodos para detectar las causas de la obesidad, se pueden considerar dos enfoques básicos, el fisiológico y el genético. (Schonfeld-Warden and Warden)

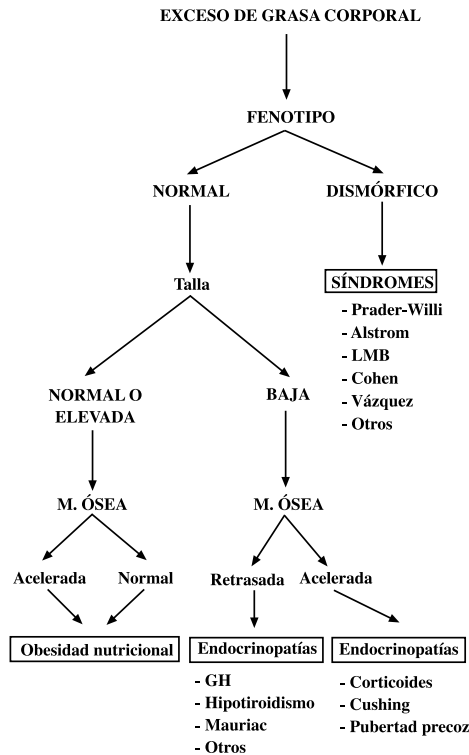


Fig. 11.4. Algoritmo diagnóstico de la obesidad (M. Bueno et al.)

Diagnóstico diferencial

En los niños con obesidad se debe hacer el diagnóstico diferencial con aquellos procesos que pueden asociarse médicamente a obesidad. Estos trastornos son infrecuentes en general, y suelen diferenciarse de la obesidad simple por la talla baja, el retraso de la edad ósea y el retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Estos trastornos (Tabla 11.1) constituye menos del 1% de las causas de obesidad.

Pronóstico

Es difícil relacionar la obesidad adquirida en el primer año de vida y su prevalencia en años posteriores de la infancia. La sobrealimentación en el primer año de vida, parece tener poca influencia en el peso y talla a los 6 años. No obstante, el peso alcanzado en el primer año parece mantener una relación con el que se alcanza en la vida adulta. Más aún, los lactantes y niños obesos presentan

un riesgo moderadamente mayor de convertirse en adultos obesos. Además este riesgo mayor se asocia con una obesidad más pronunciada durante la infancia, con un intervalo menor hasta la edad adulta y con un mayor número de obesos en la familia. La probabilidad de persistencia de la obesidad en la vida adulta aumenta con la edad. Hay una asociación entre obesidad infantil y los factores de riesgo cardiovascular. Además es bien conocida la influencia de la obesidad en la morbilidad y mortalidad de los adultos.

La tendencia a la obesidad persiste durante toda la vida, existiendo recaídas después de adecuados tratamientos. El individuo obeso es más frágil que el normal, y además tienen disminuidas las expectativas de vida.

Se considera curación si a los 3 años de iniciado el tratamiento el IMC está por debajo de 110%.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes (Tabla 11.2),(Tabla 11.3) son los problemas ortopédicos (genu varo, epifisiolisis de la cabeza femoral, pie plano, etc), respiratorias, dermatológicas, hormonales (aumento de insulina, disminución de GH) y metabólicos (hiperlipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento de LDL-colesterol y disminución de HDL-colesterol) .Todo esto provoca alteraciones cardiovasculares, depósitos ateromatosos y mayor riesgo cardiovascular en adultos jóvenes.

Psicosociales: Discriminación con los compañeros, menor aceptación escolar, aislamiento, reducción en la promoción social*.

Síndromes genéticos: Edad ósea avanzada, incremento de la talla, menarquia precoz.

SNC: Pseudotumor cerebral.

Respiratorias: Apnea del sueño, Síndrome de Pickwick, infecciones.

Cardiovasculares: Hipertensión, hipertrofia cardíaca*, muerte súbita*.

Ortopédicas: Epifisiolisis de la cabeza femoral, enf, de Blount.

Metabólicas: Resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, gota*, esteatosis hepática*, enfermedad ovárica poliquística.

Tabla 11.2. Complicaciones de la obesidad en la infancia

Cardiovasculares:

- Hipertensión arterial.
- Aumento del colesterol total.
- Aumento de triglicéridos séricos.
- Aumento de las LDL.
- Aumento de las VLDL.
- Descenso del HDL.

Hiperinsulinismo

Colelitiasis

Deslizamiento y aplanamiento de la epífisis femoral capital

Pseudotumor cerebral

Pulmonares

- Síndrome de Pickwick.
 - Pruebas de función pulmonar alteradas.
-

Tabla 11.2. Complicaciones de la obesidad

Se deberán hacer controles en el niño obeso de peso, perímetro braquial, pliegues cutáneos en lado izquierdo, cetonuria, electrolitos, calcio, fósforo, magnesio, transferrina y albúmina.

Profilaxis de la obesidad

La mejor manera de tratar la obesidad es evitar que se produzca. Los factores más importantes para la prevención de la obesidad infantil son un desarrollo psicológico normal, ejercicio físico adecuado y alimentación correcta que consista en una dieta equilibrada que cubra las necesidades calóricas necesarias, mediante una educación alimentaria y un régimen dietético adecuado, de forma que ya en la lactancia se debe intentar modificar algunas conductas (alimentando al niño cuando lo pida al poco de nacer, aportándole alimentos sólo cuando tenga hambre durante el primer año, evitar callarle enseñándole alimentos atractivos o someterle a un estricto régimen horario, enseñándole a comer sólo cuando tenga hambre).

Tratamiento

La mayoría de los métodos de tratamiento de la obesidad son ineficaces. El tratamiento es desalentador, consiguiéndose una pérdida de peso inicial, pero se vuelve a ganar el peso perdido, convirtiéndose en un círculo vicioso.

El tratamiento ideal de la obesidad debería reunir las siguientes características:

- Pérdida gradual y constante de peso.
- Nulo riesgo metabólico.
- No producir sensación de hambre.
- Preserve la masa magra.
- No desencadene reacciones psicológicas.
- No modifique el crecimiento normal.
- Permita una actividad normal.
- Sea fácil de seguir.
- Sea capaz de desarrollar nuevos hábitos dietéticos.
- Que prevenga la posible obesidad posterior.

Una vez establecida la obesidad infantil, es difícil llevar a cabo un plan terapéutico eficaz de adelgazamiento y mantenimiento del mismo sin la participación activa y la motivación del niño y la familia. En la (Fig.-11.5) se propone un esquema general (M. Bueno) del tratamiento de la obesidad.

El tratamiento debe estar dirigido a modificar el contenido dietético y calórico, definir y utilizar un programa de ejercicios adecuado, modificar la conducta del niño y promover la participación familiar. Además, es básico que el problema de la obesidad sea plenamente comprendido y aceptado, para que el tratamiento se realice adecuadamente (adhesión). En una fase de mantenimiento se deben mantener las condiciones para evitar volver a la situación inicial.

1) Restricción calórica. Es muy difícil aportar un régimen para adelgazar aplicable a todos los niños obesos, ni siquiera a los de la misma edad. Esto es así por la variabilidad de requerimientos energéticos, posibilidad de actividad física y velocidad de crecimiento. La restricción dietética necesaria se debe evaluar independientemente en cada niño (la mayoría de niños pierden peso con dietas de 800-1200 Kcal/día). Según Barness se cubren las necesidades nutricionales con 1000-1200 Kcal / día.

La dieta es la base del tratamiento, que debe ser hipocalórica y equilibrada en principios inmediatos (necesidades de proteínas de 1g/kg/día) moderada en hidratos de carbono ricos en almidones, restringiendo drásticamente los azúcares refinados, aportando verduras, vegetales y frutas, siendo pobre en grasas, prohibiendo los alimentos ricos en colesterol y ácidos grasos saturados. Se deben aportar suplementos de calcio, minerales y vitaminas.

La dieta debe ser variada, se deben incorporar fibras (pan integral, frutas frescas con cáscara, verduras, cereales no refinados) y masticar y comer lentamente. Deben excluirse fritos, patatas y mantequillas. Se pueden tomar zumos y

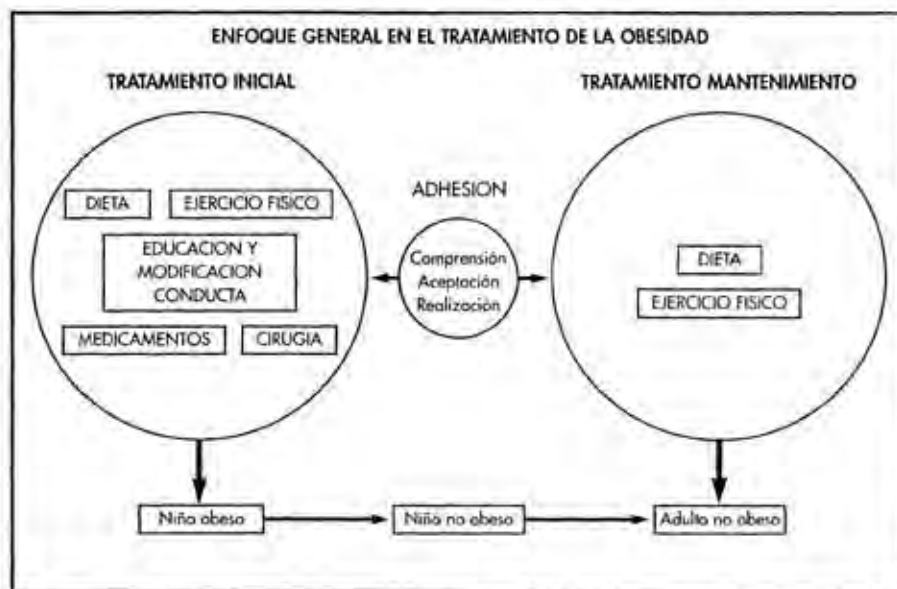


Fig. 11.5. Enfoque general del tratamiento de la obesidad (M. Bueno et al.)

bebidas gaseosas sin azúcar.

Se harán tres comidas al día, comidas poco sazonadas, pobres en sal, bebiendo poco líquido, no comer nada entre horas, comiendo con lentitud y sin reposo tras la comida.

Conseguida la pérdida de peso, la vuelta a una dieta normal debe ser de forma prudente y lenta en unos 6-12 meses.

2) Ejercicio físico. Es una parte importante del tratamiento. Debe ser mantenido, regular (marcha, subir escaleras, tenis, natación), estimulándose al mismo tiempo actividades fuera de casa, evitando así el sedentarismo televisivo y la ingesta por aburrimiento.

3) Motivación y psicoterapia. Es muy importante. Se debe combatir la sensación de rechazo y mejorar la imagen de si mismo, aumentando la autoestima. Motivarlo con premios y gratificaciones, con apoyo familiar y educacional.

4) Medicamentos. No se dispone de drogas anorexígenas exentas de riesgos para niños, ni está justificada la terapia hormonal en obesidades no endógenas. La medicación anorexígena, lipolítica o diurética es de uso excepcional en pediatría.

5) Cirugía. No suele estar indicada en pediatría salvo casos excepcionales de obesidad mórbida (By-pass intestinal, gastroplastias, vagotonía, fijación dental, lipectomía, estereotaxia y liposucción). Recientemente se está utilizando la acupuntura e hipnosis en algunos países.

6) Tratamiento etiológico. Se hará en los casos de obesidad secundaria.

Bibliografía

- Borrajó E., Gutierrez E. Consideraciones clínicas sobre la obesidad infantil. Actualidad nutricional N°14:11-18,1993.
- Bueno M., Sarriá. A. Obesidad en la infancia. *Pediátrika*. Vol I, 257. 6/1981.
- Fleta Zaragoza J., Adán Pérez M. Aspectos actuales en el tratamiento de la obesidad nutricional infantil. *An Esp Pediatr* Octubre.1990
- Sánchez Gonzalez E. y Cols. Examen clínico y antropométrico en la valoración del estado nutricional infantil. *Actualidad nutricional* 1991: 6:8-16.
- Bueno M. Obesidad. *Tratado de Pediatría*. Cruz M. (7ª Edición). Barcelona. España.1994:719-730.
- Barnes LA. Nutrición y trastornos nutricionales. *Tratado de Pediatría*, Nelson W E, Behrman RE. (14ª Edición). Madrid. Interamericana. 1997.208-212.
- Bueno M, Sarriá A, Pérez-Gonzalez JM. *Nutrición en Pediatría*. Ed. Ergon. Madrid.1999
- Schonfeld-Warden M and Warden C.H. Obesidad en niños. En: *Clin Pediatr N Am*. Vol. 2.1997

CAPÍTULO XII

DIABETES MELLITUS

M. Sánchez, A. Muñoz, J.M. Fernández, F. Moreno, J. Gómez-Vida

La diabetes mellitus es la endocrinopatía más frecuente en la infancia y adolescencia. Se debe a un déficit de insulina que provoca un metabolismo anormal de los tres principios inmediatos, principalmente de los hidratos de carbono. En la infancia, salvo casos excepcionales, el tipo más frecuente es la diabetes mellitus insulín dependiente o tipo 1.

Diabetes mellitus	Tipo 1	Destrucción de células beta Normalmente con deficiencia absoluta de insulina
Diabetes mellitus	Tipo 2	Predominantemente con insulin-resistencia y relativa insulin-deficiencia

Diabetes mellitus gestacional

Otros tipos específicos de diabetes:

Defectos genéticos de la función de las células beta

Enfermedades del páncreas endocrino

Infecciones

Inducción por drogas o tóxicos

Defectos genéticos en la acción de la insulina

Endocrinopatías

Formas desconocidas de mecanismo inmune

Otros síndromes genéticos asociados con diabetes

Tabla 12.1. Clasificación etiológica de la diabetes (Asociación Americana para la Diabetes y Comité de Expertos para la Diabetes. OMS)

	TIPO 1	TIPO 2
Edad de comienzo	Infancia y juventud, pero puede acontecer a cualquier edad.	Por encima de los 35 años, pero puede aparecer a cualquier edad.
Edad de mayor incidencia	Entre 12 y 16 años.	Alrededor de los 60 años
Tendencia estacional de inicio	Otoño-Invierno	No existe
Tipo de aparición	Aguda o subaguda	Insidiosa
Susceptibilidad genética	HL4 DR3, DR4, otros	No relacionado con HLA, herencia dominante
Factores relacionados	Virus, toxinas, autoinmunidad	Obesidad, nutrición
Anticuerpos antiislote	Presente	No observados
Secreción de Insulina endógena	Reducida	Variable
Nº de células beta (inicio)	Reducido	Variable
Insulitis (inicio)	Frecuente	No existe
Estado nutricional	Delgado por consumo metabólico	Obeso o normal
Concordancia entre gemelos univitelinos	< 50%	> 90%
Síntomas	Poliuria, polidipsia, polifagia fatiga	Ninguno o moderados
Cetosis	Aparece durante la deficiencia de insulina	Ausente, excepto durante infecciones, estrés.
Control metabólico	Difícil, con fluctuaciones de la glucosa	Estable: la dieta ayuda a regularla
Dieta	Esencial	Esencial, puede ser suficiente
Insulina	Necesaria siempre	Necesaria en 20-30%
Sulfonilurea	No eficaz	Eficaz
Complicaciones vasculares	Se presenta un porcentaje alto después de 5 años o más de evolución	Frecuentes

Tabla 12.2. Características diferenciales de la diabetes tipo 1 y 2

Normalidad

GP(1) en ayunas < 130 mg/dl y < 140 mg a las 2 horas del TTOG (2).

Diabetes

- Si existen síntomas típicos: GP en ayunas > 140 mg/dl o GP al azar > 200 mg/dl
- Si no existen síntomas: GP en ayunas > 140 mg/dl y GP > 200 mg/dl a las 2 horas del TTOG, en más de una ocasión y sin factores precipitantes. La NDDG (3) exige además una glucemia > 200 mg/dl en cualquiera de los puntos de la curva hechos a los 30, 60 o 90 minutos.

Alteración de la tolerancia a la glucosa

- GP en ayunas < 140 mg/dl y TTOG a las 2 horas de 140 mg/dl. La NDDG exige además un valor entre el ayuno y las 2 horas > 200 mg/dl.

Diabetes gestacional

- TTOG (100 gr de glucosa) con dos o más valores anormales: ayunas > 105 mg/dl, 60' > 190 mg/dl, 120' > 165 mg/dl, 180' > 145 mg/dl.

Riesgo estadístico aumentado

Alteración previa de tolerancia a la glucosa: TTOG actual normal, pero TTOG previo normal, hiperglucemia espontánea o diabetes gestacional

Alteración potencial de tolerancia a la glucosa: Progresión a diabetes: gemelos univitelinos, presencia de anticuerpos antiislotos.

(1) Glucemia en plasma de sangre venosa. (2) Test de tolerancia oral a la glucosa. Se realiza con una sobrecarga de 1.75 gr/kg de glucosa oral (máximo 75 gr). Está contraindicado cuando el paciente tiene una glucemia basal mayor de 200 mg/dl, pues el diagnóstico de diabetes tipo 1 ya está hecho. (3) National Diabetes Data Group

Tabla 12.3. Criterios de diagnóstico de diabetes mellitus

Diabetes mellitus insulino dependiente

Su incidencia anual (casos nuevos en un año) se encuentra alrededor de 11/100.000 niños menores de 15 años. A nivel mundial parece observarse un aumento de la incidencia, y la afectación de pacientes cada vez más jóvenes. En cuanto a la edad de presentación existen dos picos de máxima incidencia, a los 5-7 años y en la pubertad. Prácticamente no existen diferencias de sexo. Su frecuencia presenta variaciones estacionales, siendo mayor en los meses de otoño e invierno.

Etiopatogenia

La insulina es la principal hormona anabólica del organismo. Su déficit provoca un estado catabólico permanente en el cual el organismo no puede utilizar los substratos energéticos. Secundariamente se producen alteraciones de las

hormonas del estrés (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento, glucagón), que aumentan la descompensación metabólica.

La manifestación inicial es la hiperglucemia posprandial. La hiperglucemia en ayunas indica una producción excesiva de glucosa endógena, y es una manifestación tardía que refleja un grave déficit de insulina.

El aumento de producción de glucosa por el hígado y la disminución de la captación de glucosa por los tejidos periféricos produce hiperglucemia; cuando ésta supera el umbral renal (180 mg/dl), aparece glucosuria que provoca una diuresis osmótica, dando lugar a poliuria, pérdida urinaria de electrolitos, deshidratación y polidipsia.

Se produce un aumento de la lipólisis y una disminución de la lipogénesis. Todo ello conlleva a la elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. Por otra parte se reduce el aclaramiento plasmático de las lipoproteínas, aumentando las de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones. El metabolismo de los ácidos grasos libres se desvía hacia la formación de cuerpos cetónicos, su acumulación en el organismo origina acidosis metabólica, respiración acidótica de Kussmaull, y la acetona da lugar al olor a manzana del aliento.

El aumento progresivo de la deshidratación, la acidosis y la hiperosmolaridad provocan alteraciones circulatorias y neurológicas, y finalmente shock y coma.

A nivel del metabolismo de las proteínas, disminuye la captación de aminoácidos por las células y aumentan sus niveles plasmáticos. Se reduce la síntesis de proteínas y aumenta la proteólisis. En definitiva se produce un balance nitrogenado negativo con aumento en plasma y orina del nitrógeno ureico.

La hipótesis actual más aceptada sobre la etiología de la diabetes mellitus hace referencia a una predisposición genética sobre la que actúa un factor desencadenante que pondría en marcha una respuesta autoinmunitaria, con la consiguiente destrucción de forma progresiva las células beta pancreáticas, produciendo la consiguiente disminución de la secreción de insulina.

Predisposición genética.

Existe una clara asociación familiar entre los casos de diabetes mellitus. La DMID se asocia a una mayor frecuencia de los haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad DR3 y DR4, también se ha descrito mayor frecuencia de HLA B8 y BW15. Más llamativa aún es que la ausencia homocigota de ácido aspártico (no Asp/no Asp) en la posición 57 de la cadena HLA DQ confiere un riesgo relativo 100 veces mayor de desarrollar diabetes tipo 1, los heterocigotos

(tienen un sólo ácido aspártico) tienen menos riesgo, pero más que los individuos con dos ácidos aspárticos. Por otra parte, la arginina en la posición 52 de la cadena DQ también confiere marcada susceptibilidad. Entre el 2 y 5% de los hermanos de niños diabéticos llegan a padecer la enfermedad. La concordancia entre gemelos es inferior al 50%.

Factor desencadenante.

El estadio de predisposición genética es de duración imprevisible, dependiendo de que actúen o no los factores ambientales que desencadenen el proceso autoinmune. Se han implicado varios factores desencadenantes de la cascada inmunitaria. Las infecciones víricas han sido los factores más estudiados. Se han descrito infecciones por virus de la parotiditis, rubeola, citomegalovirus y, sobre todo los virus Coxsackie (se ha descrito la aparición brusca de diabetes mellitus probablemente inducida por Coxsackievirus B4). Otro factor sugerido es la exposición precoz a la leche de vaca, donde estaría implicada una proteína del suero bovino, provocando una reacción cruzada inmunitaria con la célula beta pancreática. Se ha sugerido que la alimentación al pecho protege contra la diabetes.

También se han implicado en la aparición de la diabetes los antecedentes de estrés y la exposición a ciertas toxinas químicas.

Respuesta autoinmunitaria.

La infección viral (u otros factores) desencadenan una respuesta autoinmune tanto humoral (anticuerpos) como celular (linfocitos T) contra las células beta del páncreas, produciéndose la destrucción de éstas. Los anticuerpos más importantes detectados son:

- Anticuerpos antiislotos (ICA). Preceden a la enfermedad clínica durante años y después de aparecer ésta, tienden a disminuir. Están presentes en el 80-90% de los pacientes de diagnóstico reciente.

- Anticuerpos antiinsulina (IAA) espontáneos. También suelen encontrarse antes del comienzo de la enfermedad. Se detectan en el 30-40% de los pacientes.

- Anticuerpos anti ácido glutámico descarboxilasa (GAD). La GAD es una enzima que convierte el ácido glutámico en GABA, es muy abundante en la inervación de los islotes pancreáticos. Son más precoces, sensibles y específicos. Se detectan hasta en el 80% de los pacientes.

La destrucción de la masa de células beta pancreáticas lleva consigo una producción disminuida de insulina. La aparición de manifestaciones clínicas indican una destrucción del 80% de la reserva secretora de insulina (la masa de células beta queda reducida al 10-20% del total). Este periodo puede tardar meses o años, aunque en niños pequeños suele ser de semanas.

La detección de una producción reducida de insulina, midiendo la insulina directamente o el péptido C, es signo de la lesión de la célula beta e indica que la reacción inmune está conduciendo a diabetes. La existencia de una pequeña masa de células beta se puede demostrar por la presencia en plasma de péptido C.

Clinica

La sintomatología previa al diagnóstico suele ser de corta duración, la mayoría de casos de menos de un mes de evolución. Por eso el diagnóstico ocasional en un examen de rutina de diabetes tipo 1 es excepcional, a diferencia de la diabetes tipo 2, ya que casi siempre transcurre un corto espacio de tiempo entre la hiperglucemia y las manifestaciones clínicas.

Los síntomas iniciales son la poliuria y polidipsia. En algunos casos, la aparición de enuresis nocturna en un niño que controlaba previamente es indicativo de poliuria y puede ser clave para la sospecha diagnóstica. Se debe considerar el diagnóstico de DMID en un niño que clínicamente está deshidratado, pero continúa orinando regularmente. Otro síntoma casi constante es la pérdida de peso. La polifagia suele estar ausente en el niño, a diferencia del adulto, ya que la cetosis provoca anorexia. A veces, se encuentran infecciones cutáneas piógenas y vaginitis moniliásica en niñas mayorcitas.

En el 10-25% de casos la diabetes debuta en forma de coma cetoacidótico, aunque en los últimos años su frecuencia ha disminuido, debido al diagnóstico más precoz. Los niños pequeños y los lactantes tienen mayor probabilidad de debutar clínicamente con cetoacidosis severa.

Tras el debut de la enfermedad e iniciado el tratamiento adecuado, en la mayoría de los niños se asiste a un período de remisión en el que disminuyen progresivamente las necesidades de insulina. Es el llamado período de “luna de miel”, y es debido a la función residual de las células beta pancreáticas. Aproximadamente ocurre en el 75% de los niños. En la mayoría de casos se requieren dosis pequeñas de insulina (remisión parcial), aunque puede haber casos de remisión completa que no necesiten insulina durante un tiempo (5%). El período de luna de miel siempre es transitorio, generalmente de algunas semanas o meses, por lo que transcurrido este tiempo, las necesidades de insulina volverán a aumentar.

Diagnóstico

En las formas de comienzo con síntomas típicos, existirá hiperglucemia mayor de 200 mg/dl, glucosuria y cetonuria.

En las formas de comienzo con coma cetoacidótico, la clínica es muy sugestiva (ver capítulo correspondiente).

Los casos de comienzo asintomático son raros, al detectar una hiperglucemia o glucosuria moderados. El descubrimiento de glucosuria con o sin hiperglucemia durante una infección, traumatismo, etc. puede anunciar la existencia de una diabetes, aunque no es lo habitual. Se debe controlar al paciente posteriormente para descartar una diabetes. Puede estar indicado un test de tolerancia oral a la glucosa.

Si la glucemia en ayunas es mayor de 140 mg/dl o mayor de 200 mg/dl al azar en más de una ocasión, sin la existencia de factores hiperglucemiantes, se puede hacer el diagnóstico de DMID. En los casos en los que la glucemia en ayunas se encuentre entre 120 y 140 mg/dl, y las glucemias al azar entre 150 y 199 mg/dl está indicado realizar un test de tolerancia oral a la glucosa (ver criterios diagnósticos): si la glucemia a las 2 horas es mayor de 200 mg/dl se hace el diagnóstico de diabetes. Si la glucemia se encuentra entre 140 y 200 mg/dl se hace el diagnóstico de alteración de la tolerancia a la glucosa.

Tratamiento

Se basa en tres pilares básicos: insulina, dieta y ejercicio.

1) Insulina

En la actualidad se utilizan las insulina humanas, habiendo desplazado a las insulinas animales. Las insulinas humanas tienen el perfil de acción adelantado con respecto a las de origen animal. Actualmente todas las presentaciones de insulina son de 100 UI/ml. Se inyecta vía subcutánea. Según su perfil de acción se distinguen varios tipos de insulina (Tabla 12.4).

CURVA DE ACCIÓN APROXIMADA			
TIPO INSULINA	Inicio efecto	Máxima acción	Duración
Rápida	30 minutos	1-3 horas	5-6 horas
Análogos de acción rápida	10 minutos	30-90 minutos	2.5-3 horas
Intermedia	1-2 horas	3-6 horas	8-10 horas
Lenta	2.5-3 horas	6-12 horas	18-20 horas

Tabla 12.4. Momento de efecto de los diferentes tipos de insulina

Los llamados análogos de la insulina se consiguen a partir de pequeñas modificaciones de la cadena de aminoácidos de la insulina. La insulina Lispro (de acción rápida) reemplaza la lisina B29 por prolina y la prolina B28 por lisina, lo que modifica su comportamiento farmacocinético al conseguir una gran rapidez de absorción y una corta duración. Tiene la característica de que remeda mejor la secreción endógena de insulina. Su pico de acción es más temprano, coincidiendo con el pico de glucemia posprandial, por lo que disminuye los valores de glucemia posprandial. También se ha comprobado que disminuye la frecuencia de hipoglucemias. Además tiene la ventaja de poder inyectarse inmediatamente antes de las comidas.

La insulina de acción intermedia se consigue retardando su acción mediante la asociación de protamina. La de acción lenta mediante la adición de zinc. Las insulinas de acción larga (ultralenta) contienen mayor cantidad de zinc, en la actualidad su utilización es excepcional en niños.

Existen mezclas preestablecidas de insulina rápida e intermedia, pero en principio deben ser utilizadas con precaución en los niños ya que los requerimientos pueden ser muy variables y lo más correcto es que cada paciente realice sus propias mezclas de acuerdo a sus necesidades diarias.

La absorción de insulina puede ser modificada por diversos factores, entre otros:

- Lugar de inyección. Suele ser más rápida en el abdomen, y menos en el glúteo. Las zonas del deltoides y muslo tienen una absorción intermedia.
- Profundidad. Mayor absorción a mayor profundidad de la inyección.
- El calor y el masaje aumentan la absorción. El ejercicio también la aumenta.
- Dosis y concentración de insulina. Cuanto mayor es el volumen, más duración tiene su efecto. Las concentraciones de 40 o 100 UI/cc no influyen demasiado en su absorción, pero con diluciones de 10 UI/cc (niños pequeños) su absorción puede ser mucho más rápida.
- Tipo de insulina. El perfil de acción de las insulinas humanas es más corto que el de las insulinas animales.
- Anticuerpos antiinsulina. Con el uso de las insulinas humanas se ha reducido la frecuencia de reacción de estos anticuerpos.
- Lipodistrofias. Por absorción errática de la insulina en las zonas afectas.

Pautas de insulino terapia. En la fase inicial, tras el diagnóstico, es difícil establecer la dosis necesaria de insulina, por lo que se inicia con dosis múltiples de insulina rápida, inicialmente 0.2 U/kg/dosis antes de las 4 comidas. Así calcu-

lamos las necesidades totales diarias de insulina; éstas suelen ser menores si sólo existe hiperglucemia sin cetosis cuando se hace el diagnóstico.

Una vez calculada la dosis diaria necesaria de insulina, la pauta más utilizada en la actualidad es la de dos inyecciones al día, asociando insulina rápida e intermedia. En principio se reparte un 60% por la mañana y un 40% por la tarde-noche. Cada dosis consta aproximadamente de 2/3 de insulina intermedia y 1/3 de insulina rápida. Existen regímenes de control intensivo que utilizan múltiples dosis diarias de insulina rápida; mejoran el control de la glucemia y disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares, aunque suele acompañarse de hipoglucemias más frecuentes y severas.

Una vez transcurrido el período de luna de miel, las necesidades de insulina oscilan entre 0.5-1 U/kg/día. Durante la pubertad aumentan las necesidades. Durante las infecciones también aumentan las necesidades de insulina. En los pacientes con vómitos se debe seguir administrando insulina (aproximadamente la mitad de la dosis); si los vómitos continúan y el paciente no tolera líquidos es aconsejable el ingreso hospitalario.

Varios meses después de iniciar el tratamiento con insulina, casi todos los pacientes adquieren anticuerpos frente a ella, pero en la mayoría de casos no interfieren en la respuesta metabólica. A veces pueden producir inestabilidad al crear un reservorio de insulina. En raras ocasiones los niños con anticuerpos desarrollan una verdadera resistencia a la insulina y requieren dosis mayores de 2 U/kg/día.

Efecto Somogyi. Es una hiperglucemia reaccional a una hipoglucemia. Cuando se produce una hipoglucemia nocturna puede pasar desapercibida, a las 4-5 horas aparecerá hiperglucemia reactiva, glucosuria y cetonuria. Se cree debido a la acción de las hormonas contrarreguladoras, en respuesta al episodio de hipoglucemia. El tratamiento consiste en disminuir la dosis de insulina intermedia de la noche.

Fenómeno del alba. Se denomina así a la elevación de la glucemia entre las 5 y las 9 horas de la mañana sin hipoglucemia previa. Durante la noche existe una tendencia a aumentar progresivamente la glucemia, tanto en individuos normales como en diabéticos, lo que conlleva a un aumento de las necesidades de insulina al amanecer. El tratamiento más adecuado es retrasar el horario de la inyección de insulina intermedia de la noche, o aumentar su dosis.

Para distinguir la causa de una hiperglucemia matinal se debe realizar una determinación de glucemia entre las 3 y las 5 de la madrugada:

- Si hay hipoglucemia, se trata de un efecto Somogyi.

- Si es normal, debe sospecharse el fenómeno del alba.

Si la glucemia ya es elevada a esa hora, es probable que la dosis de insulina intermedia de la noche no sea suficiente, y deberá aumentarse.

2) Tratamiento nutricional

Los requerimientos energéticos del niño diabético son semejantes a los del niño sano (Tabla 12.5). El aporte calórico diario se calcula en función de la edad: lactantes: 80-100 Kcal/kg, a partir del primer año hasta los 10-12 años: 1000 + (años x 100) Kcal., adolescentes: 2000-2500 Kcal.

Es fundamental la regularidad del patrón de alimentación en relación con la pauta insulínica. Se recomienda la siguiente distribución de los principios inmediatos: Hidratos de carbono 55%, grasas 30%, proteínas 15%. Gramos total de hidratos de carbono: Calorías aportadas como hidratos de carbono /4. Número de raciones: Gramos de H. de C./10. Distribución de las raciones:

- Desayuno: 10% del total de las raciones.
- Almuerzo: 15%
- Comida: 35%
- Merienda: 15%
- Cena: 20%
- Colación nocturna: 5%

Las dietas con gran contenido de fibra mejoran el control glucémico en los diabéticos, haciendo que el ascenso de la glucemia sea de una forma gradual. Se deben sustituir las grasas de origen animal por grasas poliinsaturadas de origen vege-

Tabla 12.5. Cantidades de alimentos que componen una ración (10 g de hidratos de carbono).

Verduras	Tipo A:			Frutas	
	Acelgas	300 g		Aguacate	170-447 g
	Estas	200 g		Albaricoque	100-110 g
cantidades	Berenjenas	200 g		Albaricoque seco	15 g
se refieren a	Cardos	180 g		Castaña seca	15 g
verduras cru-	Coliflor	200 g		Castaña tierna	25-30 g
das y limpias.	Champiñón	270 g		Cerezas	69 g
Las verduras	Escarola	250 g		Ciruelas	60-70 g
de tipo A, por	Espárragos	200 g		Ciruelas pasas	10-14 g
su pobre	Espinacas	250 g		Chirimoya	50-83 g
contenido	Lechuga	350 g		Dátiles	14-16 g
en hidratos de	Pepino	375 g		Fresas	110 g
carbono pue-	Lombarda	190 g		Guayaba	66 g
den tomarse	Rábano	275 g		Fresón	190 g
libremente	Repollo	190 g		Guindas	75-86 g
	Tomate	250 g		Higos	60-70 g

Verduras	Alcachofas	60 g	Frutas	Higos secos	15 g
	Calabaza	150 g		Mandarina	100-130 g
	Calabacín	130 g		Manzana	70-83 g
	Cebolla	115 g		Melocotón	80-100 g.
	Habas crudas	116 g		Melocotón seco	16 g
	Col	150 g		Melón	155-260 g
	Col bruselas	120 g		Membrillo crudo	90-145 g
	Judías verdes	160 g		Naranja	95-130 g
	Pimientos	135 g		Nísperos	45-72 g
	Puerros	130 g		Peras	60-68 g
Féculas	Remolacha	95 g	Paraguayas	80 g	
	Zanahorias	115 g	Piña	75-130 g	
	Patatas cocid	60 g	Plátano	45-68 g	
	Patatas crud.	50 g	Sandía	145-280 g	
	Batata	40 g	Uvas blancas	60-65 g	
	Copos avena	20 g	Uvas negras	40-45 g	
	Habas secas	17 g	Uvas pasas	14 g	
	Copos maíz	15 g	Abadejo fresco	75 g	
	Harina trigo	15 g	Carnes	Almejas	75-500 g
	Maizena	15 g		pescados	Bacalao fresco
Pasta sopa	15 g	y huevos:	Bacalao seco		25 g
Arroz	12 g		Boquerón	50-70 g	
Tapioca	12 g	Besugo	80-143 g		
Macarr. crud	13 g	Dorada	50-100 g		
Macarr. coc.	50 g	Gallo	50-100 g		
Legumb.	Lentejas	15 g	Gambas	50-100 g	
	Garbanzos	15 g	Lenguado	55-100 g	
	Judías blanc.	15 g	Lubina	65-100 g	
	Habas secas	17 g	Mejillón	100-400 g	
	Pan blanco	20 g	Merluza	60-65 g	
	Croissant	20 g	Mero	60 g	
	Bizc. soletilla	20 g	Pescadilla	60-65 g	
	Suizo	20 g	Rodaballo	75-100 g	
	Galletas Mar	4	Rape	60-65 g	
	Pan tostado	15 g	Salmonete	75-100 g	
Carnes	Pan integral	20 g	Trucha	50-100 g	
	Pollo sin piel	60-85 g	Calamar	115 g	
	Conejo	60-85 g	Huevos	2	
	Magro cerdo	50 g	Huevos	Jamón York	50 g
	Hígado	55 g		embut.:	Hamburguesas
Bistec vaca	50 g	Queso manchego	50 g		
Lácteos	Leche	200 ml	Queso de bola	50 g	
	Yogurt	200 g			

tal. Los niños diabéticos no deben ingerir más de 2 g/kg de proteínas. Se ha demostrado que la reducción de la ingesta proteica puede reducir la microalbuminuria y la progresión a insuficiencia renal durante las fases precoces de nefropatía diabética.

3) Ejercicio físico

Posee efectos beneficiosos: mejor control glucémico, mayor sensibilidad a la insulina, repercusiones favorables sobre el metabolismo lipídico y la tensión arterial. Para que sea eficaz debe realizarse con regularidad.

Es imprescindible que el niño esté correctamente insulinizado cuando vaya a hacer ejercicio. Si está sobreinsulizado el ejercicio determina un riesgo notable de hipoglucemia. Por el contrario, si está escasamente insulinizado, el ejercicio provoca hiperglucemia y cetonemia.

Una complicación importante del ejercicio es la aparición de una reacción hipoglucémica durante éste o varias horas después. El principal factor es el aumento de la velocidad de absorción de insulina a partir del punto de inyección. Si el ejercicio es prolongado existe riesgo de hipoglucemias tardías.

En situaciones de hiperglucemia y cetosis no se debe realizar ejercicio.

4) Transplante de páncreas como tratamiento de la DMID

El transplante de páncreas mejora la calidad de vida del paciente diabético eliminando las inyecciones de insulina y las restricciones dietéticas. Debe llevarse a cabo en pacientes que han recibido o van a recibir un transplante renal por fallo renal crónico. Dado que los trasplantes de páncreas aislados, sin otro órgano, requieren tratamiento inmunosupresor de por vida, y los efectos secundarios de las drogas pueden ser graves, el transplante aislado sólo se recomienda en aquellas situaciones en que la frecuencia de hospitalizaciones por descompensación metabólica es tan frecuente que la calidad de vida está comprometida y el pronóstico, a largo plazo, es reservado.

Otras técnicas utilizadas son el transplante de islotes y el transplante de células fetales.

Control de la diabetes

En general, se consideran aceptables glucemias preprandiales menores de 140 mg/dl, y postprandiales menores de 180 mg/dl, aunque en la práctica se pueden ampliar los límites a 60 y 240 mg/dl. La glucemia ideal debe oscilar entre unos 80 mg/dl en ayunas y 140 mg/dl después de las comidas. El límite inferior de la glucemia debe ser 60 mg/dl durante el día, y 70 mg/dl durante la noche.

Determinación de la glucemia.

La glucemia capilar es el método idóneo para saber el control metabólico

en un momento determinado. Durante el período estable de la diabetes conviene realizar controles glucémicos diarios, una determinación en ayunas y una o dos más a lo largo del día en diferentes horas para obtener un perfil completo a lo largo de varios días. Una vez por semana se hará un perfil glucémico completo. Una vez al mes se determinará la glucemia entre las 2 y las 4 de la madrugada. En un período de descompensación se aumentarán los controles glucémicos diarios. Siempre que aparezca cetonuria se debe realizar una glucemia.

Determinación de glucosuria.

Su valor es relativo, pero se debe realizar cuando no se determinen glucemias (algunos autores sugieren que el control glucémico se realice dos veces por semana), y sobre todo al levantarse, para compensar la falta de controles de glucemia durante la noche. El autocontrol de la diabetes se debe realizar en base a las glucemias y no a las glucosurias.

Determinación de la cetonuria.

Se recomienda la determinación de cuerpos cetónicos en orina cuando la glucemia sea superior a 300 mg/dl, haya enfermedades intercurrentes, o existan signos clínicos de descompensación.

Hemoglobina glucosilada.

La hemoglobina glucosilada (Hb A1c) es un índice fiable para el control de la glucemia a largo plazo. Representa la fracción de hemoglobina a la que se ha unido de forma no enzimática la glucosa dentro del torrente sanguíneo. Es un índice de la glucemia promedio durante los 2-3 meses anteriores. Cuanto mayor sea la concentración de glucosa en sangre y más prolongada la exposición del hematíe, más alta será la HbA1c.

Aunque existen variaciones según la técnica utilizada y el laboratorio, se admite que la media normal estaría situada por debajo de 6%. Las recomendaciones del Consenso Europeo proponen como un control metabólico óptimo valores inferiores a 6.5%, y como aceptable valores entre 6.5 y 7.5%. En los niños muy pequeños valores inferiores a 8% pueden considerarse como de buen control.

Complicaciones de la diabetes mellitus

1. Complicaciones agudas.

Reacciones hipoglucémicas.

Casi todos los niños diabéticos presentan hipoglucemia en algún momento de su enfermedad. La hipoglucemia aparece bruscamente o en algunos minutos, al contrario de la cetoacidosis diabética, que se desarrolla en horas o días. Los síntomas y signos son debidos a la descarga de catecolaminas (palidez, sudora-

ción, temblor, taquicardia) y a la glucopenia cerebral (hambre, somnolencia, confusión mental, convulsiones y coma). En sujetos sanos la hipoglucemia se define como valores de glucosa en sangre inferiores a 60 mg/dl. Sin embargo, en sujetos diabéticos pueden aparecer síntomas de hipoglucemia en caso de descenso brusco de la glucemia sin tener que llegar a esos valores.

Para el tratamiento del episodio agudo se tomará una bebida con hidratos de carbono (zumo). Si el paciente está en coma no se dará nada por boca, y se administrará una dosis de glucagón, posteriormente, cuando recupere la conciencia se darán bebidas azucaradas.

Cetoacidosis diabética. Ver tema correspondiente.

2. *Complicaciones tardías.*

La supervivencia cada vez más prolongada del niño diabético se acompaña de un aumento de las complicaciones de la diabetes. Predomina la microangiopatía (retinopatía, nefropatía, neuropatía), pero también puede desarrollarse la macroangiopatía (aterosclerosis).

Existe una relación entre el grado de control metabólico y la aparición, progresión e intensidad de la microangiopatía.

Aunque los niños diabéticos alcanzan finalmente una estatura dentro de los límites normales del adulto, la estatura final puede ser inferior a la talla diana familiar. La pubertad suele estar retrasada, durante ésta el control metabólico suele empeorar.

En los niños diabéticos con un tratamiento correcto no se aprecia un aumento significativo de las infecciones.

Retinopatía diabética.

Es la complicación crónica más frecuente. Está presente en el 45-60% de los diabéticos insulino dependientes de 20 años de evolución. Las primeras anomalías morfológicas que aparecen son los microaneurismas. En la actualidad, la angiografía fluoresceíngrafía es el método de elección en niños y jóvenes diabéticos para la detección de los estadios iniciales. En general, el riesgo de desarrollar microangiopatía aumenta tras la pubertad. La retinopatía es más frecuente en diabéticos con enfermedad renal. Para su prevención es necesario un estricto control metabólico. Se debe realizar una oftalmoscopia anual a todos los pacientes. Debería utilizarse como técnica de elección la angiografía fluoresceíngrafía.

Nefropatía diabética.

Afecta aproximadamente al 30-40% de los diabéticos. El tiempo medio de evolución de la enfermedad diabética hasta la aparición de la nefropatía diabética se sitúa alrededor de 15 años. Una vez que aparece la progresión a insuficiencia

renal es rápida, entre 2 y 7 años. Aunque se han descrito 5 estadios en la nefropatía diabética, desde el punto de vista clínico se pueden distinguir tres:

1. Microalbuminuria intermitente. Excreción aumentada de albúmina en orina de 30-300 mg/24 horas.

2. Nefropatía incipiente. Microalbuminuria en 3 muestras de orina separadas al menos una semana. La asociación de microalbuminuria con aumento de la tensión arterial y disminución del filtrado glomerular indican desarrollo posterior de nefropatía manifiesta.

3. Nefropatía clínica establecida. Proteinuria superior a 300 mg/día. Puede estar asociada a otras alteraciones de la función renal e hipertensión. Cuando aparece, la mitad de los pacientes evolucionan a insuficiencia renal terminal en los siguientes años.

Inicialmente se observan cambios histológicos renales, sin manifestaciones clínicas, pudiendo detectarse aumento del filtrado glomerular y microalbuminuria. Su aparición tiene relación con la duración de la enfermedad y el grado de control metabólico. Otro factor de riesgo asociado es la hipertensión arterial. La coexistencia de microalbuminuria e hipertensión arterial ensombrece el pronóstico.

El tratamiento de la nefropatía diabética, además del estricto control metabólico, consiste en realizar dieta hiposódica y con restricción proteica. Está indicada la administración precoz de antihipertensivos. Los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina protegen frente al deterioro de la función renal y son capaces de disminuir la microalbuminuria.

Neuropatía diabética.

La polineuropatía simétrica distal (neuropatía periférica), complicación frecuente en el adulto, es raro que aparezca en la edad pediátrica, aunque con métodos electrofisiológicos se puede demostrar una disminución de la velocidad de conducción nerviosa en ausencia de sintomatología clínica, por lo tanto, en niños la presentación más habitual es la subclínica. La neuropatía vegetativa afecta a la inervación autónoma. En el niño y adolescente, la neuropatía debe ser diagnosticada en los estadios subclínicos (asintomáticos), ya que puede ser reversible. El único tratamiento efectivo es lograr un buen control metabólico de la diabetes.

Entre otras complicaciones descritas se encuentra el síndrome de movilidad articular limitada, que se asocia con frecuencia a desarrollo precoz de complicaciones microvasculares como retinopatía y nefropatía.

Macroangiopatía diabética.

El proceso de aterosclerosis es más frecuente, precoz e intenso en el diabé-

tico en comparación con los no diabéticos. En el niño no suele haber clínica, pero sí anomalías bioquímicas que debemos controlar. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los diabéticos adultos. Entre los factores de riesgo, además de la diabetes por sí misma, destacan la hiperlipemia y la tensión arterial. El aumento de colesterol y lipoproteína “a” son factores de riesgo vascular. Las mujeres adolescentes constituyen un grupo especial de riesgo. Las medidas a tomar son: buen control metabólico, dieta con restricción de colesterol y grasas saturadas; y tratamiento farmacológico si las medidas anteriores no son efectivas.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo coronario, además de su influencia en el desarrollo de la nefropatía diabética. En la actualidad se recomienda tratamiento farmacológico con cifras tensionales en límites altos de la normalidad. Los fármacos de elección son los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (Captopril), ya que además del control de la tensión arterial, tiene un efecto protector renal, como se ha comentado pueden disminuir la microalbuminuria.

Prevención de la diabetes insulino dependiente

Se han ensayado múltiples estrategias de intervención inmunitaria para intentar prevenir la aparición de DMID en sujetos de riesgo. Entre ellas destacan los estudios con ciclosporina, insulina y nicotinamida.

Ciclosporina

La ciclosporina es un fármaco con posibles efectos adversos graves que incluyen toxicidad en hígado, riñones y páncreas. El hecho de que la ciclosporina sea tóxica para las células beta sugiere que no es un fármaco idóneo para evitar la diabetes sino que más bien puede acelerarla y no impedir su aparición. Aunque en estudios iniciales se obtuvieron resultados esperanzadores, en la actualidad ya no se utiliza la ciclosporina para evitar la diabetes insulino dependiente.

Insulina

La correlación entre el título de anticuerpos antiinsulina y la aparición de diabetes ha sugerido que la insulina quizá constituya el antígeno más importante (teoría del superantígeno) que desencadena la respuesta inmunitaria específica que culmina en la destrucción de las células beta. En circunstancias normales, la insulina no aparece como antígeno en la superficie de las células beta, pero pudiera surgir después de la lesión o durante actividad intensa de tales células. Se propuso que la insulina exógena tal vez puede inducir el reposo de las células beta y con ello retrasar o evitar la aparición de diabetes clínica manifiesta. En la

actualidad se encuentra en fase de estudio multicéntrico.

Nicotinamida

Datos preliminares indican que la nicotinamida puede retrasar o evitar la aparición de DMID en niños. No se ha aclarado el mecanismo de acción, pero pudiera intervenir la mayor reparación de ácido desoxirribonucleico. En la actualidad se encuentra en fase de estudio multicéntrico.

Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética (CAD) constituye la manifestación extrema del déficit de insulina. Es la forma de presentación inicial en muchos niños diabéticos, alrededor del 25%, aunque en los últimos años se asiste a una disminución de su incidencia. Su incidencia es máxima en la diabetes mellitus insulín dependiente. Es la causa más frecuente de muerte en niños diabéticos, ya que a pesar de los avances en el tratamiento, la mortalidad permanece elevada (5-10%) y parece no existir tendencia a bajar en las últimas décadas.

Un paciente tiene una CAD cuando presenta:

- Hiperglucemia > 300 mg/dl. Glucosuria.
- Cuerpos cetónicos en suero superiores a 3 mmol/l, o que sean positivos en suero a una dilución al 0 sin diluir en orina al utilizar la reacción de nitroprusiato.
- Acidosis metabólica con pH < 7.30 y bicarbonato < 15 mEq/l.

Factores desencadenantes

La causa más frecuente son las infecciones (50%), y dentro de éstas, las infecciones leves de vías respiratorias altas son el motivo habitual de descompensación. En la CAD es frecuente la leucocitosis con desviación izquierda, por lo que no es un buen indicador de infección. Se administrarán antibióticos si existe sospecha clínica de infección bacteriana. Otras causas incluyen:

- Transgresiones dietéticas: Dietas descompensadas en la relación carbohidratos-grasas que pueden originar un estado de cetosis.
- Vómitos prolongados y diarrea.
- Estrés, tanto psíquico como físico (traumatismos, cirugía).
- Errores en la administración de insulina, con dosis más bajas de las necesarias.
- Yatrogenia: Administración de corticoides.
- Idiopática: Hasta en un 20% aproximadamente no se encuentran las causas desencadenantes de la CAD.

Fisiopatología

Cambios hormonales

La homeostasia de la glucosa y de los lípidos dependen de la interacción de la insulina pancreática, que disminuye la glucemia y las concentraciones de lípidos, y un grupo de hormonas que reciben el nombre de hormonas contrarreguladoras, cuyas acciones se oponen a las de la insulina. La falta absoluta o relativa de insulina y el aumento de las hormonas contrarreguladoras da lugar a la CAD.

Insulina

La deficiencia de insulina es la principal alteración endocrina que origina los trastornos metabólicos de la CAD. Es secretada por las células beta pancreáticas, y es la principal hormona anabólica del organismo. En el hígado aumenta la captación de glucosa de la sangre portal, estimula la síntesis de glucógeno, e inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis. En el músculo aumenta la captación de glucosa de la sangre, estimula la síntesis de proteínas, e inhibe la proteólisis. En el tejido adiposo se necesita insulina para la captación de glucosa y lipoproteína de la sangre, estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis. Solamente el cerebro, la médula suprarrenal y los elementos formes de la sangre no necesitan la presencia de insulina para transportar glucosa extracelular al interior de la célula.

Hormonas contrarreguladoras

Las principales hormonas que intervienen en la patogenia de la CAD son: glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento (GH). Su secreción es estimulada por las situaciones de estrés, y su presencia aumenta las necesidades de insulina. Las tres primeras tienen efectos agudos, mientras que la GH tiene una acción más retrasada.

El glucagón es secretado por las células alfa del páncreas. Aumenta la producción hepática de glucosa activando la glucogenólisis y la neogluconeogénesis; además aumenta la producción hepática de cetona y estimula la lipólisis. En el paciente diabético con CAD, el glucagón aumenta un 400-500%, y sus efectos sobre la glucemia no son inhibidos por la insulina.

Las catecolaminas activan la glucogenólisis y la gluconeogénesis, así como la movilización de ácidos grasos y la cetogénesis secundaria en el hígado. El resultado es el aumento de la glucemia y la elevación de las concentraciones de ácidos grasos libres.

El cortisol disminuye la utilización periférica de glucosa, mientras que no tiene efectos importantes sobre la producción de glucosa o de cetona.

La hormona del crecimiento no tiene efectos agudos sobre el metabolismo, sin embargo, un aumento crónico acelera la producción hepática de glucosa e

incrementa la lipólisis y los ácidos grasos libres, que sirven de sustrato a la cetogénesis hepática.

La ausencia de concentraciones sanguíneas adecuadas de insulina por sí sola producirá hiperglucemia y cetosis, pero generalmente no desencadenará una CAD. Para desarrollarla tiene que existir al mismo tiempo una falta relativa de insulina y una hiperactividad relativa de hormonas contrarreguladoras.

Función renal

En condiciones normales, toda la glucosa filtrada por los glomérulos es reabsorbida por los túbulos proximales. Cuando la concentración plasmática de glucosa supera el umbral renal de reabsorción, aparece glucosa en orina. La glucosuria provoca diuresis osmótica, con pérdida de agua, que provoca deshidratación. La hiperglucemia provoca un gradiente osmótico entre los líquidos extra e intracelular, produciéndose un desplazamiento de agua intracelular hacia el espacio extracelular, enmascarando la gravedad clínica de la deshidratación al mantenerse el volumen intravascular. El paciente con cetoacidosis que vomita o con alteración de los mecanismos de la sed, no puede beber líquido suficiente para compensar las pérdidas por la diuresis osmótica. Finalmente se produce disminución del volumen intravascular y del filtrado glomerular. Una hiperglucemia intensa, mayor de 600 mg/dl implica una deshidratación severa con gran disminución de la función renal, y explica como la concentración de glucosa en pacientes con CAD grave puede disminuir hasta unos 300 mg/dl simplemente con rehidratación, sin insulina.

La diuresis osmótica provoca pérdida pasiva de electrolitos y agua libre, que suele ser entre 100 y 150 ml/kg según la gravedad y duración de la enfermedad. Al contrario de otras formas de diuresis osmótica en los que el cloruro es el principal anión que se pierde, en la CAD los aniones perdidos en orina más importantes son el sodio y el potasio. La disminución del volumen intravascular disminuye la perfusión tisular provocando acidosis láctica, que contribuye a la acidosis metabólica.

Sodio

Debido a las pérdidas urinarias el sodio corporal total está disminuido. A pesar de que la pérdida de agua libre es mayor que la de sodio, la concentración sérica de sodio no suele aumentar, sino disminuir, porque la hipertoniá sérica extrae agua de las células, que pasa al espacio extracelular, donde diluye el sodio. Cuando se trata la CAD y la glucemia disminuye, el agua regresa al interior de la célula y el sodio sérico aumenta. En los episodios graves de CAD se produce hipertrigliceridemia, que puede ser causa de falsas hiponatremias.

Potasio

Durante la acidosis, el potasio intracelular se desplaza al espacio extracelular, el cual se pierde por la orina debido a la diuresis osmótica y al aumento de la actividad de la aldosterona estimulada por la deshidratación. A pesar de la pérdida de potasio, generalmente sus concentraciones plasmáticas son normales o elevadas durante las primeras etapas del desarrollo de la CAD, debido al desplazamiento del potasio intracelular al espacio extracelular y a la disminución de la función renal. Con el tratamiento con rehidratación e insulina puede producirse una hipopotasemia grave, con manifestaciones cardíacas.

Fosfato

Durante la CAD, las reservas corporales de fosfato están disminuidas, aunque sus concentraciones séricas suelen ser normales o algo elevadas, al desplazarse el fosfato desde el espacio intracelular hacia el plasma. Como ocurre con el potasio, durante el tratamiento puede producirse una disminución de los valores séricos de fosfato. La principal consecuencia del déficit de fosfatos es la disminución en la concentración eritrocitaria de 2,3-difosfoglicerato (DPG) y la consiguiente alteración en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, desplazando la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda (aumenta la afinidad por el oxígeno y disminuye su liberación hacia los tejidos). Sin embargo, la acidosis produce una disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación-efecto Bohr); por tanto, no se produce hipoxia tisular debido a los efectos opuestos de la acidosis y del déficit de 2,3-DPG. Si se corrige la acidosis sin corregir la hipofosfatemia se puede producir un desplazamiento de la curva hacia la izquierda con la consecuente hipoxia tisular. Sin embargo, se ha visto que los niños normalizan sus niveles de 2,3-DPG en los hematíes más rápidamente que los adultos, y pueden no necesitar restitución con fosfato. Una complicación del tratamiento intenso con fosfato es la hipocalcemia sintomática, con hipomagnesemia.

Bicarbonato

La concentración sérica de bicarbonato siempre está disminuida en los pacientes con CAD, porque el ión bicarbonato extracelular es el primero y más importante amortiguador de la acidosis metabólica. Sin embargo, aunque la concentración sérica de bicarbonato es baja, se crea un déficit pequeño, porque los aniones cetooácidos y el ácido láctico son metabolizados por el hígado y los tejidos periféricos a bicarbonato durante el tratamiento con insulina. En la mayoría de los pacientes la acidosis metabólica se recupera completamente sin necesidad de suplementos de bicarbonato.

Cetoacidosis

Durante la CAD se sintetizan en el hígado los cuerpos cetónicos: ácido beta-hidroxibutírico (BOHB), ácido acetoacético (AcAc) y acetona. El BOHB no es una cetona y es convertido en AcAc por oxidación. La acetona se forma por descarboxilación no enzimática de AcAc, y no es un ácido. Normalmente, la producción de BOHB/AcAc es de 3:1, pero puede aumentar durante la cetoacidosis. El método utilizado para medir la concentración de cetonas es la reacción del nitroprusiato, que sólo mide cetonas, no mide BOHB, que es el cetoácido más importante durante la CAD. La concentración de cetona en suero puede ser baja antes del tratamiento de la CAD (BHOB está elevado, pero no se mide), y aumentar durante el tratamiento, cuando el metabolismo oxidativo convierte BOHB en AcAc, aunque la concentración total de cuerpos cetónicos esté disminuyendo realmente.

La acidosis metabólica provoca una hipocapnia compensadora por estímulo de la respiración. La hipocapnia produce vasoconstricción cerebral y disminuye el riego sanguíneo al cerebro. La acidosis progresiva causa depresión circulatoria por disminución del tono del músculo liso arteriolar, y por disminución de la contractilidad miocárdica.

Clínica

Una de las características típicas de la CAD es el desarrollo gradual y paulatino de la sintomatología clínica a lo largo de horas o días. Suele iniciarse con anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, sed intensa y dolor abdominal. Si esta situación no se trata, el cuadro evoluciona, apareciendo alteración de la conciencia, llegando hasta el coma profundo. En ocasiones, el dolor abdominal es tan importante que puede hacernos pensar en una apendicitis aguda.

En la exploración física encontramos una respiración acidótica de Kussmaul y signos de depleción de volumen (piel y mucosas secas, ojos hundidos, cianosis periférica, hipotensión). El aliento tiene un olor característico a acetona. La existencia de fiebre sugiere la presencia de infección, sin embargo, la hipotermia y la falta de respuesta hiperpirética a la infección son tan frecuentes en la CAD que la ausencia de fiebre no excluye la posibilidad de infección.

Datos de laboratorio

La CAD cursa con hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis. El grado de hiperglucemia no tiene correlación con el de acidosis, hay casos de acidosis severa con hiperglucemia mínima. La acidosis de la CAD, descenso de pH por

debajo de 7.30, con disminución del PCO₂ y del bicarbonato plasmático, se encuentra en el grupo de las acidosis metabólicas con anión gap elevado; el anión gap se calcula según la fórmula $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{CO}_3\text{H})$ en mEq/l, sus valores normales son 12 ± 2 .

Datos de laboratorio debidos a la deshidratación son la elevación del hematocrito, la urea, y el aumento de la osmolaridad plasmática.

Las alteraciones electrolíticas ya han sido comentadas anteriormente.

La amilasa suele estar elevada, sin que indique la presencia de pancreatitis, su origen es fundamentalmente salival. Las transaminasas también pueden estar elevadas.

Con frecuencia existe una leucocitosis (15.000-20.000/mm³), con predominio de polimorfonucleares, no indicando este hecho por sí solo la presencia de una infección aguda.

En la (Tabla 12.6) se resumen las principales alteraciones metabólicas que se producen en la CAD

-
- **Hiperglucemia**
 - **Natremia normal o baja**
 - **Caliemia normal o baja**
 - **Bicarbonato bajo**
 - **BUN normal o alto**
 - **Acetoacetato elevado**
 - **Betahidroxibutírido elevado**
 - **Acidos grasos libres elevados**
 - **Acidos láctico elevado**
 - **Osmolaridad elevada**
 - **Ph disminuido**
 - **Cociente beta-hidroxibutírico/acetato elevado**
-

Tabla 12.6. Principales alteraciones metabólicas que se produce en la CAD

Tratamiento

El tratamiento básico de la CAD consiste en reponer líquidos y electrolitos, y administrar insulina.

Reposición de líquidos

La mejor manera de determinar la deshidratación del paciente es comparar el peso actual con un peso reciente en salud. La mayoría tienen una deshidratación del 5-10% (50-100 ml/kg) que habrá que añadir a las necesidades basales (1500 ml/m²/día) y a las pérdidas extraordinarias que se vayan produciendo. La

adecuada perfusión de líquidos por vía endovenosa es de extrema importancia. El líquido inicial a perfundir debe ser solución salina isotónica (ClNa al 0.9%). Se recomienda la infusión de 10 ml/kg de suero salino fisiológico durante la primera hora de tratamiento. Si el pH es < 7.10 o bicarbonato < 5 , se utilizará bicarbonato 1/6 molar como líquido de rehidratación inicial, hasta un pH de 7.20. La perfusión de soluciones glucosadas se iniciarán cuando la glucemia se encuentre por debajo de 300 mg/dl. Si la glucemia ha disminuido hasta 250-300 mg/dl, pero la cetoacidosis no cede al tratamiento, en vez de disminuir la inyección de insulina debe inyectarse glucosa intravenosa para conservar la glucemia en un valor aceptable.

Aunque existen diversas pautas de reposición de los líquidos, la rehidratación debe ser lenta, administrando los líquidos calculados (deshidratación + necesidades basales) en 36 horas, y no sobrepasando el ritmo de 4 litros/m²/día por el peligro del desarrollo de edema cerebral. Generalmente se suele restituir la mitad del déficit calculado durante las primeras 12 horas.

Insulina

El método de elección es la administración en infusión continua de insulina de acción rápida a dosis bajas. La dosis habitual recomendada es 0.1 U/kg/hora, modificando la dosis según los niveles de glucemia.

La glucemia debe disminuir a un ritmo de 75-100 mg/dl/hora. En la primera y segunda hora de tratamiento, el nivel de glucemia disminuye por la expansión del volumen intravascular producida por los líquidos de la rehidratación inicial.

El nivel de glucemia se normaliza más rápidamente que la acidosis, y es necesario continuar con la insulina intravenosa hasta mejorar la acidosis. Esto hace que el tratamiento posterior con insulina subcutánea sea más fácil. Como se ha comentado, cuando la glucemia se encuentra entre 200-300 mg/dl, se debe añadir glucosa al líquido de perfusión, para mantener la glucemia alrededor de 250 mg/dl.

Potasio

El tratamiento con insulina y la corrección de la acidosis, hacen que el potasio se introduzca en la célula, lo que provoca hipokaliemia, que puede ser mortal. Se deben hacer controles muy cuidadosos de los niveles séricos de K cada 1-2 horas. No se debe agregar potasio a los líquidos de perfusión hasta conocer los niveles séricos y hasta que el paciente orine. Un electrocardiograma puede ayudarnos a evaluar si hay hipo- o hiperkaliemia mientras se espera el resultado de laboratorio.

Si al comienzo del tratamiento la kalemia es elevada, no se debe agregar potasio hasta que vuelva a los valores normales.

Sodio

Como se ha comentado, en la CAD existe una pérdida del sodio corporal total. La mayoría tienen hiponatremia. Durante el tratamiento, se debe controlar estrechamente el sodio sérico para no provocar o agravar la hiponatremia. La imposibilidad de aumentar la natremia a medida que disminuye la glucemia puede indicar un exceso de administración de líquidos, con el consiguiente riesgo de edema cerebral. El aumento del sodio cuando disminuye la glucemia contribuye a prevenir los cambios rápidos de osmolaridad.

Fosfato

El tratamiento con insulina hace que el fosfato se introduzca en la célula, disminuyendo los niveles en suero. Aunque teóricamente puede ser beneficioso, en la práctica se ha visto que la administración de fosfato no ofrece ninguna ventaja en el tratamiento de la CAD.

La reposición de fosfato está indicada cuando el nivel sérico es muy bajo (< 2 mEq/l). Se recomienda reponerlo parcialmente utilizando una sal de potasio (50% de cloruro potásico, 50% de fosfato potásico). Una ventaja es que se administra menos cloruro. El fosfato puede provocar hipocalcemia.

Bicarbonato

La administración de bicarbonato para corregir la acidosis en la CAD es controvertida. Como se ha comentado, el tratamiento con insulina en la CAD, a diferencia de otras acidosis metabólicas, genera bicarbonato a medida que se metabolizan los cuerpos cetónicos, corrigiéndose la acidosis de manera gradual. Por tanto, no es necesaria la administración de bicarbonato en los casos leves o moderados.

Los riesgos de la administración de bicarbonato son la sobrecorrección, la alcalosis metabólica y la acidosis paradójica del LCR.

Se administrará en pacientes con acidosis severa que puede afectar las funciones respiratoria y cardiaca ($\text{pH} < 7.10$ y bicarbonato < 5), y sólo se administrará para corregir la acidosis parcialmente, hasta un pH de 7.20. No se debe administrar bicarbonato a pacientes hipokaliémicos hasta que no estén recibiendo potasio.

Cambio a insulina subcutánea

La transición de la venoclisis a las inyecciones de insulina subcutánea puede realizarse cuando la glucemia sea menor de 250 mg/dl, el pH mayor de 7.30 y el bicarbonato sérico mayor de 15 mEq/l. Los pacientes con diabetes conocida pueden volver a ponerse las dosis que se ponían anteriormente; en los diabéticos diagnosticados por primera vez, las necesidades de insulina diarias oscilan entre 0.5-1 Unidad/kg. La perfusión intravenosa continua de insulina no debe interrumpirse bruscamente cuando se pone la primera dosis de insulina subcutánea, sino que debe disminuirse poco a poco durante algunas horas, para permitir que sea absorbida la dosis subcutánea.

Complicaciones

Con un tratamiento y monitorización correctos, las complicaciones de la cetoacidosis diabética son poco frecuentes, entre ellas se encuentran: hipotensión, disfunción renal, aspiración, alteraciones electrolíticas y arritmias, sepsis, alteraciones del aporte de oxígeno, acidosis hiperclorémica, fenómenos tromboembólicos. Sin embargo, la complicación más temida en el curso del tratamiento de la cetoacidosis es el desarrollo de edema cerebral. La presencia de edema cerebral subclínico puede ser frecuente. Es imprevisible, y no existen datos que permitan identificar a los pacientes de riesgo. Se hace clínicamente aparente varias horas después de iniciado el tratamiento, cuando ya se ha reestablecido la circulación, se ha corregido parcialmente la acidosis grave, y está disminuyendo la glucemia. Se manifiesta por un brusco cambio del estado de conciencia, signos neurológicos anormales (dilatación pupilar, postura de decorticación o descerebración), con rápido avance al coma profundo y parada respiratoria secundaria a enclavamiento cerebral. La mortalidad es muy alta, hasta de un 90%. Se han desarrollado varias teorías para explicar su fisiopatología, la más aceptada indica la existencia de un desequilibrio osmótico entre el sistema nervioso central y el líquido extracelular durante el tratamiento, que provoca el desplazamiento de agua siguiendo un gradiente osmótico y penetrando en el cerebro. Las posibles causas descritas son: el descenso muy rápido y caída a niveles demasiado bajos de la glucemia, el exceso y la tonicidad de la administración de líquidos intravenosos, la falta de aumento de la natremia durante el tratamiento, y la administración de bicarbonato. Como se ha comentado anteriormente, se recomienda no sobrepasar el ritmo de administración de líquidos de 4 litros/m² /día, ya que se ha demostrado que aportes superiores están asociados con mayor incidencia de edema cerebral. La incapacidad de elevar la natremia cuando disminuyen los

niveles de glucemia puede indicar que se ha administrado excesiva cantidad de agua libre, y es más frecuente cuando hay complicaciones cerebrales. Es más frecuente en lactantes, niños pequeños y en pacientes con DMID de comienzo reciente.

El tratamiento es una urgencia:

- Intubación e hiperventilación para lograr disminuir la presión intracranial mediante la vasoconstricción cerebral.

- Restricción de líquidos.

- Manitol.

- Los corticoides no se han mostrado eficaces en el edema cerebral de la cetoacidosis diabética, incluso pueden empeorar la patología metabólica.

La mejor medida es prevenir el desarrollo del edema cerebral.

Coma hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (CHHNC)

Raro en la infancia. Cursa con glucemias superiores a 600 mg/dl, y osmolaridad plasmática superior a 350 mOsm/l. La cetonuria es mínima o no existe y el bicarbonato es normal o ligeramente disminuido.

En realidad, el CHHNC puede ser una continuidad de diabetes descompensada con CAD en un extremo y éste en el otro.

Puede verse en situaciones diferentes a la diabetes, entre ellas: pacientes con quemaduras extensas, hipotermia, golpe de calor, infecciones, pancreatitis aguda, tirotoxicosis o acromegalia, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis, y a hiperalimentación intravenosa. También puede presentarse en pacientes tratados con diversos fármacos (corticoides, diuréticos, fenitoína, propranolol, diazóxido, cimetidina). Los factores comunes a estas situaciones son administración excesiva de carbohidratos, decremento de la acción de la insulina o alteraciones en la secreción de esta hormona.

La patogenia parece basarse en la presencia de una secreción deficiente de insulina, pero suficiente para evitar la lipólisis (cetosis), junto a una sobrecarga de glucosa (exógena, o endógena a través de la activación de la neoglucogénesis). La hiperglucemia produce diuresis osmótica, deshidratación, hipernatremia e hiperosmolaridad extracelular, que favorece la salida de líquido intracelular y provoca una deshidratación intracelular.

Dado que no hay síntomas de acidosis, la evolución es más prolongada antes de solicitar atención médica y se produce deshidratación más profunda. Se produce una pérdida desproporcionadamente mayor de agua que de solutos en

comparación con la CAD, produciendo una hiperosmolaridad grave. Como los cetoácidos no se excretan por la orina, el anión urinario principal es el cloruro, produciéndose un déficit mayor de éste que en la CAD. La secreción de potasio está disminuida, porque no se requiere para producir electroneutralidad de los cetoácidos en la orina, como sucede en la CAD.

Puede aparecer acidosis metabólica, pero menos grave que en el caso de CAD. Puede ser debida a varios factores: incremento leve de lactato sérico, insuficiencia renal aguda, descargas de ácidos orgánicos, y quizás acumulación de ácidos grasos de cadena corta.

A la exploración destacan los signos típicos de deshidratación, junto a la falta de “fedor” cetósico y respiración acidótica.

Los fundamentos de la terapia hidroelectrolítica son similares al tratamiento de la CAD; sin embargo la insulina debe administrarse con precaución para evitar una caída demasiado rápida de la osmolaridad y de la glucemia. Algunos autores utilizan la heparina por la gran tendencia al desarrollo de trombosis cerebral en estos pacientes. No se debe utilizar bicarbonato, ya que la acidosis, si existe, suele ser leve.

También el edema cerebral es la principal complicación.

Bibliografía

Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 1997. McGraw-Hill. Interamericana. Aspectos de etiología, predicción y prevención de la diabetes insulino-dependiente en niños. Consecuencias y resultados del Diabetes Control and Complications Trial. Crecimiento del niño diabético.

Enciclopedia Médico-Quirúrgica (París). Pediatría, 1996. Tratamiento de la diabetes en el niño el adolescente.

Nelson. Tratado de Pediatría, 30 Edición, 1997. McGraw-Hill. Interamericana

Delgado A. Pediatría clínica. 1, vol. 4. Diabetes mellitus tipo I.

Pediatría Extrahospitalaria. Manual de diagnóstico y tratamiento. 20 edición, 1994. Ediciones Díaz de Santos, S.A.

Pediatrics in Review, vol 15, N1 4, 1994. Diabetes mellitus insulino-dependiente.

Argente Oliver J. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.. 1995. Editores Médicos, S.A.

Pombo Arias M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 20 Edición, 1997. Ediciones Díaz de Santos, S.A.

Cruz Hernandez M. Tratado de Pediatría. Ediciones Ergon. Madrid. 2001.

CAPÍTULO XIII

TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO

J.L. Lechuga Campoy, M.T. Guerra Pérez, F.J. Caro Contreras

En nuestro trabajo diario, al tratar con adolescentes nos enfrentamos con una doble situación: un estado de personalidad lábil, sobre la que inciden a su vez varios factores (cambios morfológicos y hormonales para alcanzar el estado adulto) junto a cambios psicológicos que le llevan a la aceptación en el área intelectual y psicoafectiva de los cambios somáticos anteriores. En esta época, de grandes modificaciones físicas y emocionales, existe una alta vulnerabilidad por los condicionamientos ambientales y sociales. En nuestra sociedad actual se sobrevalora la figura física, la delgadez, lo que induce en muchos de estos adolescentes a adoptar alteraciones en sus hábitos alimentarios, con el fin de obtener una determinada imagen corporal. (Fig.-13.1) (Fig.-13.2) Cuando esto se lleva a valores extremos, pueden aparecer conductas patológicas, que llegan a constituir entidades clínicas bien definidas y cada vez más frecuentes en nuestro medio, como anorexia, bulimia u obesidad.

Anorexia nerviosa

Se trata de un trastorno del comportamiento alimentario que se caracteriza por una considerable pérdida de peso autoinflingida por el paciente a través de la restricción voluntaria de la ingesta, rehusando mantener un peso corporal normal para su talla y edad por un temor fóbico a engordar. Para conseguir esta disminución ponderal se recurre a la realización de ejercicio físico intenso, uso de laxantes, diuréticos, anorexígenos y/o incluso provocación del vómito, existiendo además distorsión de la imagen corporal con dismorfofobia. Esta situación va a conllevar a un cuadro de malnutrición variable.

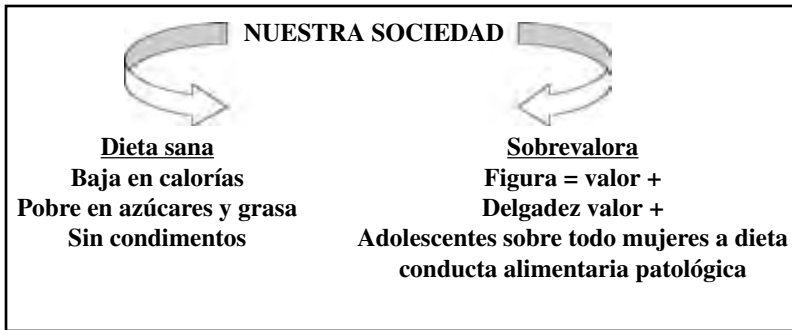


Fig.-13.1.

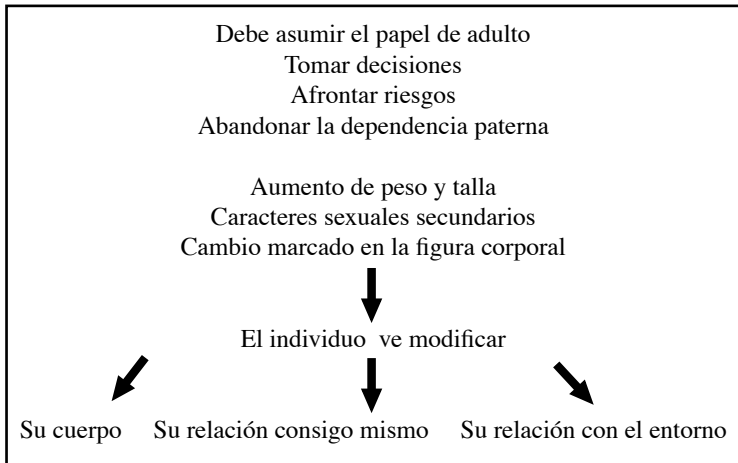


Fig.-13.2. Cambios que se producen durante la adolescencia

La anorexia nerviosa se da con mayor frecuencia en el sexo femenino, con una relación mujer/hombre de 9-17:1, (siendo por tanto el porcentaje de varones de un 8 %). Este proceso suele aparecer al final del periodo puberal por regla general, aunque últimamente se comunican casos en periodos cada vez más precoces.

Historia

Richard Morton (1689), describe por primera vez un caso clínico con las características propias de una anorexia nerviosa que él llama “consunción nerviosa”. Casi dos siglos después William Gull (1868), describe un cuadro de adelgazamiento, amenorrea, estreñimiento, pulso lento y caquexia. Quince años

más tarde Charles Lasegue (1883) lo describe en Francia. Describiéndose nuevos casos al final del siglo XIX y principios del XX. En la tercera década de este siglo Berkman (1930), describe una serie de 117 casos. Ya en los años 40-60, se perfilan aspectos importantes de la patogenia y se aportan importantes datos epidemiológicos. Feighner (1972), establece los primeros criterios diagnósticos, consistente en inicio antes de los 25 años, anorexia con pérdida del 25% del peso ideal, conducta anómala con el peso y la ingesta, ausencia de enfermedad orgánica o psiquiátrica y coexistencia de amenorrea, lanugo, bradicardia, hiperactividad y/o vómitos autoinducidos. El DSM-III-R (1980), no diferenciaba bien casos graves y leves; las actuales clasificaciones CIE-10 (1992) y DSM-IV (1994) incluyen los pacientes que reunían los criterios del DSM-III-R, y un nuevo grupo con formas de anorexia nerviosa de presentación subclínica, diferenciando dos tipos distintos: uno, que presenta únicamente una conducta restrictiva respecto a su alimentación y el segundo, integrado por un número de pacientes que además de la conducta restrictiva presentan periodos frecuentes de ingesta compulsiva de alimentos seguidos de vómitos autoinducidos y/o de purgas provocadas (compulsivo-purgativo). En la (Tabla 13.1) se resumen estos criterios diagnósticos.

A) Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal consideranco la edad y la talla (p. Ej. Pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85% del esperado, o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el período de crecimiento, dando como resultado un peso corporal inferior al 85% del peso esperado).

B) Miedo intenso a ganar peso o convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso esperado)

C) Alteración de la percepción del peso o la silueta corporales, exageración de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal.

D) En las mujeres postpuberales, presencia de amenorrea; por ejemplo, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. (Se considera que una mujer presenta amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen únicamente con tratamientos hormonales, p. Ej. con la administración de estrógenos).

Especificar el tipo:

Tipo restrictivo: durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo no recurre regularmente a atracones o a purgas (p. Ej. Provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas).

Tipo compulsivo/purgativo: durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo recurre regularmente a atracones o purgas (p. Ej. Provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas).

Tabla 13.1. Criterios para el diagnóstico de la anorexia nerviosa. DSM-IV

Se trata de una enfermedad típica de las sociedades desarrolladas, con especial incidencia en grupos sociales de alto poder adquisitivo, así como en sujetos de alto riesgo por su preocupación por la forma corporal (bailarinas 30%, gimnastas 18%, modelos 13%, atletas y deportistas de elite). En países desarrollados se estima entre el 1 y el 4%, pero si consideramos formas subclínicas, podría llegar hasta el 5% de la población de adolescentes. Morandé, en Madrid en un estudio realizado entre 1985 y 1987, en sector público y privado, encontró una incidencias de un 0.31 % de anorexia nerviosa y 1.25% de bulimia nerviosa, en la población adolescente estudiada, correspondiendo el 10% a varones. La anorexia nerviosa suele acontecer al final de la etapa puberal (13-14 años), con un pico de incidencia a los 15-18, cayendo posteriormente. También pueden verse casos de inicio más temprano. Mientras que sucede al final de la adolescencia y principio de la edad adulta en el caso de la bulimia nerviosa. El 50% de los pacientes con bulimia nerviosa presentan antecedentes de anorexia nerviosa, aunque en ambas situaciones existen rasgos de la personalidad bien diferenciados (Tabla 13.2). En la población caucasiana y países occidentales se encuentra la mayor incidencia.

Anorexia

- Inmadurez
- Hipersensibilidad
- Baja tolerancia a la frustración
- Inseguridad
- Baja autoestima
- Tendencias obsesivo-compulsivas

Subtipo anoréxico-bulímico

- Personalidad más marcada
- Más extrovertidos
- Dificultades en el control de impulsos
- Abuso de alcohol y drogas
- Trastornos afectivos
- Intentos autolíticos

Tabla 13.2. Diferencias en los rasgos de la personalidad

Etiopatogenia

El desarrollo del cuadro es muy complejo y en la actualidad se puede considerar como el final de un proceso sobre el que interactúan factores genéticos, biológicos, individuales, familiares y socioculturales.

Factores genéticos: Waters, en 1990, comunica estudios realizados en gemelos monocigotos, en el que en el 50% de los casos, ambos están afectados,

mientras que en las parejas de dicigotos sólo el 10% tienen doble afectación.

Factores biológicos: en su gran mayoría, las alteraciones presentes en estos pacientes se consideran como respuesta y adaptación a la nutrición. Recientemente se han hallado alteraciones de los sistemas noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos y leptina-neuropéptido, y a nivel hipotalámico, así como elevación de endorfinas, todos ellos encontrados en pacientes con anorexia nerviosa han sugerido el posible papel de los mismos tanto en la patogenia como en la autoperpetuación de la enfermedad.

Factores psicológicos individuales: los rasgos de la personalidad van a actuar como factores predisponentes junto a situaciones de sobrepeso peripuberal, historia de depresión o trastorno obsesivo infantil, obesidad familiar, etc.

Todo lo relacionado en la (Tabla 13.3) como acontecimientos vitales estresantes, pueden ser considerados, entre otros muchos, como factores precipitantes de la enfermedad. Existirían también factores de mantenimiento, como satisfacción por el adelgazamiento, aislamiento social, terror a subir de peso, dedicación obsesiva al estudio, lento vaciamiento gástrico, dificultad para digerir y desaparición del hambre.

Acontecimientos vitales Estresantes
Historia de abuso sexual
Abandono del domicilio paterno
Estancia en el extranjero
Sentimiento de pérdida (duelo, ruptura)

Tabla 13.3. Diferencias en los rasgos de la personalidad

Factores familiares: entre estos señalamos: hostilidad y negativismo de la familia frente a las necesidades emocionales del paciente. Familias más conflictivas y desintegradas, unidas a una sobreprotección que conlleva menos independencia y expresividad emocional.

Factores socioculturales: continuamente los medios de comunicación, de gran influencia en la personalidad de estos individuos, emiten mensajes subliminales asociando delgadez con belleza ideal, felicidad y éxito.

Diagnóstico clínico

En la anamnesis de estos adolescentes nos vamos a encontrar en la mayoría de los casos con la restricción de alimentos de contenido calórico elevado con la intención de bajar peso. Esta restricción se hace extensiva a la mayoría de los nutrientes pues no se detienen al llegar al peso ideal sino que continúan con la

dieta. Los anoréxicos mantienen una serie de rituales con respecto a la conducta alimentaria como comer de pie, preparar los alimentos siempre por cocción o a la plancha, los cortan en pequeños trozos, lavan o estrujan alimentos de supuesto contenido graso, disminuyen la ingesta de agua o líquidos, inician aumento de actividad física para aumentar el gasto energético, en ocasiones ejercicio compulsivo, aumento de las horas de estudio y actividades supuestamente útiles, irritabilidad.

En los pacientes con rasgos bulímicos aparece el uso de laxantes, diuréticos y vómitos autoinducidos. Se produce un aislamiento social, no salen con los amigos y no comen en sociedad. Si el cuadro progresa, se produce pérdida de peso, amenorrea secundaria, aislamiento y distorsión de la percepción corporal. Se tiende a la autoperpetuación del cuadro para obtener el control familiar.

En la exploración física, encontramos desde una pérdida de peso del 15% respecto al percentil 50 para su edad talla, hasta grados extremos de emaciación. La pérdida se instaura lentamente, con intensidad variable. Se inicia por disminución de la grasa, primero abdominal, luego de extremidades y tejido celular subcutáneo, facial, y por último perivisceral (Fig.-13.3). Si se perpetúa el cuadro, le sigue la pérdida de masa muscular, pudiendo llegar a la emaciación, cambios en la piel, fane-ras y alteraciones dentarias. La piel se vuelve seca y descamativa, pudiendo aparecer lanugo en espalda y extremidades superiores, el pelo es ralo y carencial.

Aparece así mismo, bradicardia, hipotensión, pulso débil e hipotermia



Fig.-13.3. Aspecto de una paciente con anorexia nerviosa (Comerci G.)

acra. También se acompaña de hiporreflexia, debilidad muscular, vaciamiento gástrico lento, estreñimiento (hipotonía intestinal). A pesar de los episodios de estreñimiento severo, el tránsito colónico es normal o retorna a la normalidad en la mayor parte de los pacientes con anorexia nerviosa una vez que ellos están ganando peso de forma mantenida o siguen una dieta de mantenimiento de peso durante al menos 3 semanas.

Si la malnutrición es de larga evolución puede incluso observarse un grado diverso de atrofia cerebral.

Diagnóstico de laboratorio

Será necesario realizar un estudio básico inicial que incluya valores hematimétricos, VSG, proteinograma y electrolitos que suelen ser normales, salvo si hay intensa malnutrición en cuyo caso puede aparecer leucopenia con hipoalbuminemia. En algunas ocasiones, en el contexto anoréxico-bulímico con vómitos o uso de laxantes se pueden observar hipopotasemias que causen arritmias. Se realizan también otras determinaciones bioquímicas que incluyan un perfil lipídico y renal, enzimas hepáticas en las que tanto el colesterol como las HDL, y la urea suelen estar elevadas.

En el eje hipotálamo-hipofisario nos encontramos que la GH puede estar normal o elevada dependiendo del estado nutricional y de la posible alteración de los neurotransmisores. Si la pérdida de peso es importante, estarán disminuidos así mismo la IGF1 y su proteína transportadora IGFBP3, con aumento de la IGFBP1. En esa circunstancia la GH estará aumentada aunque resulte ineficaz, su proteína transportadora, GHBP estará disminuida.

Si el cuadro se instaura antes de la pubertad, se puede producir una merma importante en el pronóstico de talla adulta; mientras que si ya ha finalizado el desarrollo puberal, las modificaciones de la IGF-I no tendrán consecuencias sobre la talla.

Pronóstico

Hay una serie de factores que influyen en el pronóstico, como son el momento evolutivo, la severidad de riesgo orgánico, el propio paciente y su familia. A su vez, hablarían a favor de un buen pronóstico una buena adaptación educativa y educacional, la madurez psicológica, las buenas relaciones del paciente con sus padres, y la existencia de factores precipitantes del trastorno. Por el contrario, hablaríamos de mal pronóstico al encontrar un paciente varón de clase social baja, con inicio tardío del trastorno, vómitos, abuso de laxantes, episodios bulímicos, obesidad premórbida y dismorfofobia.

Aproximadamente en la mitad de las series de casos de inicio temprano de anorexia nerviosa deben esperar dos años al menos para su recuperación. El funcionamiento familiar sano y la ausencia de eventos vitales precipitantes predicen un buen desarrollo a corto plazo.

Se han descrito cuadros de hipoalimentación infantil por acción de las

madres, antiguas anoréxicas, que reflejaban su problema de percepción corporal en sus hijos. La mortalidad puede alcanzar un 20%, pero con las nuevas pautas han descendido a un 2-8%

Tratamiento

Es multidisciplinario, requiere de la colaboración de pediatra/psiquiatra/dietista. Sus pilares básicos son corregir la malnutrición y la psicoterapia de cara a conseguir:

- Restaurar un buen estado nutricional.
- Promover una guía sana acerca de la nutrición y el ejercicio.
- Técnicas de conductas ratificando balance de peso.
- Terapia cognitiva conductas y pensamientos anoréxicos.
- Soporte familiar y educacional.
- Reforzar autonomía, identidad, psicoterapia.

Los criterios de hospitalización de la anorexia nerviosa de exponen en la (Tabla 13.4)

-
- 1) Desnutrición severa: pérdida de peso mayor del 30% durante tres meses; IMC < 17
 - 2) Graves alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico.
 - 3) Graves alteraciones en signos vitales (hipotensión, bradicardia, hipotermia) o infecciones intercurrentes en pacientes gravemente desnutridos.
 - 4) Sintomatología depresiva asociada (tristeza, caducidad intensa, ideación autolítica, etc).
 - 5) Falta de motivación y rechazo al tratamiento
 - 6) Graves alteraciones de la dinámica familiar
 - 7) Situación social muy alterada
 - 8) Fracaso del tratamiento ambulatorio
-

Tabla 13.4. Criterios para la hospitalización de la anorexia nerviosa. DSM-IV

Primera etapa de la hospitalización:

- Explicar la necesidad del ingreso.
- Explicar los fines de la hospitalización: evitar la muerte, corrección de las alteraciones ligadas a la desnutrición.
 - Aprender nuevamente a alimentarse.
 - Asegurar al paciente que no hay interés en engordarle sino en subir de peso. (No se negociará éste con el ni se especificará cantidad de peso a recuperar).
 - No se precisarán días de ingreso.

- Explicar que es sólo la primera parte de un tratamiento que se extenderá cuatro años.

- El tratamiento hospitalario incluye no sólo la recuperación ponderal sino también el apoyo psicoterapéutico.

Tratamiento nutricional:

Debe ser individualizado. La alimentación por vía oral con aporte calórico debe ser progresiva y de elección, considerándose útil, los siguientes criterios:

- Inicial: 30-40 kilocalorías/kg/día.

- Progresivas: 70-100 kilocalorías/kg/día.

- Mantenimiento: 40-60 kilocalorías/kg/día.

En general se usa nutrición parenteral en estado crítico con pérdida de peso extrema (mayor de 40% del peso corporal). Se describe la presentación clínica del síndrome de realimentación con las graves consecuencias al realizar la rehabilitación nutricional demasiado rápida en los pacientes gravemente desnutridos. Mientras que las complicaciones cardíacas ocurrieron en la primera semana de la realimentación, el delirio característico de este síndrome ocurrió más tarde y estuvo más variablemente relacionado a la hipofosforemia. Con los anoréxicos que tienen menos del 70% del peso ideal se debería tener cuidado, y la prescripción calórica debería incrementarse gradualmente. Fósforo suplementario se debería aportar de forma temprana y mantener los niveles séricos alrededor de 3 mg/dl.

La paciente estará en una habitación individual, en pijama, en cama, sin ningún tipo de privilegio durante al menos 48 horas. Sin leer, sin música, sin televisión, incluso sin habilitarle aseo personal.

Si la evolución es buena, se recupera la actividad recreativa hacia el 51 ó 61 día.

Peso: cada dos días, de espaldas a la báscula, expectativa de ganancia de peso (120-250 g/día).

Tratamiento psicoterapéutico:

En estrecha y dependiente relación con su terapeuta. Las visitas de su médico son esperadas con ansiedad, no sólo por la ampliación de privilegios que solamente él puede aportar, sino para hacer preguntas. Debe de llevar un diario, con expresión de experiencias que al inicio será pobre y que luego mejora al ser estimulado.

Psicofarmacoterapia:

Los fármacos no deberán usarse rutinariamente.

A diferencia de la bulimia nerviosa no hay un fármaco de elección (muy eficaces los antidepresivos tipo ISRS a dosis elevadas) se han utilizado: antide-

presivos tricíclicos (150 mg/día) y en menor porcentaje benzodiazepinas y fenotiacinas. La fluoxetina no parece añadir un beneficio significativo al tratamiento de pacientes con anorexia nerviosa.

El papel de los antidepresivos es mejor una vez recuperado un poco de peso, cuando los efectos psicológicos producidos por la malnutrición han desaparecido. Sin embargo su utilización debe tenerse en cuenta cuando persiste la sintomatología depresiva.

En los vomitadores persistentes dar un suplemento de potasio oral.

Segunda etapa de hospitalización:

Fin del aislamiento.

La alimentación debe atenerse a los siguientes puntos:

Principio generales de alimentación:

- Respeto del tiempo para comer.
- El paciente debe entender la relación alimentos con ingesta de energía y actividad como gasto de energía.

- Alimentos con alta concentración calórica y densidad de nutrientes y bajo volumen. El sentido distorsionado de la imagen corporal se extiende a la comida.

- Reposo: 1/2 hora tras el desayuno y la merienda, 1 hora tras la comida y la cena. Se ha comunicado, que la mayoría de los pacientes perciben el reposo en cama de forma negativa. El mayor problema no era el castigo o la humillación, como se presupuso, sino el aislamiento y el aburrimiento. Querían más individualización y distracción y menos restricción durante el reposo en cama.

Peso: cada tres días.

Baño: La ducha todos los días, se prohíbe ir al cuarto de baño tras las comidas.

Diario personal más rico que la fase anterior.

Aula hospitalaria.

Rehabilitación: aumento de la musculación guiada por fisioterapeuta.

Psicoterapia (1 vez/semana).

Consejo nutricional.

Psicoeducación, para mejorar la percepción de la imagen, la autoestima y madurar la personalidad.

Terapia cognitiva (ideas irracionales del paciente)

Psicoterapia de "insight" (mecanismo de reacción ante la enfermedad, y reacción ante ella).

Terapia familiar

Grupos de autoayuda y de soporte.

Tercera etapa:

Transición a casa y al colegio: 1-2 semanas.

El paciente ha recuperado una media de 5-6 kg

La vuelta a casa se inicia con permisos de fines de semanas hasta el día de alta definitivo.

Incorporación al colegio: muy importante la figura del tutor que debe orientar y fijar prioridades en cuanto a tareas académicas e integración con sus compañeros.

Comidas:

-Técnicas de conversación mientras comen.

-Educación nutricional planificando el peso y meta. Una vez recuperada la desnutrición.

-Planificar los menús implantará un plan dietético, equivalencias de alimentos para elegir: tranquiliza al paciente y da mejor resultado que planes de mayor flexibilidad.

Reposo. Relajación. Grupos de trabajo.

Tratamiento ambulatorio y seguimiento

Se siguen dietas de 2200-2500 calorías/día. Si es necesario, para llegar a esta ingesta, se suplirán con batidos nutricionales.

Se intenta que no pesen alimentos y que acepten la comida materna sin entrar en la cocina

Se valoran déficits vitamínicos y oligoelementos, y calcio si existe amenorrea crónica: puede indicar un reemplazo de estrógenos para prevenir pérdidas de calcio y osteoporosis. Este tratamiento, con terapia secuencial de estrógenos y progestágenos, se intentará fundamentalmente para revertir la situación de osteopenia.

Tras unos meses de tratamiento ambulatorio se orienta a las pacientes y sus familias a continuar parte de la terapia psicológica en los centros de salud mental. Durante un tiempo se trabaja en paralelo para más adelante distanciar la asistencia a los módulos a una vez al mes.

Bulimia

Trastorno de la conducta nutricional caracterizado por episodios compulsivos, que no pueden ser prevenidos ni frenados, de ingesta incontrolada y exagerada de alimentos en breve espacio de tiempo, asociado a conducta de eli-

minación de lo ingerido, a través del vómito provocado, al uso de laxantes y diuréticos, al ejercicio físico intenso y al ayuno.

Las pacientes puramente bulímicas nunca desarrollan restricción voluntaria y mantenida de nutrientes que les lleve a un cuadro de malnutrición (diagnóstico diferencial con anorexia con rasgos bulímicos).

Dos tipos, las que usan laxantes, diuréticos y vómitos como medida de perder lo ingerido, y las que no los usan, sino que se limitan al ayuno o al ejercicio extremo.

Prevalencia

Afecta a individuos de clase acomodada, adolescentes de sexo femenino en una proporción 10:1, con una incidencia de entre un 1 y un 3% de la población adolescente manifestándose en adultos jóvenes. En España, se ha encontrado una incidencia del 1.25%, mientras que para la anorexia nerviosa en la misma población era de un 3%.

Etiología

Dentro de los factores de riesgo para padecer bulimia nerviosa, encontramos el ser mujer con baja autoestima, con insatisfacción de su imagen corporal, con algún trastorno de la personalidad, posible historia de depresión previa así como uso o abuso de sustancias, con nivel socioeconómico generalmente alto. No es raro encontrar historia familiar de desórdenes alimentarios y/o depresivos.

Clínica

Hay episodios compulsivos e incontrolados de ingesta de grandes cantidades de alimentos, con conciencia del hecho, desencadenados por cualquier trastorno emocional, presentándose dos o más veces por semana. Existe una falta total de control sobre estos impulso, que se sigue de mecanismos defensivos, en forma de vómitos, que suelen ser postprandiales, por estimulación faríngea, jarabe de ipecacuana o ingesta crónica de aspirina. Un signo temprano de esta actividad es la perimimelolisis evidenciada por el odontólogo. También hay purgas, ayuno y/o ejercicio físico excesivo. A veces se asocia a depresión, uso de drogas, cleptomanía, impulsividad e hiperactividad sexual.

En la exploración podemos ver signos de vómitos, como petequias, hemorragia subconjuntival, engrosamiento de glándulas salivares, roces en los nudillos (por el acto de inducir el vómito y rozar con los dientes), gastritis, esofagitis. Por el uso de enemas y laxantes vemos estreñimiento crónico, prolapso

y sangrado rectal. Estos criterios diagnósticos son los que propone la Asociación Americana de Psiquiatría reuniéndolos en el denominado DSM-IV (Tabla 13.5).

a) Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por:

- Ingesta de alimento en un corto espacio de tiempo (p. Ej. en un periodo de 2 horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período de tiempo similar y en las mismas circunstancias.

- Sensación de pérdida de control sobre la ingesta del alimento (p. Ej. sensación de no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o la cantidad de comida que se está ingiriendo)

b) Conductas compensatorias inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como son provocación del vómito; uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos; ayuno, y ejercicio excesivo.

c) Los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, **al menos dos veces a la semana durante un periodo de 3 meses.**

d) La autoevaluación está exageradamente influida por el peso y la silueta corporal.

e) La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de la anorexia nerviosa.

Especificar tipo:

Tipo purgativo: durante un episodio de bulimia nerviosa, el individuo se provoca regularmente el vómito o usa laxantes o enemas en exceso.

Tipo no purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo emplea otras conductas compensatorias inapropiadas, como el ayuno o el ejercicio intenso, pero no recurre regularmente a provocarse el vómito ni usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.

Tabla 13.5. Criterios para el diagnóstico de la bulimia nerviosa. DSM-IV

En pruebas de laboratorio veremos alcalosis hipoclorémica, con hipokaliemia que puede provocar arritmias cardíacas. También podemos encontrar hipermilasma de origen salivar.

Diagnóstico diferencial

El más importante debe de ser la anorexia nerviosa tipo compulsivo-purgativo, cuyas características principales de diagnóstico diferencial se especifican en la (Tabla 13.6).

Hay otras enfermedades en las que se ha observado una conducta alimentaria alterada, pero no una preocupación excesiva por el peso y la silueta corporal, como el síndrome de Kleine-Levine. A su vez debemos hacer diagnóstico diferencial con el trastorno depresivo mayor con síntomas atípicos, pero estos

individuos no muestran preocupación excesiva por el peso y la silueta corporal no recurriendo a medidas compensatorias.

Anorexia nerviosa	Bulimia nerviosa
Inicio en edades más tempranas	Inicio más tardío
Predominio femenino	Predominio femenino
Más demacradas	Menos demacradas o aspecto normal, pasan más desapercibidas (<diagnosticadas)
Variablemente impulsivas	Mucho más impulsivas
Miedo a ser BN	Deseo de ser AN
Peso previo al diagnóstico bajo	Peso cercano al normal
Método de control de peso: restricción alimentaria	Método de control de peso: vómitos, laxantes-diuréticos
Mayor control	Mayor descontrol
Mayor hiperactividad	Menor hiperactividad
Amenorrea casi en el 100%	Menstrúa normalmente o con cierta frecuencia el 50%
Frecuente hipotensión, bradicardia e hipotermia	Poco frecuentes
No comen	Pueden no comer a veces, pero la tendencia es a vomitarlo
Menor psicopatología asociada	Mayor psicopatología asociada de personalidad, sociopatías, consumo de tóxicos, cleptomanía, depresiva
Menos conductas autolíticas directas	Más frecuentes conductas autolíticas
Conductas bulímicas en el 50-70% de los casos	Conductas bulímicas en el 100% de los casos
Peor respuesta a los antidepresivos	Mejor respuesta a los antidepresivos, sobre todo fluoxetina
Puede evolucionar hacia BN	Rara vez evoluciona hacia AN típica, pero sí previa AN menos severa
Complicaciones muy variadas	Complicaciones variadas y algunas derivadas de los vómitos o atracones

Tabla 13.6. Diagnóstico diferencial entre anorexia nerviosa y bulimia nerviosa

Tratamiento

Una vez instaurado el cuadro clínico, el tratamiento inicial debe ser psiquiátrico, pues se ha demostrado que el uso de antidepresivos de nueva generación, tipo ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina), concretamente la fluoxetina, a dosis elevada ha conseguido buenos resultados.

Debido a la recurrencia de los vómitos, la aparición de alcalosis hipoclorémica, debe ser especialmente controlada, monitorizando el ionograma y el equilibrio ácido base, aportando los déficit que se encuentren, fundamentalmente de potasio.

De cara al tratamiento es esencial que el peso se recupere a niveles normales e incluso estabilizarse en un peso correcto. Para ello hemos de informar sobre la forma de reeducar en la alimentación, enseñar que los vómitos, el uso de laxantes y diuréticos, son ineficaces para producir cambios de peso estables, así como prevenir las recaídas.

Pronóstico y evolución

Difícil de erradicar. En un estudio del año 1997 tras 10 años de seguimiento, el 50% se habían recuperado totalmente, un 30% se habían recuperado unos cuatro años, con recaída posterior y un 20 % no se recuperó nunca. La mala erradicación se basa en la dificultad de un diagnóstico precoz, ya que se oculta la conducta sistemáticamente.

Bibliografía

- Tappeka KA y cols. Videotape assessment of changes in aberrant mealtime behaviours in anorexia nervosa after treatment. *Appetite*. Apr 1998 30 (2) p171-84.
- Pryor T, Wiederman MW, Mc Gilley B. Clinical correlates of anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat Disord*. 1996; 19; 371-9.
- Garfinkel P. Diagnosis and classification. En. *The eating disorders*. Halmi KA(ed.). american Psychopathological Association Pres. 1992; 37.
- Ketelslegers JM, Maiter D; Maes M. Underwood LE; Thissen JP. Nutritional regulation of the growth hormone and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm Res*. 1996; 45: 252-7.
- North C y cols. Family functioning and life events in the outcome of adolescent anorexia nervosa. *Br J Psychiatry*. Dec 1997 171 p545-9.
- Kohn MR y cols. Cardiac arrest and delirium presentations of the refeeding syndrome in severely malnourished adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Health*. Mar 1998 22 (3)p239-43.
- Stromber M y Cols. Does adjunctive fluoxetine influence the post-hospital course of restrictor-type anorexia nervosa? A 24-month prospective, longitudinal follow-up and comparison with historical controls. *Psychopharmacol Bull*. 1997 33(3) p425-31.
- Attia E y Cols. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry*. Apr 1998 155 (4) p548-51.
- Griffiths R y Cols. Perceptions of bed rest by anorexic patients. *Int J Eat Disord*. May 1998 23 (4) p443-
- Gendall KA y Cols. Food cravings in women with a history of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. Dec 1997. 22 (4) p 403-9.
- Gendall KA, Sullimvan PE, Joyce PR, Carter FA, Bulik CM. The nutrient intake of women with bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1997, 21: 115-27.
- Gordon J, RamsaY R, Trasure J. Use of aspirin to facilitate vomiting in young woman with bulimia nervosa: a case report. *Int J Eat Disord*. 1997, 21: 201-3.
- Walman HB. Is your next young patient pre-anorexic or pre-bulimic? *ASDC J Dent Child*. Jan-Feb 1998 65(1) p52-6.

CAPÍTULO XIV GLÁNDULA PINEAL

A. Muñoz, A. Molina, J.M. Fernández, J. Uberos, C. Ruiz

La glándula pineal es una formación del cerebro que ha recibido distintas denominaciones como pueden ser “*ojo pineal*”, “*órgano pineal*” y “*epíffisis*” del cerebro, nombre atribuido a esta prolongación superior del hipotálamo en contraposición a la inferior o “*hipófisis*”.

A lo largo de la historia la glándula pineal ha pasado por distintas concepciones y atribuciones respecto a su función. Se ha pasado desde una concepción mística hasta su visión actual como estructura neuroendocrina. Para las culturas orientales, existen una serie de “*centros psíquicos superiores*” a los que llaman “*chancras*”. Ubicándose en la glándula pineal el “*séptimo chancra*”, al que también llaman “*ojo místico*” o “*tercer ojo*”, gracias al cual se posee “*clarividencia*”, cualidad que permite tener conciencia de los acontecimientos pasados, predecir el futuro y poseer un conocimiento de la esencia de las cosas

Galileo cita a Herófilo de Alejandría, como el primero que describió la existencia de la glándula pineal en el hombre, como sustrato morfológico que permitía el paso del espíritu o “*pneuma*” desde el tercer hasta el cuarto ventrículo. Dio sustento a la primera teoría mecanicista, que atribuía a la glándula pineal la capacidad de regular la salida del “*flujo del pensamiento*” al exterior de los ventrículos laterales del cerebro. Galeno, corrige esta concepción, demuestra que la glándula pineal está localizada fuera del citado sistema ventricular, y hace una meticolosa descripción de sus características y relaciones vasculares, atribuyéndole una función de “*paso*” entre cerebro y vasos cerebrales, muy en consonancia con la actual concepción de la función glandular. Vesalio (1514-1564), contribuyó igualmente a su conocimiento al señalar su situación anatómica en su conocida obra “*De Humanis Corporis Fabrica*”.

La concepción anatómica y funcional se mantendría hasta el siglo XVII en el que René Descartes le confiere un carácter aún más metafísico llegando a definir que la glándula pineal es el lugar en el que el alma ejerce su influencia y en consecuencia es la encrucijada anatómica en la que existe una clara conexión entre lo corporal y lo espiritual. Para Descartes los estímulos exteriores son percibidos por los ojos y llevados al cerebro, desde aquí irán a la glándula pineal que posibilita el paso de los distintos “*humores*”, que llegarían hasta los músculos ocasionando así la respuesta. En toda esta pormenorizada descripción, se puede advertir ya una cierta analogía con la vigente concepción de la glándula pineal y sus mecanismos básicos de funcionamiento como órgano neuroendocrino.(Fig.-14.1)

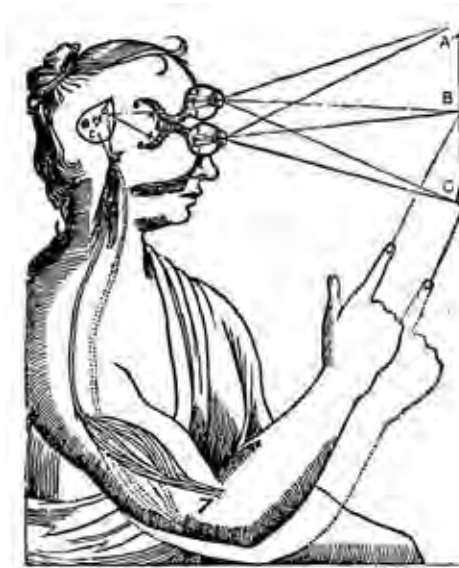


Fig. 14.1. Concepción de René Descartes de la glándula pineal y su funcionamiento

Un hito histórico que haría cambiar sustancialmente la concepción metafísica hasta el momento reinante, fue la descripción casi simultánea por parte de Gutzeit (1896) y Otto Heubner (1898) de la asociación de tumor pineal y pubertad precoz en dos niños. Desde principios de siglo, se describe la naturaleza fundamentalmente fotorreceptora de la glándula en los vertebrados inferiores y su evolución hacia una estructura fundamentalmente secretora en los mamíferos. Con posterioridad se desarrollan numerosas líneas de investigación encaminadas

a conocer la relación entre la glándula pineal y su poder inhibitorio sobre las gónadas. Pero las dificultades metodológicas propias de la época, los resultados contradictorios ofrecidos por los investigadores así como la existencia de numerosas evidencias que señalaban la calcificación pineal como un proceso natural y sin trascendencia, condujeron a que imperasen las ideas de los anatomistas de la época que consideraban que la glándula pineal era una estructura en regresión, atrófica, y por tanto sin una función orgánica definida. Como consecuencia lógica se produjo un gran abandono de la investigación sobre temas pineales. (Fig.-14.2)



Fig. 14.2. Imagen de rayos X de dos glándulas pineales humanas aisladas, las áreas blancas representan calcificaciones glandulares. (Wetteberg L. Journal of Neural Transmisión 13:389-410.1978)

A pesar de estos hechos y corrientes de pensamiento, en 1917 McCord y Allen demostraron que la administración de extractos pineales vacunos hacía que la piel de la rana se volviese mas clara. A lo largo del siglo XX se perfeccionó el concepto de “*secreción interna*” aunque esta noción de órgano endocrino no ha sido suficiente para explicar determinadas respuestas glandulares. El descubrimiento más importante fue la descripción de la estructura de su principal hormona por parte de Aaron Lerner y col. en 1958, la **N-acetil-5-metoxi-triptamina o melatonina**. La llamó melatonina porque es capaz de aclarar las células que

producen el pigmento melanina “*mela*” y “*tonina*” por ser un derivado metabólico de la serotonina.

El concepto de “*neuroendocrinología*” se introdujo posteriormente cuando se aceptó que estímulos procedentes del medio exterior pueden desencadenar procesos secretores. Esta asunción ofreció nuevas perspectivas y posibilidades al estudio y conocimiento de la glándula pineal. La sustancia “*mensajera*” entre el medio externo y el interno debía tener características tanto neurales como endocrinas, estar en disposición de responder a los productos “neuro-humorales” que son depositados localmente por medio de las terminaciones nerviosas, y tener un mecanismo nervioso capaz de sintetizar una hormona y trasladarla hasta el torrente sanguíneo. Integraron inicialmente este nuevo “sistema neuroendocrino” el hipotálamo-lóbulo posterior hipofisario, hipotálamo-lóbulo anterior hipofisario y la médula suprarrenal, y posteriormente, tras las aportaciones de Wurtman y Axelrod, el denominado “*cuarto transmisor neuroendocrino*”: la glándula pineal.

Además de ser un órgano endocrino de origen neural, la glándula pineal posee una población celular única y homogénea “*el pinealocito*”, elemento neuroendocrino que funciona íntimamente relacionado con los cambios de luminosidad ambiental. En su actividad circadiana está controlada por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, modulado a su vez por las fibras nerviosas que le llegan procedentes de la retina. Como resultado funcional la glándula pineal produce compuestos peptidérgicos y cuatro metoxiindoles, entre ellos la melatonina, considerada una “hormona maestra” capaz de regular (modular) la producción de otras logrando así un adecuado engranaje del concierto hormonal. Los pinealocitos pueden, sin grandes dificultades metodológicas, mantenerse con facilidad en medios de cultivo, lo que posibilita en gran medida su estudio funcional.

En definitiva estas novedades conceptuales permitieron que el conocimiento tanto de los aspectos anatómicos como funcionales de la glándula pineal se haya visto incrementado de forma exponencial en el transcurso de los últimos años, todo lo cual hace pensar que esta estructura glandular por sus especiales características y por sus relaciones tanto con el medio externo como interno, podría ser la clave de múltiples mecanismos de regulación endocrino-metabólica.

A finales de los 70 Reiter, tras una serie de experimentos, propuso a la melatonina como la hormona mediadora de los cambios del eje gonadal del hámster en relación con el fotoperiodo prevalente, que permiten al animal reproducirse al llegar el periodo estival cuando la abundancia de alimentos eleva las posibilidades de supervivencia de la cría. Posteriormente y ya de una forma con-

tinuada han ido describiéndose nuevos aspectos funcionales relacionados con la melatonina como su relación con los mecanismos que regulan las situaciones de vigilia-sueño, su participación como hormona del período postictal refractario en los trastornos convulsivos, su acción como hormona tranquilizadora antagónica en cierta medida del cortisol y en consecuencia “anti-estrés”, su reciente descripción como potenciadora del sistema inmune y por tanto relacionada con el cáncer, su ya clásica participación en los ritmos biológicos admitiéndose en la actualidad su papel fundamental en la regulación del sueño y su empleo terapéutico en el desajuste horario que se presenta en los viajes transatlánticos (“*jet lag*”). La más reciente entre las acciones atribuidas a la melatonina es el reconocimiento, nuevamente por Reiter, de su potencia como antioxidante, acción que en la literatura ha sido corroborada por más de 800 trabajos internacionales.

En la actualidad la investigación pineal es considerada verdaderamente como un terreno interdisciplinar, en el que tienen mucho que aportar biólogos, fisiólogos, endocrinólogos, cronobiólogos, clínicos y desde luego pediatras. Hoy ya nadie duda de la importancia que la pineal y su neurohormona juegan en el concierto neuroendocrino, porque estamos ante una sustancia simple que ha conservado su estructura molecular a lo largo de miles de millones de años. Debíó aparecer como antioxidante en seres unicelulares, para neutralizar la toxicidad del oxígeno, adquiriendo posteriormente funciones hormonales conforme aumentaba la complejidad del organismo vivo. A lo largo de la evolución ha mantenido su perfil circadiano con máxima secreción nocturna, coincidente con el periodo de descanso de la mayoría de las especies, debiendo participar en consecuencia en los procesos de restauración.

Anatomía pineal y relaciones anatómicas

La pineal humana, tiene forma de piña (Fig.-14.3), descansa sobre la cara posterior del diencefalo, entre los tubérculos bigéminos craneales, formando una depresión conocida como la huella de la epífisis (Fig.-14.4). Se describe una relación directa entre el tamaño de la pineal y la distancia al ecuador a la que se encuentra el hábitat de la especie animal considerada.

La pineal humana tiene un peso medio de 130-140 mg con amplias oscilaciones individuales, que suele aumentar con la edad hasta los 30-50 años, y después disminuye ligeramente. Tiene forma cónica, color gris oscuro y medidas comprendidas entre 7x5x4 mm (longitud-anchura espesor), y 12x8x4 mm aproximadamente. En la (Fig.-14.5), se representa la imagen obtenida mediante TC de la pineal humana. Su morfología (similitud a la de una piña, elipse o tronco

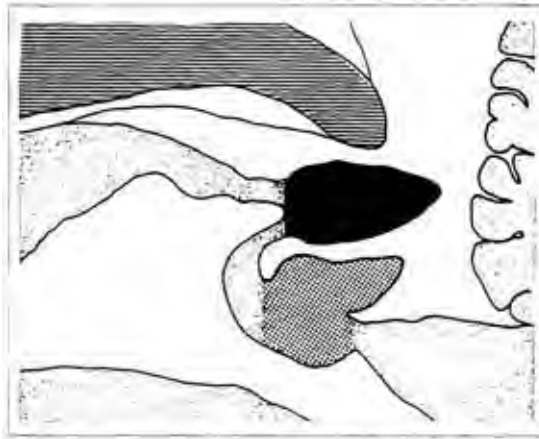


Fig. 14.3. Modelo esquemático de una glándula pineal humana (obsérvese la forma de piña, a la que los griegos denominaron “conarium”)

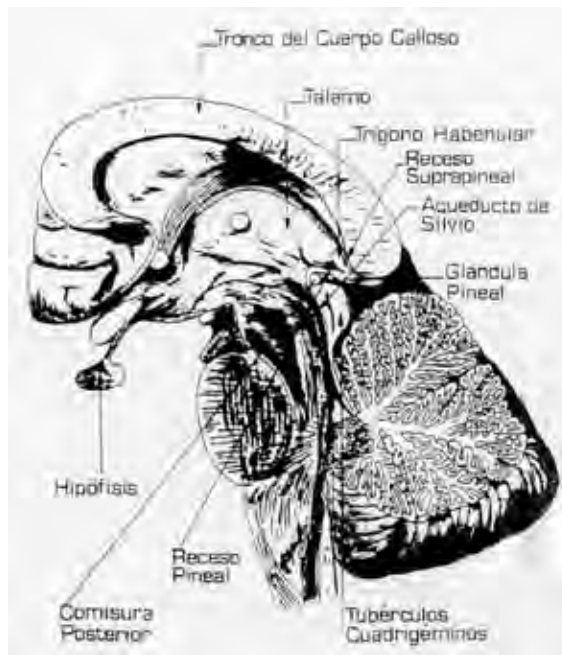


Fig. 14.4. Situación anatómica de la glándula pineal

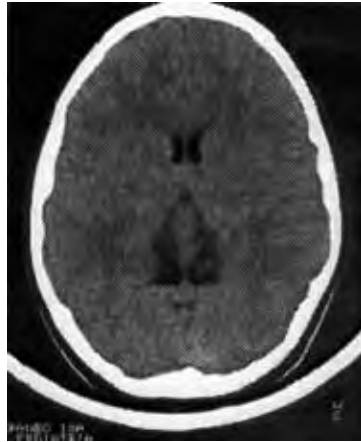


Fig. 14.5. Imagen obtenida mediante TC en la que se representa el aspecto de la glándula pineal de un niño de 11 años

de cono) nos ha permitido el desarrollo de un modelo teórico para obtener una aproximación válida de su volumen. Ese modelo se expresa en la fórmula que se incluye en la (Fig.-14.6). Su tamaño no guarda relación con el peso del cerebro, ni con la raza, pero es significativamente superior en individuos tratados con corticoides que en controles sanos. Conforme aumenta la edad del individuo ocurre un

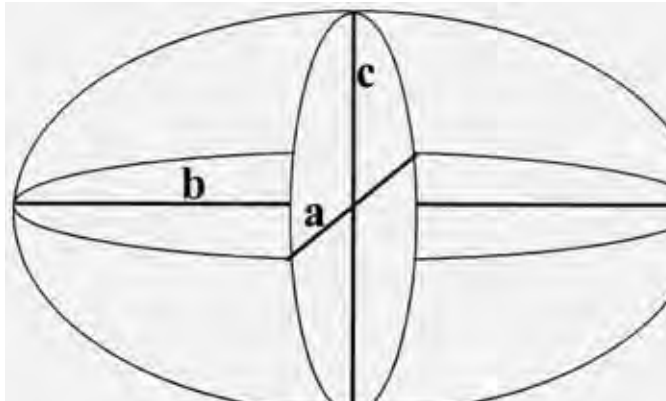


Fig. 14.6. Aproximación teórica a una forma elipsoidal o tronco cónico, que permite calcular el volumen glandular. Para ello, se parte de una imagen obtenida mediante RMN o TAC, en la que es fácil determinar los ejes mayores (a, b y c), y posteriormente, sustituyendo en la fórmula siguiente (Volumen = $4/3 (\pi a b c)$) se puede observar el volumen glandular con bastante aproximación. Ramírez F. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 2000

ligero aumento de la lobulación, fibrosis y gliosis, y un descenso de la celularidad. En general, las personas que fallecen por enfermedades malignas tienen una pineal de menor tamaño que las fallecidas por otra causa, con mayor frecuencia de cavidades en su interior si el tumor era maligno. Incluso han sido descritas variaciones del tamaño pineal, relacionadas con distintos tumores.

En comparación con otras glándulas y órganos, la pineal recibe un mayor volumen sanguíneo, el cual además se ve incrementado durante la noche, siendo únicamente superada por el riñón. Este hecho indujo a los morfologistas de la primera mitad de siglo a insistir en que la pineal era metabólicamente muy activa y muy probablemente un órgano de secreción interna.

Inervación

La pineal tiene una doble inervación: post-ganglionar simpática, de origen periférico, noradrenérgica, e inervación serotoninérgica, de origen central. Ya en 1904, Ramon y Cajal describió que la glándula pineal está inervada por fibras postgangliónicas simpáticas que tienen su origen en el ganglio cervical superior (SCG), (Fig.- 14.7), aunque su significado funcional no se conoció hasta 60 años

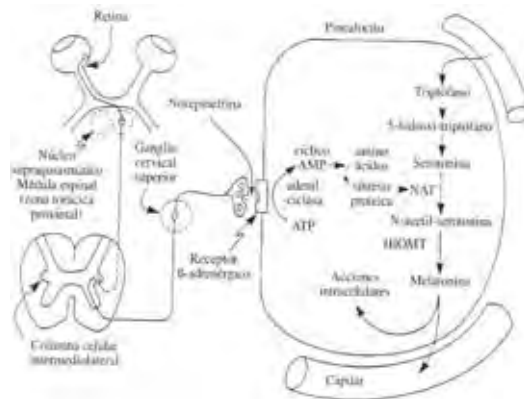


Fig. 14.7. Conexiones neurales entre los ojos y la glándula pineal. La información lumínica detectada por la retina de los mamíferos influye sobre la glándula pineal a través de un circuito neuronal formado por los sistemas nervioso central y periférico. Se han identificado sinapsis de esta vía en el SCN hipotalámico en el cordón intermediolateral de C8-T5 y en el ganglio cervical superior. La inervación central está formada por los axones de neuronas cerebrales que penetran en la glándula pineal. Modificado de Reiter T.J. The pineal and its indole products: Basic Aspects and clinical applications. In Cohen MP, Foà PP (eds): The brain as an endocrine organ. Endocrinology and Metabolism, vol. 3. Springer-Verlag, New York, 1989:96-149

después. Las fibras postgangliónicas llegan a la pineal junto a los vasos sanguíneos y terminan en los espacios pericapilares y a veces entre las células parenquimatosas sin formar sinapsis con éstas. La trascendencia funcional de la integridad de la vía nerviosa se pone de manifiesto porque la extirpación bilateral del SCG, su interrupción a cualquier nivel, así como la administración de fármacos β -bloqueantes provocan la supresión hormonal. La pineal también dispone de inervación parasimpática colinérgica.

Las fibras pinealopetales parten del SNC y llegan a la pineal a través del tallo pineal. La mayoría tienen su origen en células situadas en los núcleos del rafe y habenular medial y/o lateral. Usan serotonina como neurotransmisor. También se ha indicado la presencia de neuronas y fibras peptidérgicas en la glándula pineal. Algunos estudios atribuyen también a las hormonas hipotalámicas el papel de neurotransmisores con capacidad reguladora de la función pineal. La existencia de verdaderas fibras pinealofugales (inervación sensorial de la glándula pineal) no está plenamente establecida.

Control neural de la síntesis de melatonina

La vía nerviosa que determina el ritmo pineal de producción hormonal comienza en la retina. Los axones de las células retinales penetran en el nervio óptico y sirven a funciones visuales o a procesos neuroendocrinos. Ambas vías están anatómicamente separadas: las fibras que vehiculan la información lumínica hacia la pineal caminan por el tracto retino-hipotalámico.

Esta compleja vía polineuronal comienza en la retina, sinapsa en el SNC, y lo abandona como fibras pregangliónicas que penetran en el SCG. Incluye las proyecciones retino-hipotalámicas al núcleo supraquiasmático contralateral (2/3 partes), desde aquí al área hipotalámica tuberal medial y posteriormente al hipotálamo lateral donde de nuevo sinapsa. Desde aquí los axones descienden por la columna celular intermediolateral de la médula torácica superior, que es el origen de las terminaciones pregangliónicas que llegan al ganglio cervical superior. En esta vía polisináptica está incluido el núcleo paraventricular del hipotálamo.

El núcleo supraquiasmático es una pequeña agrupación neuronal, bilateral, situada inmediatamente por encima del quiasma óptico que mantiene una periodicidad autónoma (esto es, independiente de la variabilidad exógena) de tipo circadiano en su actividad metabólica y eléctrica. Es la estructura más importante del complicado mecanismo nervioso generador, regulador y sincronizador de los diferentes biorritmos, entre ellos la actividad rítmica de la glándula pineal.

El ganglio cervical superior (SCG) suple la inervación simpática de la

glándula pineal, eminencia media, vasos sanguíneos craneales, plexo coroideo, neurohipófisis, ojos, glomus carotídeo y las glándulas tiroidea, paratiroideas y salivares. En consecuencia, su extirpación tiene efectos más amplios que una simple denervación pineal. Es un “*centro neuroendocrino periférico*” capaz de integrar señales hormonales y posee receptores para algunas hormonas.

Regulación de la síntesis de melatonina

La biosíntesis de los metoxi-indoles está controlada por un impulso nervioso simpático que imprime a su secreción un ritmo circadiano. Este patrón de secreción está sincronizado con el ciclo de luz y modulado por las hormonas circulantes.

La NE (noradrenalina), agonista mixto de los receptores α y β , regula el ascenso nocturno de la producción de melatonina. La tasa de luz ambiente modula liberación del neurotransmisor NE, por parte de las terminaciones nerviosas simpáticas libres entre los pinealocitos. La escasa liberación de NE durante el día contrasta con el acusado aumento nocturno, e imprime igual ritmo circadiano a las enzimas sintetizadoras NAT (N-acetil-transferasa) e HIOMT (hidroxi-indol-O-metiltransferasa) y a los productos intermedios HT (serotonina), aHT (acetilserotonina) y otros (Fig.-14.8). La exposición durante la noche a la luz suprime la secreción de melatonina. En los animales diurnos incluido el hombre, que viven en un ambiente con luz natural intensa, se precisa una mayor intensidad lumínica nocturna para suprimir la secreción de melatonina.

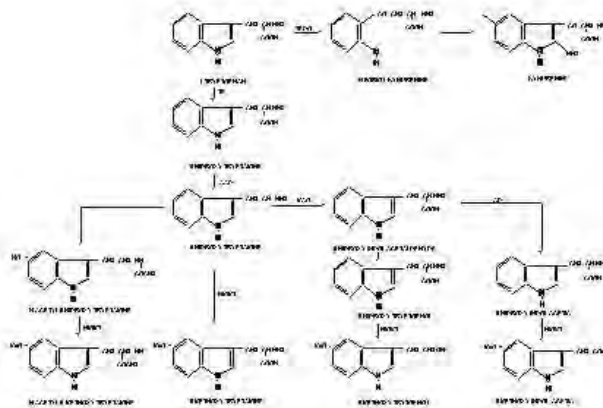


Fig. 14.8. Vía metabólica de la biosíntesis de melatonina y otros metoxiindoles a partir del aminoácido esencial triptófano

El mecanismo que estimula la síntesis de melatonina pasa por la estimulación del receptor β seguido de un aumento en la concentración intracelular de AMPc (adenosin-monofosfato cíclico). La NE liberada inicialmente interactúa con los β_1 -receptores que conducen a un rápido aumento en la conversión de serotonina a melatonina. El ascenso nocturno en la producción de melatonina puede ser bloqueado por el bloqueante β -adrenérgico propranolol.

La concentración pineal de HT alcanza su pico a mediodía y la concentración mínima a medianoche, ritmo opuesto al de melatonina. Existe gran similitud entre los ritmos de NAT y melatonina. La NE es el principal neurotransmisor implicado en la regulación pineal. Un segundo regulador puede ser el péptido intestinal vasoactivo: en el tejido pineal abundan los receptores para VIP, su concentración sigue un ritmo circadiano y es capaz de estimular la producción de AMPc y de NAT.

Dos enzimas primordiales son en la interpretación de la señal transmembrana mediada por la activación del receptor. Son la adenil-ciclase y la proteinquinasa calcio-fosfolípido dependiente. El mecanismo implicado en la potenciación α_1 del estímulo β sobre la acumulación de AMPc y GMPc, parece conllevar una elevación del calcio iónico intracelular y de la actividad fosfolipasa C. La fosfolipasa C aumenta la producción de diacilglicerol, que actuando sinérgicamente con el calcio iónico activa la protein-quinasa C. Esta enzima aumenta la eficacia de la activación β sobre la producción de AMPc y GMPc. Los receptores β están acoplados a la adenil-ciclase, mientras los receptores α_2 pueden inhibir esta enzima, en presencia de agonistas adecuados (clonidina). El estímulo de la secreción de GH mediante clonidina provoca un descenso en la concentración de melatonina.

Receptores de melatonina

En 1994 se publicó la secuencia cDNA del receptor de melatonina. Desde entonces se han aislado dos secuencias cDNA que codifican dos receptores de melatonina presentes en la especie humana.

Los efectos de la melatonina están mediados por receptores específicos de alta afinidad localizados en la membrana plasmática y acoplados a una proteína unida a GTP. Se han descrito dos proteínas G diferentes acopladas al receptor de melatonina, una sensible a la toxina pertúsica y la otra sensible a la toxina colérica. Sobre la base de la estructura molecular, se han descrito tres subtipos de receptores de melatonina: Mel1A, Mel1B, y Mel1C. Los dos primeros subtipos se encuentran en los mamíferos y se pueden distinguir farmacológicamente mediante antagonistas selectivos. Los receptores de melatonina regulan diversos

segundos mensajeros: cAMP, cGMP, diacilglicerol, inositol trifosfato, ácido araquidónico y la concentración de Ca²⁺. En la mayoría de casos su efecto es inhibitorio y precisa de la activación previa de la célula por un estímulo. La melatonina inhibe el acúmulo de cAMP en la mayoría de células examinadas. Además regula los factores de transcripción, como la fosforilación de un elemento de la proteína de unión sensible al cAMP y la expresión del c-Fos. Los mecanismos moleculares por los que actúa la melatonina están sin aclarar, pero pueden estar implicadas a la vez dos vías de transducción: una inhibidora de la adenilciclase y la otra reguladora del metabolismo fosfolipídico y de la concentración intracelular de calcio.

Se ha demostrado la presencia de receptores de melatonina en diversas regiones del cerebro humano, intestino, ovarios y vasos sanguíneos. Se distinguen dos tipos de receptores de membrana: a) Mel1 de alta afinidad (picomolar), de más amplia localización. Se han separado dos subtipos presentes en humanos, los Mel1a localizados en la "*pars tuberalis*" de la hipófisis y en el núcleo supraquiasmático, implicados presumiblemente en la regulación de los ritmos circadianos y la reproducción, y los Mel1b localizados en retina y cerebro e implicados en la regulación de la función retiniana. También se han encontrado en el riñón, tracto gastrointestinal y vasos sanguíneos. Un tercer subtipo, los receptores Mel1c no se ha descrito en mamíferos; b) Mel2 de baja afinidad (nanomolar) y distribución no determinada.

Asimismo, la melatonina también puede interactuar con receptores intracelulares, dada su liposolubilidad, en rango nanomolar sugiriendo que pudieran intervenir en la acción nuclear de la hormona. Recientemente se han acumulado evidencias de que la melatonina es el ligando natural de la subfamilia RZR/ROR de receptores hormonales huérfanos presentes en el núcleo celular, contrariamente a la creencia generalizada de que la hormona pineal actuaría exclusivamente a través de los receptores de membrana. La unión de melatonina al núcleo posibilita su control de la transcripción genética, que muy probablemente es responsable de parte de los efectos fisiológicos de la hormona. El RZR/ROR se une como un monómero al DNA. Es muy esclarecedor comprobar que el gen de la 5-lipoxigenasa, el primero identificado que responde a RZR/melatonina, no se expresa en el cerebro y no está implicado en la ritmicidad circadiana, sino que actúa fundamentalmente en la periferia, sobre todo en las células mieloides, produciendo una de las enzimas clave en las reacciones alérgicas e inflamatorias. En consecuencia, la señal nuclear de la melatonina abre una nueva perspectiva en la comprensión de las acciones de la hormona pineal.

Otro receptor nuclear importante es el COUP-TF. Cuatro sustancias producidas en respuesta a la activación del RZR/ROR son inducibles por melatonina en condiciones de actividad baja, constitutiva. También como actividad constitutiva, el COUP-TF es estimulado por un componente sérico. Esta podría ser la primera pista para explicar las acciones antimutagénicas y antiproliferativas de la melatonina.

La melatonina se une a sus receptores específicos presentes en la membrana de las células T helper activadas estimulando la producción de interferón gamma, interleukina-2 y de péptidos opioides, que a su vez incrementan la respuesta inmune.

Maduración del sistema generador del ritmo de melatonina

En la embarazada existe un ritmo circadiano normal en la producción de melatonina que se va a mantener hasta el parto, estando en este momento la concentración obtenida en función de la hora del día y del tipo de parto. En sangre de cordón umbilical existe un ritmo circadiano en la producción de melatonina que es reflejo del ritmo materno, aseveración que se demuestra al no detectarse dicho patrón en neonatos con más de 72 horas de vida (Fig.- 14.9), cuando toda la hormona de procedencia materna ha sido aclarada, fundamentalmente vía hepática. La inmadurez de las vías nerviosas y de los mecanismos hormonales hacen que el recién nacido no sea capaz de imprimir a su producción de melatonina una variación circadiana. Aún así, sí es capaz de responder con un incremento de producción ante los estímulos que habitualmente la regulan, como se demuestra en el

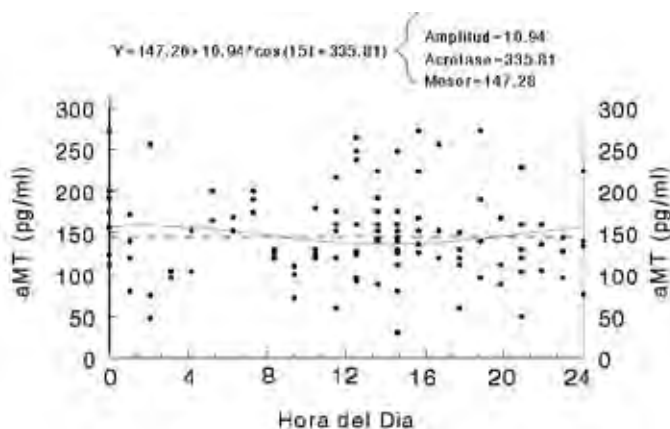


Fig. 14.9. Mediante el análisis cosinor se demuestra la ausencia de ritmo circadiano en la secreción de melatonina en recién nacidos de 3 ó más días de vida

mismo grupo de neonatos que permanecieron con los ojos tapados para evitar el daño ocular por fototerapia indicada en la ictericia del recién nacido (Fig.-14.10). Debemos recordar que la luz suprime y la oscuridad incrementa, la producción de melatonina; y que el momento de presentación de la luz, al amanecer, es el principal zeitgeber sincronizador de los ritmos circadianos.

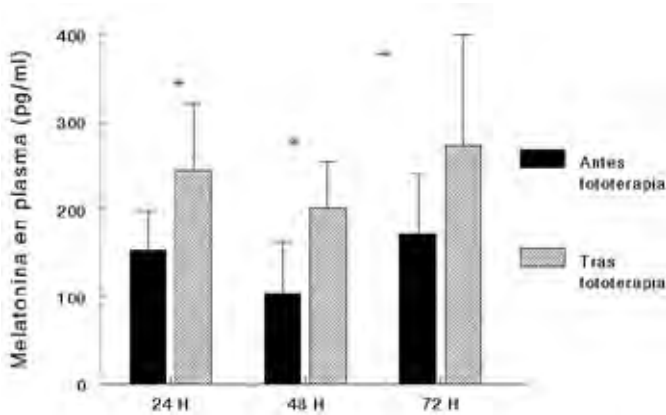


Fig. 14.10. Los recién nacidos sometidos a fototerapia, procedimiento mediante el cual permanecen con los ojos tapados, muestran un incremento de los niveles circulantes de melatonina, demostrándose que al nacimiento la glándula pineal ya es funcional. A la elevada concentración de melatonina contribuye parcialmente la inmadurez hepática (principal vía metabólica de degradación de la melatonina). Jaldo Alba F, Muñoz Hoyos A et al. *Light deprivation increases plasma levels of melatonin during the first 72h of life in human infants. Acta Endocrinol 1993; 129: 442-445*

Gupta y cols han demostrado que el incremento en las concentraciones circulantes y un ritmo tipo adulto de secreción de melatonina se establece entre los 3 y 6 meses de vida. Este momento coincide con la aparición del ritmo vigilia/sueño y con el freno en la producción pulsátil de la hormona hipotálamica liberadora de gonadotropinas (GnRH). Respecto al sueño, se modifica de modo profundo su estructura. Respecto al eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, las secreciones de FSH/LH y en consecuencia de estradiol y testosterona, que estaban en rango adulto desde el nacimiento, disminuyen de modo acusado hasta situarse en niveles prepuberales. No volverán a aumentar de nuevo hasta que se inicie la pubertad, y este hecho de nuevo coincide con un brusco descenso de la concentración circulante nocturna de melatonina (Fig.-14.11).

Cuando el sistema neuroendocrino generador del ritmo de melatonina ha

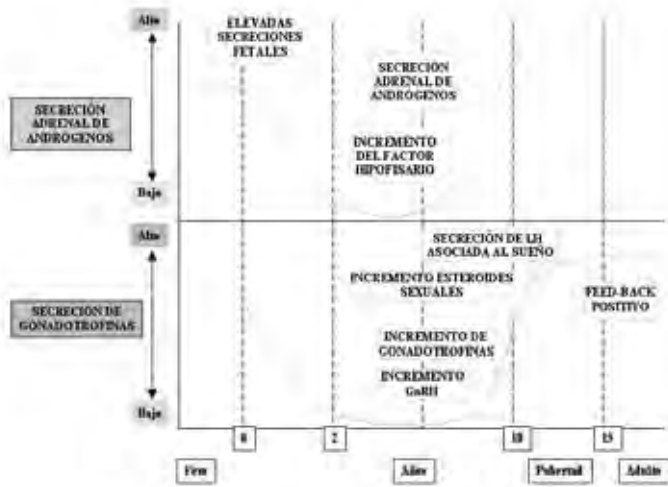


Fig. 14.11. Cronología de maduración desde el nacimiento hasta la pubertad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

madurado la concentración máxima de la hormona se obtiene en muestras obtenidas alrededor de las dos de la mañana. La concentración mínima se obtiene después del mediodía, sobre las dos de la tarde. Todo proceso que interrumpa anatómica o funcionalmente la vía nerviosa de producción antes descrita (traumatismos, tumores, neuropatía diabética, etc.) disminuirá la concentración máxima obtenida en la madrugada. Todo proceso asociado a una modificación de los niveles intracerebrales de neurotransmisores (envejecimiento, enfermedades mentales, migraña, etc.) es probable que además altere su momento horario de máxima secreción (acrofase) (Fig.-14.12). Nuestro grupo ha podido demostrar que el aporte de sus precursores metabólicos (5-hidroxitriptófano) como de vitamina B6 (piridoxina) que interviene como coenzima en su vía metabólica son capaces de incrementar la producción nocturna de melatonina (Fig.- 14.13).

Como veremos más adelante la máxima producción de melatonina se produce en el periodo preescolar, con un pico máximo en el segundo año de vida, con un descenso progresivo posterior tanto por caída en los valores absolutos como por aplanamiento del ritmo circadiano. El descenso más brusco de la concentración de melatonina medida en la acrofase ocurre coincidente con la adrenarquia, esto es aproximadamente dos años antes del inicio de los primeros signos anatómicos puberales.

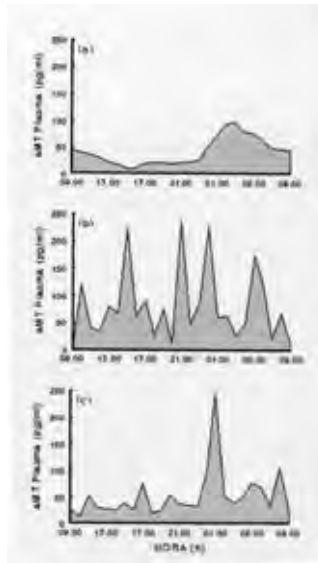


Fig. 14.12. Ritmos de secreción de melatonina. La figura superior recoge un patrón circadiano normal en niños sin patología. La figura intermedia muestra el incremento en la concentración y la ausencia de ritmo en pacientes pediátricos que acaban de experimentar una crisis convulsiva febril. En cambio, en los niños epilépticos tras una crisis (figura inferior) se mantiene el ritmo circadiano, aunque las concentraciones medidas son sensiblemente menores. Molina Carballo A, Acuña Castroviejo D, Rodríguez Cabezas T, Muñoz Hoyos A. Effect of febrile and epileptic convulsions on daily variation in plasma melatonin concentration in children. *J. Pineal Res* 1994; 16:1-9

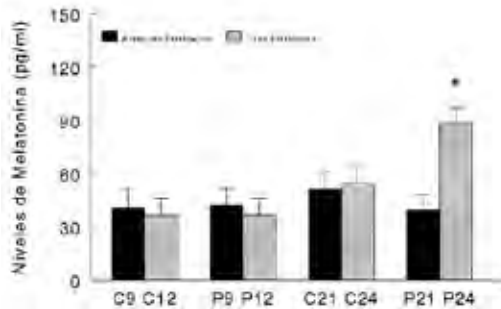


Fig. 14.13. La infusión intravenosa de piridoxina es capaz de provocar un incremento significativo de la concentración de melatonina sólo cuando es administrada en las horas nocturnas. Muñoz Hoyos A, Amorós Rodríguez I et al. Pineal response after pyridoxine test in children. *J. Neural Transm* 1996; 103:833-842

Evolución de las concentraciones de melatonina durante los primeros años de vida

La medición de aMT en arteria y vena umbilical, con muestras procedentes de recién nacidos normales a término, pone de manifiesto la presencia de un ritmo diario de aMT tanto en arteria como en vena umbilical, con una correlación lineal positiva de la concentración hormonal entre ambos vasos, y mayor tasa en vena umbilical (sangre de procedencia materna) por la significativa contribución de la pineal materna a la cifra total de aMT.

Los hallazgos en cordón umbilical difieren claramente de los obtenidos en muestras procedentes de recién nacidos durante las primeras 72 horas de vida, en las que se hace evidente: 1) La ausencia de fluctuaciones significativas en la concentración plasmática de aMT, 2) La falta de variación día-noche, esto es, la desaparición del ritmo diario presente en vasos umbilicales más arriba reseñado, y 3) No obstante, en el período neonatal precoz y respecto a los valores en vasos umbilicales el valor absoluto de aMT se incrementa de modo importante, probablemente debido a la inmadurez hepática fisiológica con menor tasa de metabolización.

De los datos expuestos se extrae la conclusión de que el ritmo diario evidenciable en sangre de cordón es de origen materno, y que la pineal del recién nacido es incapaz de imprimir a su secreción tal periodicidad circadiana.

En otro trabajo de nuestro grupo pudimos demostrar que en recién nacidos sanos sometidos a fototerapia (por tanto, tenían cubiertos los ojos en el momento de extracción de la muestra) la pineal, a pesar de no imprimir una variación circadiana a su secreción, es funcionante y capaz de responder a los cambios en la tasa de luz ambiente de modo similar al adulto. La tasa media de melatonina en nuestros recién nacidos en el tercer día de vida fue de 142.61 ± 14.94 pg/ml, que tras ser sometidos al menos a 24 horas de fototerapia pasó a 239.79 ± 19.61 pg/ml. A la elevada concentración de aMT durante los primeros días de vida debe contribuir la inmadurez hepática con menor grado de degradación, por mecanismo similar al demostrado en la cirrosis, que sin embargo podría suponer una protección del recién nacido frente al brusco incremento del estrés oxidativo que supone pasar del hipóxico medio intrauterino al extrauterino con una hiperoxia relativa, si tenemos en cuenta el potencial antioxidante de la aMT.

Variación de la producción de aMT en función de la edad

Los trabajos del grupo de Attanasio y Gupta ponen de manifiesto que el ritmo circadiano típico de secreción de aMT está presente a partir del 3er mes

de vida postnatal. En un grupo de nuestros niños entre 3 meses y 11 años hemos podido demostrar la presencia de un ritmo circadiano típico, con mínimos niveles diurnos y elevados durante la noche .

Actualmente se acepta de modo unánime que la máxima secreción de aMT ocurre durante la infancia, con un pico máximo en el segundo año de vida, iniciándose a partir de este momento un descenso, tanto por caída de los valores absolutos como por aplanamiento de su ritmo circadiano. Este hecho ha llevado a plantear que la pineal juega su función primordial durante la edad pediátrica y que su estudio en estos grupos de edad puede ayudarnos a desvelar la función primordial de la glándula pineal en la especie humana. En la edad adulta la secreción de melatonina sigue un paulatino descenso en función de la edad, dato que ha sido confirmado por distintos autores y que podría estar en relación con el proceso de envejecimiento, al que contribuiría el declive progresivo en la probable protección antioxidante aportada por la hormona pineal.

Gupta y cols. encuentran una relación inversa entre melatonina y maduración esquelética. La menor concentración de la hormona pineal ocurriría en niños esqueléticamente más maduros (puberales), aunque también demuestran diferencias entre niños prepuberales con diferente nivel de maduración ósea correspondiendo la menor concentración de melatonina a los niños con mayor maduración ósea. Queda patente que durante el desarrollo puberal la magnitud del incremento nocturno de melatonina disminuye, aunque la caída más marcada y altamente significativa ocurre en aquellos niños que están unos años antes del inicio de la pubertad. Para Gupta, con el avance de la maduración esquelética la magnitud del incremento nocturno de la melatonina emerge como un marcador de maduración esquelética que implica a otros procesos madurativos. Estos datos se confirman en los niños con pubertad precoz y edad ósea avanzada, que muestran en la acrofase nocturna un pico mucho menor que el observado en el grupo control de la misma edad. Todos los sujetos estudiados por Gupta con edades óseas menores tenían incrementos que eran marcadamente mayores que los incrementos vistos en los controles de la misma edad. Dos niños con retraso puberal constitucional tenían incrementos día/noche de melatonina que no solo eran mayores que los esperados a su estado de desarrollo, sino que eran incluso mayores que el incremento medio observado en los niños prepuberales más jóvenes.

Acciones y aspectos de interés clínico de la melatonina

Numerosos trabajos de investigación han conducido a la evidencia actual de que la melatonina, en condiciones fisiológicas, posee una serie de efectos, los

cuales empiezan a despertar el interés y la curiosidad para su posible aplicación a la clínica endocrinológica infantil: 1) Es conocido su papel antigonal. 2) Así como su estrecha relación con la pubertad-adolescencia-menopausia. 3) Participa de forma importante en la regulación del ciclo circadiano de la temperatura corporal, así como en otros ritmos biológicos 4) Se ha demostrado una acción inhibitoria sobre mecanismos excitadores del sistema nervioso central 5) Más recientemente han sido descritos su papel inmunomodulador sobre el sistema inmune y su capacidad antioxidante. Acciones que probablemente y a pesar de su disparidad obedezcan a mecanismos muy básicos. Siguiéndose la directriz de esta monografía, vamos a describir los aspectos de mayor intrerés en relación a esta hormona.

Glándula pineal y eje tiroideo

Al igual que sobre la mayoría de órganos y sistemas, la glándula pineal parece ejercer un efecto modulador inhibitorio sobre el tiroides, aunque los datos disponibles en la actualidad proceden de la investigación animal, y han de ser refrendados en el hombre. Parece claro que el estímulo de la función pineal (como la oscuridad) produce una disminución de la función tiroidea, mientras que la pinealectomía incrementa el tamaño y la función del tiroides. En ratas prepuberales, mantenidas durante 72 días con distintos fotoperiodos, la pinealectomía es capaz de elevar los niveles de TSH. En el hámster el acortamiento del fotoperiodo produce una reducción de los niveles plasmáticos de T4 y de los índices de tiroxina libre plasmática.

Ha sido referido que la administración de melatonina inhibe la captación de iodo por la glándula tiroidea, y que estos cambios guardan relación con el fotoperiodo, dependiendo el efecto obtenido del momento del día en que la hormona es administrada. En varones jóvenes, estudiados antes y después de una privación de sueño, no se encontraron variaciones en los niveles de melatonina, ni el conocido incremento de los niveles de TSH en el grupo postdeprivación de sueño.

La administración de melatonina incrementa los niveles de TSH en la fase folicular sin que ocurra modificación alguna de las hormonas tiroideas, que no ejercen su efecto modulador central negativo sobre la TSH.

El sitio donde la melatonina realiza su acción puede ser el hipotálamo anterior, pero no existen pruebas definitivas. Muchos de los datos que demuestran efectos moduladores de la melatonina en la glándula tiroidea y en las gónadas pueden ser explicados asumiendo que la melatonina interfiere con un mecanismo serotoninérgico involucrado en el control de los factores de liberación hipota-

lámicos, aunque podría ser prematuro sin embargo, hacer esta generalización en ausencia de datos críticos. Por otra parte, se ha sugerido que la influencia moduladora de la glándula pineal en los ejes neuroendocrino gonadal y neuroendocrino-tiroideo, provea una vía de sincronización de ritmos metabólicos endocrino-metabólicos y reproductores con los cambios estacionales de luz y temperatura.

Un punto de vista diferente sería considerar que la pineal está involucrada en un mecanismo más general relacionado con la maduración y la liberación de las hormonas liberadoras hipotalámicas. En hámster machos, esta hipótesis podría explicar la extensión de la respuesta secretoria hormonal estimulante del folículo y de la hormona luteinizante pituitaria en respuesta a niveles reducidos de hormonas esteroideas, como se ha observado después de la castración.

En ratas la glándula pineal influye en la respuesta secretora de TSH a niveles reducidos de hormonas tiroideas. En nuestra experiencia, la TSH tras un test de estímulo con clonidina en niños estudiados por baja talla no experimentó variación significativa al igual que el cociente FSH/LH El a-agonista clonidina en cambio, sí disminuyó la concentración de melatonina.

Glándula pineal y eje hipofiso-adrenal

La glándula pineal debe ejercer un efecto inhibitorio sobre la función suprarrenal, ya que la pinealectomía se acompaña de hipertensión arterial leve, por probable hipersecreción de mineralcorticoides. Asimismo las suprarrenales experimentan cambios morfológicos tras la pinealectomía, indicativos de una mayor secreción de glucocorticoides. También sugiere la existencia de una relación inversa entre los niveles de melatonina y cortisol, la demostración de una cortisolemia aumentada durante la noche en individuos con deprivación de sueño.

Varios estudios sugieren que el pico nocturno de melatonina interacciona con el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HPA) y si la melatonina tiene un efecto inhibitorio, estimulante o ninguno sobre este eje, parece depender del momento circadiano. Nuestro grupo ha referido por primera vez, el descenso simultáneo de ACTH, cortisol y melatonina tras la administración del agonista alfa2 adrenérgico clonidina (Fig.-14.14). El descenso de ACTH y cortisol es de mayor magnitud del esperado como consecuencia de una variación circadiana normal a lo largo de las primeras horas de la mañana. Otros autores también han referido una caída de los niveles de cortisol en niños tras la administración de clonidina durante la mañana. Estos datos sugieren para clonidina la existencia de un efecto

inhibitorio dosis dependiente de la secreción de ACTH y cortisol, mientras que el descenso de melatonina indicaría la existencia de receptores adrenérgicos alfa2 en la pineal humana. En adultos se ha demostrado tras la administración de clonidina una reducción dosis dependiente de melatonina.

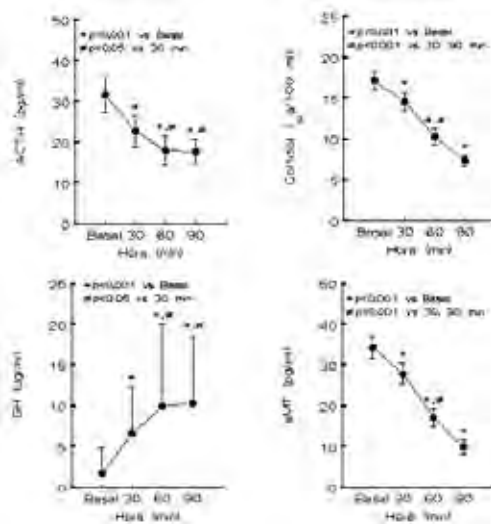


Fig. 14.14. Perfil de los niveles de ACTH, cortisol, GH y melatonina tras la aplicación de un test de estímulo con clonidina. Muñoz Hoyos A, Fernández García JM et al. *Effect of clonidine on plasma ACTH, cortisol and melatonin children. J Pineal Res 2000; 29(1):48-53*

Otros datos también ponen de manifiesto una interrelación inversa entre los ejes pineal y adrenal. Múltiples estudios avalan la actividad oncostática o antitumoral ejercida por la pineal. La existencia de un tumor maligno se suele acompañar de una disminución en la producción de melatonina y catecolaminas. Además, la tumorigénesis es mayor en las ratas pinealectomizadas, con o sin adrenalectomía, y significativamente menor en ratas con extirpación de la pineal suplementadas con melatonina, lo que sugiere que tanto la pineal como la médula adrenal tienen una actividad antitumoral que puede ser compensatoria o complementaria.

Mientras que la interacción entre melatonina y el eje HPA no está clara en sujetos normales, en pacientes con alguna enfermedad endocrina y/o psiquiátrica, las relaciones parecen mas evidentes. En la depresión, se asocian altos niveles de cortisol con bajos de melatonina y ausencia de supresión de cortisol por dexame-

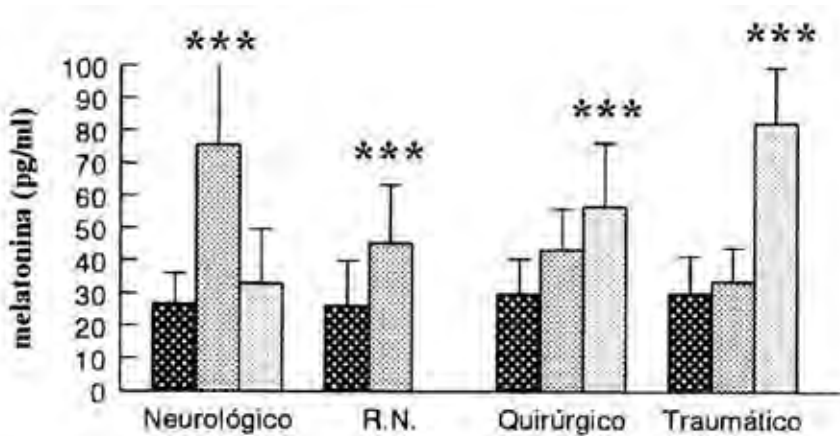
tasona. En la mejoría del cuadro depresivo la melatonina aumenta y el cortisol desciende. En niños normales, tras administrar dexametasona aumenta significativamente la excreción urinaria nocturna de melatonina, y el cortisol plasmático desciende. Como en el caso de modelos animales, algunos investigadores encuentran que en adultos la dexametasona suprime la melatonina nocturna, mientras que en niños causa un aumento significativo de la melatonina urinaria. En cambio, otros trabajos no encuentran ninguna alteración en la melatonina en pacientes que fueron suprarrenalectomizados bilateralmente. En cuadros clínicos como el síndrome de Cushing, los niveles de melatonina se han encontrado elevados, disminuídos o sin cambios, mientras que en la deficiencia de 21-hidroxilasa en niños, el ritmo circadiano de melatonina es normal. En consecuencia, parece que la relación entre pineal y eje HPA puede estar condicionada por el entorno hormonal. En situaciones de normalidad no existe una clara relación entre melatonina y eje HPA, pero en situaciones patológicas puede aparecer una interacción entre ellos.

La producción adrenal de esteroides es consecuencia de la liberación de ACTH, independientemente del estímulo que aumente dicha hormona. Los agonistas alfa1-adrenérgicos aumentan la secreción de ACTH, mientras que los alfa2 la disminuyen. Sin embargo, no hay correlación entre los valores de ACTH, cortisol y melatonina, en respuesta a clonidina (agonista alfa2) indicativa de una interrelación más compleja entre el descenso de la melatonina y el del eje HPA. Dado que habitualmente se reseña una relación inversa entre melatonina y cortisol, es mas probable que el descenso de ambos en la experiencia referida sea debido al efecto de la clonidina. La interrelación inversa entre los ejes adrenal y pineal, se refuerza por la observación de que los niveles bajos de melatonina en plasma se asocian más frecuentemente a aumentos en la secreción de cortisol, y que la inhibición de cortisol por metirapona aumenta la excreción de melatonina en orina. Por otra parte, aunque no se sabe si la dexametasona o el cortisol actúan sobre la glándula pineal, los esteroides pueden afectar a la pineal por una acción indirecta a través de factores hipotalámicos o hipofisarios induciendo un cambio en la secreción de melatonina.

En resumen, entre glándula pineal y médula adrenal existen unas relaciones estructurales y funcionales muy complejas. Las relaciones entre melatonina y el eje hipófiso-adrenal, se podrían resumir en que ante una situación de estrés agudo ocurre una mayor secreción de melatonina por mayor sensibilidad pineal a las catecolaminas, que contribuiría a contrarrestar los efectos deletéreos de la hipersecreción de corticoides.

En base a experiencias propias podemos distinguir dos modelos de estudio bien diferenciados: 1) Estrés agudo, en el que incluimos datos de recién nacidos con sufrimiento fetal agudo, y de niños afectados de convulsiones febriles y epilépticas, pacientes con traumatismo físico o sometidos a distintos tipos cirugía. 2) Un segundo modelo de estrés crónico, en el que se incluyeron niños con diversos problemas familiares y sociales, los cuales habían sido recluidos en instituciones benéficas. Al mismo tiempo se consideró un factor de clasificación en función del horario (diurno o nocturno) de extracción de las muestras de estudio. Este diseño experimental hace que los resultados que presentamos sean difícilmente comparables a otras aportaciones de la literatura (Fig.- 14.15),(Fig.-14.16).

En función de los resultados globales obtenidos y sin tomar en consideración ni el tipo de estímulo ni la intensidad del mismo, se puede afirmar que la glándula pineal responde a diversos estímulos estresantes, dependiendo la respuesta obtenida (incremento o supresión hormonal) del tipo de estímulo. En consonancia con la atribución a la melatonina de una acción reguladora o moduladora de desequilibrios internos (y en consecuencia una acción anti-estrés), podemos afirmar que ante una situación de estrés generado por causas diversas (sufrimiento fetal agudo, convulsión febril, convulsión epiléptica, intervención quirúrgica, traumatismo intenso) la glándula pineal responde con una mayor producción de melatonina. Sin embargo, la prolongación en el tiempo de la situación estresante (vg: de origen psicoafectivo, como sucede con los niños institucionalizados), conduce a una menor secreción de melatonina en base a determinaciones basales tomadas durante las primeras horas de la mañana.



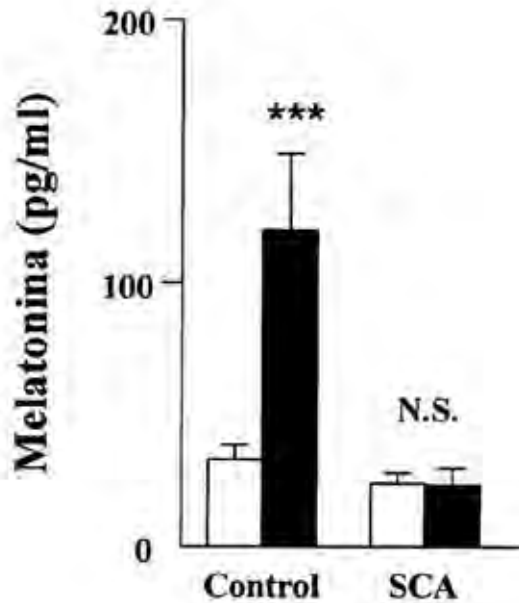


Fig. 14.15 y 14.16. Producción de melatonina tras la presencia de una situación de estrés en el niño, cada grupo de histogramas representan distintos tipos de estrés, a su vez cada histograma expresa el valor en un grupo de estudio diferente. A) Modelos de estrés agudo (Estrés neurológico: controles, convulsiones febriles y convulsiones epilépticas. Estrés neonatal: recién nacidos normales y con sufrimiento fetal agudo. Estrés quirúrgico: controles, intervenidos con bajo grado de estrés e intervenidos con alto grado de estrés. Estrés traumático: controles, traumatismos leves y traumatismos graves). B) Modelo de estrés crónico (niños con síndrome de carencia afectiva y reclusos durante tiempo en instituciones de acogida). Hernández Gómez MV. Estudio de la función pineal (Tasas plasmáticas de melatonina) en distintas situaciones de estrés en el niño. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 1992

Las diferencias encontradas entre los pacientes afectos de un síndrome de carencia afectiva tomado como ejemplo de estrés mantenido y el resto de los grupos de estudio, todos ellos con la característica común de padecer un estrés agudo, sugieren que la glándula pineal, a semejanza de otros órganos y respuestas neuroendocrinas, decaen en su función ante un estímulo reiterado y dan lugar a una menor respuesta hormonal ante una situación de estrés mantenido con un agotamiento o descenso en la respuesta pineal y en consecuencia una mayor susceptibilidad a múltiples “noxas” o agresiones extrínsecas.

La respuesta ante una situación de estrés es muy compleja y no una simple consecuencia de las elevadas cantidades de catecolaminas. Según diversas experiencias, las terminaciones simpáticas pineales captarían el exceso de catecolaminas impidiendo su efecto estimulante sobre el pinealocito y el estímulo sobre la producción de melatonina. Debemos recordar que la melatonina no se almacena a nivel pineal y es liberada a medida que se forma.

Durante la noche, un estímulo estresante agudo produce un descenso brusco de melatonina recuperándose la normalidad a los 15-20 minutos del estímulo. La respuesta pineal no siempre está mediada por mecanismos adrenales, ya que la extirpación de las suprarrenales no evita de modo uniforme la supresión de melatonina.

Tras la aplicación de varias dosis de electroshock a pacientes con trastornos depresivos no se alteran los niveles plasmáticos de melatonina, aunque en esta patología puede estar disminuída la disponibilidad de serotonina como precursor de la melatonina. La hipoglucemia inducida por insulina tampoco produce una respuesta pineal evidenciable, mientras que sí ocurre un claro aumento en las tasas de cortisol, prolactina y hormona de crecimiento. En otras experiencias se pudo comprobar que tanto el ejercicio intenso en individuos no entrenados, como un estrés psíquico durante distintos momentos del día en individuos sanos, se traduce en un aumento significativo en las tasas de cortisol y hormona de crecimiento pero no en la de melatonina.

Como se puede apreciar, las aportaciones referidas son difícilmente comparables debido a la diversidad de estímulos y la heterogeneidad de las muestras estudiadas, lo que permite resumir que entre glándula pineal y médula adrenal existen unas relaciones estructurales y funcionales más complejas de lo que en principio se podría pensar. En el diseño de estudios con variables hormonales es fundamental considerar la variable tiempo, para diferenciar momento horario, si se quieren obtener conclusiones fiables acerca de las mismas o de sus efectos biológicos.

Participación de la glándula pineal en el crecimiento y desarrollo

La pubertad-adolescencia, como fase final del crecimiento y desarrollo, es un proceso muy complejo en el que es fundamental la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). El generador hipotalámico de pulsos de GnRH recibe señales neurales y humorales entre las que cabe citar a los esteroides sexuales, señales metabólicas (v.g.: leptinas) e impulsos ambientales. Se desconoce si las neuronas de GnRH tienen una pulsatibilidad intrínseca o es

dependiente de impulsos primarios conducidos a través de neurotransmisores o neuromoduladores. La aparición de pulsos de GnRH explica el inicio del desarrollo puberal.

La pubertad tiene lugar tardíamente en el ser humano, hecho que no es debido a una maduración lenta del generador de pulsos de GnRH, que ya está activo durante la vida fetal y tras el nacimiento hasta los 6 y 12 meses de vida en niños y niñas, respectivamente. A partir de esta edad y hasta los 8-9 años la eficiencia de la inhibición intrínseca de GnRH disminuye ocurriendo un incremento en la secreción de gonadotrofinas y esteroides gonadales. El mecanismo responsable de estas respuestas hipotalámicas, aunque de origen multifactorial, no es adecuadamente conocido. El periodo que va desde la lactancia tardía hasta el inicio de la pubertad puede considerarse como un “estado fisiológico de hipogonadismo hipogonadotropo”. El incremento de la secreción pulsátil de GnRH que inicia la pubertad, es una reactivación del generador de pulsos de GnRH. Y surgen dos preguntas: 1) ¿Qué lo inactiva? 2) ¿Porqué se reactiva?. En el periodo neonatal precoz la respuesta hipofisaria a GnRH muestra un marcado dimorfismo sexual: secreta predominantemente LH en el varón y FSH en la niña. Durante los primeros seis meses de vida, la amplitud de los picos de FSH y LH es superior a la observada en cualquier otro periodo de la vida. A partir de este momento disminuye la respuesta hipofisaria hasta los dos años de vida, aunque la respuesta de FSH continúa elevada en las niñas.

Con respecto a la acción de la melatonina sobre la secreción de GH, existe cierta controversia sobre la respuesta obtenida y sobre su mecanismo de producción. La secreción de GH por la hipófisis anterior es estimulada por el GHRH e inhibida por la somatostatina. En roedores está bien establecido que la melatonina tiene un importante papel en la regulación del crecimiento observándose que las ratas ciegas o mantenidas en oscuridad constante y prolongada reducen su peso y la longitud de la tibia, y su hipófisis contiene menos GH con respecto a un grupo control. Por el contrario, la pinealectomía en ratas normales produce aumento del peso corporal.

También existen evidencias de que la melatonina puede modular la secreción de GH en humanos. De hecho, varios autores han encontrado que la administración oral de melatonina produce un aumento en la secreción basal de GH y una reducción importante de la respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica. Por el contrario, otros grupos no encuentran efecto alguno de la melatonina sobre los niveles plasmáticos de LH, GH, T₄, testosterona o cortisol a lo largo de 24 horas en adultos. En niños prepuberales se ha observado una disminución de los

niveles plasmáticos de GH después de la administración aguda de melatonina; en cambio, en la mayoría de los niños puberales la melatonina no afecta la respuesta de GH, aunque hubo algunos que incrementaron su respuesta de GH tras la administración de melatonina, sugiriéndose que el efecto de la melatonina sobre la secreción hormonal hipofisaria cambia con la edad y el grado de desarrollo sexual, por modificación de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario.

Estudios recientes confirman tanto el incremento de GH tras la administración oral de melatonina como la menor respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica. Sin embargo, el comportamiento difiere según el tipo de estímulo de GH: la melatonina es capaz de aumentar la respuesta de GH al GHRH. Estudios *in vitro* (cultivos celulares de hipófisis anterior de rata incubados con GHRH o melatonina) mostraron que no había incremento de GH basal o de la respuesta de GH al GHRH en las células incubadas con melatonina, lo que evidenciaría que el efecto de la melatonina es a nivel central y no periférico. Tampoco parece que la melatonina ejerza su efecto sobre el GHRH, ya que ambas sustancias se administraron conjuntamente. Lo que parece más probable es que la melatonina produzca el aumento basal y post-GHRH de la GH a través de la inhibición de la liberación de somatostatina por el hipotálamo.

Más recientemente, Valcavi y col. han reforzado su hipótesis anterior, administrando 100 μ g de GHRH a los 0 minutos, melatonina o placebo a los 60 minutos y un segundo estímulo con GHRH a los 120 minutos, encontrando que la melatonina es capaz de recuperar la respuesta de GH al GHRH cuando ésta se encontraba suprimida por la administración previa del mismo; dato que reafirma la evidencia de que el estímulo de melatonina sobre GH ocurre por inhibición del tono somatostatinérgico del hipotálamo.

Se han comparado los efectos de la melatonina y la piridostigmina (agonista colinérgico que inhibe la liberación hipotalámica endógena de somatostatina) sobre la secreción de GH. La piridostigmina tiene un efecto estimulante mayor sobre la liberación de GH basal o post-GHRH que la melatonina. Cuando se administraron ambas conjuntamente no se produjo efecto aditivo sobre la liberación de GH, sugiriendo que la melatonina actúa a través de la misma vía que la piridostigmina, inhibiendo la somatostatina pero con una potencia menor.

Por último, existen pocos datos en referencia al posible efecto de la melatonina sobre los niveles circulantes de IGF-I. Estudios realizados en hámsters demuestran que la administración diaria de melatonina produce aumento del peso corporal de estos animales, sin que los niveles circulantes de GH se vean afectados, hecho que se explicaría por la naturaleza episódica de la secreción de GH y

por su relativamente corta vida media. Se ha referido el incremento de los niveles de IGF1 circulante tras la administración de inyecciones de melatonina a hámsters machos. La IGF1 o somatomedina C, polipéptido que se encuentra bajo el control de la GH en animales y humanos, es un buen índice de función de esta hormona, debido a que presenta una vida media más larga. El incremento de IGF1 inducido por melatonina se podría explicar por un efecto de la misma sobre la secreción de GH, pudiendo ser el resultado de un aumento en la frecuencia de la secreción episódica o de un aumento en el tamaño de los pulsos de GH.

Otras relaciones y datos de interés sobre el tema que nos ocupa han sido aportadas por nuestro grupo de trabajo, como son: a) La respuesta inversa que experimentan GH y melatonina tras un estímulo con clonidina. b) Un claro paralelismo entre la secreción disminuida de GH (mediante cálculo de la secreción integrada) y de melatonina en niños afectados de un déficit de GH; y c) Un claro aumento de las cifras basales de melatonina tanto diurnas como nocturnas a las 7.5 horas de haber administrado ciproheptadina (anti-serotoninérgico) a niños normales.

En un grupo de 28 niños en los que siguiendo el protocolo de estudio por retraso de crecimiento se realizó una secreción integrada de hormona de crecimiento, con determinaciones cada 30 minutos, hemos podido demostrar la existencia de un ritmo ultradiano de secreción de melatonina (secreción episódica irregular), (Fig.- 14.17). Más aún, el patrón de secreción se relacionó con la causa clínica del retraso de crecimiento, aunque la concentración media de melatonina fue similar en todos ellos. En el déficit de GH se detectó un perfil de secreción casi normal aunque como grupo mostraron la menor concentración de melatonina (menor área bajo la curva), mientras que el ritmo era anómalo en los pacientes con baja talla familiar o retraso constitucional de crecimiento.

En definitiva, los datos disponibles apoyan la existencia de una correlación entre melatonina y GH: 1) Por inhibición de somatostatina la melatonina estimularía la secreción de GH; 2) Por vía serotoninérgica, la influencia no está bien documentada hasta el momento. Además, la influencia de la pineal sobre el eje de GH puede ser de signo distinto dependiendo del grado de desarrollo sexual del paciente.

Glándula pineal y pubertad

Además de la asociación entre tumores de la región pineal y pubertad precoz, las primeras aportaciones describiendo el poder inhibitorio de la melatonina sobre el desarrollo gonadal, corresponde a Reiter y Hoffman, que demos-

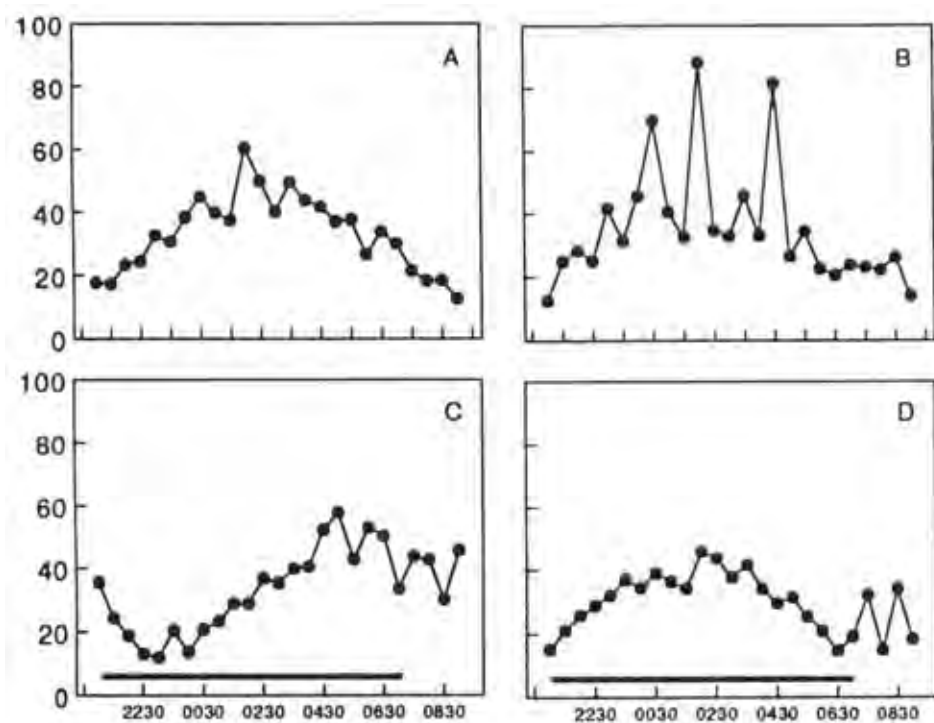


Fig. 14.17. Se representa en la subfigura A el perfil de secreción nocturna de melatonina en muestras obtenidas cada media hora (21:00-09:00) en un total de 28 niños estudiados por talla baja. Las subfiguras B, C y D representan dicho perfil en los subgrupos de pacientes diagnosticados de retraso constitucional del crecimiento, baja talla familiar y déficit parcial de GH, respectivamente. Muñoz Hoyos et al. Characterization of the nocturnal secretory pattern of melatonin in children with GH-dependent and independent growth delay. *J. Clin Endocrinol Metabol.* 2001

traron como la hibernación producía una atrofia testicular en el hámster, que se podía prevenir si previamente se hacía una pinealectomía.

El concepto más aceptado establece que la pineal ejerce un efecto inhibitorio sobre la función reproductora, más evidente durante la etapa prepupal, en la que actuaría como un freno sobre la actividad del eje sexual. Sin embargo, es la situación hormonal previa del individuo la que determina el efecto final que la melatonina ejerce sobre la función reproductora.

En los primeros meses de vida la elevada secreción de FSH y LH con-

lleva el incremento de la actividad gonadal y coincide niveles circulantes de aMT muy bajos. Este medio hormonal es similar al que ocurre en la pubertad, pero se invierte a partir del 3º-4º mes justo cuando se establece el ritmo circadiano de secreción típico de la melatonina y el eje hipófiso-gonadal entra en una fase silente que durará hasta la pubertad. ¿Es sólo una coincidencia en el tiempo o es la melatonina la hormona responsable de la supresión del eje hipotálamo-hipofisario?.

En los animales de reproducción estacional la glándula pineal y la melatonina juegan un papel antigonadal evidente: la pinealectomía ya sea quirúrgica o funcional mediante exposición a luz continua conlleva que el animal ovule, mientras que la administración de aMT o la oscuridad continua provoca una regresión gonadal. En el ser humano la participación pineal en el desarrollo puberal está por demostrar y se ha propuesto que la melatonina es la hormona que a elevadas concentraciones mantiene inhibido el generador hipotalámico de pulsos de GnRH, aunque este extremo está por demostrar. El descenso brusco de la concentración sérica de melatonina varios años antes del inicio puberal, coincidiendo con la adrenarquia junto con su descenso mantenido posterior facilitaría la aparición de la pubertad. La caída prepuberal de aMT, a pesar de coincidir con la adrenarquia no se ha podido relacionar con los estadios de esta ni con las concentraciones plasmáticas de sulfato de dehidroepiandrosterona.

La teoría de la catástrofe puberal o teoría de la dilución, se asienta en que: 1) la funcionalidad pineal se mantendría constante a lo largo del tiempo, como apoya la ausencia de crecimiento pineal durante la infancia, pero 2) el peso corporal del niño va en aumento y se produce una dilución de la melatonina secretada, con el consiguiente descenso de sus concentraciones plasmáticas. Con lo cual, 3) al situarse de modo continuado la tasa de aMT en su acrofase (aprox. 02.00 horas) por debajo de una concentración crítica (estimada en 120 pg/ml) se liberaría el centro generador hipotalámico de pulsos de GnRH, hecho que por sí sólo justifica la aparición de la pubertad. Se habla de “catástrof puberal” porque la producción constante de aMT junto al incremento del volumen corporal llevan al organismo a un punto de colisión, de no retorno, con el establecimiento progresivo de una nueva situación de equilibrio: la madurez sexual.

En humanos se ha propuesto que la aMT podría jugar un papel primordial en la inhibición prepuberal del generador de pulsos de GnRH. Esta inhibición se ha comprobado en dos circunstancias: 1) Tratamiento farmacológico: una dosis oral de 75 mg de aMT, suficiente para lograr una elevada concentración a lo largo de toda la noche, es eficaz para suprimir los pulsos de GnRH. 2) Situaciones pato-

lógicas: por ej. en el hipogonadismo hipogonadotrópico asociado a infertilidad se ha descrito la presencia de elevadas concentraciones de aMT, en un paciente que además presentaba una glándula pineal hiperplásica. En este caso el desarrollo puberal y la fertilidad no ocurrió hasta que descendieron las concentraciones circulantes de aMT. También en la amenorrea de origen hipotalámico como en situaciones de déficit de GnRH se ha demostrado la presencia de elevadas concentraciones de melatonina.

Como consecuencia de los datos anteriormente expuestos, en el desarrollo puberal normal el rápido descenso prepuberal de la aMT junto con los niveles bajos posteriores, podría facilitar el desarrollo puberal, habiéndose demostrado la coincidencia entre el tiempo de máxima secreción de aMT (pico nocturno) y la eficacia inhibitoria del generador de pulsos hipotalámico de GnRH, que comenzaría a ejercerse cuando en el niño se establece un ritmo circadiano típico para aMT. En el recién nacido la glándula pineal es activa pero no rítmica, comenzando el ritmo endógeno de secreción entre los 3-6 meses de vida. Por tanto, la ausencia de inhibición de GnRH durante los primeros meses de vida podría depender, al menos parcialmente, de la ausencia de ritmo circadiano de aMT en esta edad.

Se ha estudiado la relación entre melatonina y desarrollo puberal en niños de diferente edad y desarrollo puberal (estadios de Tanner), demostrándose que el pico nocturno de aMT disminuye con la edad y el desarrollo puberal, no encontrándose, sin embargo, relación alguna entre melatonina y pubertad cuando se analizaron los datos usando la edad como una co-variable. No obstante, nuestros propios datos indican que cuando los datos de aMT son agrupados por sexo, sus concentraciones plasmáticas covarían con la edad.

Aunque no se detecta ninguna alteración de las concentraciones de aMT durante el día, cuando se examinan los incrementos netos (valores durante la noche menos valores durante el día) encuentran un descenso significativo entre los estadios I y II de Tanner. Mas aún, Attanasio et al. señalan que los incrementos día-noche están relacionados con el grado de maduración, detectándose incrementos menores en la pubertad precoz que en niños de edad comparable, e incrementos mayores en la pubertad retrasada hasta alcanzar tasas comparables a la edad preescolar.

Nuestros datos, a partir de muestras obtenidas a las 09.00 horas, confirman las observaciones previas, al detectar un significativo descenso de las concentraciones plasmáticas en niños sanos de ambos sexos entre los 6 y 11 años. Entre los grupos de 11 y 15 años apreciamos un ligero repunte de la tasa de aMT, cuya

génesis no podemos explicar y que pudiera deberse a un retraso horario del pico nocturno de melatonina que conllevaría mayores concentraciones a primera hora de la mañana. En términos de desarrollo puberal (antes vs después de iniciada la pubertad) se detectaron diferencias significativas en la concentración de aMT.

Para Cavallo el pico nocturno de melatonina sigue una tendencia lineal descendente tanto con la edad como con el desarrollo puberal, pero al estudiar mediante un análisis de la covarianza si la concentración de aMT está relacionada con el estadio puberal independientemente de la edad, no hubo relación entre melatonina y pubertad con la variable edad como covariante. Muy recientemente Cavallo y cols. han demostrado cambios significativos en la farmacocinética de la melatonina entre niños prepuberales y adultos. En adultos se demuestra que las tasas plasmáticas obtenidas son dependientes de la dosis administrada, que hay una ausencia de saturación y que la tasa de metabolismo permanece inalterada con diferentes dosis. En sujetos prepúberes se detecta una mayor tasa de eliminación que en adultos: se metaboliza la aMT mucho más rápido. Este dato unido al conocido descenso de las concentraciones séricas con la edad lleva a los autores a concluir que la glándula pineal prepúber tiene una mayor tasa de secreción que la adulta. Si la producción pineal de aMT permaneciese constante, dado el acelerado metabolismo en niños prepuberales y su mayor excreción urinaria, cabría esperar que sus concentraciones plasmáticas fuesen menores que en el adulto, y sin embargo múltiples estudios demuestran que la concentración sérica de melatonina decrece con la edad. Según Cavallo y cols, este dato farmacocinético renueva el interés en investigar las interrelaciones pineal-pubertad en humanos, que no se han podido clarificar en los últimos veinte años. Son necesarios estudios farmacocinéticos mucho más amplios para cuándo aparece y cuánto dura la diferente farmacocinética de aMT detectada en niños prepuberales, y si ese cambio posiblemente “temporal” se relaciona con la adrenarquia.

Como lugar de actuación de la melatonina sobre el sistema reproductivo se han propuesto el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas. La demostración de receptores para melatonina en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, así como la capacidad de la melatonina para suprimir tanto la LH como el estradiol en mujeres normales, favorecen la hipótesis de su actividad a nivel hipotálamo-hipofisario. Sin embargo, el tratamiento de la pubertad precoz con análogos de la GnRH (que inhiben la secreción de gonadotrofinas y el desarrollo puberal) no revierte la concentración de melatonina a valores prepuberales, y hay una ausencia de correlación entre LH y aMT en pacientes con déficit de GnRH (hipogonadismo hipogonadotropo, retraso constitucional de la pubertad). Tampoco se halló

correlación entre melatonina y prolactina, o entre melatonina y cortisol. En consecuencia, se ha propuesto la regulación recíproca aMT-gónadas, por intermedio de los esteroides gonadales, puesto que el tratamiento con testosterona hace descender la concentración de melatonina y se ha demostrado la presencia de receptores para aMT en testes y ovarios, así como de receptores para andrógenos en pinealocitos de rata. En cambio, en la pars tuberalis humana apenas hay receptores para melatonina.

Tanto en varones como en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrofo se han demostrado valores muy elevados de aMT. Sin embargo, el tratamiento a corto plazo con gonadotropinas en el hipogonadismo primario o secundario apenas modifica las tasas diurnas de melatonina; así como tampoco el tratamiento con análogos de la GnRH en la pubertad precoz (que cursa con niveles bajos de melatonina) incrementa las concentraciones nocturnas de melatonina. La conclusión es que el descenso puberal de la aMT no depende de las gonadotropinas. En varones con hipogonadismo hipogonadotrofo tratados con testosterona se detecta un ligero descenso de la concentración de aMT en muestras obtenidas a primera hora de la mañana; en cambio, el descenso de aMT alcanza significación estadística en muestras durante las horas nocturnas. Por tanto, en varones con déficit de GnRH, los esteroides sexuales (en mayor grado que la LH que está descendida), modulan la aMT pineal en sentido inverso. No hay correlación entre LH y aMT en mediciones simultáneas en el hipogonadismo hipogonadotrofo.

En mujeres normales es posible suprimir las secreciones de LH y estradiol con altas dosis de aMT o aMT+progestina, inhibiéndose la ovulación. Por tanto, la interacción GnRH-aMT debe ocurrir a nivel hipotalámico. En la amenorrea por hiperprolactinemia (adenoma hipofisario) hay un descenso en la concentración plasmática de estradiol y una tendencia al descenso en número y amplitud de los pulsos de LH, mientras que la melatonina permanece inalterada.

Posible participación de otros indoles en el desarrollo puberal

Aunque la melatonina es la hormona pineal mejor conocida, la glándula secreta otras hormonas de estructura indólica y péptidos. Tres de los 5-metoxindoles sintetizados por la pineal: melatonina, 5-metoxitriptofol (ML) y 5-metoxitriptamina, muestran un ritmo de producción en función del fotoperiodo, y los dos primeros también circanuales. Si la acrofase de melatonina ocurre sobre las dos de la madrugada, la de ML parece situarse sobre las 11 de la mañana. Los efectos endocrinos de ML sobre el eje gonadal son muy similares a los descritos para melatonina, causando una inhibición gonadal incluso más potente. En deter-

minaciones paralelas realizadas a las 9 de la mañana en niños y niñas normales, las concentraciones de ML son aproximadamente un 50% de las de melatonina y hemos podido demostrar, que a diferencia de esta última hormona, varían en función de la edad y el sexo. Al iniciarse la pubertad, la concentración de ML experimenta cambios muy significativos, aumentando en los niños y descendiendo en las niñas (Fig.- 14.18). De estos resultados se puede concluir que junto a la melatonina, otros indoles pineales como el ML pueden jugar un papel importante en el desarrollo puberal, y que el ML puede ser un marcador de la diferente cronobiología del desarrollo puberal en niños y niñas.

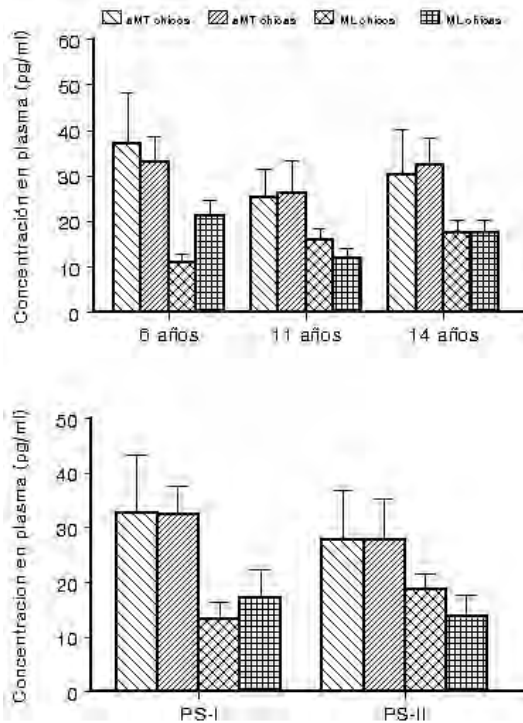


Fig. 14.18. Al iniciarse la pubertad, y como se muestra en la figura, el comportamiento de melatonina y 5-metoxitriptofol es diferente en función de la edad y sexo. Como previamente han descrito otros autores al iniciarse la pubertad (mayores de 8 años) existe un importante descenso de las concentraciones de melatonina en ambos sexos. El ML, en cambio, experimenta un incremento en niños y descenso en las niñas; pudiendo considerarse un marcador de la diferente evolución del desarrollo sexual entre sexos. Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A et al. 5-methoxytryptophol and melatonin in children: Differences due to age and sex. *J Pineal Res* 1996;21:73-79

Melatonina y ciclo ovulatorio

En la mujer la concentración mínima de melatonina se obtiene en el momento de la ovulación. La concentración obtenida va aumentando hasta duplicarse en la menstruación. El significado de este cambio no está totalmente aclarado, pero es posible que con ello se favorezca el fenómeno ovulatorio. Todo ello nos lleva a la hipótesis que relaciona determinados tipos de infertilidad femenina con elevados niveles de melatonina. En atletas de alta competición, en las que es frecuente la amenorrea, que presentan tasas de melatonina el doble de las observadas en mujeres que tienen ciclos normales.

En los animales de reproducción estacional (vg: carnero) la concentración de melatonina es mínima cuando el periodo de luz es más prolongado. Se favorece la ovulación y la hembra tiene crías en el momento del año más adecuado para garantizarles la supervivencia: el inicio del verano con mejores temperatura y una gran disponibilidad de alimento. En el ser humano, aunque no se reproduce estacionalmente, hay evidencias demostradas de una relación entre el comportamiento sexual y los ritmos estacionales, como el hecho de que en la zona norte de Finlandia, ya dentro del casquete polar, en el periodo de verano de unas ocho semanas en que es de día de forma casi continua, el número de embarazos se incrementa de forma importante. Y se ha demostrado que la concentración de melatonina es significativamente mas baja. Lo que conduce en buena lógica a pensar cómo un fenómeno que parte de un aumento de la luminosidad ambiental, es capaz de disminuir las tasas circulantes de melatonina y en consecuencia aumentar la fertilidad.

Otro aspecto relacionado con los fenómenos puberales es la ocurrencia en algunas mujeres de un síndrome clínico poco antes de la menstruación caracterizado por manifestaciones tan variadas como cefalea, irritabilidad, insomnio, etc, síntomas que empeoran con la edad y que al parecer se correlaciona con un descenso importante de melatonina, habiéndose pautado con éxito un tratamiento con melatonina.

La melatonina como hormona capaz de inhibir la ovulación se ha empleado a dosis de 75 mg, en combinación con 0.3 mg de noretisterona. Con esta formulación se ha logrado el primer anticonceptivo exento de estrógenos y en consecuencia carente de la larga lista de efectos secundarios que su empleo conlleva. También se ha comercializado un producto a base de melatonina y estrógenos (en cantidades muy pequeñas), para el tratamiento del síndrome postmenopáusico, que además corregiría los efectos del descenso progresivo de la melatonina al avanzar la edad. En el varón se ha comprobado que la melatonina no inhibe la

líbido ni modifica los niveles de testosterona.

En definitiva, parece evidente que también la especie humana ocurre una interrelación evidente entre melatonina y eje gonadal, aunque aún es difícil obtener conclusiones definitivas y de aplicación práctica para la clínica.

Melatonina y cáncer

La primera sugerencia que relacionó la glándula pineal con el crecimiento tumoral data de 1929, aunque en realidad los progresos e interés sobre el tema se han producido en las dos últimas décadas. La mayoría de los trabajos hablan de una acción oncostática de la pineal, especialmente por su principal hormona melatonina. Experimentalmente hay evidencias que indican que tanto la pinealectomía favorece y la administración de melatonina frena el crecimiento de tumores malignos. Hay evidencias de que la melatonina deprime las secreciones hipofisarias y gonadales responsables del crecimiento tumoral.

El papel oncostático de la melatonina puede ser explicado por diversos mecanismos, destacando como aspectos de mayor interés: a) Un efecto celular directo, que incluiría: modulación de la vía estrogénica, efectos directos sobre ciclos celulares, influencia sobre ciertos factores de crecimiento, interacción con calmodulina y tubulina y aumento de las zonas de comunicación intercelular. b) Acción indirecta como antioxidante, en este sentido hay suficientes referencias en este libro que explican esta acción y su potencial papel protector. c) Acción indirecta a través de una inmunoestimulación, mecanismo que ya ha sido referido con anterioridad. Junto a estos aspectos de interés se han descrito incluso trastornos en la producción de melatonina en pacientes con cancer, tanto en la secreción nocturna como en su ritmicidad.

Las células T-helper disponen de un receptor de membrana para melatonina acoplado a una proteína G y quizá también posean receptores nucleares. La activación de estos receptores libera las citokinas propias de la células T helper, como son el interferon gamma y la interleukina-2, así como citokinas opioides con reacción inmunológica cruzada con la interleukina-4 y la dinorfina B. Los monocitos humanos incubados con melatonina producen mayores cantidades de interleukinas 1, 6 y 12, mediadores que mejoran la defensa antiinfecciosa, favorecen la hematopoiesis y ejercen un efecto sinérgico con la interleukina-2 contra el cáncer.

A nivel clínico se ha demostrado que la melatonina amplía la capacidad antitumoral de pequeñas dosis de IL-2, con regresión tumoral, mayor tiempo de remisión y aumento de la vida media. Además, en tejido tumoral mamario se

han demostrado altas concentraciones de melatonina, en correlación positiva con marcadores de buen pronóstico como son el nivel de receptores estrogénicos y el grado nuclear.

Melatonina y sueño

Probablemente entre la diversidad funcional atribuida actualmente a la melatonina, haya que destacar por sus probados efectos y ampliamente utilizada en la clínica su papel como “*Hormona inductora y reguladora del sueño*”. Por otra parte, una ojeada a la problemática pediátrica mas relevante en los países desarrollados nos muestra como el transcurso del tiempo va cambiando sustancialmente el papel que juegan determinadas enfermedades, y es fácil comprobar la drástica disminución de ciertas enfermedades infecciosas y nutricionales fundamentalmente. Junto a este fenómeno aparece paralelamente otro menos importante como es la entrada en escena de nuevas enfermedades o la concesión de mayor importancia clínica a cuadros ya conocidos, pero escasamente estudiados, en este contexto se sitúan plenamente los llamados “Trastornos del sueño en la infancia”, problemas que a pesar de su importancia, y de existir destacados grupos de investigadores reclamando nuestra atención, quizás en el terreno profesional los pediatras no hayamos profundizado suficientemente y dispongamos de una formación práctica no acorde a las exigencias que la practica diaria nos reclama. Con estos planteamientos pretendemos en el presente capítulo llamar la atención acerca de estos trastornos y matizar sobre el posible papel que la melatonina pudiera tener en el futuro en su tratamiento. Para ello vamos a describir el concepto de sueño y sus fases, los aspectos cronobiológicos de los ciclos sueño-vigilia, posteriormente se hará una breve síntesis de los mediadores farmacológicos de estos ciclos, para dar paso a la presentación de los estados de sueño anormal o patológico y por último se aportarán evidencias que definen el papel que la melatonina puede jugar y sus posibilidades futuras en este terreno de la Pediatría.

Consideraciones cronobiológicas del ciclo vigilia-sueño. Conocemos las estructuras anatómicas responsables del mantenimiento del ciclo vigilia-sueño, así el sueño esta afectado profundamente por estructuras localizadas a nivel de hipotálamo y tronco cerebral, siendo el hipotálamo y la sustancia reticular mesencefálica-protuberancial adyacente quienes determinan la regulación circadiana del ciclo sueño vigilia. Sin embargo, el conocimiento anatómico no aclara la ritmicidad del funcionamiento de éstas áreas, ni el porqué de sus fluctuaciones. La

comprensión de los ritmos biológicos es de gran importancia para entender el proceso nosológico y el mantenimiento de la salud.

La mayoría de los procesos biológicos se encuentran sometidos a la regulación de un reloj interno perfectamente sincronizado con los ciclos día/noche externos. De esta forma, las secreciones endocrinas, la regulación de la temperatura, los procesos sensoriales o cognitivos, se encuentran sincronizados con los ciclos de luz/oscuridad de 24 horas. La persistencia de estos ritmos cíclicos aún cuando el estímulo externo lumínico es transitoriamente inhibido sugiere que las estructuras reguladoras poseen un ritmo interno de funcionamiento dependiente, pero autónomo, del estímulo externo.

La ubicación anatómica de estas estructuras pudo realizarse al comprobar que la lesión de los núcleos ventromediales del hipotálamo origina la supresión de los ritmos circadianos. Experimentos simultáneos realizados por Stephan y col, identificaron la estructura responsable como el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Entre las funciones propuestas para el núcleo supraquiasmático en humanos están la secreción de hormona del crecimiento, la excreción de calcio en orina, el control de la temperatura y la regulación del ciclo sueño vigilia. Diversos estudios realizados mediante experimentación animal sugieren la existencia de dos centros reguladores de ritmos circadianos diferentes .

Según estos estudios, los reguladores circadianos se encargarían del control de la temperatura corporal, regulación del cortisol plasmático, excreción de potasio en la orina y la regulación del sueño REM. El marcapasos de regulación de la temperatura corporal tiene un ritmo paralelo al ritmo de sueño vigilia, se caracteriza por ser extremadamente estable y puede ser considerado como marcapasos principal de los ritmos circadianos del humano .

El ritmo circadiano de regulación de la temperatura tiene una duración estable de 25 horas cuando es desincronizado del ritmo de luz-oscuridad. Otros ritmos que se ajustarían igualmente a un ritmo estable de 25 horas en ausencia de estímulo lumínico son la secreción de cortisol o la excreción urinaria de electrolitos. A diferencia de los periodos rotacionales de la tierra (24 horas), los periodos de 25 horas se corresponderían con los periodos del día lunar.

El momento en que se consigue una regulación efectiva de los ciclos de sueño-vigilia esta en relación con el momento en que se consigue una mielinización efectiva de las fibras preópticas y una maduración del SNC suficiente para asumir su control. Clásicamente se ha supuesto que los recién nacidos prematuros tenían retraso en la adquisición del control del ritmo sueño-vigilia; sin embargo, estudios recientes han demostrado que no existen diferencias significativas entre

recién nacidos a término y pretérmino en la regulación del ciclo sueño-vigilia cuando consideramos la edad postconcepcional corregida para la edad gestacional; en estos mismos estudios la periodicidad del ritmo sueño-vigilia se observó en el 50 % de los recién nacidos pretérminos a las 11 semanas de edad postconcepcional, y en el 50 % de los recién nacidos a término a las 5 semanas de edad postconcepcional.

El momento del día ejerce una influencia fundamental sobre la distribución de los estadios del sueño, así el sueño REM ocurre preponderantemente durante las horas matutinas, en tanto el sueño de ondas lentas ocurre asociado a los periodos de vigilia previos. La sincronización de todos los ritmos circadianos del organismo parece realizarse a través del ritmo circadiano de luz-oscuridad, la exposición a la luz, independientemente del momento, tiene un efecto sincronizador de todos los ritmos circadianos del organismo .

Diversos estudios han mostrado como la privación de sueño, aunque sólo sea por una noche tiene un efecto terapéutico, aunque poco duradero sobre los pacientes con depresión endógena, se ha propuesto que este efecto podría ser consecuencia de una modificación del ritmo circadiano, ya que diversos estudios han comprobado que el ritmo sueño-vigilia estaría en los pacientes con depresión adelantado y que mediante el tratamiento con antidepresivos se retrasaría el ritmo hasta su posición original. Estos mismos estudios parecen indicar que la melatonina exógena puede tener un papel importante en la resincronización del ritmo circadiano.

Mediadores farmacológicos del ciclo sueño-vigilia. Diversas sustancias se han relacionado con la facilitación del estado de sueño, bien por su efecto depresor de las estructuras superiores del SNC o por su facilitación sobre estructuras involucradas en la regulación circadiana del ciclo sueño-vigilia. Así, medicamentos de uso habitual como los antiinflamatorios no esteroideos pueden tener efectos sobre la regulación del ritmo de sueño. La prostaglandina (Pg) D₂ se ha identificado como inductora de sueño, en tanto la PgE₂ parece inducir vigilia. En el SNC la síntesis de Pg ocurre en áreas habitualmente relacionadas con la regulación del ritmo sueño-vigilia (área preóptica, hipotálamo y glándula pineal). La síntesis de prostaglandina D₂ tiene lugar de forma mayoritaria en la glándula pineal, mientras que la Pg E₂ se produce, aunque en concentraciones muy inferiores, en el hipotálamo anterior, áreas que se han relacionado con la regulación de la temperatura corporal. Uno de los mecanismos por los que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede alterar la regulación del ritmo de sueño parece

relacionarse de forma directa con la inhibición de la síntesis de melatonina; ya que la prostaglandina D2 actuaría a nivel de la glándula pineal como facilitadora de la secreción de melatonina .

Aunque existen pocas evidencias de que la temperatura corporal este regulada por la continua liberación de prostaglandinas, la prostaglandina D2 parece actuar sobre el área preóptica del hipotálamo y tiene efectos hipotérmicos; en tanto la prostaglandina E2 se concentra en hipotálamo anterior y parece ser un mediador primario de la fiebre. Aunque hipotética cabe la posibilidad de que la regulación de los ritmos del sueño se efectúe a través del ciclo de control de la temperatura corporal, y que el efecto de las prostaglandinas sobre el ciclo de regulación sueño-vigilia se lleve a cabo a través de su efecto sobre el ciclo de regulación de la temperatura, sin duda futuros estudios arrojaran nueva luz sobre estos hechos.

Como norma general, las alteraciones en el ritmo de secreción endógena de melatonina, los desórdenes del sueño y el ritmo de regulación de la temperatura corporal permanecen asociados, de forma que los disturbios del ciclo del sueño van a traducirse en alteraciones del ritmo de secreción de melatonina y en alteraciones del ciclo de temperatura corporal. Diversos trastornos convulsivos como el síndrome de Lennox-Gastaut presentan de forma característica concentraciones de melatonina disminuidas, alteraciones en el ritmo de secreción endógena de melatonina y alteraciones en la regulación del sueño. Experimentalmente la melatonina se ha mostrado como un inhibidor efectivo de la monoaminooxidasa (MAO), con efecto similar a los antidepresivos del grupo IMAO, además induce aumentos de las concentraciones de serotonina y norepinefrina, este efecto parece recíproco, puesto que los antidepresivos tricíclicos y los IMAO originan aumentos de las concentraciones de melatonina en los sujetos tratados. Desde diversos foros se ha postulado que las alteraciones del ritmo del sueño descritas en los trastornos depresivos se deben fundamentalmente a una disminución de las concentraciones de melatonina, de hecho la liberación de melatonina desde la glándula pineal parece realizarse en pequeños pulsos coincidentes con la fase de sueño REM, y lesiones del núcleo supraquiasmático inducidas experimentalmente en animales han originado una disminución significativa del sueño REM .

El efecto hipnótico de la melatonina fue reconocido inicialmente desde hace casi 4 décadas. A diferencia de los hipnóticos clásicos como benzodiazepinas o barbitúricos, la melatonina induce sueño sin originar modificaciones del EEG y sin apenas efectos secundarios. Diversos estudios han comunicado un efecto hipnótico de la melatonina comparable al obtenido por otros hipnóticos

de uso clínico habitual, en estos mismos estudios se aprecia que dosis altas de melatonina mantenidas durante varios días originan cambios en la arquitectura del sueño, habiéndose comunicado aumento en la latencia del sueño REM y estadio 2 del sueño. En general, la melatonina administrada exógenamente durante el periodo de sueño se ha demostrado útil en el tratamiento del insomnio relacionado con alteraciones cronobiológicas. Existen pocos estudios referentes al uso de la melatonina como hipnótico, como norma general y en base a la documentación existente se puede concluir que dosis altas de melatonina (50 mg o más) administradas diariamente tienen un efecto favorecedor del sueño. Sin embargo, dosis bajas (1 mg) tienen un efecto hipnótico menos demostrable; según algunos autores dosis bajas y transitorias de melatonina son efectivas frente al insomnio producido por el fenómeno de “jet-lag” y dosis bajas pero mantenidas podrían ser efectivas en la regulación de las alteraciones del ciclo sueño-vigilia.

Papel de la melatonina sobre los ritmos sueño-vigilia y posibilidades futuras. En realidad ya hemos descrito al menos parcialmente la relación y papel que la melatonina tiene con el sueño y sus trastornos, pero la escasez de trabajos (experimentales o ensayos clínicos) realizados en niños obliga a replantearse nuevamente este tema. De hecho hay que decir que los trastornos del sueño que se presentan en los niños, son sustancialmente diferentes a los que se presentan en el adulto, sin embargo han sido, como ya mencionábamos, escasamente estudiados, incluso la Clasificación de los Trastornos del Sueño publicada en 1.990 se fundamenta en los trastornos de los adultos.

Estas diferencias que aludimos tienen entre otros los siguientes argumentos: a) El neonato pasa prácticamente el 50% del tiempo total de sueño en fase REM, proporción que conforme va pasando el tiempo irá disminuyendo. b) Determinados trastornos del sueño van íntimamente ligados a los normales procesos de desarrollo, en consecuencia alcanzará un significado y protagonismo especialmente importante durante la infancia, como pueden ser; la enuresis nocturna, terrores nocturnos, etc. c) Quizás el acontecimiento de mayor impacto en este sentido fuese la descripción del síndrome de la muerte súbita, que fueron atribuidos en 1.973 por Guilleminault, Demont y Monod a apneas que aparecen durante el sueño.

La primera aportación que relacionó la toma de aMT como posible tratamiento del insomnio es reciente, en ella se pudo comprobar como pequeñas dosis de melatonina indujeron el sueño en voluntarios sanos. De todas formas, ya antes el propio Lerner advirtió como la inyección de melatonina a sus pacientes les

causaba una clara tendencia al sueño.

Actualmente es aceptado que la producción del sueño es una de las propiedades o efectos más aceptados de la melatonina. Es conocido como los distintos medicamentos que se han empleado para combatir el insomnio (Antihistamínicos, barbitúricos, benzodiacepinas, etc.) Tienen numerosos y a veces importantes efectos secundarios como: Taquicardia, sequedad de mucosas, pesadez, amnesia, distorsión de las fases del sueño, etc., en cambio en diversos trabajos se ha podido comprobar como la melatonina no posee efectos secundarios reconocibles. En este sentido, se han realizado diversos experimentos encaminados a descubrir posibles efectos secundarios de la melatonina, entre los cuales podemos destacar por su interés los siguientes: a) A pesar de administrarse cantidades muy altas, no ha sido posible definir la dosis letal 50 (DL50) de la aMT, al no advertirse efectos negativos en animales de laboratorio. b) En un trabajo realizado en ancianos mayores de 80 años se pudo demostrar que dosis tan elevadas como 50 mg de melatonina no tenían efectos negativos en esferas tan determinantes como: Memoria, capacidad de concentración y actividad motora c) En un ensayo doble ciego realizado en voluntarios sanos que tomaron durante dos meses 10 mg/día (tres a cinco veces la dosis recomendada para inducir sueño) no se advirtieron efectos secundarios sobre aspectos comportamentales, capacidades, así como sobre diversos parámetros hematológicos y bioquímicos (Fig.-14.19) (Fig.-14.20). d) Se ha podido comprobar que con el tiempo dosis terapéuticas (2 mg) no pierden actividad y continúan ejerciendo su acción inductora del sueño sin ninguna dificultad. e) Sólo han sido referidas además de la somnolencia un cierto estado de cansancio cuando se han administrado en voluntarios dosis de 240 mg. f) Quizás el dato de mayor interés para su futuro uso pediátrico es que se ha podido demostrar que como posible fármaco inductor del sueño, funciona prácticamente igual con dosis altas, dosis normales e incluso con dosis tan pequeñas como 0.1-0.3 mg, lo que le convierte desde un punto de vista pediátrico en un agente especialmente interesante g) Incluso se ha descrito que una dosis de 0.5 mg tomada durante meses por un paciente con desajuste del ritmo circadiano sueño-vigilia, regula éste e induce un ritmo de aproximadamente 24 horas. En este orden de ideas, es interesante la lectura del trabajo de Sahelian específicamente dedicado al estudio de la melatonina y el sueño, y más aún la revisión publicada por Jan y col referida al empleo de aMT en los trastornos del sueño en la infancia.

Por otra parte, y en lo que hasta el momento se conoce, la melatonina se ha mostrado tan eficaz como cualquiera de los somníferos empleados en el mercado, lo que no está totalmente aclarado es el mecanismo íntimo a partir del cual pro-

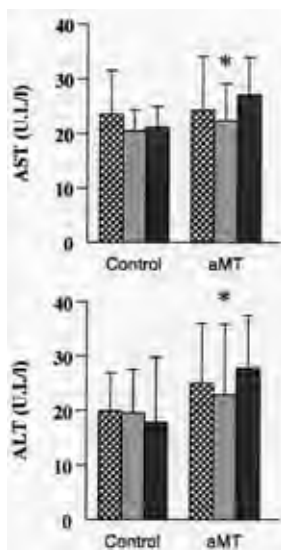


Fig. 14.19. Trabajo realizado en nuestro departamento (doble ciego aleatorizado) en dos grupos de voluntarios sanos antes a los 30 y 60 días de la ingesta de 10 mgr de aMT, o un placebo (grupo control). Se puede apreciar un ligero aumento de transaminasas a los dos meses de la ingesta, pero hay que llamar la atención sobre dos matices de interés: a) En el grupo que toma aMT se parte de niveles ligeramente superiores. b) Los valores encontrados en la mayoría de los casos son normales. Cara Granados Y. Análisis de posibles modificaciones bioquímicas y hematológicas tras la ingesta prolongada de N-Acetil-5-Metoxi-Triptamina en voluntarios sanos. Tesis doctoral. Universidad de Granada. 1997

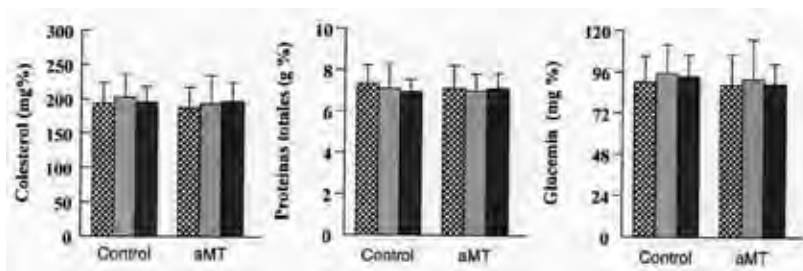


Fig. 14.20. Representación gráfica de las variables colesterol, proteínas totales y glucemia en el mismo trabajo de la figura anteriores. Cara Granados Y. Análisis de posibles modificaciones bioquímicas y hematológicas tras la ingesta prolongada de N-Acetil-5-Metoxi-Triptamina en voluntarios sanos. Tesis doctoral. Universidad de Granada. 1997

duce esta interesante acción. De todas formas si que hay explicaciones indirectas de gran interés: a) Es sobradamente conocido como el ritmo natural de tipo circadiano de la actividad del hombre sueño/vigilia sigue un periodo aproximado de 24 horas, íntimamente relacionado con la producción de melatonina, de tal manera que incluso la presencia de luz durante la noche hará que desaparezca la producción de melatonina y el individuo se despierte. b) Ha sido demostrado que el descenso de la temperatura corporal crea lo que se llama la “antesala del sueño” y esta sistemáticamente empieza a descender al caer la noche, actualmente se admite que es la melatonina la responsable del descenso de temperatura corporal que facilita la relajación muscular de la denominada “antesala del sueño”. c) Además en los mecanismos íntimos del sueño se ha involucrado a determinadas aminas biógenas y péptidos cerebrales, estrechamente relacionados estructural y funcionalmente con la melatonina.

Teóricamente se podrían definir dos posibles indicaciones para la administración terapéutica de melatonina: 1) Cuando exista una escasa producción hormonal, que en principio sólo la encontraríamos en pocos niños, y 2) Cuando se compruebe la existencia de un trastorno en el ritmo de producción, circunstancia en la que podremos encontrarlos con un importante número de niños, los cuales pueden presentar a su vez minifestaciones tan variadas como: Trastornos del sueño normal, cólicos periumbilicales, apneas del sueño, terrores nocturnos, etc.

Como se habrá podido apreciar, existen claras evidencias de la relación melatonina- sueño, así como un amplio e importante grupo de situaciones que habitualmente nos encontramos en nuestros pacientes pediátricos, por todo ello creemos que ante la ausencia demostrada de efectos secundarios, es el momento de aliviar ciertos padecimientos de nuestros niños, o al menos intentarlo, iniciándose tratamientos con aMT, pero para ello, en el momento actual es necesario que concurren dos factores: 1) La existencia de grupos de trabajo que estén interesados y 2) La autorización por parte de las autoridades , que en el momento actual no permiten realizar ensayos clínicos, a pesar de tratarse de un producto de venta en supermercados en muchos países, que son igualmente rigurosos en el control de sus productos con efectos farmacológicos.

Bibliografía

- Berga SL, Mortola JF, Yen SSC. Amplification of nocturnal melatonin secretion in woman with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:242-244.
- Blask DE. Integration of neuroendocrine-circadian, pineal, adrenocortical and immune functions in homeostasis: implications for host-cancer interactions. *Neuroendocrinol Lett* 1993;1-2:117-133.
- Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-195
- Cowen PJ, Fraser S, Sammond R, Green AR. Atenolol reduces plasma melatonin concentration in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:579-580.
- Ellis NF, Macgillivray MH, Voorhess ML. Effect of clonidine on plasma cortisol concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:660-663.
- Grasby PM, Cowen PJ. The effect of clonidine and bright light on plasma melatonin. *Hum Psychopharmacol* 1988;3:43-46.
- Gupta D. The pineal gland in relation to growth and development in children. *J Neural Transm* 1986;Suppl 21:217-232.
- Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55(1):27-29.
- Jaldo Jiménez, R. Valoración de la secreción pineal de melatonina en niños de baja talla: Análisis de distintos patrones. Tesis Doctoral. Granada, Febrero, 1997.
- Laughlin GA, Louks AB, Yen SSC. Marked augmentations of nocturnal melatonin secretion in amenorrheic athletes, but not in cycling athletes: unaltered by opioidergic or dopaminergic blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1321-1326.
- Lewy AJ, Siever LJ, Uhde TW, Markey SP. Clonidine reduces plasma melatonin levels. *J Pharm Pharmacol* 1986;38:555-556.
- Lisoni P, Resenti M, Mauri R, De Medici C, Morabito F, Esposti D. Effect of an acute injection of melatonin on the basal secretion of hypophyseal hormones in prepuberal and puberal healthy subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;111:305-311.
- Molina A, Muñoz-Hoyos A, Uberos J, Acuña D, Molina JA. Funcionalismo pineal (tasas de melatonina) en niños sanos de diferentes edades. Actualidad e interés del estudio de la glándula pineal en Pediatría. *An Esp Pediatr* 1996;45:33-44.
- Mortola JF, Laughlin GA, Yen SSC. Melatonin rhythms in women with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1540-1544.

- Molina Carballo A, Acuña Castroviejo D, Rodríguez Cabezas T, Muñoz-Hoyos A. Effect of febrile and epileptic convulsions on daily variation in plasma melatonin concentration in children. *J Pineal Res* 1994; 16:1-9.
- Muñoz-Hoyos A, Amorós I, Molina A, Uberos J, Acuña D. Pineal response after pyridoxine test in children. *J Neural Transm* 1996;103:833-842.
- Muñoz-Hoyos A, Fernandez JM, Acuña D (eds). Aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos de la glándula pineal. Consideraciones de interés pediátrico. Nuevas Creaciones Médicas, Madrid, 1994.
- Muñoz-Hoyos A, Jaldo F, Molina A, Rodríguez T, Acuña D. Absence of plasma melatonin circadian rhythm during the first 72 hours of life in human infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:699-703.
- Niles LP, Brown G, Grota LJ. Role of the pineal gland in diurnal endocrine secretion and rhythm regulation. *Neuroendocrinology* 1979;29:14-21.
- Reiter RJ. The mammalian pineal gland: structure and function. *Am J Anat* 1981;162:287-313.
- Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocrine Rev* 1980;1:109-131.
- Reiter RJ. The pineal and its indole products: Basic Aspects and clinical applications. In Cohen MP, Foà PP (eds): *The brain as an endocrine organ. Endocrinology and Metabolism 3*. Springer-Verlag, New York, 1989:96-149.
- Reiter RJ. The pineal and its indole products: Basic aspects clinical applications. In Cohen MP, Foà PP (eds): *The brain as an endocrine organ. Endocrinology and Metabolism (vol 3)*. Springer-Verlag, New York, 1989:97-149.
- Silman RE, Leone RM, Hopper RJL, Preece MA. Melatonin, the pineal gland and human puberty. *Nature* 1979;282:301-303.
- Smythe GA, Lazarus L. Growth hormone response to melatonin in man. *Science* 1974;134:1373-1374.
- Valcavi R, Dieguéz C, Azzarito C, Edwards CA, Dotti C, Page MD. Effect of oral administration of melatonin on GH response to GRF 1-44 in normal subjects. *Clin Endocrinol* 1987;26:453-458.
- Valcavi R, Zini M, Maestroni GJ, Conti A, Portioli I. Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol* 1993;39:193-199.
- Vaughan GM. Melatonin in humans. *Pineal Res Rev* 1984;2:141-201
- Vriend J. Evidence for pineal gland modulation of the neuroendocrine-thyroid axis. *Neuroendocrinology* 1983;36:68-78.

- Waldhauser F, Boepple PA, Schemper M, Mansfield MJ, Crowley WF (Jr). Serum melatonin in central precocious puberty is lower than age-matched prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:793-796.
- Wetterberg L, Beck-Friis J, Aperia B, Petterson U. Melatonin/cortisol ratio in depression. *Lancet* 1979;ii:1361.
- Wetterberg L. Melatonin in humans. Physiological clinical studies. *J Neural Transm* 1978; suppl 13:289-310.
- Wright J, Aldhous C, Franey J, English J, Arendt J. The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol* 1986;24:375-382.
- Parmelee HA, Schulz HR, Disbrow MA. Sleep patterns of the newborns. *J. Pediatr.* 1961; 58:241.
- Hartman E. The functions of sleep. New Haven, Conn, Yale University Press, 1976.
- Shimada M, Segawa M, Higurashi M, Akamatsu H. Development of the sleep and wakefulness rhythm in preterm infants discharged from a neonatal care unit. *Pediatr Res* 1993; 33:159-163.
- Salin-Pascual RJ, Ortega Soto H, Huerto-Delgadillo, L, Camacho-Arroyo, I, Roldán-Roldán G, Tamarkin L. The effect of total sleep deprivation on plasma melatonin and cortisol in healthy human volunteers. *Sleep* 1988; 11, 4:362-369.
- Badia P, Culpepper J, Myers B, Boecker M, Harsh J. Psychophysiological and behavioral effects of bright and dim light. *Sleep Res* 1990; 19:387.
- Dawson and Encel DD. Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res* 1993;15:1-12
- Cara Granados Y. Análisis de posibles modificaciones bioquímicas y hematológicas tras la ingesta oral prolongada de N-Acetil-5-Metoxi-Triptamina en voluntarios sanos. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1997.
- Jan JE, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J Pineal Res* 1996;21:193-199

Casos clínicos

**R. Ávila Villegas
R. Santana Delgado
A. Peinado Garrido**

Caso clínico N° 1

Se trata de un lactante de 14 meses de edad, remitido a una unidad de referencia para estudio por presentar signos evidentes de retraso psicomotor grave.

Antecedentes familiares

Padres sanos, no consanguíneos. Un hermano de 6 años vive sano. No antecedentes familiares de enfermedades neuromusculares ni metabólicas.

Antecedentes personales

Embarazo de curso normal. Parto a término, hospitalario, eutócico. Somatometría normal al nacimiento. No patología perinatal. No problemas de alimentación. Control cefálico y sonrisa social a los 4-5 meses. En la actualidad aún no sedestación, no coge objetos, sólo dice algunos monosílabos. Desarrollo ponderoestatural normal. Alimentación normal, con succión normal. Refiere la madre que “se asusta mucho con cualquier ruido”.

Exploración

Buena coloración. Facies inexpresiva, desconexión importante del medio. No rasgos dismórficos. Escasa fijación de la mirada, nistagmo horizontal (ceguera). Respuesta de alarma excesiva para el grado de estímulo sonoro. Hipotonía muscular severa: cabeza queda atrás al pasar del decúbito a sentado; en suspensión ventral, cabeza y extremidades por debajo de la horizontal, no se mantiene sentado; en decúbito prono no levanta cabeza. Reflejo patelar exaltado, Babinski positivo bilateral. Fontanela cerrada. ACR: Ventilación simétrica, no soplos. Abdomen blando, no hepatoesplenomegalia. Genitales normales. Extremidades normales. Somatometría: peso 10.3 kg (P100 50-75), talla 76.7 cm (P100 50), perímetro cefálico 47.5 cm (P100 50). Posteriormente desarrolla macrocefalia.

Exámenes complementarios

Hemograma: normal. Bioquímica en sangre: GOT algo elevada (146 U/L), GPT normal (15 U/L), CPK normal (120 U/L); glucosa, urea, creatinina, lípidos y electrolitos normales. Gasometría venosa: normal. Serología TORCH: todos negativos. Hormonas tiroideas: normales. TC craneal: normal. RMN cerebral: áreas de no mielinización periventricular y en fosa posterior a nivel de pedúnculos cerebrales, sistema ventricular de tamaño y morfología normal. Mucopolis-

cáridos en orina: normales. Aminoácidos en sangre y orina: normales.
Fondo de ojo: mancha rojo cereza en ambos ojos (Fig.-1).

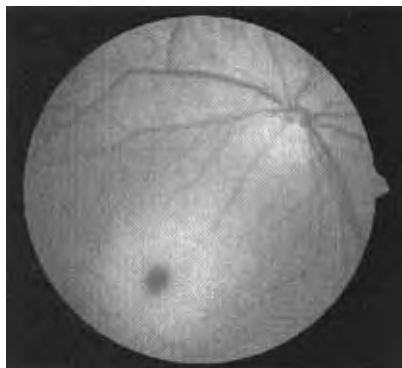


Fig.- 1. Mancha rojo cereza en la mácula, consecuencia de la sobrecarga de lípidos en las células ganglionares que predominan en toda el área macular, excepto en la fóvea, por lo que ésta resalta contrastada en color rojo

Con los datos anteriores, ¿en qué enfermedades pensaría usted?

En un lactante con retraso psicomotor grave y mancha rojo cereza en la mácula hay que pensar en una enfermedad de depósito de lípidos (esfingolipidosis). Cada enfermedad está producida por el déficit de una hidrolasa específica en la cascada metabólica de los esfingolípidos. El material lipídico se almacena en los lisosomas, generalmente en forma de glucoesfingolípidos, dando lugar a la fisiopatología característica del trastorno concreto por depósito de un lípido determinado. Según el tipo de trastorno, los lípidos se pueden acumular:

1) En los tejidos periféricos y no en el sistema nervioso central, produciendo hepatoesple-nomegalia (en este caso no habría mancha rojo cereza), como la enfermedad de Gaucher

2) En el SNC y no en los tejidos periféricos. Aparece mancha rojo cereza y no hay hepatoesplenomegalia. El caso que nos ocupa.

3) Depósito en SNC y tejidos periféricos. El retraso mental junto con la hepatoesplenomegalia y la mancha rojo cereza son los datos característicos, como por ejemplo, la enfermedad de Niemann-Pick.

Las esfingolipidosis que cursan con mancha rojo cereza en la mácula son:
(Tabla I)

Enfermedad	Defecto enzimático	Afectación visceral
Tay-Sachs	Beta-Hexosaminidasa A	No visceromegalia
Sandhoff	Beta-Hexosaminidasa A y B	Hepatoesplenomegalia
Niemann-Pick	Esfingomielinasa	Hepatoesplenomegalia
Gangliosidosis GM1	Beta-Galactosidasa	Hepatoesplenomegalia
Mucopolipidosis 1 (Sialidosis)	Sialidasa (neuraminidasa)	Hepatoesplenomegalia

Como vemos, la enfermedad de Tay-Sachs (Gangliosidosis GM2I) es la única que cursa sin hepatoesplenomegalia..

Para confirmar el diagnóstico de sospecha, ¿qué pruebas complementarias solicitaría?

Se confirmó la sospecha clínica mediante análisis enzimático en suero y cultivo de fibroblastos, detectándose un déficit de b-Hexosaminidasa A.

¿Qué pronóstico le daría usted a los padres?

La **enfermedad de Tay-Sachs** es la más devastadora de las enfermedades de depósito de lípidos. Los síntomas aparecen durante los primeros meses de vida. El pronóstico es infausto, produciéndose el fallecimiento entre los 2 y los 4 años de vida. Por el momento, no existe tratamiento satisfactorio para estos niños.

En su evolución, nuestro paciente presenta un deterioro neurológico progresivo con desconexión total del medio, con aparición de cuadro convulsivo consistente en crisis mioclónicas, retrovulsión ocular, desviación tónica de la cabeza, sialorrea y relajación de esfínter urinario, en número de 15-20 veces al día. Se inició tratamiento con Acido Valproico. Tras mejoría transitoria, se controla de nuevo asociando Lamotrigina. En la actualidad se encuentra prácticamente en estado vegetativo con 3 años de vida, ingresando con frecuencia por neumonías.

¿Le podría dar consejo genético a los padres?

La enfermedad de Tay-Sachs se hereda de forma autosómica recesiva: el riesgo en cada embarazo de tener un hijo afecto es del 25%(1/4), un hijo portador sin la enfermedad del 50%, y un hijo sano no portador del gen del 25%. Su

frecuencia es de 1 de cada 3.500-4.000 nacimientos, siendo más frecuente en los judíos ashkenazi. En la actualidad se puede hacer diagnóstico de portadores y diagnóstico prenatal.

Bibliografía

- M. Cruz. Tratado de Pediatría. Ediciones Ergon. Madrid. 2001.
Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª edición. McGraw-Hill- Interamericana, 1.997.
Neurología Pediátrica, Principios y prácticas. Swaimann. 2ª edición. Mosby/ Doyma Libros, 1996 edición en español.
Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. EDIMSA. Madrid, 1.995.

Caso clínico 2

Niña de 3 años y medio remitida a nuestra consulta por presentar una telarquia precoz.

Antecedentes

Perinatal normal. CVA frecuentes, y otitis en alguna ocasión, no otras enfermedades a destacar. Desde hace unos 3-4 meses la madre le nota aumento progresivo de ambas mamas. No antecedentes familiares de pubertad precoz.

Exploración

Buen aspecto general, buena coloración. Desarrollo mamario en estadio 2 de Tanner, no vello pubiano ni axilar, genitales externos normales. Neurológico normal, sin signos de focalidad. ACR: Ventilación simétrica, no soplos. Abdomen blando y depresible, en hipogastrio parece palpase masa redondeada, móvil, no dolorosa. Resto normal.

Peso: 15.5 kg (P100 50), Talla 99.5 cm (P100 75).

Exámenes complementarios

Hemograma y bioquímica general: normales.

Hormonas tiroideas normales (FT4 1.2 ng/dl, TSH basal 3.1 mU/ml).

Edad ósea: 4 años y medio (Greulich-Pyle).

Estradiol elevado (25 pg/ml).

Ecografía abdominal: “Masa sólida, heterogénea, en anejo derecho de 6.3 x 6 x 7 cm, sin calcificaciones. No ascitis”.

TC abdominal: confirma los hallazgos de la ecografía. Capta contraste de forma homogénea. No ascitis ni afectación ganglionar.

Prolactina normal (9.5 ng/ml), Testosterona normal (1 ng/ml).

Alfa-fetoproteína y Beta-HCG: normales.

Con los datos anteriores, ¿cómo esperaría usted encontrar las gonadotropinas hipofisarias?

La tumoración abdominal productora de estrógenos produce inhibición de la producción de gonadotropinas hipofisarias.

FSH basal: 0.26 mUI/ml (v.n. 0.5-4), LH basal: < 0.2 mUI/ml (v.n. 0.2-1.4).

¿Pidió una edad ósea?

En todos los trastornos de la pubertad es esencial la edad ósea, ya que nos informa de la maduración esquelética del paciente. El aumento de estrógenos produce un aumento de la maduración ósea. Nuestra paciente tenía una edad ósea de 5 años.

Si hiciera un test de estímulo de GnRH, ¿qué resultado obtendría?

Una de las diferencias entre la pubertad precoz central y la periférica, es que en la primera se produce una respuesta de las gonadotropinas hipofisarias tras el estímulo con GnRH, hecho que no ocurre en la pubertad precoz periférica (ver texto más adelante). En nuestra paciente no se realizó este test ante el hallazgo de la tumoración ovárica.

Indique actitud terapéutica

Se realiza intervención quirúrgica. Se observa masa sólida que se origina en ovario derecho, no afecta a trompa ni útero y parece bien encapsulada. Se extirpa íntegramente (incluyendo la totalidad del ovario y la trompa). La exploración del resto de la cavidad no revela afectación. Examen histológico: Tumor de células de la granulosa tipo juvenil. Afectación de líquido peritoneal (estadio Ic). Se instaura tratamiento con quimioterapia, recibiendo cuatro ciclos con cisplatino, vinblastina y bleomicina.

¿Cuál sería su diagnóstico final?

Pseudopubertad precoz producida por tumor ovárico (T. de células de la granulosa juvenil).

En los siguientes meses a la extirpación quirúrgica del tumor, desaparece progresivamente el aumento de las mamas. Finalizado el régimen de quimioterapia se realiza evaluación no existiendo evidencia de enfermedad. En la actualidad sigue con controles periódicos (analítica, ecografía abdominal, Rx de tórax) sin que se evidencia recidiva hasta el momento (2 años). No hay signos puberales, y los niveles de estrógenos son normales para su edad.

Comentarios

La pubertad precoz se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el niño. En la niña, el primer signo de desarrollo puberal es la aparición del botón mamario, que es seguido por el desarrollo del vello pubiano, del vello axilar y, eventualmente, por

la menarquia. En el varón, el primer signo de desarrollo puberal corresponde al crecimiento testicular (4 mililitros), lo que es seguido de la aparición del vello pubiano.

Dependiendo de la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, la pubertad precoz se puede clasificar en:

1. Pubertad precoz central o verdadera: cuando el eje está activado.
2. Pubertad precoz periférica o pseudopubertad precoz: cuando hay elevación de esteroides sexuales sin haber activación del eje.

Ambas entidades pueden coexistir cuando la acción prolongada de los esteroides sexuales sensibiliza al eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y lo activa.

Pubertad precoz central. Etiología (Tabla II).

En la niña la forma más frecuente es la idiopática, mientras que en los varones predominan las causas orgánicas.

Tabla II (causas de pubertad precoz)

- 1. Idiopática**
esporádica
familiar
 - 2. Tumores intracraneales**
hipotalámicos: hamartomas, disgerminomas, astrocitomas, craneofaringiomas, otros. cerebro/cerebelo
glándula pineal: pinealoma, corioepitelioma
 - 3. Malformaciones del Sistema Nervioso Central**
hidrocefalia, microcefalia, craneosinostosis
 - 4. Postinfecciosa**
meningitis, encefalitis
 - 5. Infiltrativa**
neurofibromatosis, esclerosis tuberosa
 - 6. Traumática**
 - 7. Sensibilización secundaria del eje**
hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de McCune-Albright, exposición prolongada a esteroides sexuales exógenos, tumores gonadales o suprarrenales, pubertad precoz familiar
 - 8. Otros**
hipotioidismo
-

El cuadro clínico de la pubertad precoz central se caracteriza por desarrollo de tejido mamario junto con vello pubiano en la niña y por crecimiento testicular en el varón antes de la edad normal. La aparición de vello púbico en el niño suele ocurrir varios meses después del crecimiento testicular. En la niña, el desarrollo mamario y el vello púbico pueden coexistir. En ambos sexos el desarrollo puberal prematuro se acompaña de rápido crecimiento ponderoestatural y de avance de la maduración ósea. La progresión del cuadro lleva a la aparición de la menarquia en la niña, desarrollo muscular en el varón y al cierre prematuro de los cartílagos de crecimiento en ambos sexos.

Los exámenes complementarios que apoyan el diagnóstico son:

- Niveles basales elevados de gonadotrofinas y, sobre todo, en respuesta al estímulo con GnRH, donde se demuestra que existe activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

- Aumento de la concentración de estradiol en niñas y de testosterona en niños. Sin embargo, los niveles de estas hormonas son muy variables en el paciente con pubertad incipiente, por lo que suelen ser poco útiles para establecer el diagnóstico.

- Frotis vaginal en las niñas. Más útil que los niveles de estradiol, ya que podemos observar los signos de acción de los estrógenos.

- Edad ósea (radiografía de la mano-muñeca izquierda). En la pubertad precoz la edad ósea está adelantada con respecto a la edad cronológica.

- TC y RMN cerebrales. Ayudan a determinar la etiología de la pubertad precoz central.

La decisión de indicar tratamiento farmacológico depende de varios factores: edad de inicio del cuadro clínico, velocidad de progresión de los signos puberales, avance de la edad ósea, pronóstico de talla final, y de la etiología. En la actualidad se utilizan los análogos de la GnRH, cuyo mecanismo de acción es producir una desensibilización de la hipófisis y, consecuentemente, una regresión de los caracteres sexuales secundarios.

Pubertad precoz periférica. Etiología (Tabla II)

La pubertad precoz periférica se caracteriza por el desarrollo de caracteres sexuales secundarios junto con niveles elevados de esteroides sexuales, sin que exista activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Pueden clasificarse en isosexuales o heterosexuales dependiendo de si están asociadas a desarrollo concordante con el sexo del paciente o no. Clínicamente, los signos de desarrollo

puberal no se suceden en la secuencia característica la pubertad fisiológica (lo que sí ocurre en la pubertad precoz central). En la niña, el primer signo puede consistir en un período menstrual sin que exista desarrollo mamario previo, ni crecimiento pondoestatural acelerado; en el varón, puede desarrollarse un cuadro de virilización sin que exista previamente crecimiento testicular.

Etiología de la pubertad precoz (Tabla II)

I. Mujeres

1. Administración exógena de estrógenos

2. Tumores ováricos

- De la granulosa
- De la teca
- Teratomas
- Disgerminomas

3. Quistes ováricos

4. Hiperplasia suprarrenal (heterosexual)

5. Tumores suprarrenales

- Feminizantes (isosexual)
- Masculinizantes (heterosexual)

6. McCune-Albright

II. Hombres

1. Administración exógena de andrógenos

2. Tumores testiculares (células de Leydig)

3. Hiperplasia suprarrenal (isosexual)

4. Tumores suprarrenales

- Masculinizantes (isosexual)
- Feminizantes (heterosexual)

5. Tumores secretores de gonadotropina coriónica

- Hepatoblastoma
- Teratoma
- Coriocarcinoma

6. Pubertad precoz familiar

Exámenes complementarios:

- Niveles basales de gonadotropinas prepuberales, que no aumentan tras estímulo con GnRH.

- Niveles elevados de esteroides sexuales.

Un cuadro que produce pubertad precoz periférica en la niña con cierta

frecuencia es el quiste folicular ovárico benigno. Clínicamente se caracteriza por aumento de la producción ovárica de estrógenos, los cuales inducen desarrollo mamario e hiperplasia endometrial. Posteriormente se puede producir una regresión del tamaño mamario y sangrado genital debido a atresia folicular.

Los tumores ováricos que pueden producir una pubertad precoz periférica son: los de la granulosa, los de la teca y ocasionalmente los teratomas y disgerminomas. En la infancia, la neoplasia ovárica más frecuente con manifestaciones estrogénicas es el tumor de células de la granulosa, aunque supone tan sólo el 9% de todos los tumores ováricos. Casi siempre son unilaterales. Las mamas aumentan de tamaño y los genitales externos semejan los de una niña normal en la pubertad, el útero aumenta de tamaño. No suele haber vello pubiano. Puede haber secreción vaginal y menstruación irregular o cíclica, aunque no se produce ovulación. En el momento en que la precocidad sexual se hace evidente, es fácil palpar una masa en la porción inferior del abdomen en la mayoría de las niñas. Los niveles plasmáticos de estradiol suelen estar muy elevados. Las gonadotropinas plasmáticas están suprimidas y no responden a la estimulación con GnRH. Los niveles de sustancia mülleriana-inhibidora, inhibina y de alfa-fetoproteína pueden estar elevados. La edad ósea está moderadamente adelantada. Debe extirparse el tumor tan pronto como se haya establecido el diagnóstico. El pronóstico es excelente; en la infancia son malignos menos del 5% de estos tumores. Es frecuente la hemorragia vaginal inmediatamente después de la extirpación del tumor. Los signos de pubertad disminuyen y pueden desaparecer en unos meses después de la intervención. La secreción de estrógenos se normaliza.

Bibliografía

- M. Cruz. Tratado de Pediatría. Ediciones Ergón. Madrid. 2001.
Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª edición. McGraw-Hill- Interamericana, 1.997.
J. Argente. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. EDIMSA. Madrid, 1.995.
M. Pombo Arias. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Díaz de Santos. Madrid, 1.997.

Caso clínico 3

Paciente de 7 años remitida a consulta de Pediatría para estudio por presentar una talla baja.

Antecedentes personales:

Embarazo de curso normal, serologías negativas. Cesárea electiva en la semana 36 de gestación por sospecha de retraso de crecimiento intrauterino con test de bienestar fetal patológico. Reanimación tipo I, Apgar 9/10. PRN: 2.325 gr (P100 25-50), TRN: 46 cm (p25-50), Perímetro cefálico: 32 cm (P100 25-50). Sepsis neonatal tardía. Enterocolitis necrotizante. Hipocalcemia sintomática. Posteriormente desarrollo sin patología importante a destacar, no enfermedades crónicas. Enuresis nocturna primaria. Talla a los 5 y 6 años en el P100 3.

Antecedentes familiares.

Sólo destaca una bisabuela con “talla muy baja”. Talla padre: 183 cm, Talla madre: 159 cm, menarquia a los 14 años.

Exploración.

Buen estado general, buena coloración, estado de nutrición normal. Pequeña, armónica. Fenotipo turneriano sin signos típicos claros. No signos de desarrollo puberal. ACR: soplo sistólico inocente. Abdomen sin visceromegalias. Genitales externos: hipertrofia de clítoris, sin otras alteraciones. Resto de exploración normal. Somatometría: Talla 108.5 cm (P-100³), Peso: 18.3 kg (P-100³).

Exámenes complementarios:

Talla genética: 165 cm (\pm 5 cm)

Edad ósea: 5 años y medio (Greulich-Pyle). Talla adulta prevista: 148.5 cm (<p3), no concordante con su talla genética.

Hemograma y bioquímica general en sangre: normales. VSG normal.

Sedimento y bioquímica de orina: normales. Urocultivo: negativo. Parásitos en heces: negativos.

Gasometría venosa: normal.

Hormonas tiroideas: T4 libre: 1.2 ng/dl, TSH basal: 3.9 mU/ml (normales). IGF-I (Somatomedina C): 113.2 ng/ml (vn 77-351 ng/ml).

Gonadotropinas basales: FSH: 3.07 mIU/ml, LH: 2.02 mIU/ml (normales). Testosterona total: 0.18 ng/ml (normal). DHEA-S: 953 ng/ml (normal). 17-OH-Pro-

gesterona basal: 1.13 ng/ml (normal).
Anticuerpos anti gliadina: negativos.

¿Qué otras pruebas solicitaría usted?

Test de estímulo de la hormona de crecimiento:

- 1. Hipoglucemia insulínica: pico máximo 8.7 ng/ml.
- 2. Propranolol más ejercicio: pico máximo 5.1 ng/ml.

Ecografía ginecológica: Utero de tamaño acorde con su edad, a nivel anejal se aprecian imágenes anecoicas de pequeño tamaño compatible con la existencia de tejido gonadal.

¿Solicitó un cariotipo?

En todas las niñas con talla baja patológica se debe solicitar un cariotipo para descartar un Síndrome de Turner.

Cariotipo: mosaicismo con dos líneas celulares: 45XO/47XYY, con predominio de la línea 47XYY en las células estudiadas.

Sospecha diagnóstica y actuación

El hallazgo de la alteración cromosómica debe hacer pensar en una disgenesia gonadal mixta. Se debe extirpar el tejido gonadal por el riesgo de malignización. En la intervención se aprecia un útero normal, en anejo derecho se aprecia estructura que parece corresponderse con tejido testicular y en el lado izquierdo se aprecia una cintilla. Estudio anatomopatológico: Anejo derecho: trompa de Falopio y tejido testicular junto a restos mesonéfricos. Anejo izquierdo: trompa de Falopio y tejido fibroso con ausencia de parénquima gonadal.

Diagnósticos: Disgenesia gonadal mixta.

Mosaicismo Turner.

Déficit de hormona de crecimiento.

Actitud terapéutica

Tratamiento con hormona de crecimiento que sigue en la actualidad. Tratamiento hormonal cuando llegue a la pubertad.

Comentarios

La talla se comporta como una variable continua a lo largo de todo el proceso de crecimiento. Sus valores muestran una “distribución normal”, que puede

representarse como una campana de Gauss. Es difícil establecer el límite entre talla normal y patológica, se aceptan como normales las situadas entre $\pm 2DE$ para la media. Los criterios utilizados por la mayoría de autores para definir la talla baja patológica son:

- Talla inferior a $-2DE$ (< percentil 3) y/o
- Velocidad de crecimiento inferior a $-1DE$ (< percentil 25).

Clasificación de los hipocrecimientos (Tabla I)

Las *variantes normales de talla baja* representan la causa más frecuente de los hipocrecimientos, alrededor del 80%. Se trata de niños sanos que crecen normalmente, en los que la talla es la expresión de un potencial de crecimiento familiar menor que el de la media de la población (TBF) o de un patrón de maduración más tardío (RCCP).

El *retraso del crecimiento intrauterino* se define como recién nacido pequeño para su edad gestacional (peso menor del percentil 10 para su EG), o recién nacido de bajo peso (< 2.500 gr). En la mayoría de los casos se produce una recuperación postnatal total o parcial durante el primer año de vida. Después del primer año, las posibilidades de recuperación disminuyen, y pasados los 4 años son casi inexistentes.

Los hipocrecimientos secundarios a patología crónica no endocrina se calcula que representan un 10-15% de las consultas por talla baja. En algunas enfermedades, el hipocrecimiento puede ser la única manifestación clínica, como en la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal, o la acidosis tubular renal.

Los hipocrecimientos secundarios a patología endocrina son relativamente poco frecuentes, alrededor de un 5%. Las causas más frecuentes son: déficit de GH, hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Cushing, pubertad precoz, pseudohipoparatiroidismo. En situaciones de hostigamiento psicológico o deprivación afectiva se puede producir un retraso del crecimiento, provocando el llamado hipocrecimiento de origen psicosocial. Con un diagnóstico y tratamiento precoces es posible recuperar totalmente la talla y evitar que el deterioro intelectual se haga irreversible. La deprivación afectiva debe sospecharse en todo paciente con hipocrecimiento en el que no se encuentre una causa orgánica que lo justifique, independientemente del estatus socioeconómico familiar.

El objetivo inicial ante una consulta de un niño por talla baja es dilucidar si se trata de una variante normal o de un hipocrecimiento patológico.

Como hemos comentado, el diagnóstico de variante de talla baja es el más frecuente (80%):

Tabla I. Clasificación de los hipocrecimientos

Variantes normales de talla baja

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

Talla baja patológica

Con proporciones corporales armónicas

De inicio prenatal: Retraso de crecimiento intrauterino

- Sin estigmas sindrómicos
- Con mínimos estigmas sindrómicos: infecciones, drogas
- Síndromes dismórficos sin cromosopatías
- Cromosopatías

De inicio postnatal

- Malnutrición
- Infecciones recurrentes
- Patología crónica no endocrinológica
- Endocrinopatías
- Iatrógeno: corticoides, citostáticos,...
- Talla baja de origen psicosocial
- Talla baja idiopática

Con proporciones corporales disarmónicas

Osteocondrodisplasias

- Talla próxima al percentil 3
- Hay antecedentes familiares de talla baja o maduración tardía
- Predicción de talla adulta acorde con la talla diana (ver en párrafos siguientes).

Haremos el diagnóstico provisional de variante normal de talla baja y vemos la velocidad de crecimiento a los 6-12 meses: si la velocidad de crecimiento es normal, confirma el diagnóstico; si la velocidad de crecimiento es inferior al percentil 25, se reevalúa y se realizan estudios complementarios.

En hipocrecimientos severos con talla muy alejada el percentil 3 se iniciará estudio completo independientemente de los antecedentes familiares. En ocasiones podemos tener alguna orientación inicial:

- Anomalías de la proporción de los segmentos corporales: osteocondrodisplasias. Se realizará un mapa óseo.

- CIR sin patología materno / placentaria. Valorar cromosomopatía o síndrome dismórfico. Se realizará un cariotipo.
- Hipocrecimiento de inicio posnatal. Los más frecuentes son:
 - 1) Patologías orgánicas. Suele haber cierto grado de malnutrición o estancamiento de la curva ponderal.
 - 2) Endocrinopatías (déficit de GH, hipotiroidismo, síndrome de Cushing). No suele disminuir la relación peso/talla, incluso aumenta.

Si tras la evaluación inicial no tenemos un diagnóstico de sospecha y la magnitud del hipocrecimiento o la velocidad de crecimiento disminuida indican un hipocrecimiento patológico realizaremos pruebas complementarias (Tabla II) para descartar patologías que pueden cursar de forma silente o poco expresiva:

Tabla II

Hemograma, VSG
Bioquímica básica (incluido ionograma)
Hierro, ferritina
Gasometría
Anticuerpos para enfermedad celíaca
Hormonas tiroideas
Análisis de orina
Análisis de heces (grasa, sangre, parásitos)
IGF-I (Somatomedina C), IGFBP-3
Edad ósea
Cortisol libre en orina (si obesidad)
Cariotipo (si sexo femenino)

Si todo es normal y el deterioro del crecimiento continúa puede estar indicado el estudio de la secreción de la hormona del crecimiento. En la evaluación inicial en la consulta de un niño por talla baja se deben valorar, entre otros:

- Edad ósea. Determina la edad real de desarrollo alcanzada. La mayoría de los trastornos del crecimiento, salvo la talla baja familiar y algunas osteocondrodisplasias y síndromes dismórficos, suelen acompañarse de un retraso de la maduración ósea.

- Talla diana (talla genética). Es la talla esperable para los hijos/as de una pareja, asumiendo un proceso normal de herencia y unos efectos ambientales sobre el crecimiento similares en ambas generaciones. Se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Niños: } \frac{\text{Talla padre} + \text{Talla madre} + 13 \text{ cm}}{2}$$

$$\text{Niñas: } \frac{\text{Talla padre} + \text{Talla madre} - 13 \text{ cm}}{2}$$

- Predicción de talla adulta definitiva. Existen varios métodos que utilizan para sus cálculos la edad ósea.

Si la predicción de talla adulta de un niño se encuentra entre ± 5 cm de la talla diana, lo más probable es que el hipocrecimiento sea debido a una variante normal de talla baja; por el contrario, si la diferencia es mayor de 5 cm, las posibilidades de que exista una causa patológica son mayores.

La disgenesia gonadal mixta posee una extrema variabilidad, desde un síndrome de tipo Turner hasta un fenotipo masculino. La talla baja es un hallazgo constante en todas las pacientes. Se pueden delimitar tres fenotipos clínicos:

1) En algunos casos no existen signos de masculinización, presentan un fenotipo masculino y a menudo los signos somáticos del síndrome de Turner. El proceso se descubre antes de la pubertad cuando se realizan estudios cromosómicos en niñas de corta estatura, o bien posteriormente, cuando se efectúan debido a la ausencia de maduración sexual. Están presentes las trompas de Falopio y el útero. Las gónadas están constituidas por cintas intraabdominales indiferenciadas; el estudio cromosómico de la cinta a menudo revela una línea celular XY.

2) Algunas pacientes presentan ligera virilización, manifestada tan solo por clitorimegalia prepuberal. Existen estructuras müllerianas normales, aunque en la pubertad se produce virilización. Estas pacientes suelen presentar un testículo intraabdominal, una gónada acintada contralateral y trompas de Falopio bilaterales.

3) Muchos casos presentan una ambigüedad franca de los genitales; éste es el fenotipo más frecuente en la infancia. Se encuentra un testículo y un vaso deferente en el pliegue labioescrotal de un lado, y una gónada acintada en el lado contralateral. A pesar de la presencia de un testículo, a menudo existen trompas de Falopio bilaterales. Suelen estar presentes un útero infantil o rudimentario.

Las pacientes con fenotipo femenino presentan problema en cuanto al sexo que se le asigna. Aquella con virilización ligera se les suele asignar un sexo femenino antes de establecer el diagnóstico. Las pacientes con ambigüedad de los genitales son fáciles de confundir con diversos tipos de pseudohermafroditismo masculino. En casi todos los casos, es preferible considerar a estos pacientes

como mujeres; la estatura corta, la facilidad de la reconstrucción genital y la predisposición de la gónada a desarrollar enfermedades malignas van en favor de esta elección.

Aparecen tumores gonadales, por lo general gonadoblastomas, en casi el 25% de estos pacientes, sobre todo en aquellos con fenotipos más femeninos. En consecuencia, se deben extirpar ambas gónadas en todos los pacientes catalogados como del sexo femenino, y se debe extirpar la gónada indiferenciada en los pocos pacientes catalogados como varones.

Bibliografía

- M. Cruz. Tratado de Pediatría. Ediciones Ergón. Madrid. 2001.
- Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª edición. McGraw-Hill- Interamericana, 1.997.
- Retrasos del crecimiento. Fisiopatología. Ediciones Díaz de Santos. Madrid, 1.992.
- J. Argente. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. EDIMSA. Madrid, 1.995.
- M. Pombo Arias. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Díaz de Santos. Madrid, 1.997.

Caso clínico 4

Ingresa recién nacida procedente de nidos por haber comenzado a las 48 horas de vida con taquipnea y tiraje intercostal.

Antecedentes.

Padres viven sanos, no consanguíneos. Es su primer hijo. Embarazo de curso normal, cultivo de frotis vaginal materno: se aísla *Candida*. No ingestión de fármacos durante el embarazo. Parto espontáneo, a término (40 semanas), presentación cefálica, no fiebre materna intraparto, frecuencia cardíaca fetal normal, líquido amniótico con meconio, varias circulares de cordón al cuello, Apgar 9/9. Somatometría: Peso 3.720 g, Talla 52.5 cm, Perímetro cefálico 33.5 cm.

Exploración física:

A su ingreso en la unidad presenta mediano estado general, palidez, no cianosis. Tono muscular y reflejos normales, fontanela normotensa. Taquipnea (80 resp/min), tiraje intercostal, no aleteo nasal ni quejido. ACR: buena ventilación pulmonar, sin ruidos patológicos, tonos cardíacos rítmicos, no soplos, pulsos femorales palpables, buena perfusión periférica. Abdomen blando, no se palpan visceromegalias. Extremidades normales. Genitales externos femeninos, normales. Constantes: FR 80/min, FC 125/min, TA 70/35. Temperatura 35.6°

¿Qué primera medida haría usted?

A su ingreso se inicia tratamiento con oxígeno en cámara de Hood, y se canaliza vía venosa. Se disminuye progresivamente la fracción inspirada de oxígeno al mantener saturaciones por encima del 97% (pulsioxímetro), a pesar de lo cual continúa con taquipnea y tiraje intercostal.

¿Qué pruebas complementarias pediría usted?

Hemograma: normal, leucocitos y fórmula normales.

Radiografía de tórax: normal, no imágenes sugerentes de neumonía infecciosa, o de aspiración de meconio.

Bioquímica sérica: Glucemia 10 mg/dl, resto normal.

Gasometría venosa: pH 7.17, pCO₂ 15 mmHg, pO₂ 45 mmHg, Bicarbonato 5 mmol/l, Defecto de bases -23 mmol/l.

Estudio de función renal: normal.

La hipoglucemia en el recién nacido se define como valores de glucemia

por debajo de 40 mg/dl. La acidosis metabólica se define como un $\text{pH} < 7.35$ con un valor normal de CO_2 y un déficit de bases >5 . En nuestro caso el neonato presenta una acidosis metabólica importante, que está tratando de compensar mediante la eliminación de CO_2 a través de la respiración. La taquipnea y el tiraje que presenta no son debidas a una causa respiratoria, sino para compensar la acidosis metabólica.

Tras varias horas del ingreso presenta un episodio convulsivo de 1 minuto de duración, coincidiendo con nueva glucemia de 10 mg/dl, a pesar de aportes de glucosa intravenosa.

Actitud diagnóstica y tratamiento

Con frecuencia, en un recién nacido las causas que producen hipoglucemia y acidosis metabólica pueden ser las mismas.

Causas de hipoglucemia

A) Disminución de los depósitos de glucógeno: Retraso del crecimiento intrauterino. Recién nacidos prematuros o postmaduros

B) Aumento de la insulina circulante: hijo de madre diabética. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Medicaciones maternas (beta-miméticos, clorpropamida). Displasia de las células de los islotes pancreáticos. Tumores productores de insulina (nesidioblastoma).

C) Administración de cantidad insuficiente de glucosa

D) Trastornos endocrinos: panhipopituitarismo. Deficiencia de hormona del crecimiento. Hipotiroidismo. Deficiencia de cortisol. Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos (enfermedad urinaria por jarabe de arce, acidemia metilmalónica, tirosinemia hereditaria y propioniacidemia). Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (galactosemia, intolerancia a la fructosa y enfermedad de depósito de glucógeno tipo I). Síndrome adrenogenital. Hemorragia suprarrenal.

E) Otras causas: Sepsis. Asfixia. Hipotermia. Policitemia. Shock. Uso materno de propranolol.

Causas de acidosis metabólica

Frecuentes: sepsis. Enterocolitis necrotizante. Hipotermia o estrés por frío. Asfixia. Hemorragia periventricular-intraventricular. Conducto arterioso persistente. Shock. Acidosis ficticia (exceso de heparina en la jeringa). Fármacos.

Menos frecuentes: Acidosis tubular renal. Errores congénitos del meta-

bolismo (galactosemia, deficiencia de fructosa 1,6-difosfatasa, enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de la orina en jarabe de arce, acidemia glutárica tipo II, Acidemia piroglutámica, acidemias orgánicas, trastornos del metabolismo del piruvato). Uso materno de salicilatos y acidosis materna. Insuficiencia renal. Acidosis láctica congénita. Pérdidas gastrointestinales (ej: eliminación frecuente de heces líquidas).

Como primera medida se inició tratamiento con perfusión de glucosa y bicarbonato para corregir las alteraciones metabólicas, así como calentamiento en incubadora. Se suspende alimentación oral hasta la estabilización de la paciente. Por la posibilidad de que se tratara de un cuadro séptico se pauta antibioterapia intravenosa (ampicilina + cefotaxima) previa extracción de cultivos (sangre, LCR, orina), que fueron todos negativos. La punción lumbar fue normal. Ecografía transfontanelar normal. Durante varios días persiste acidosis metabólica, siendo las glucemias normales.

Finalmente se corrigen las alteraciones metabólicas, desaparece la taquipnea y se alimenta normal por boca, dándose de alta con 10 días de vida, sin un diagnóstico definitivo.

Se descartaron causas frecuentes de acidosis metabólica en un recién nacido: No había cuadro séptico ya que los cultivos bacterianos fueron negativos; una infección viral puede producir cuadros sépticos en un recién nacido, pero la evolución posterior de la paciente no sugiere una sepsis viral. La clínica no hace pensar en una enterocolitis necrotizante; además suele aparecer en recién nacidos pretérmino con otras patologías. La temperatura cutánea normal del neonato es de 36-36.5°; la temperatura de 35.5° al ingreso no parece justificar la importante acidosis metabólica que presentaba, y que persistió varios días a pesar de mantener temperatura corporal normal. El líquido amniótico teñido de meconio y las circulares de cordón al cuello pueden sugerir un cuadro de asfixia neonatal, pero la frecuencia cardíaca fetal y el test de Apgar fueron normales. La hemorragia intracraneal queda descartada mediante la ecografía transfontanelar. La auscultación cardíaca fue normal, y no había otros datos que sugirieran cardiopatías. No existía cuadro de shock.

A los 4 meses reingresa por taquipnea (70 r/m). La radiografía de tórax y la auscultación son normales. Gasometría: pH 7.04, Bicarbonato 3 mmol/L, Defecto de bases: -26 mmol/L, pCO₂ 11 mmHg, pO₂ normal. Glucemia 55 mg/dl. A la exploración destaca una hepatomegalia de 4 traveses. Durante su ingreso presenta nuevas hipoglucemias acompañadas de acidosis metabólica que

precisan corrección con glucosa y bicarbonato intravenosos.

¿En qué patología pensaría usted con la evolución de esta lactante?

La asociación de hipoglucemias y acidosis metabólica, descartadas otras causas más frecuentes, debe sugerir un error congénito del metabolismo.

Exámenes complementarios

Hemograma: normal. Bioquímica sérica: electrolitos, transaminasas, GGT, CPK, urea, creatinina y colesterol normales. Triglicéridos elevados (762 mg/dl). Acido úrico elevado (10.5 mg/dl). Función renal normal.

Para investigar metabopatías ¿qué pruebas podrían ayudarle?

En uno de los episodios de hipoglucemia y acidosis metabólica se realizó: Amonio normal. Acido láctico elevado. Acido pirúvico elevado. Cuerpos cetónicos en sangre y orina elevados. Insulina normal. Cortisol y ACTH basales normales. GH basal normal. Catecolaminas urinarias normales. Aminoácidos en plasma y orina normales. Mucopolisacáridos en orina: normales.

Ecografía abdominal: hepatomegalia. Aumento de tamaño de ambos riñones.

Con estos datos ¿tiene alguna orientación diagnóstica?

La asociación de hipoglucemia, acidosis, hiperlactacidemia, hiperlipemia e hiperuricemia, junto con la hepatomegalia y aumento de los riñones sugieren una enfermedad de depósito de glucógeno (glucogenosis).

¿Cuál es la más frecuente?

La enfermedad de depósito de glucógeno tipo I, enfermedad de Von Gierke, o Glucogenosis hepatorenal. Se produce por un déficit de glucosa-6-fosfatasa, última enzima encargada de liberar glucosa desde el glucógeno.

¿Con qué pruebas confirmaría el diagnóstico?

Test del glucagón: Tras una hipoglucemia, la administración de glucagón no va seguida de un aumento normal de la glucemia, con independencia de que el paciente haya comido o no recientemente.

Para confirma el diagnóstico se realizó biopsia hepática, donde se demostró ausencia de actividad de la enzima glucosa-6-fosfatasa.

Bibliografía

- M. Cruz. Tratado de Pediatría. Ediciones Ergón. Madrid. 2001.
- Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª edición. McGraw-Hill- Interamericana, 1.997.
- Neonatología. Gomella. Ed. Panamericana. Madrid, 1.997.
- J. Argente. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. EDIMSA. Madrid, 1.995.

Caso clínico N° 5

Se trata de una niña de 11 años y 10 meses remitida a consulta por presentar una tumoración en la región anterior del cuello, de unas 3-4 semanas de evolución. Asocia molestias leves en dicha zona, sobre todo durante la deglución, que han relacionado con un cuadro catarral de vías respiratorias superiores, sin fiebre, por el que está en tratamiento con amoxicilina desde hace 6 días. No le han notado cambios de carácter, nerviosismo, taquicardia ni modificaciones del hábito intestinal. Sí refiere la madre que “desde siempre” presenta una sudoración fácil.

Antecedentes personales

Embarazo controlado de curso normal. Parto mediante fórceps, a término. Peso al nacer 3 kg. Ha seguido correctamente el calendario vacunal. Intervenida a los 2 años de luxación congénita de cadera derecha. Menarquia con 11 años 7 meses.

Antecedentes familiares

Madre 33 años; talla 148.5 cm. Menarquia a los 11 años. Padre 39 años, presenta secuelas de poliomielitis, sin otras enfermedades actuales. Tiene una hermana menor con luxación congénita de cadera, y una tía materna con problemas de tiroides. La familia procede de una zona no endémica de bocio.

Exploración

Buen estado general, con buena coloración de piel y mucosas. Talla 147.5 cm (P 50); Peso 38.8 kg (P 50); TA 95 / 70 mmHg. A la inspección del cuello se evidencia un aumento del tamaño del tiroides, correspondiente a un bocio grado 2 de la clasificación de la OMS (visible con el cuello en posición normal). La palpación demuestra una glándula de consistencia elástica, levemente dolorosa a la presión suave, con mayor aumento del lóbulo derecho y con un nódulo de 2x1 cm en la zona centro lateral derecha, de similar consistencia que el resto del tiroides. No hay thrill, soplo local, ni adenopatías cervicales. La auscultación cardíaca es normal, con una frecuencia de 60 lpm. Auscultación respiratoria: normal. Abdomen blando, sin organomegalias. ORL: normal. Genitourinario: pubarquia 2-3; telarquia 3; existe un incipiente vello axilar. Cicatriz en región trocantérea derecha. Dolor espontáneo a nivel de la tuberosidad tibial anterior en ambas piernas, de varios meses de evolución, que empeora con el ejercicio y aumenta a la pre-

sión local.

A la luz del caso que se ha expuesto, responda a las siguientes consideraciones:

1.-Exponga la clasificación del bocio de la OMS.

Es una clasificación simple, basada en el tamaño de la glándula, propuesta por la OMS en 1979. Es de fácil aplicación y no requiere un personal especializado. Distingue tres grados:

-Grado 0: no hay bocio. (Se considera que el tiroides tiene un tamaño normal, si cada lóbulo tiroideo es de menor tamaño que la falange distal del primer dedo del sujeto que se examina).

-Grado 1: tiroides palpable.

1.a: bocio palpable, no visible con el cuello en extensión.

1.b: bocio palpable y visible con el cuello en extensión.

(Se incluyen los nódulos tiroideos, aunque el resto de la glándula sea de tamaño normal).

-Grado 2: bocio visible con el cuello en posición normal.

-Grado 3: bocio tan grande que es visible a distancia.

2. ¿Qué dato exploratorio podría sugerir una etiología maligna?

La existencia de un nódulo tiroideo. Aunque la naturaleza de los nódulos puede ser muy variada (tiroiditis, abscesos, quistes, tejido tiroideo ectópico, hemiagenesia, hematomas, adenomas y carcinomas) su presencia debe hacernos actuar con precaución pensando en un posible origen tumoral. De hecho, algunos autores piensan que todo nódulo tiroideo es susceptible de ser una neoplasia y proponen su extirpación sistemática. Otros, entre quienes nos incluimos, pensamos que la incidencia global de malignidad es demasiado baja como para tomar esta actitud de forma sistemática. La actitud debe ser estrictamente individualizada. Son datos exploratorios sugerentes de malignidad en sexo masculino, la existencia de ronquera o disfagia, la presencia de un nódulo único, de crecimiento rápido, acompañado de adenopatías cervicales.

3. Indique al menos 5 causas de bocio en la infancia, en orden de frecuencia.

La mayoría de las glándulas tiroideas aumentadas de tamaño durante la infancia tardía y la adolescencia corresponden a tiroiditis linfocitaria crónica, enfermedad de Graves y bocio coloide, en este orden. En zonas endémicas (aque-

llas en que el bocio afecta a más de un 10% de la población general) la causa es un déficit de yodo en la dieta. En el niño no debemos olvidar algunas causas menos frecuentes de bocio como los defectos en la síntesis de hormonas tiroideas y la ingesta de bociógenos.

Es útil, al valorar el bocio, establecer dos grandes grupos: bocio nodular y bocio difuso, lo que nos permitirá una aproximación diagnóstica, aunque hay enfermedades, como la tiroiditis linfocitaria, que pueden adoptar las dos formas, incluso en un mismo paciente. La (Tabla I) resume una clasificación del bocio basada en esta división:

Tabla I. Clasificación del bocio en la infancia.

Bocio difuso:

- 1.-Enfermedad tiroidea autoinmune:
 - 1a. Tiroiditis crónica linfocítica.
 - 1b. Tirototoxicosis (E. de Graves)
- 2.-Bocio endémico (déficit nutricional de yodo).
- 3.-Trastornos enzimáticos (dishormonogénesis tiroidea familiar).
- 4.-Bocio por aumento de TSH:
 - Adenomas hipofisarios.Resistencia a las hormonas tiroideas
- 5.-Ingesta de bociógenos
- 6.-Inflamatoria: tiroiditis aguda y subaguda (viral o bacteriana).
- 7.-Idiopática: bocio simple o coloide.

Bocio nodular

- 1.-Tumores tiroideos benignos y quistes.
- 2.-Tumores tiroideos malignos de origen epitelial.
- 3.-Tumores tiroideos malignos de origen no epitelial (linfoma...)
- 4.-Tiroiditis autoinmune de Hashimoto.
- 5.-Bocio idiopático.
- 6.-Hemiagenesia tiroidea.
- 7.-Masas no tiroideas (quiste tireogloso, linfadenopatía...)

4. Indique qué exploraciones complementarias solicitaría inicialmente en esta paciente.

El estudio del bocio debe empezar con su palpación, intentado clasificarlo, como antes indicábamos, en difuso o nodular. A continuación hay que comprobar el estado de función de la glándula (eutiroideos, hipo o hipertiroideos) teniendo

en cuenta que en su evolución pueden devenir situaciones cambiantes en cuanto a su función. La anamnesis orientará sobre dicho estado: la existencia de nerviosismo, pérdida de peso, taquicardia y sudoración sugieren hipertiroidismo; mientras que la ganancia ponderal, el estreñimiento, la detención del crecimiento y la piel fría sugieren hipotiroidismo. El estudio de función incluirá un perfil hormonal con TSH, T₃ y T₄. Además se debe realizar estudio de anticuerpos antitiroideos, que están presentes en más del 90% de las tiroiditis linfocitarias en algún momento de su evolución, y una analítica sanguínea (hematimetría y perfil bioquímico).

La ecografía tiroidea es una prueba rápida, no agresiva y poco costosa, que permite confirmar la existencia de quistes y, a veces, de nódulos, así como alteraciones groseras de la estructura glandular.

La gammagrafía tiroidea informará de la forma y la función glandular. También permite conocer la existencia de nódulos y de su funcionalidad y autonomía: nódulo caliente o funcionante, que capta el isótopo y cuya relación con un carcinoma tiroideo es mínima. Nódulo frío o hipofuncionante, que no capta el isótopo y cuyo riesgo de malignidad es de un 50%.

Por existir un nódulo tiroideo único podríamos realizar una Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF), que para la mayoría de los autores, por su alta rentabilidad, es la primera exploración a realizar en el diagnóstico diferencial de un nódulo tiroideo. Sin embargo en el caso que nos ocupa pensamos que esta exploración puede demorarse hasta tener el resultado de las pruebas y analíticas previas.

En nuestra paciente también solicitamos un estudio de edad ósea y una radiografía lateral de rodilla, por las molestias locales que refería.

Exámenes complementarios

- Hemograma : normal.
- Bioquímica general: glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, sodio, potasio, proteínas totales, albúmina, inmunoglobulinas, GOT, GPT, LDH, colesterol y triglicéridos normales.
- TSH ultrasensible: 85.9 MU/ml (VN 0.5-6); , T4 libre: 0.5 ng/dl (0.9-2.1)
- Anticuerpos antiperoxidasa: 488 U (VN < 15); anticuerpos antitiroglobulina: 70 U (VN <100).
- Ecografía tiroidea: “Tiroides discretamente aumentado de forma difusa con alteración de su estructura ecográfica compatible con bocio difuso / tiroiditis”.
- Gammagrafía tiroidea: “Aumento del tamaño tiroideo, sobre todo a expensas del lóbulo derecho, con irregularidades en la captación del trazador. Zona hiper-

captante en tercio medio interno del LD compatible con formación nodular a dicho nivel”. (Fig.-1)

- PAAF: “Material constituido por abundantes grupos de células foliculares sin atipia y escaso coloide. Infiltración linfocitaria con muy escasos macrófagos”.
- Rx edad ósea: compatible con la edad cronológica (Greulich Pyle).
- Rx lateral de ambas rodillas: “Borrosidad del contorno de ambas tuberosidades tibiales, compatible con enfermedad de Osgood-Schlatter”.

Comente estos resultados

La paciente tiene un bocio nodular, en situación de hipotiroidismo (TSH elevada y T4 baja), con anticuerpos antiperoxidasa positivos y antitiroglobulina negativos. Estos datos son muy sugerentes de una tiroiditis linfocitaria crónica, a favor de cuyo diagnóstico también orientan la edad y el sexo de la paciente, y los hallazgos clínicos. La existencia de molestias en el cuello con la deglución no es un dato típico de esta afección pero tampoco la descarta (aparece hasta en un 10% de los pacientes en algunas series). Tampoco es infrecuente que los anticuerpos antitiroglobulina sean negativos.

En la TCL el crecimiento y la maduración óseas apenas sufren modificaciones y la evolución puberal no suele alterarse. Nuestra paciente tenía la menarquia desde unos meses antes de presentar el bocio y, aunque a una edad temprana, estaba en relación con el inicio de la menarquia en la madre. La edad ósea era normal. Estos datos hablan a favor de un corto tiempo en situación de hipotiroidismo.

Aunque el diagnóstico de certeza sólo lo da la biopsia, la existencia de una estrecha correlación entre la clínica y los datos de laboratorio con una biopsia positiva, hacen que este proceder no sea necesario en la mayoría de los casos. En la (Tabla II) se resumen los parámetros diagnósticos más fiables. Cuando están presentes dos de estos criterios el diagnóstico de TCL es probable y casi cierto con 4 de ellos.

Tabla II. Principales criterios clínicos y biológicos de la Tiroiditis Linfocitaria Crónica

Criterios	Frecuencia
1. Bocio de consistencia firme	85%
2. Anticuerpos antitiroideos	90%
3. TSH plasmática elevada	60-70%
4. Test del perclorato positivo(descarga de I glandular >10 %)	50%
5. Gammagrafía con distribución irregular de contraste	60%

En nuestro caso, la existencia de un nódulo único, demostrado caliente en la gammagrafía, hizo que se decidiera practicar una PAAF que confirmó finalmente el diagnóstico de tiroiditis crónica linfocitaria.

La concurrencia de una enfermedad de Osgood Schlatter, en principio no tiene asociación con la tiroiditis, si bien la situación de hipotiroidismo pudiera agravar sus manifestaciones.

Diagnóstico: Tiroiditis linfocitaria crónica (E. de Hashimoto) Enfermedad de Osgood-Schlatter

Comentarios

Las tiroiditis se caracterizan por la inflamación de la glándula tiroidea con infiltrados linfoplasmocitarios. Aunque hay varios tipos, la tiroiditis linfocitaria crónica (TLC) o enfermedad de Hashimoto, es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea en los niños y adolescentes. También es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido, con o sin bocio.

Su mayor incidencia ocurre durante la adolescencia, siendo excepcional antes de los cinco años. Es mucho más frecuente en el sexo femenino. Se trata de una enfermedad autoinmune, específica de órgano, que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos. Puede acompañarse de otros procesos autoinmunes, con más frecuencia de diabetes tipo 1, de tal modo que durante la evolución de esta enfermedad deben determinarse frecuentemente los anticuerpos antitiroideos y la función hormonal tiroidea. También puede presentarse con enfermedad de Addison. La combinación de esta última enfermedad con diabetes insulino dependiente y/o tiroiditis constituye el síndrome de Schmidt o enfermedad autoinmune pluriglandular de tipo II.

En el desencadenamiento de la enfermedad intervienen varios autoanticuerpos dirigidos contra distintos antígenos tiroideos. La mayoría de los niños con TLC tiene anticuerpos antimicrosomales; estos anticuerpos se han identificado como unas peroxidasa tiroideas (TPO), enzimas que catalizan la yodación de los residuos de tiroxina que contiene la tiroglobulina. Los anticuerpos antitiroglobulina aparecen en menor proporción que los antimicrosomales. También se describe la existencia de anticuerpos bloqueantes de TSH que se cree que están relacionados con la aparición del hipotiroidismo y de la atrofia tiroidea que se observa en muchos enfermos con tiroiditis. La evolución de la enfermedad es más benigna que en el adulto. Muchos casos se curan desapareciendo los anticuerpos circulantes y la infiltración linfocitaria tiroidea. En otros casos el bocio persiste

sin modificaciones durante años mientras el enfermo continúa siendo eutiroideo. Un porcentaje importante de niños acaba desarrollando hipotiroidismo en el curso de meses o años de evolución de la enfermedad.

Tratamiento

Aunque la mayoría de los pacientes con bocio secundario a tiroiditis de Hashimoto permanecen eutiroideos, aproximadamente un 10% de niños acaban desarrollando un hipotiroidismo. En estos casos se debe realizar un tratamiento sustitutivo con L-tiroxina (50-150 microgramos/día). Nosotros, al igual que otros autores, consideramos que también deben ser tratados todos aquellos niños diagnosticados de TLC que sin presentar signos clínico-biológicos de hipotiroidismo tienen la TSH plasmática elevada. El tratamiento logra disminuir algo el tamaño del bocio, pero este puede persistir durante años.

En nuestra paciente la regresión del bocio fue relativamente rápida, quedando en la actualidad en un grado 1 a de la OMS. Con 14 años tiene una talla de 157 cm (P100 25) y un peso: 45.8 kg (P100 10).

En los casos en que no se encuentra ninguna alteración hormonal es conveniente realizar una valoración anual de la función tiroidea debido a que durante la evolución puede desarrollarse un hipotiroidismo.

Bibliografía

- Casado de Frías E, Ruibal JL y Bueno G: "Glándula tiroides". En: Chavarría C. (Ed): Endocrinología. Temas de Pediatría. Asociación mexicana de pediatría. Pag 59-91. McGraw-Hill Interamericana. México, 1998.
- Diéguez González C, Pavía Sesma C e Yturriaga R: "Tiroides". Actualizaciones en Endocrinología-5. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid, 1998.
- Cruz M: Tratado de Pediatría. Ediciones Ergón. Madrid. 2001.
- Argente J. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. EDIMSA. Madrid, 1995.
- Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Díaz de Santos. Madrid, 1997.
- Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª Ed. McGraw-Hill-Interamericana, 1997.

Caso clínico N° 6

Se trata de un varón de 9 años que consulta en el servicio de urgencias porque en las últimas semanas nota palpitaciones, con sensación de frecuencia cardíaca rápida, sin dolor en zona anterior del tórax y ansiedad. Los episodios son autolimitados y ocurren al menos dos o tres veces al día, durando entre 45-60 minutos. No asocia mareo, ni disnea. La exploración física no aportó datos de interés siendo la auscultación cardíaca normal a una frecuencia de 100 lpm. Se hizo un ECG compatible con una arritmia sinusal.

Desde urgencias se remite a la consulta para estudio. Se ha informado a la familia de la posible necesidad de un registro ECG continuo de 24 horas (Holter)

¿Añadiría alguna exploración o examen complementario en urgencias?

La actuación de urgencias parece suficiente. Se podría añadir la petición de una radiografía de tórax, pero su rentabilidad en el estudio inicial de una taquiarritmia es escasa. Por cierto, dicha radiografía fue solicitada en nuestra consulta y fue informada así: “Radiografía de tórax que muestra la existencia de un lóbulo de la ácigos, sin alteraciones en la silueta cardíaca ni en los campos pulmonares”.

La ecocardiografía no estaría indicada en la evaluación urgente de un paciente con crisis de taquicardia, actualmente en ritmo sinusal, sin compromiso hemodinámico y con una auscultación cardíaca normal.

¿Qué haría ante dicho informe?

Nada. La existencia de un lóbulo de la ácigos es una variante anatómica normal, que no implica necesidad de más estudios.

Ya en la consulta se realiza la Historia Clínica completa del paciente:

Aparte de los síntomas cardiovasculares antes señalados la familia ha observado una discreta pérdida de peso junto a sudoración profusa inexplicada e hiperactividad en los últimos 3-4 meses. No toma ninguna medicación en este tiempo.

Antecedentes personales

Embarazo, parto y periodo neonatal, sin incidencias. Peso al nacer 3.800 g No enfermedades reseñables. Desarrollo físico y psicomotor normales. Pauta

de vacunación correcta. Buen rendimiento escolar, aunque últimamente le cuesta escribir (empeoramiento de su letra que ha llamado la atención a sus profesores)
Molestias oculares inespecíficas de 2 años de evolución

Antecedentes familiares

Padre de 47 años. Diagnosticado de hipertiroidismo y tratado con yodo radiactivo en dos ocasiones. Madre 46 años, hipertensa. Una hermana y dos hermanos, mayores que el paciente, viven sanos. Tía paterna hipertiroides.

Exploración física

Peso 34.3 kg (P100 75) ; Talla: 151.5 cm (P100 97). Buen estado general. Hábito asténico. Coloración normal de piel y mucosas. Temblor fino en manos. Bocio palpable y visible a la inspección con el cuello en extensión, de consistencia homogénea. No se ausculta soplo sobre la glándula. No es doloroso a la palpación. 2 ó 3 ganglios pequeños en cadena cervical derecha alta. No exoftalmos. ACR: latido hiperdinámico con FC 110/min; TA 130/65; Prepúber. Ojos: motilidad extrínseca normal; no retracción palpebral; pupilas normales; convergencia normal. Exoftalmometría 18 mm en ambos ojos (a 105 mm). Sin más datos reseñables

Comentario

La anamnesis ha cambiado el enfoque del paciente: ahora parece más urgente realizar un perfil de hormonas tiroideas que un registro ECG Holter.

Exámenes complementarios

- Hemograma: normal en sus tres series.
- Glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, sodio, potasio: normales
- Colesterol total: 154 mg%; triglicéridos 62 mg%
- TSH: 0.01mUI / ml (VN: 0.27-4.2)
- T4 libre: 2.36 ng/dl (VN: 1-1.8)
- Gammagrafía tiroidea: "Aumento del tamaño tiroideo con captación difusa del radiotrazador (Tc99 m). Compatible con Bocio difuso grado II".
- Ecografía tiroidea: aumento glandular sin cambios en su ecoestructura.
- Anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa): negativos.
- Autoanticuerpos estimulantes del tiroides (TSI): 23.5 MU/ml (VN <10 MU/ml).
- Edad ósea: varón de 12 años (Greulich - Pyle)

¿Cuál es su diagnóstico?

El paciente tiene clínica de tirotoxicosis, término que comprende los síntomas y signos que se derivan de la exposición de los diversos órganos y tejidos a cantidades excesivas de hormonas tiroideas. Cuando dichas hormonas proceden, como en el caso que nos ocupa, de una hiperproducción por el propio tiroides hablamos de hipertiroidismo.

Menos de un 5% de los casos de hipertiroidismo acontecen por debajo de los 16 años y, con pocas excepciones, el hipertiroidismo en la infancia, es debido a un bocio difuso tóxico (enfermedad de Graves Basedow). Otras posibilidades etiológicas, pero menos comunes, son: tiroiditis linfocitaria crónica, tiroiditis aguda supurada, tirotoxicosis ficticia, bocio tóxico micronodular (enfermedad de Plummer), carcinoma tiroideo funcionante, tiroiditis asociada a displasia fibrosa polioestótica, de origen hipotálamo-hipofisario asociado o no a un tumor de aquella localización, etc.

La incidencia de la enfermedad de Graves-Basedow, es cinco veces superior en las niñas que en los niños.

La enfermedad de Graves Basedow (EGB) en la infancia:

Los síntomas y signos más frecuentes de esta enfermedad en la edad pediátrica son: bocio, debilidad muscular, hiperkinesia, nerviosismo, tendencia a la diarrea, pérdida de peso y aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. También es frecuente la aparición de disminución del rendimiento escolar, alteraciones en el sueño, palpitaciones, hipertensión sistólica e hiperreflexia osteotendinosa. Los síntomas y signos oculares son leves en esta edad y consisten en proptosis, retardo del movimiento del párpado con retracción del mismo, mirada fija, quemosis, edema periorbitario, lagrimeo excesivo, dolor, pobre convergencia y diplopia. Las alteraciones dermatológicas son muy poco frecuentes en niños.

Patogenia

Se trata de un proceso autoinmunitario organoespecífico en el que intervienen factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Se han encontrado varios tipos de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra el receptor tiroideo de la TSH: los denominados TSI (inmunoglobulinas con propiedades estimuladoras del tiroides). Entre ellos están el anticuerpo estimulante tiroideo de larga duración (LATS y LATS-P) y la inmunoglobulina inhibidora del enlace TSH (TB2). Éstos ejercen una acción similar a la de la TSH estimulando la síntesis de AMPc el cual

activa la producción y liberación de hormonas tiroideas. Parece existir una predisposición genética y asociación a determinados HLA, especialmente al DR3, que aparece en casi el 50% de los pacientes y al B8.

Tratamiento y evolución

Hay tres posibilidades terapéuticas de abordar la EGB: fármacos anti-tiroideos de síntesis (tionamidas), radioyodo ó cirugía. En la infancia y adolescencia se inicia siempre el tratamiento farmacológico. En España existen dos preparados: carbimazol y metimazol. En EE UU disponen también de propiltiouracilo. El carbimazol se metaboliza a metimazol para ejercer su acción. Todos ellos bloquean la síntesis de hormonas tiroideas inhibiendo la peroxidasa tiroidea. Además el propiltiouracilo bloquea la conversión periférica de T4 a T3. A dosis equivalentes los resultados clínicos son semejantes con cualquiera de dichos fármacos.

Las tionamidas tienen además un efecto inmunosupresor que puede modular los mecanismos locales de la inmunidad intratiroidea al concentrarse dentro de la glándula..

Tabla I: Dosificación recomendada de los antitiroideos:

	Dosis inicial (mg/kg/d)	Dosis Mantenimiento (mg/kg/d)	Intervalo de la dosis
Propiltiouracilo	4-6	1-3	8 h.
Metimazol	0,4-0,6	0,1-0,3	8 ó 12 h.
Carbimazol	0,5-1,5	0,1-0,3	8 h.

En nuestro caso se inició tratamiento con metimazol (0,5 mg/kg/d) y propranolol (1 mg/kg/d). (Los betabloqueantes disminuyen la conversión de T4 a T3 a nivel periférico, e inhiben la respuesta a los receptores de hormonas tiroideas. El más utilizado es el propranolol, como betabloqueante no selectivo, a dosis de 0,25-3 mg/kg/d en 3-4 dosis).

La evolución ha sido favorable hasta la fecha, normalizándose progresivamente los valores plasmáticos de T3, T4 libre y TSH. (A los 6 meses de tratamiento: TSH 4.39; T4 0.97).

¿Cuánto tiempo de tratamiento?

La mayoría de los autores europeos recomiendan un tratamiento inicial prolongado al menos 1,5-3 años con tireostáticos, en dosis suficientes para

suprimir completamente la función tiroidea, con administración simultánea de L-tiroxina a dosis sustitutivas para evitar el hipotiroidismo si fuese preciso.

Las tasas de remisión se relacionan directamente con la duración del tratamiento y con la dosis utilizada. Se han comunicado altos índices de remisión cuando el tratamiento se prolonga durante años (75% después de 11 años de tratamiento).

Efectos secundarios de los antitiroideos

En aproximadamente un 5% de los casos pueden aparecer exantemas cutáneos, artralgias o artritis, y leucopenia. La agranulocitosis, aunque rara (0,5% de los casos), no suele darse en la infancia, sino en adolescentes y adultos que reciben dosis altas (más de 40 mg/d). Otras reacciones descritas son extremadamente raras, e incluyen: vasculitis, hepatitis, neuritis, pérdida de audición neurosensorial, pérdida de gusto, trombocitopenia, hipoprotrombinemia y síndrome lupus-like.

Propuesta de seguimiento

El primer control debe realizarse al 1,5 mes de iniciado el tratamiento. Luego cada 3 meses, valorando el perfil tiroideo y el hemograma, (por la gravedad de una posible agranulocitosis, aunque es muy rara). Al año se controlarán además TSI y anticuerpos antitiroideos.

Bibliografía

- Diéguez González C, Pavía Sesma C e Yturriaga R: "Tiroides". Actualizaciones en Endocrinología-5. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid, 1998.
- Casado de Frías E, Ruibal JL y Bueno G: "Glándula tiroides". En: Chavarría C. (Ed): Endocrinología. Temas de Pediatría. Asociación mexicana de pediatría. Pag 59-91. McGraw-Hill Interamericana. México, 1998.
- Cruz M: Tratado de Pediatría. Ediciones Ergón. Madrid. 2001.
- Argente J. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. EDIMSA. Madrid, 1995.
- Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Díaz de Santos. Madrid, 1997.
- Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª Ed. McGraw-Hill-Interamericana, 1997.

Caso clínico N° 7

Recién nacido varón que queda en observación en la Unidad Neonatal de nuestro Servicio por ser hijo de madre diabética tipo 1 (D1 de la clasificación de White). Ha nacido en la semana 39, mediante cesárea, indicada por presentación de cara y no progresión del parto. Bolsa rota 6 horas antes, líquido amniótico claro. APGAR: 7-9. pH arteria umbilical 7.27. Peso: 2790 g; Talla 49 cm; PC 33 cm.

Exploración al ingreso sin hallazgos patológicos.

Antecedentes personales

Embarazo controlado. Diabetes materna con buen control metabólico durante la gestación: no ha tenido hipoglucemias con clínica y el último control de hemoglobina glicosilada (Hb A1c) era del 7%.

Antecedentes familiares

Padres no consanguíneos. Padre: 33 años, vive sano. Madre: 22 años. Es diabética tipo 1 desde el segundo mes de vida. Talla 144 cm. Tía materna (hermana de la madre) de 17 años, diabética tipo 1 desde los 13 años. Diabetes tipo 1 y tipo 2 en ascendentes maternos. No constan otras enfermedades autoinmunes.

Comente los datos de la historia expuestos hasta ahora

En cuanto al recién nacido, es un neonato normal, nacido a término, con peso adecuado a su edad de gestación. La no progresión del parto no se acompaña de sufrimiento fetal antes de la cesárea, como demuestra el pH de la arteria umbilical (superior a 7.25). El riesgo de este recién nacido, que motiva su observación, radica en los antecedentes maternos: madre diabética desde una edad extraordinariamente temprana (segundo mes de vida).

Indique la actitud que aconsejaría tomar con este recién nacido

Los recién nacidos de madre diabética muestran con frecuencia hipoglucemia (glucosa menor de 40 mg%), que suele ser más intensa en las primeras horas de vida. Esta alteración puede ser asintomática o ir asociada a hipoactividad, letargia, agitación, dificultad respiratoria, cianosis y convulsiones. Por ello debe ser rutinario el control de las glucemias en los recién nacidos de madre diabética al menos en las primeras 24 horas de vida.

¿Cuál es la causa de la hipoglucemia en estos niños?

El hiperinsulinismo existente en estos recién nacidos, ocasionado por el elevado aporte de glucosa vía transplacentaria durante la vida fetal, que se suspende bruscamente en el momento del parto.

Indique otras alteraciones que pueden aparecer en un recién nacido de madre diabética.

- Enfermedad de membrana hialina (riesgo 6 veces mayor respecto a los hijos de madre no diabética).
- Poliglobulia.
- Ictericia.
- Hipocalcemia
- Mayor incidencia de malformaciones congénitas...

Exámenes complementarios

- Grupo sanguíneo: A Rh (+); Test de Coombs directo (-)
- Glucemias: desde el primer control (con tira reactiva y en sangre venosa) mayores de 180 mg%
- Gasometría capilar tras el parto: normal.
- Bilirrubina total, sodio, potasio, calcio, hemograma: normales.
- Orina: glucosuria marcada sin cetonuria.

Indique posibles causas de hiperglucemia en el recién nacido.

Puede existir una hipoglucemia transitoria después de un parto muy estresante, en situaciones de sepsis neonatal, durante la administración de alimentación parenteral en recién nacidos prematuros, en respuesta a la administración de algunos fármacos. La (Tabla I) resume las causas de hiperglucemia neonatal no debidas a diabetes neonatal.

Una causa primaria de hiperglucemia en el recién nacido es la Diabetes Neonatal, entidad sumamente rara cuya incidencia se estima en 1 caso cada 450.000-600.000 recién nacidos.

En el caso que exponemos no existían tratamientos previos, ni enfermedades asociadas, ni alteraciones del equilibrio ácido-básico que orientaran a otro diagnóstico que el de diabetes neonatal. Además la historia de la diabetes materna, diagnosticada al 2º mes de vida, hacía pensar en la posibilidad de que la diabetes materna fuese también una diabetes neonatal de diagnóstico demorado.

Tabla I. Causas de hiperglucemia secundaria neonatal (Modificado de Fösel S. "Transient and permanent neonatal diabetes". Eur J Pediatr 1996; 154: 944-948)

A) Perfusión de glucosa o lípidos:

Especialmente en niños de poco peso que reciben alimentación parenteral.

B) Hiperglucemia inducida por estrés:

Cirugías, anestesias, sepsis, distrés respiratorio, hipoxia, hemorragia cerebral.

C) Medicación:

Corticoesteroides, cafeína, teofilina.

D) Trastornos metabólicos:

Alaninuria, acidemia metilmalónica.

Diabetes neonatal

Concepto

Por diabetes neonatal entendemos el reducido número de casos de diabetes tipo 1 que son diagnosticados antes de la 4ª semana de vida. Constituyen un grupo etiopatogénico diferenciado del resto de este tipo de diabetes.

La incidencia anual de diabetes tipo 1 es de 10-15 casos por 100.000 niños menores de 15 años en Europa (con diferencias regionales, a veces muy marcadas). De ellos sólo un 0,5 por 100 la desarrollan en el primer año de vida, y un mínimo porcentaje en el primer mes de vida.

Parece afectar a varones y mujeres en la misma proporción.

Se han descrito dos formas de diabetes de comienzo neonatal. Una diabetes neonatal permanente (DNP), que es extremadamente rara, y una forma temporal de diabetes tipo 1 o diabetes neonatal transitoria (DNT) que engloba a la mayor parte de estos pacientes. Este tipo suele darse en recién nacidos pequeños para su edad de gestación, pero no hay ningún dato que permita, a priori, diferenciar una de otra forma. La necesidad de tratamiento insulínico más allá de los 18 meses constituye el dato diferenciador que permite el diagnóstico de la forma permanente.

La casuística existente en la literatura médica es muy reducida, y el conocimiento de la fisiopatología de esta alteración tan precoz del metabolismo de los hidratos de carbono es mal conocido.

¿Qué tratamiento propone en este recién nacido?

Debemos plantear el control de la hiperglucemia y de la deshidratación hipertónica secundaria como objetivos primarios del tratamiento, siendo esencial

el correcto balance de fluidos y electrolitos. Nuestro paciente no presentó acidosis en ningún momento, ni alteraciones electrolíticas significativas, pensamos que en relación con lo precoz del inicio del tratamiento insulínico. Este se inició a las 24 horas de vida mediante bomba de perfusión continua. El ritmo de infusión se adaptaba a los resultados de los frecuentes controles de glucemia, oscilando los aportes de insulina entre 0.1 y 0.6 unidades / kg / día. Además de los niveles de glucemia, deberán monitorizarse la natremia, la potasemia y el pH y bicarbonato séricos. La insulinemia y el péptido C deberían determinarse cuando la glucemia es aún elevada

En general estos pacientes son muy sensibles al efecto de la insulina, por lo que pueden presentar fácilmente hipoglucemias. Evitarlas debe ser otro de los objetivos fundamentales del tratamiento. Además, las peculiaridades fisiológicas del recién nacido, con la necesidad de realizar tomas frecuentes de alimento, hacen que el control glucémico exhaustivo sea un objetivo secundario, ya que obligaría a administrar dosis frecuentes de insulina rápida y numerosos controles de glucemia. (En general, en el diabético pequeño, evitar las hipoglucemias es tan importante, o más, que el control exhaustivo de la hiperglucemia).

Superada la fase inicial de vigilancia intensiva, puede optarse por el régimen de múltiples inyecciones de insulina de acción rápida o el de 2 dosis de insulina retardada con suplementos de rápida en caso de hiperglucemia intensa. Esta segunda opción fue la empleada en nuestro caso. (Hay que señalar que al ser los requerimientos insulínicos muy reducidos se hace necesario el uso de «diluyentes», facilitados por las compañías comerciales, que permiten administrar de forma sencilla dosis fraccionadas hasta de 0.5 ó 0.25 U de insulina).

La dificultad añadida que supone el adiestramiento familiar en las técnicas de inyección subcutánea, en el control domiciliario con glucemias capilares y en la adaptación de las dosis de insulina y de los aportes de hidratos de carbono según las glucemias, fue obviada en nuestro caso al ser la madre diabética. La lactancia materna es siempre la recomendable, aunque no pueda iniciarse hasta la retirada del tratamiento intravenoso inicial.

Otros exámenes complementarios

- Péptido C: 1.1 ng/ml (VN 0.5-14).
 - Ecografía abdominal: sin alteraciones significativas. Área pancreática patente, de aspecto normal.
- A los 3 meses de vida:
- Insulina basal: 0.85 mcU/ml (VN: 2-10) y Péptido C: < 0.5 ng/ml (VN 0.5-14)

con una glucemia de 288 mg%.

- Hb A1c: 7.5 %

- TSH 4.67 mUI/ml (VN: 0.27-4.2); T4: 1.57 (VN 1-1.8);

- Anticuerpos anti-islole pancreático (ICA), antiinsulina y anti GAD: negativos.

Al quinto mes de vida:

- HbA1c: 6%; TSH 2.04 mUI/ml.

Es necesario descartar en estos niños una hipoplasia o agenesia pancreática (la existencia de glándula en la ecografía y de péptido-C, aunque en el rango bajo de la normalidad en el primer control efectuado, descartan la ausencia de la misma).

Evolución

En la actualidad el paciente tiene 25 meses. Su desarrollo psicomotor y somático son completamente normales. (Peso: 13.3 kg y Talla 86.5 cm). Ha recibido una dosis máxima de insulina en relación a su peso a los 4 meses de vida (3.5 U/día, con un peso de 6.5 kg), y no ha sido posible la supresión del tratamiento insulínico, por lo que estamos ante una forma de diabetes neonatal permanente.

Epidemiología

Al ser una enfermedad de muy escasa prevalencia, son pocos los datos epidemiológicos de que disponemos. Fösel ha hecho una reciente revisión retrospectiva de 94 casos de diabetes neonatal (DN). En ellos, hay antecedentes familiares de diabetes en el 40 por 100 de los casos de DN Permanente (DNP) y en el 31 por 100 de las DN Transitorias (DNT), pero en la mayoría de los artículos originales no se detallaba si correspondían a diabetes tipo 1 o tipo 2, ni se precisaba el grado de parentesco que existía con los pacientes. Aproximadamente un 25 por 100 de los niños con DN tenían un hermano también afecto. La diabetes gestacional se constató asimismo como un antecedente materno ocasional.

Hipótesis etiológica y patogénica

La diabetes neonatal se debe a la insulinopenia por escasa respuesta de la célula β pancreática a la hiperglucemia y otros estímulos. Como en otros pacientes diabéticos, hay glucosuria y la poliuria, pero la acidosis y la cetonuria no son tan graves como lo que cabría esperar, quizás por la inmadurez de ciertas vías metabólicas en este momento de la vida.

La causa final de esta malfunción de la célula β pancreática es, sin embargo, desconocida. La teoría autoinmune aceptada para la diabetes mellitus tipo 1, no parece explicar la etiopatogenia de la diabetes neonatal, pues no se han detectado autoanticuerpos antiislotos o antiinsulina, ni los haplotipos HLA característicos de la diabetes tipo 1 en estos pacientes. (Nuestro caso también carecía de anticuerpos antiinsulares y antiinsulina). Además el periodo intrauterino parece demasiado corto para el desarrollo completo del proceso autoinmune que causa la diabetes tipo 1.

Un dato a tener en cuenta es la relación etiopatogénica con bajo peso para la edad gestacional, hecho muy frecuente en estos pacientes, sobre todo en los afectos de DNT. Ocasionalmente la diabetes neonatal aparece acompañando algunos síndromes polimalformativos, como el S. de Wolcott-Rallison (displasia epifisaria múltiple, fallo renal y DN) o la trilogía macro-glosia-hernia umbilical-anemia.

La asociación, relativamente frecuente, de DN y una disfunción pancreática exocrina, parece apoyar la hipótesis de una alteración global del desarrollo embriológico de la glándula. Los casos de la agenesia o hipoplasia pancreáticos o los de ausencia total de islotes de Langerhans apuntan en este mismo sentido y explicarían al menos un pequeño porcentaje de la etiología de la DN.

Manifestaciones clínicas

La incidencia de la forma transitoria de diabetes neonatal parece ser doble que la de la permanente. Las manifestaciones clínicas de los casos permanentes y transitorios de DN son superponibles. La mayoría de los niños presenta bajo peso para su edad gestacional que, en algunos casos, llega a ser intenso (inferior al percentil 1). Aunque este hallazgo es más frecuente en los casos de DNT (95% de los casos de este tipo frente a un 80% en los neonatos con DNP), sin embargo, no existen diferencias respecto del peso al nacer entre los casos de DNT y de DNP.

Los primeros síntomas se presentan antes del 10º día de vida en el 75 por 100 de los casos. Consisten en una pérdida anormal de peso, poliuria y deshidratación. La hiperglucemia (frecuentemente en rango de 600-1.000 mg/dl) y la glucosuria confirman el diagnóstico. La acidosis y la cetonuria, como ya se ha mencionado, son infrecuentes en la DNT, pero pueden detectarse en la DNP en grado leve. En ninguna ocasión se objetivó la presencia de anticuerpos antiinsulina o antiislotos.

También se han descrito signos y síntomas asociados de disfunción exocrina, como esteatorrea o disminución de la producción de quimotripsina y bicar-

bonato en niños con DNP. En algunas series hasta el 40% de las formas de DNT experimentan una recurrencia ulterior de los síntomas, oscilando el tiempo de remisión entre 7 y 20 años. Por este motivo debe considerarse la DNT como un estado prediabético

El estado incipiente de los estudios genéticos en la DN no permite en la actualidad una detección «rutinaria» de mutaciones con fines diagnósticos en estos pacientes, pero sería deseable la obtención y congelación de muestras sanguíneas del neonato y sus padres para la búsqueda puntual de posibles mutaciones.

Pronóstico

Se han demostrado complicaciones cuando el tiempo de evolución de la enfermedad es prolongado, entre las que se cuentan las microangiopáticas (microaneurisma retiniano perimacular en 1 paciente de 15 años con DNP y microalbuminuria en otro con DNT con recurrencia) y la necrobiosis lipóidica.

Por lo demás, el pronóstico global de salud y el desarrollo intelectual de estos pacientes es bueno, a excepción de algunos casos sindrómicos (Wolcott-Rallison, el de hiperactividad de la enzima fosforibosil-ATP fosfatasa), cuya DN se asocia con un pronóstico nefasto en cuanto a posibilidades de remisión y supervivencia.

Bibliografía

- Moreno Navarro JC. Diabetes neonatal. En: Barrio Castellanos R (Ed): Diabetes mellitus en la Infancia y la adolescencia. Actualizaciones en endocrinología-4. Díaz de Santos. Pag: 185-193. Madrid, 1997.
- Fösel S. Transient and permanent neonatal diabetes. Eur J Pediatr 1995; 154: 944-948.

Caso clínico N^o 8

Niña de 21 meses remitida a la urgencia de nuestro Hospital para valorar por posible abdomen agudo: tiene fiebre moderada de un día y medio de evolución, con mal estado general y decaimiento progresivos. Vómitos frecuentes y ausencia de deposiciones en los últimos tres días; sin signos de posible foco infeccioso, salvo discreta defensa a la palpación profunda del abdomen. Está en tratamiento con azitromicina desde el día anterior. No tiene antecedentes personales ni familiares de interés.

Exploración clínica al ingreso

Peso: 10.1 kg (P₁₀₀ 10); Talla: 85.5 cm (P₁₀₀>75); Temperatura 38.4 °C rectal. TA 85/45. FR 35 respiraciones/minuto; FC 120 latidos/minuto. Muy mal estado general con mucosas secas, comportamiento estuporoso, con buena respuesta a estímulos verbales, relleno capilar enlentecido. Respiración acidótica. AR: taquipnea con murmullo vesicular conservado. AC: taquicardia sin ruidos patológicos. Abdomen blando, depresible, dolorido de forma difusa a la palpación superficial, sin signos de afectación peritoneal. ORL normal. Leve rigidez de nuca, sin rigidez espinal. Pupilas isocóricas, reactivas.. No tiene exantemas, ni petequias.

Indique qué pruebas complementarias solicitaría y qué plan terapéutico inicial propone.

Nos encontramos ante una niña preescolar en situación de shock, con signos de deshidratación (hipovolemia) y fiebre moderada, lo que sugiere como causa más probable del mismo la falta de líquidos, justificada por la falta de ingesta y la presencia de vómitos frecuentes en las últimas 24 horas.

La existencia de rigidez de nuca y fiebre obligan a descartar una etiología infecciosa (shock distributivo), aunque el tiempo de evolución (más de 36 horas con fiebre moderada) y la ausencia de exantema petequial no apoyarían el diagnóstico de sepsis.

Es urgente comenzar la rehidratación de la paciente en cualquiera de las circunstancias que hemos señalado. De entrada deben canalizarse una ó dos vías periféricas, con extracción de analítica sanguínea: gasometría arterial, venosa o capilar, hemograma, pruebas de coagulación, hemocultivos, bioquímica básica (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, PCR y proteínas totales), urocultivo y sedimento.

En la exploración se evidencia una “leve rigidez de nuca sin rigidez espinal” y “comportamiento estuporoso”. Con estos datos se podría valorar la realización inmediata de una punción lumbar, aunque tampoco parece imprudente el vigilar la evolución de estos hallazgos exploratorios antes de realizarla.

Recordar que si la obtención de una vía venosa es dificultosa se puede recurrir a la vía intraósea. Hay agujas especiales para esta ubicación, pero también puede obtenerse con un trócar de punción lumbar de 16-18 G, que se introduce perpendicularmente a 1-3 cm por debajo de la meseta tibial. Este acceso permite administrar drogas y líquidos, con una rapidez de acción similar a la de las vías venosas, si bien debe considerarse como una vía temporal, hasta obtener otro acceso vascular.

Iniciaremos la perfusión de líquidos antes de tener los resultados analíticos, a una dosis de 20 ml/kg en la primera hora, independientemente del tipo de solución que administremos (cristaloides: suero salino fisiológico, suero bicarbonato 1/6 molar, ringer lactato... o coloides: seroalbúmina, plasma, coloides artificiales...).

En nuestro caso se inició una perfusión de bicarbonato 1/6 molar (200 ml en la primera hora) y se realizó una punción lumbar. Tras ella se asoció Cefotaxima (150 mg/kg/día) al tratamiento.

Exámenes complementarios

- Gasometría capilar: pH 6.99; exceso de bases -24.9; pCO₂ 27.5 mmHg; pO₂ 51 mmHg; bicarbonato 6.3 mmol/L.
- Hemograma: Hemoglobina 15.7 g/dl; hematocrito 46%; hematíes 5.64 millones/mm³; serie blanca y plaquetas normales.
- Glucosa: 549 mg/dl; urea 53 mg/dl; creatinina 0.37 mg/dl; Na 136 mEq/l; K 4.77 mEq/l; PCR 0.8 mg/dl; proteínas totales: 5.8 g/dl.
- Pruebas de Coagulación: Actividad de protrombina 82 %; TPTA 33 segundos (control 28-35 segundos); PDF y Dímero D negativos.
- LCR: 2-3 leucocitos/mm³; glucosa 307 mg/dl; proteínas 27 mg/dl. A las 48 horas cultivo negativo.
- Orina: sedimento negativo; glucosa 1000 mg/dl; cuerpos cetónicos 150 mg/dl.
- Radiografías de tórax y abdomen: normales.
- Cultivos de sangre y orina negativos a las 48 horas.
- Hb A1c: 10.7 % (VN: 4-6)

Comente estos resultados

La existencia de una glucemia en 549 mg/dl, con intensa acidosis metabólica y cetonuria con glucosuria dan el diagnóstico inequívoco de cetoacidosis diabética (CAD). Casi un 40 % de los nuevos casos de diabetes tipo 1 debutan con esta situación. El National Diabetes Data Group ha estimado su incidencia anual en 3 a 8 episodios de cetoacidosis por cada 1.000 diabéticos tipo 1. En el paciente diabético ya conocido la CAD puede seguir a infecciones, traumatismos, insulinoterapia inadecuada, cirugía o cualquier otro estrés.

Fisiopatología de la CAD

En la patogenia de la cetoacidosis diabética se produce un desequilibrio hormonal característico: déficit de insulina y exceso de hormonas contrainsulares (glucagón, cortisol, hormona de crecimiento y catecolaminas), que da lugar, por un lado, a la hiperglucemia, que conlleva una diuresis osmótica y deshidratación y, por otra parte, a la hiperproducción de cuerpos cetónicos, responsables ambos de la situación de acidosis metabólica.

Las consecuencias del déficit de insulina son las que siguen:

1. Metabolismo de los hidratos de carbono: aumenta la producción hepática de glucosa, por incremento de la gluconeogénesis y de la glucogenolisis. Periféricamente, se produce una disminución de la utilización de la glucosa. La suma de ambos factores conduce a la hiperglucemia, provocando una diuresis osmótica con pérdida de agua fundamentalmente, pero también de electrolitos, como sodio, potasio, cloro, magnesio y calcio. La hiperglucemia aumenta la osmolaridad plasmática y, como mecanismo compensador, se produce un paso de agua y electrolitos desde el interior celular al espacio extracelular, que conduce, finalmente, a una deshidratación intracelular.

2. Metabolismo de los lípidos: el déficit de insulina parece ser responsable de la activación de la lipólisis en los tejidos periféricos, liberándose ácidos grasos libres (AGL) y glicerol; este último será utilizado como substrato de la neogluco-génesis. El aporte de AGL al hígado y el exceso de glucagón estimulan la cetogénesis hepática (activación de la reacción carnitiniltransferasa). Esta reacción se requiere para transferir los AGL dentro de las mitocondrias, donde se produce la b-oxidación a acetoacetato y b-hidroxibutirato. En la CAD, la hiperproducción de cuerpos cetónicos supera la capacidad de su utilización por los tejidos periféricos que, por otra parte, está disminuida por el déficit de insulina. Todo ello genera su acumulación en sangre, con lo que aumentan los iones H^+ y disminuye el bicarbonato, dando lugar a la acidosis metabólica.

3. Metabolismo de las proteínas: hay un aumento del catabolismo proteico, principalmente en el músculo, dando lugar a un incremento de los aminoácidos circulantes, especialmente alanina, que será utilizada como sustrato para la neoglucogénesis.

4. Metabolismo mineral: la insulina promueve el transporte intracelular de potasio y fósforo. En su déficit estos electrolitos tienden a migrar al espacio extracelular, favoreciendo su deplección por las pérdidas urinarias. (Fig.-1).

Tratamiento

Nuestra paciente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos. (Se consideran indicaciones absolutas de ingreso en UCI aquellos pacientes con CAD que presentan: Coma o deterioro del nivel de conciencia, shock o inestabilidad hemodinámica y/o acidosis extrema: $\text{pH} < 7.1$ y/o bicarbonato < 5 mEq/l).

Tras la primera hora, en que se administró suero bicarbonato 1/6 molar, y una vez establecido el diagnóstico de CAD, se inició tratamiento con insulina rápida en perfusión continua a 0.1 U/kg/hora, sin bolo inicial. (Esta dosis permite obtener unos niveles de insulinemia de 100-200 mcU/ml, rango asociado con el mayor efecto biológico de supresión de la lipólisis y de producción hepática de glucosa, lo que contribuye para revertir la hiperglucemia y la acidosis).

En la CAD hay una marcada resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, por lo que la disminución de glucemia durante el tratamiento se debe, sobre todo, al aumento de excreción urinaria de glucosa, la disminución de la neoglucogénesis hepática y la dilución por el aporte de líquidos administrados.

En la segunda hora se continuó la rehidratación con suero salino fisiológico a 10 ml/kg. La gasometría capilar en ese momento fue: pH : 7,19; Exceso de bases: -20,2; Bicarbonato 7,8; pCO_2 25; pO_2 64. Por ello se administró bicarbonato 1 Molar, a razón de 30 mEq por cada litro de suero administrado. Glucemia: 327 mg%; Na 137 mEq/l, K 3.65 mEq/l.

En las horas siguientes:

Líquidos: La cantidad total a administrar es la suma de las necesidades Basales (100 ml/kg/día los primeros 10 kg de peso; 50 ml/kg/día entre los 11 y 20 kg de peso y a partir de 20 kg 20 ml/kg/día), más el porcentaje de déficit (se estimó del 10% en nuestro caso, lo que supone administrar 100 ml/kg/día), más las pérdidas mantenidas (poliuria, vómitos, fiebre con aumento de pérdidas insensibles...), que deberán ser cuantificadas. De esta cantidad restamos lo que ya ha pasado en las primeras dos horas, y administramos un 50% en las siguientes

12 horas y el 50% restante en las 24-36 horas posteriores.

Se perfunde suero salino fisiológico hasta que la glucemia sea menor de 250 mg%. En este momento se cambia la perfusión a suero glucosalino (1/5 ó 1/3), sin modificar aún el aporte de insulina, sobre todo si se mantiene una ceto-sis importante (monitorizar cuerpos cetónicos en orina), pues una disminución precoz de dicho aporte insulínico puede agravar la acidosis.

Monitorización: tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y estado de conciencia cada hora; control estricto de diuresis (sondaje vesical), con balances hidroelectrolíticos cada 4 -6 horas.

Controles bioquímicos: glucemia y equilibrio ácido-base horarios, hasta su normalización. Ionograma cada 4 horas mientras haya acidosis intensa, con determinación de calcemia y fosforemia. Es importante la monitorización del potasio en la CAD, pues siempre hay un déficit absoluto de este ión aunque no se refleje en las determinaciones iniciales. En nuestra paciente se demostró un K de 2.76 mEq/l al 2º día de tratamiento. Salvo en los casos en que hay oliguria, el aporte de K se inicia en la 2ª hora de tratamiento, a razón de 40 mEq/litro de reposición empleado.

Una vez corregida la acidosis, será necesaria la administración de calcio, a dosis de 1-2 ml/kg/día, en forma de gluconato cálcico al 10%, intravenoso lento.

El aporte de fosfato en el tratamiento de la CAD es de dudosa eficacia y puede ocasionar hipocalcemia, por lo que se administrará con precaución. En caso de emplearse se usa en forma de fosfato potásico, administrando un máximo del 50 % del aporte de K de esta forma. Esta medida disminuye el aporte de cloro que puede llevar al mantenimiento de la acidosis.

Evolución

La evolución clínica de la paciente en las primeras horas presentó una mejoría del estado general con una buena perfusión periférica, normalización de la tensión arterial, desaparición de la polipnea y de la taquicardia. A las 6 horas del ingreso la gasometría fue: pH 7,30; Exceso de bases -6.7; Bicarbonato 24,5. Las glucemias se mantuvieron entre 250 mg/dl y 105 mg/dl, adaptando la perfusión de insulina a estos niveles de glucemia (0,08-0,05 U/kg/hora).

A las 24 horas del ingreso se traslada a la sala de hospitalización, continuando con la perfusión de insulina y el aporte de líquidos intravenosos anteriormente referidos. Se comenzó tolerancia oral, desapareciendo la cetonuria a las 36 horas del ingreso.

Posteriormente, se administró insulina regular subcutánea cada 6 horas, a

una dosis de 0,1 U/kg/día (3 unidades/6 horas) durante las siguientes 24 horas. Acto seguido se procedió a la administración de 3 dosis de insulina, antes del desayuno (mezcla de insulina regular e intermedia), antes de la comida (insulina regular), y antes de la cena (mezcla de insulina regular e intermedia). Se administró una dieta en forma de raciones para paciente diabético. La evolución posterior de la paciente fue satisfactoria, procediendo a su alta hospitalaria una semana después de su ingreso, tras completar el periodo de instrucción familiar (consejos dietéticos, habituación a la realización de mezclas de insulina, extracciones de sangre capilar para glucemias y administración de inyecciones subcutáneas).

¿Qué complicaciones pueden acontecer en el tratamiento de una CAD?

En los niños tratados correctamente son raras las complicaciones. Los controles periódicos, con ajustes del ritmo y composición de los líquidos y de la insulina administrada, evitarán los peligros de hipo e hiperpotasemia, y la hipoglucemia por exceso de insulina.

La complicación más temida y grave en el niño es el edema cerebral, cuya aparición ocurre en 1-2% de los pacientes, con una mortalidad superior al 80%. Debe sospecharse cuando, en el curso del tratamiento, y después de un período de mejoría clínica y bioquímica, hay un empeoramiento más o menos brusco del estado de conciencia con cefalea. Su patogenia no está bien establecida, aunque se consideran probablemente responsables la combinación de los rápidos cambios de osmolaridad plasmática y la alteración del transporte de iones de membrana.

Bibliografía

COMISION DE DIABETES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA. «Protocolo de tratamiento de la cetoacidosis diabética en la infancia». Santander. 1991.

Calvo Macias C, López Siguero JP y Duran I: Cetoacidosis diabética. En: Calvo Macias C, Ibarra I, Perez Navero J y Tovaruela A (Eds): Emergencias pediátricas. Fundación EPES. Editorial Ergón. Páginas 127-133.

Ros P: Cetoacidosis diabética. En: Barrio R (Ed): Diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia. Editorial Díaz de Santos. Páginas 109-123.

ÍNDICE TEMÁTICO

A

Acidemias orgánicas 196,
Acido láctico 188,
Acidos grasos 202, 208,
Acidosis tubular renal 83, 136,
ACTH 53, 67, 75, 77, 78, 84,
89, 90, 139,
Adenohipófisis 73, 74,
Adenoma hipofisario 89,
ADH 89, 93, 94, 95, 98, 99,
Adrenalina 139,
Adrenarquia 140,
Adrenoleucodistrofia 149, 186,
Adrenomieloneuropatía 149,
Agonadismos 164, 174,
Agonistas GnRH 87,
Albumina 103,
Aldosterona 94, 153,
Ambiente afectivo 40,
Aminoácidos alifáticos o neutros 190,
Aminoácidos aromáticos 190,
Aminoácidos catiónicos 191,
Aminoácidos dicarboxílicos 191,
Análogo leuprorelina 87,
Andrógenos 140,
Anemia ferropénica 67,
Angiotensina 94,
Anión gap 188,
Anorexia nerviosa 281,
 criterios diagnósticos 283,
 diagnóstico diferencial con bulimia
294,
Anorquia congénita 174,
Antagonistas androgénicos 87,
Antiandrógenos 87,

Anticuerpo antirreceptor TSH 113,
Anticuerpos antitiroideos 112, 119,

Apoproteínas 216,
Aprivación encubierta 40,
Arco aórtico 94,
Artritis reumatoide juvenil 83,
Atrofia cerebral difusa 85,

B

Barorreceptores 94,
Beta-endorfinas 67,
Bocio 104, 113, 115, 116, 118,
 endémico 108, 115,
 multinodular difuso 110,
 tóxico difuso 110
Bulimia 291,
 criterios diagnósticos 293,

C

Calcio 123, 124, 129,
Calcitonina 127, 128,
Calcitriol 124,
Carácter inafectivo 43,
Carcinoma hipofisario 90,
Catecolaminas 160,
Catecolaminas 53,
Cetoacidosis diabética 269,
Ciclo vigilia-sueño 332,
 mediadores farmacológicos del,
334,
 papel de la melatonina 336,
Ciclosporina 268,
Cistationuria 196,
Cistinuria 196,

- Citostasis 54,
 Citotoxicidad 54,
 Clorpropamida 98,
 Colecalciferol 125,
 Colesterol 204, 211,
 Coma mixedematoso 109,
 Control de esfínteres 64,
 Cortisol 77, 142, 153,
 Craneofaringioma 89,
 Crecimiento 16,
 crecimiento periodo neonatal 17,
 crecimiento prepuberal 18,
 crecimiento primera infancia 17,
 crecimiento puberal 18,
 crecimiento secular 16,
 crecimiento somático 19,
 CRH 77, 78, 140,
 Criptorquidia 88,
 Cromosomopatías 32, 33,
- D**
- Defectos del metabolismo de los aminoácidos 190,
 Déficit de 11B-hidroxilasa 157,
 Déficit de 17-hidroxilasa 159,
 Déficit de 21-hidroxilasa 155,
 Déficit de 3B-HSD 158,
 Déficit de colesterol-desmolasa 158,
 Déficit en la secreción de GH 67,
 Dehidroepiandrosterona sulfato 140,
 Densitometría ósea 130,
 Depresión anaclítica 44, 62,
 Deprivación afectiva 50, 66,
 Deprivación materna 47, 48,
 Desafrentización de afectos 41,
 Desarrollo intelectual 60,
 Diabetes insípida 95,
 prueba de la ADH en 97,
 prueba de la sed en 96,
 psicógena 96
 Diabetes Mellitus 88, 96, 253,
 clasificación 253,
 como hiperosmolar hiperglucémico no cetósico 278,
 tratamiento nutricional 262,
 Disbetalipoproteinemia 219,
 Disgenesia epifisaria de Wilkines 106,
 Disgenesia gonadal 163, 164,
 Disgenesia gonadal parcial XY 173,
 Disgenesia gonadal XY pura 173,
 Disgenesia hipofisaria 105,
 Disgenesia ovárica XX 170,
 Disgenesia tiroidea 109,
 Disgerminoma 95,
 Displasia epifisaria hemimélica 33,
 Dopamina 78,
- E**
- Edad ósea 81, 86,
 Efecto Somogy 261,
 Efecto Wolf-Chaicof 105,
 Eje hipófiso-adrenal 52,
 Eje hipotálamo-hipofisario 84, 85, 103,
 Encefalinas 77, 78,
 Encefalitis 98,
 Endorfinas 78,
 Enfermedad de Addison 78, 150,
 Enfermedad de Cushing 141, 143,
 Enfermedad de Graves neonatal 113,
 Enfermedad de Graves-Basedow 110, 118,

Enfermedad de Hartnup 196,
Enfermedad de la orina con olor a
jarabe de arce 194,
Enfermedad de Quervain 118,

Enfermedad de Trevor 33,
Enfermedad de Wollman 149,
Enfermedad intestinal inflamatoria
83,
Enfermedades inflamatorias crónicas
83,
Errores innatos del metabolismo
183,
Esclerosis tuberosa 85,
Estado del objeto precursor 62,
Estado intersexual 163,
Estado nutricional 21,
Estado preobjetal 62,
Esteroides gonadales 88,

F

Facomatosis 34,
Factores de crecimiento 16,
Factores de crecimiento insulín-like
78, 79,
Falta de medro 50, 64,
Fenilalanina 192, 193,
Fenilcetonuria 106, 191,
Fenómeno del alba 261,
Feocromocitoma 160,
Fiebre reumática 83,
Fisura palatina 81,
Fosfatasa ácida tartrato resistente
130,
Fosfatasa alcalina 124, 129, 136,
Fosfolípidos o fosfatidos 211,
Fósforo 123, 125, 129,

Fructosa 190,
FSH 76, 88, 89,

G

Galactosa 188,
Galactosemia 188,
Genitales ambiguos 163, 177, 178,
179,
GH 51, 55, 56, 64, 65, 75, 76, 77,
78, 82, 84, 89,
GH biosintética 84,
Gigantismo 31,
cerebral 35,
hipofisario 35,
Glándula suprarrenal 139,
Glándula tiroides 103,
Glándulas paratiroides 127,
Glioma del nervio óptico 95,
Glucagón 270,
Glucocorticoides 94, 142, 152,
GnRH 76, 78, 88,
Gonadotropinas 67, 85,
Graves-Basedow, enfermedad de,
110,
GRH 76, 77,

H

Hamartomas 85,
hCG 88,
Hemianopsia bitemporal 89,
Hemihipertrofia congénita 33,
Hemoglobina glicosilada 265,
Hermafroditismo verdadero 164,
174,
Hidrocortisona 152,
Hidroxiaminoácidos 191,

- Hidroxiprolina 130,
 Hiperadrenocorticismo 141,
 Hiperaldosteronismo 145,
 Hipercalcemia 96,
 Hipercolesterolemia familiar 218,
 hipercortisolismo 35, 99, 141,
 Hipercrecimiento 31,
 Hiperglicemia no cetósica 196, 198,
 Hiperlipidemia familiar combinada 219,
 Hiperlipidemias 201, 217,
 Hiperlipidemias secundarias 220,
 Hiperlipidemias, tratamiento dietético 224,
 Hiperparatiroidismo 124, 135, 136,
 Hiperplasia suprarrenal congénita 144, 153,
 Hiperplasia 15, 17
 Hiperquilomicronemia familiar 218,
 Hiperreninemia 146,
 Hipertiroidismo 35, 89, 110, 115, 116, 119,
 neonatal 107, 113,
 Hipertrigliceridemia con hiperquilomicronemia 220,
 Hipertrigliceridemia familiar 220,
 Hipertrofia 15, 17
 Hipoadrenocorticismo 147, 148,
 Hipocalcemia 124,
 Hipocrecimiento 26,
 armónico 31,
 hipofisario 30, 78, 81,
 talla baja, variantes normales 27,
 Hipófisis 73, 74,
 Hipofosforemia 124,
 Hipoglucemia 265,
 Hipogonadismo 78, 88,
 Hipoparatiroidismo 132,
 Hipoparatiroidismo 29, 132,
 Hipopituitarismo 80, 81, 89, 99,
 Hipotálamo 73, 74, 75,
 Hipotiroidismo 67, 99, 115, 116, 119,
 adquirido 108,
 bocioso familiar 104,
 congénito 104.
 Histiocitosis de células de Langerhans 95,
 Histiocitosis X 108,
 HMG 88,
 Homocisteinuria 195,
 Hormona estimulante de los melanocitos 77,
 Hormonas hipofisarias 50, 74,
 Hormonas peptídicas 77,
 Hormonas sexuales 30,
 Hormonas tiroideas 29, 75, 103, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 114,
 Hospitalismo intrafamiliar 41,
- I**
- IGF-I o factor de crecimiento tipo insulínico 76,
 Iminoácidos 191, Indicadores nutricionales 49,
 Índice de masa corporal o de Quetelet 22, 244,
 Índice de Quetelet 234,
 Índice nutricional 21, 234
 Índice nutricional 244,
 Indoles 328,
 Institucionalización 45,

- Insuficiencia renal crónica 83, 88, 136,
Insuficiencia suprarrenal 147, 150,
Insulina 259, 268,
Intolerancia hereditaria a la fructosa 190,
Isoprenoides 202,
- L**
Leucosis 95,
Levo-tiroxina 108, 109, 112, 118, 119,
LH 76, 89,
LHRH 76,
Linfedema congénito 34,
Lípidos, defectos hereditarios de su metabolismo 217,
Lípidos, digestión, absorción y metabolismo 203,
Lipoproteínas 214,
Lipotropina 77,
Lóbulo intermedio de la hipófisis 74,
Longitud 19,
- M**
Macroangiopatía diabética
Maduración 22,
 dental 24,
 ósea 23,
 sexual 23,
Maduración acelerada 32,
Malabsorción 50,
Marasmo 46,
Médula suprarrenal 160,
Melatonina 53, 67, 299, 305,
 acciones de 314,
 control neural de la síntesis de 305,
 evolución de concentraciones de 312,
 maduración del sistema regulador del ritmo de 312,
 receptores de 307,
 regulación de la síntesis de 305,
Menarquia 16,
Meningitis 98,
Metabolismo fosfo-cálcico 123, 125, 129,
Metabolismo lipídico 201,
Mineralcorticoide 145, 152,
Mineralización ósea 130,
Mixedema 109,
Morfología corporal 20,
Mucoviscidosis 88,
Mutación genómica 183,
- N**
Nanismo psicosocial 37,
Nefropatía diabética 266,
Neoplasias endocrinas múltiples 117,
Neurofibromatosis de von Recklinhausen 34,
Neurofisina 93,
Neurohipófisis 74, 93,
Neurohormonas 74, 75,
Neuropatía diabética 267,
Nicotinamida 269,
Nódulo tiroideo 117,
Noradrenalina 139,
Nutrición 48,
- O**

Obesidad 233,
 Obesidad idiopática familiar 32,
 Osmorreceptores 94,
 Osteocalcina 130,
 Óxido nítrico 54,
 Oxitocina 93, 94,

P

Panhipopituitarismo 78,
 Panículo adiposo, determinación de 243,
 Paratiroides 123,
 Patrones de crecimiento 19,
 Péptido carboxiterminal del procolágeno tipo I 130, 0
 Perímetros corporales 22, 59, 245,
 Peso 20,
 Pineal, glándula 297,
 Piridinolina 130,
 Pliegues cutáneos 22, 244,
 Polisomías X del varón 172,
 Porfiria aguda intermitente 99,
 Potomanía 96,
 Prealbúmina 103,
 Privación afectiva 40,
 Privación encubierta 41, 42, 43,
 Privación encubierta 65,
 PRL 75, 78, 89,
 Progestágenos 87,
 Proopiomelanocortina 77, 78,
 Prueba de la perfusión salina hipertónica 96,
 Prueba de la sed 96, 97,
 Prueba de la vasopresina 96, 97,
 Pruebas de tamizaje neonatal 106,
 Pseudohermafroditismo femenino 165, 175, 176,

Pseudohermafroditismo masculino 165, 176,
 Pseudohipoparatiroidismo 133,
 Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo 134,
 Psiconeuroendocrinoinmunología 52,
 PTH 124, 127,
 Pubertad precoz 35, 78,
 Pubertad precoz verdadera 84,
 Pubertad retrasada 88,
 Pubertad verdadera 84, 86,

Q

Quiste del conducto tirogloso 119,

R

Raquitismo 136,
 Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al cromosoma X 127, 137,
 Raquitismo por déficit de Vitamina D 137,
 Raquitismo resistente a la Vitamina D 127, 1370
 Relación peso/talla 21,
 Retinopatía diabética 266,
 Retraso constitucional del crecimiento 27,
 Retraso del crecimiento de causa no orgánica 37, 38, 39, 40, 48, 50, 51, 52, 65, 66, 67,
 Retraso del crecimiento intrauterino 28,
 Retraso del crecimiento psicosocial 37,
 Retraso de maduración ósea 105,
 Retraso mental sin lesión cerebral evidenciable 42,

- Retraso pondoestatural 58,
Ritmo de crecimiento 17,
- S**
- Sena carotídeo 94,
Serotonina 53, 67, 78,
Seudopubertad precoz 85, 86, 87,
Sinapsis 55, 56,
Síndrome adrenogenital 143,
Síndrome cerebrohepatoduodenal de Zellweger 186,
Síndrome de abandono afectivo 61,
Síndrome de Achard 34,
Síndrome de Bartter 83, 146,
Síndrome de carencia afectiva 37,
Síndrome de Cushing 29, 78, 141, 143,
Síndrome de Denys-Drash 174,
Síndrome de Down 118,
Síndrome de Fanconi 136,
Síndrome de Forbes-Albright 89,
Síndrome de Frasier 174,
Síndrome de Guillain-Barré 98,
Síndrome de Hand-Schuller-Christian 95,
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica familiar o hipercalcemia familiar benigna 135,
Síndrome de incompetencia materna 40,
Síndrome de Kallmann 78, 88,
Síndrome de Kaspar Hauser 37,
Síndrome de Klinefelter 32, 33, 171,
Síndrome de Klinefelter 88, 164,
Síndrome de Klippel-Trenaunay 34,
Síndrome de Larence-Moon-Biedl 88,
Síndrome de Lupian 34,
Síndrome de Maffuci 34,
Síndrome de Marfan 34,
Síndrome de McCune-Albright 85, 87, 110,
Síndrome de Nelson 78,
Síndrome de Pendred 104,
Síndrome de Prader-Willi 88,
Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas 110,
Síndrome de retraso ambiental 42,
Síndrome de Richner-Hanhart 193,
Síndrome de secreción inadecuada de ADH 94, 98,
Síndrome de Swyer 173,
Síndrome de testículos rudimentarios 174,
Síndrome de triple A o de Allgrove 148,
Síndrome de Turner 83, 88, 118, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170,
Síndrome de WAGR 173,
Síndrome de Weber 34,
Síndrome del niño vulnerable 39,
Síndrome feminizante 144,
Síndrome Laron 30, 77, 79,
Síndrome Sotos 35,
Síndromes dismórficos con hipercrecimiento 32, 33,
Síndromes hiperamoniémicos 197,
Síndromes poliúricos-polidípsicos 96,
Síndromes psicotóxicos 46,
Somatomedinas-C 67, 76, 77,

T

Talla 19,
 talla adulta, predicción 24,
 talla alta familiar 32,
 talla baja 26, 80,
 talla baja familiar 27,
 talla baja, variantes normales 27,
 Técnica de Guthrie 192,
 Telarquia precoz 86,
 Test corto de ACTH 151, 156, 157,
 Test de Desmopresina 142, 152,
 Test de dinitrofenilhidracina 187,
 Test de Ellsworth-Howard 134,
 Test de supresión con clonidina 160,
 Test del cianuro-nitroprusiato o de Brand 195,
 Test largo de ACTH 151,
 Test largo de supresión con dexametasona 142, 144,
 Testosterona 87,
 Tioaminoácidos 191,
 Tiroestáticos 112,
 Tiroglobulina 103,
 Tiroidectomía subtotal 113, 118,
 Tiroides 103,
 cáncer de 117,
 Tiroiditis 110, 118,
 tiroiditis de Hashimoto 108,
 117, 118, 119,
 Tirosina 192,
 Tirosina 193,
 Tirosinemia 193,
 Tiroxina 103,
 Trastornos del sueño 64,
 TRH 75, 103, 119,
 Triglicéridos 210,
 Triptófano 50, 51,

TSH 75, 76, 89, 103, 104, 105, 107, 110, 113, 119,

Tumor hipofisario 80, 81, 110,
 Tumores secretantes de HCG 85,

V

Varones XX 172,
 Vasopresina 93,
 Velocidad de crecimiento 20, 58,
 Vitamina D 123, 125, 129,

TERCERA PARTE

**AUTOEVALUACIÓN
DE ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL**

Preguntas

1.- ¿En cuál de las siguientes situaciones está siempre indicado el tratamiento quirúrgico del bocio simple?

- a) Cuando se sospeche transformación quística.
- b) En todos los casos de bocio multinodular.
- c) En todos los casos de bocio multinodular tóxico.
- d) Siempre.
- e) Cuando se observa un crecimiento rápido y doloroso de alguno de los nódulos.

2.- ¿En cuál de las siguientes circunstancias no considera indicado el uso del propranolol en el hipertiroidismo?

- a) En todos los casos de hipertiroidismo.
- b) En las crisis tirotóxicas.
- c) En los casos de hipertiroidismo muy florido.
- d) Hiperactividad simpática.
- e) Como preparación a la cirugía sólo en casos seleccionados.

3.- ¿Cuál de los siguientes preparados considera de elección en el tratamiento médico del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow si pretende minimizar las repercusiones hematológicas?

- a) Perclorato.
- b) Carbimazol.
- c) Litio.
- d) Tiocianato.
- e) Metimazol.

4.- La absorción intestinal de calcio es directamente estimulada por:

- a) PTH.
- b) Contenido en fosfatos en la dieta.
- c) Vitamina D.
- d) Calcitonina.
- e) a y c son ciertas.

5.- Respecto a la absorción intestinal de calcio, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?:

- a) Se absorbe fundamentalmente en duodeno y yeyuno proximal.
- b) El 5 –10 % del calcio se absorbe por difusión pasiva.

- c) La lactosa aumenta su absorción.
- d) La fracción de calcio absorbido aumenta con la edad.
- e) El contenido en oxalato de la dieta disminuye la absorción de calcio.

6.- Respecto a la fosfaturia, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?:

- a) En condiciones normales se reabsorbe un 60 – 80 % del fósforo filtrado.
- b) La PTH incrementa la fosfaturia.
- c) La ingesta de fósforo tiene más influencia sobre la fosfaturia que la PTH.
- d) La vitamina D disminuye la fosfaturia.
- e) a y c son ciertas.

7.- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta respecto a la vitamina D?:

- a) La hidroxilación en posición 25 tiene lugar en la epidermis.
- b) El aumento de la calcemia disminuye la actividad de la 1-hidroxilasa renal.
- c) El 1,25(OH)₂ D₃ estimula la actividad de la 1hidroxilasa renal.
- d) El 1,25(OH)₂ D₃ estimula la absorción intestinal de calcio e inhibe la de fósforo.
- e) El 1,25(OH)₂ D₃ estimula la secreción de PTH.

8.- De las siguientes acciones de la PTH, ¿cuál considera incorrecta?:

- a) Estimula los procesos de formación ósea.
- b) Estimula los procesos de reabsorción ósea.
- c) Aumenta la reabsorción tubular de calcio.
- d) Estimula directamente la absorción intestinal de calcio.
- e) Inhibe la reabsorción tubular de fósforo.

9.- Respecto a la densitometría radiológica de doble energía (DEXA) es falso que:

- a) Tiene una elevada precisión y reproductibilidad.
- b) Su principal limitación es el tiempo prolongado de exploración.
- c) Emplea una fuente de rayos X de doble energía.
- d) Carece de utilidad práctica en pediatría.
- e) b y d son ciertas.

10.- De las siguientes opciones, ¿cuál considera verdadera respecto a la fosfatasa alcalina sérica?:

- a) El aumento de la fosfatasa alcalina sérica tiene una elevada especificidad para los trastornos del metabolismo fosfo-cálcico.
- b) La isoenzima intestinal es cuantitativamente la más importante.
- c) La patología hepática no altera su significado.
- d) En ausencia de otra patología es un buen marcador de formación ósea.
- e) Sus valores disminuyen a lo largo de la infancia hasta el inicio de la pubertad .alcanzando en ese momento los valores de adulto.

11.- De los siguientes métodos para el estudio de la mineralización ¿cuál considera más indicado en pediatría por su baja dosis de radiación y su elevada precisión?:

- a) Radiología convencional.
- b) Absorciometría fotónica simple.
- c) TAC.
- d) DEXA.
- e) Ultrasonografía.

12.- El regulador más importante de la secreción de PTH es:

- a) Magnesemia.
- b) Hipófisis.
- c) Calcemia.
- d) Vitamina D.
- e) Todas son ciertas.

13.- Es falso respecto a la calcitonina que:

- a) Inhibe la reabsorción ósea.
- b) Posee un efecto hipofosforemiante.
- c) Estimula la producción de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$.
- d) Inhibe la absorción intestinal de calcio.
- e) Todas son falsas.

14.- La osteodistrofia de Albright incluye:

- a) Talla baja.
- b) Acortamiento de metacarpianos.
- c) Cataratas.

- d) Calcificaciones en los ganglios basales.
- e) Todas son ciertas.

15.- De las siguientes anomalías ¿cuál no forma parte del síndrome de Di George?:

- a) Aplasia / Hipoplasia tímica.
- b) Hipertelorismo.
- c) Defectos cardíacos.
- d) Micrognatia.
- e) Hiperparatiroidismo.

16.- Respecto al raquitismo hipofosfatémico familiar ligado a X, es cierto que:

- a) Requiere tratamiento con suplementos orales de fosfato y de 1,25(OH)₂D.
- b) En su evolución son necesarias las determinaciones seriadas de PTH.
- c) La realización regular de ecografía renal permite detectar la posible nefrocalcinosis.
- d) Existe un defecto en la reabsorción tubular de fosfato.
- e) Todas son ciertas.

17.- En el hipoparatiroidismo autoinmune, es cierto que:

- a) Se asocia con candidiasis mucocutánea crónica.
- b) Suele tener una herencia autosómica recesiva.
- c) Se asocia con otras alteraciones glandulares.
- d) Aparece con alteraciones por distrofia ectodérmica.
- e) Todas son ciertas.

18.- ¿Cuál de las siguientes formas de hipoparatiroidismo cursa con disminución de la proteína Gs?:

- a) Hipoparatiroidismo autoinmune.
- b) Pseudohipotiroidismo 1a.
- c) Pseudohipotiroidismo 1b.
- d) Pseudohipotiroidismo 2.
- e) Pseudopseudohipotiroidismo .

19.- El hiperparatiroidismo de la niñez:

- a) Es más frecuente que el hiperparatiroidismo neonatal.
- b) Comienza en los primeros 5 años de vida.
- c) Es menos frecuente que el hiperparatiroidismo neonatal.
- d) Suele comenzar a partir de los 10 años.
- e) Son ciertas a y d.

20.- El hiperparatiroidismo familiar puede aparecer en:

- a) Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
- b) MEN 1.
- c) MEN 2b.
- d) Todas son ciertas.
- e) Son ciertas a y b.

21.- La hipocalcemia que aparece en la insuficiencia renal crónica se debe a:

- a) Defectos nutricionales.
- b) Disminución de la hidroxilación renal de 25(OH) D.
- c) Incremento del fosfato sérico.
- d) Resistencia esquelética a la acción de la PTH.
- e) Todas son ciertas.

22.- El raquitismo por déficit de vitamina D puede aparecer por:

- a) Tratamiento crónico con anticonvulsivantes.
- b) Enfermedad hepática.
- c) Trastornos renales.
- d) Escaso aporte de vitamina D.
- e) Todas son ciertas.

23.- El hiperparatiroidismo secundario puede deberse a:

- a) Insuficiencia renal crónica.
- b) Síndrome de malabsorción.
- c) Síndrome de Fanconi.
- d) Acidosis tubular renal.
- e) Todas son ciertas.

24.- Siempre que en un caso diagnosticado de retraso del crecimiento por defecto de GH no se observe respuesta al tratamiento con esta hormona,

habrá que pensar en primer lugar en:

- a) La dosis es insuficiente.
- b) El diagnóstico es erróneo.
- c) Existen defectos endocrinos múltiples.
- d) Se trata de un déficit aislado de GH resistente al tratamiento con GH.
- e) La frecuencia de administración de la dosis es demasiado alta y se produce un efecto de inhibición.

25.- ¿Qué preparado hormonal es más aconsejable para tratar el déficit tiroideo en los casos de panhipopituitarismo en la actualidad?

- a) TRH.
- b) Triyodotironina.
- c) Levotiroxina.
- d) TSH.
- e) Tiroides desecado.

26.- La hipoglucemia que suele observarse en la insuficiencia córticosuprarrenal aguda se tratará con:

- a) Glucagón.
- b) Soluciones glucosadas hipertónicas.
- c) Catecolaminas a dosis bajas.
- d) Manitol al 20 %
- e) Soluciones glucosalinas.

27.- ¿Qué tratamiento a largo plazo aconsejaría en los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa de presentación en el recién nacido o lactante?

- a) Hidrocortisona.
- b) Fluorhidrocortisona.
- c) Cloruro sódico.
- d) a y b son ciertas.
- e) Son todas correctas.

28.- ¿Qué tratamiento de mantenimiento aconsejaría en los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa a partir de la segunda infancia hasta la adolescencia?

- a) Rehidratación continua.

- b) ACTH.
- c) Fluorhidrocortisona.
- d) Estradiol.
- e) Cloruro sódico.

29.- ¿Cuál es la dosis de GH más adecuada para tratar un retraso del crecimiento debido a un déficit de hormona del crecimiento?

- a) 2-4 U tres veces a la semana.
- b) 8-16 U tres veces a la semana.
- c) 16-32 U tres veces a la semana.
- d) 32-64 U tres veces a la semana.
- e) 64-128 U tres veces a la semana.

30.- En los retrasos del crecimiento ¿cómo sabremos, tras la administración de GH, que se produce una respuesta terapéutica eficaz?

- a) Valorando los niveles plasmáticos de somatomedinas.
- b) Observando si se produce brote de crecimiento.
- c) Cuantificando la disminución de la retención de N.
- d) Valorando los niveles plasmáticos de GH.
- e) Valorando los niveles plasmáticos de GH tras la estimulación combinada con insulina-arginina.

31.- ¿En cuál de las siguientes circunstancias considera electivo el tratamiento quirúrgico de la acromegalia?

- a) En todos los casos de acromegalia con o sin adenoma hipofisario detectado.
- b) Sólo en los casos en que se detecte adenoma a través de las exploraciones complementarias, independientemente de su tamaño.
- c) Sólo cuando el tumor sea pequeño.
- d) Sólo cuando el tumor sea grande.
- e) Sólo cuando el tumor comprometa los fascículos ópticos.

32.- El tratamiento del hipotiroidismo del recién nacido se efectuará:

- a) Lo más tempranamente posible tras el nacimiento.
- b) Entre los 3 y 6 meses.
- c) Nunca antes de los 3 meses.
- d) A partir de los 6 meses.
- e) A partir del año de edad.

33.- La dosis de levotiroxina con la que suelen controlarse la mayoría de pacientes hipotiroideos oscila entre:

- a) 25-50 mcg/día.
- b) 25-50 mg/día.
- c) 100/150 mcg/día.
- d) 100-150 mg/día.
- e) 50-100 mg/día.

34.- ¿Cuál es el tratamiento de elección del adenoma tóxico?

- a) Quirúrgico.
- b) Tioderivados.
- c) Sales de litio.
- d) Radioisotópico.
- e) Perclorato.

35.- ¿Cuál de los siguientes diuréticos ha demostrado poseer una gran eficacia tanto en la corrección urgente como mantenida de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética?

- a) Acido etacrínico.
- b) Espironolactona.
- c) Furosemida.
- d) Hidroclorotiazida.
- e) Amilorida

36.- ¿Cuál es el mecanismo de acción de la democlociclina que justifica su uso en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética?

- a) Inhibe la acción de la ADH a nivel del túbulo renal.
- b) Inhibe la secreción de ADH.
- c) Disminuye la sensación de sed y con ello la ingesta de agua.
- d) Potencia la acción de los antagonistas de la ADH.
- e) Aumenta la secreción de aldosterona.

37.- ¿Cuál de las siguientes alteraciones testiculares no requiere tratamiento alguno?

- a) Testículos abdominales superficiales.
- b) Testículos inguinales.

- c) Testículos femorales.
- d) Testículos en ascensor.
- e) Testículos perineales.

38.- En los casos de insulinoma benigno el tratamiento quirúrgico de elección (siempre que el tumor se haya localizado) consiste en:

- a) La pancreatectomía total.
- b) La pancreatectomía parcial.
- c) La enucleación simple.
- d) La pancreatectomía subtotal.
- e) La pancreatectomía casi total.

39.- El agente citostático más efectivo en el tratamiento del insulinoma maligno es:

- a) La bleomicina.
- b) La estreptozotocina.
- c) La 6-mercaptopurina.
- d) La vincristina.
- e) La mitomicina C.

40.- Ante un cuadro de gastroenteritis, el paciente addisoniano debe:

- a) Mantener el mismo tratamiento por vía oral.
- b) Aumentar las dosis de glucocorticoides por vía oral.
- c) Disminuir las dosis de glucocorticoides por vía oral.
- d) Aumentar las dosis de glucocorticoides y pasar a la vía parenteral.
- e) Mantener el mismo tratamiento por vía parenteral.

41.- Para el tratamiento de las crisis hipertensivas que surgen espontáneamente o tras maniobras exploratorias durante la fase preparatoria del feocromocitoma ¿cuál es el fármaco de elección?

- a) La furosemida.
- b) El propranolol.
- c) La fentolamina.
- d) La fenoxibenzamina.
- e) El diazóxido.

42.- El periodo óptimo de tratamiento de la criptorquidia es el comprendido

entre los:

- a) 2 y 3 años.
- b). 3 y 5 años.
- c) 1 y 2 años.
- d) 5 y 7 años.
- e) 7 y 10 años

43.- La medida ambulatoria inicial más importante a adoptar ante un enfermo consciente, con sintomatología clínica sugestiva de hipoglucemia, es:

- a) Valorar la glucosa sanguínea.
- b) Suprimir las sulfonilureas si las estaba tomando.
- c) Administrar glucosa por vía parenteral.
- d) Administrar glucosa por vía oral.
- e) Administrar glucagón por vía parenteral.

44.- ¿Cuál es el fármaco de elección para la preparación preoperatoria del feocromocitoma?

- a) La furosemida.
- b) El propranolol.
- c) La fentolamina.
- d) La fenoxibenzamina.
- e) La reserpina.

45.- ¿Cuál de los siguientes glucocorticoides considera más idóneo para el tratamiento de la enfermedad de Addison?

- a) 6-metilprednisolona.
- b) Cortisona.
- c) Betametasona.
- d) Triamcinolona.
- e) Dexametasona.

46.- Ante la sospecha clínica de insuficiencia corticosuprarrenal aguda iniciaremos el tratamiento hormonal:

- a) Una vez, por lo menos, un ionograma.
- b) Inmediatamente.
- c) Una vez sepamos los valores del cortisol y ACTH plasmáticos.

- d) Inmediatamente, pero habiendo obtenido previamente una muestra de sangre suficiente para las determinaciones biológicas pertinentes.
- c) Una vez corregidos los desequilibrios hidroelectrolíticos que puede presentar el paciente.

47.- La constatación iterativa de hipertensión en un paciente addisoniano, aparentemente bien compensado con cortisona y fluocortisona, indica:

- a) Que la dosis de cortisona es insuficiente.
- b) Que la dosis de fluocortisona es excesiva.
- c) Que la dosis de cortisona es excesiva.
- d) Que la dosis de fluocortisona es insuficiente.
- e) Ninguna de las anteriores.

48.- La dosis de cortisona que suele administrarse en los pacientes con enfermedad de Addison oscila entre:

- a) 25 y 37,5 mg/día.
- b) 50 y 75 mg/día.
- c) 5 y 25 mg/día.
- d) 75 y 100 mg/día.
- e) 150 y 250 mg/día.

49.- ¿Cuál es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos de feocromocitomas?

- a) Médico-sintomático.
- b) Quirúrgico.
- c) Las radiaciones externas.
- d) Citostáticos.
- e) Ninguno de los anteriores.

50.- El tratamiento médico de las criptorquidias se lleva a cabo, generalmente, con:

- a) Gonadotropina coriónica humana (HCG).
- b) Clomifeno.
- c) Testosterona.
- d) Gonadotropina menopáusica humana (HMG).
- e) Nebulizaciones nasales de LH-RH.

51.- ¿Cuál deberá ser la conducta terapéutica inicial en la mayoría de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa de presentación en el recién nacido o lactante?:

- a) Rehidratación.
- b) Tratamiento sustitutivo con hidrocortisona.
- c) Tratamiento sustitutivo con fluorohidrocortisona.
- d) Tratamiento sustitutivo con DOCA.
- e) Tratamiento sustitutivo con estradiol.

52.- ¿Cuándo se produce el pico máximo de la insulina semilente MC y cuál es su duración máxima de actuación?:

- a) 3 horas y 24 horas.
- b) 3 horas y 14 horas.
- c) 1 hora y 6 horas.
- d) 8 horas y 36 horas.
- e) 24 horas y 48 horas.

53.- Al iniciar la tiroidoterapia en el tratamiento del coma mixedematoso muchos autores consideran obligada la administración simultánea de:

- a) Propranolol.
- b) Yodo.
- c) Corticoides.
- d) Vasodilatadores coronarios.
- e) Analépticos.

54.- El mecanismo de acción de los tioderivados tiene lugar a través de:

- a) Una acción tóxica directa sobre la glándula tiroidea.
- b) Una inhibición del proceso de organización.
- c) Un bloqueo de los receptores periféricos para la T3.
- d) Un bloqueo de la absorción intestinal de yodo.
- e) Un aumento de la yodinación de las tirosinas.

55.- ¿Cuál de los siguientes esquemas terapéuticos considera más indicado en el tratamiento médico del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow?

- a) Dosis altas de tioderivados durante seis meses.
- b) Dosis bajas de tioderivados durante 6 semanas.

- c) Dosis altas de tioderivados hasta el eutiroidismo y prosecución con dosis bajas indefinidamente.
- d) Dosis altas de tioderivados hasta el eutiroidismo y proseguir con dosis bajas hasta los 12 meses de tratamiento.
- e) Iniciar con dosis bajas de tioderivados, aumentar progresivamente hasta el eutiroidismo y suprimirlos a los 12 meses de tratamiento.

56.- ¿Cuál es la secuela más frecuente que sigue a la tiroidectomía subtotal en la enfermedad de Graves-Basedow?

- a) Parálisis del recurrente.
- b) Hipotiroidismo permanente.
- c) Hipoparatiroidismo permanente.
- d) Recidiva del hipertiroidismo.
- e) Muerte súbita.

57.- La administración de T₃ está indicada en el tratamiento del:

- a) Hipotiroidismo transitorio del adulto.
- b) Nunca está indicada.
- c) En el coma mixedematoso.
- d) En el hipotiroidismo del adulto.
- e) En el hipotiroidismo del recién nacido.

58.- Ante un paciente con exoftalmia maligna grave, ¿cuál de los siguientes tratamientos aconsejaría en primer lugar?

- A) Corticoides a dosis altas.
- b) Diuréticos.
- c) Veinte gotas de guanetidina en cada ojo.
- d) Descompresión orbitaria quirúrgica.
- e) Tarsorrafia parcial.

59.- El tratamiento de elección del bocio multinodular tóxico es:

- a) La tiroidectomía subtotal.
- b) La hemitiroidectomía.
- c) La tiroidectomía total.
- d) Los tioderivados.
- e) El I¹³¹.

60.- De todos los fármacos empleados en el tratamiento de la diabetes insípida que a continuación se citan ¿cuál es el que se considera más eficaz?

- a) Clorotiazida.
- b) Clorpromacina.
- c) Tanato de pitresina.
- d) Clorfibrato.
- e) Carbamacepina.

61.- ¿Cuál de los siguientes grupos de medidas engloba los diversas posibles terapéuticas a utilizar en el carcinoma medular de tiroides?

- a) Tiroidectomía casi total, I131, tiroxina a dosis subtóxicas.
- b) Radiaciones externas, poliquimioterapia.
- c) Tiroidectomía subtotal, radiaciones externas, I131.
- d) Tiroidectomía total, radiaciones externas, adriamicina.
- e) Radiaciones externas, adriamicina.

62.- ¿Cuál de los siguientes medicamentos considera más indicado en el tratamiento farmacológico de la acromegalia?

- a) Estrógenos.
- b) Clorpromacina.
- c) Somatostatina.
- d) Acetato de medroxiprogesterona.
- e) Bromocriptina.

63.- ¿Qué fármacos se utilizan en el tratamiento de la diabetes insípida nefrógena?

- a) Diuréticos.
- b) Antidiabéticos orales.
- c) Resinas de intercambio iónico.
- d) Antiinflamatorios no esteroides.
- e) Esteroides.

64.- Los efectos secundarios de la 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP):

- a) Son escasos y poco importantes.
- b) Son escasos pero graves.
- c) Son muy frecuentes.

- d) Contraindican su uso sistemático.
- e) No poseen efectos secundarios.

65.- ¿Cuál de los siguientes métodos considera más adecuado para predecir que un enfermo acromegálico responderá al tratamiento con bromocriptina?

- a) Ensayo terapéutico prolongado.
- b) Efecto de una dosis única de 2,5 mg sobre la concentración de GH.
- c) Efecto de dos dosis de 2,5 mg sobre la concentración de GH.
- d) Respuesta de la GH a la estimulación con TRH.
- e) Perfiles diarios de la GH durante la prueba con glucosa oral.

66.- ¿Qué tipo de intervención se aconseja realizar en la cirugía del bocio simple?

- a) Exéresis total.
- b) Tiroidectomía subtotal.
- c) Hemitiroidectomía.
- d) Resección aislada de los nódulos más grandes.
- e) Resección individual de cada uno de los nódulos.

67.- ¿En qué tipo anatomoclínico de cáncer de tiroides la cirugía constituye prácticamente la única opción eficaz de tratamiento?

- a) Folicular.
- b) Papilar.
- c) Medular.
- d) Anaplásico.
- e) Linfoma maligno.

68.- ¿Qué tipo de intervención adoptaría en el tratamiento quirúrgico de los carcinomas de tiroides diferenciados?

- a) Tiroidectomía subtotal.
- b) Tiroidectomía casi total.
- c) Hemitiroidectomía del lóbulo afecto.
- d) Tiroidectomía total.
- e) Exéresis simple del tumor.

69.- ¿En cuál de las siguientes fases del bocio simple está indicado el tratamiento médico con hormonas tiroideas?

- a) Fase de hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales tiroideas.
- b) Fase de bocio coloide.
- c) Fase de bocio multinodular.
- d) Fase de transformación quística.
- e) En todas las fases señaladas.

70.- La principal complicación de la profilaxis del bocio simple con yodo es:

- a) El hipotiroidismo.
- b) El hipertiroidismo.
- c) El cáncer de tiroides.
- d) La aparición temprana de bocio multinodular.
- e) No tiene complicaciones.

71.- El hipertiroidismo producido por la tiroiditis de De Quervain:

- a) Deber tratarse con tioderivados.
- b) Habitualmente no requiere tratamiento alguno.
- c) Suele mejorar con la administración de yodo.
- d) Requiere bloqueadores beta en todos los casos.
- e) Nunca debe tratarse.

72.- ¿Cuál de los siguientes parámetros o marcadores biológicos se utiliza en el control periódico posquirúrgico del carcinoma medular de tiroides?

- a) CEA.
- b) Calcitonina.
- c) Tiroglobulina.
- d) T4.
- e) T3.

73.- ¿Cuál de los siguientes preparados considera electivo en el tratamiento del hipotiroidismo establecido?

- a) Tiroides desecado.
- b) Tiroglobulina.
- c) Levotiroxina.
- d) Triyodotironina.
- e) Levotiroxina + Triyodotironina.

74.- ¿Cuál es el estímulo más potente para la producción y liberación de ADH?

- a) Cambios osmóticos.
- b) Vasodilatación.
- c) Hipotensión por hemorragia.
- d) Estímulos colinérgicos y betaadrenérgicos.
- e) El fenómeno fisiológico del envejecimiento.

75.- Entre los siguientes agentes farmacológicos, señale el inhibidor de la liberación de ADH.

- a) Nicotina.
- b) Ciclofosfamida.
- c) Clofibrato.
- d) Clorpropamida.
- e) Clorpromacina.

76.- Con respecto al test de deshidratación, señale la respuesta falsa.

- a) Es útil en el diagnóstico diferencial de los síndromes poliúricos.
- b) En la diabetes insípida central, la osmolaridad urinaria aumenta más de un 9% tras la inyección subcutánea de 5 U de ADH acuosa.
- c) La deprivación de agua se mantiene hasta que el individuo ha perdido al menos 1 kg de peso y la osmolaridad urinaria se mantiene estable al menos durante 3 horas.
- d) En la polidipsia primaria aumenta la osmolaridad de la orina más de un 9% tras la inyección subcutánea de ADH debido a la insensibilidad del túbulo renal a dosis fisiológicas de ADH.
- e) El test se debe suspender si el paciente presenta deterioro clínico ó pérdida mayor de 2 kg de peso.

77.- ¿Cuál de los siguientes no es un criterio necesario para el diagnóstico de SIADH?

- a) Función suprarrenal normal.
- b) Función tiroidea normal.
- c) Sodio en orina mayor de 20 mEq/L en presencia de hipoosmolaridad e hiponatremia séricas.
- d) Descartar estados edematosos con hiponatremia.
- e) Sodio sérico menor de 130 mEq/L.

78.- Un varón de 15 años presenta poliuria y polidipsia. No ha tomado medicación alguna. La deprivación acuosa y el tratamiento con ADH no logran concentrar la orina. Otros miembros de la familia presentan un problema similar. Todas las pruebas analíticas, incluidas la glucosa, calcio, potasio séricos, análisis de orina y hemoglobina son normales. ¿Cuál de los siguientes fármacos puede ser el más eficaz en el tratamiento?

- a) Clorpropamida.
- b) Carbonato de litio.
- c) Nicotina.
- d) Hidroclorotiacida.
- e) Clofibrato.

79.- ¿Cuál de las siguientes situaciones es menos probable que cause poliuria relativamente resistente a la ADH ?

- a) Hipercalcemia.
- b) Hipernatremia.
- c) Administración de litio.
- d) Hipopotasemia.
- e) Anemia de células falciformes.

80.- En la diabetes insípida central (hipotalámica) que requiere tratamiento con ADH, ¿ cuál de las siguientes formas de ADH constituye la pauta de elección, en términos de duración de acción, vía de administración y ausencia de efectos secundarios?

- a) 1-desamino,8-D-arginina vasopresina (dDAVP).
- b) Lisina vasopresina.
- c) Tanato de vasopresina en aceite..
- d) Vasopresina acuosa.
- e) Extractos de hipófisis posterior.

81.- Una chica de 14 años sufrió un accidente de motocicleta con traumatismo de la cabeza y pérdida pasajera del conocimiento. Durante su observación en el hospital presentó poliuria (300 ml/h) y sed excesiva. El ionograma descubre sodio sérico de 158 mEq/L, osmolaridad sérica de 320 mOsm/kg, sodio en orina de 2 mEq/L y osmolaridad urinaria de 175 mOsm/kg. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos sugiere la interpretación de estos datos?

- a) SIADH.

- b) Hipopituitarismo.
- c) Diabetes insípida.
- d) Diabetes Mellitus.
- e) Hipernatremia esencial.

82.- De los siguientes datos, cuál no suele estar presente en una SIADH.

- a) Edemas
- b) Hiponatremia dilucional
- c) Incapacidad para excretar agua libre.
- d) Secreción de renina suprimida.
- e) Todo suele estar presente en una SIADH.

83.- El estímulo más fisiológico para segregar ADH es:

- a) El aumento de la osmolaridad plasmática..
- b) Hipotensión secundaria a hemorragia.
- c) El aumento de la concentración de sodio en el túbulo renal.
- d) El estímulo alfa-adrenérgico.
- e) El estímulo vagal.

84.- De las siguientes afirmaciones sobre la ADH, ¿cuál es falsa?

- a) Su principal función es concentrar la orina.
- b) La hipotensión causa secreción de ADH aunque la osmolaridad de la sangre sea baja ó normal.
- c) En presencia de ADH el túbulo contorneado distal y colector se hacen permeables al agua permitiendo el paso de ésta al intersticio hipertónico.
- d) Su mecanismo de acción es mediante unión a receptores intracelulares.
- e) Es secretada por el lóbulo posterior de la hipófisis.

85.- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la diabetes insípida es falsa?

- a) Puede ser idiopática hasta en un 20% de las ocasiones.
- b) Se ha descrito una forma hereditaria con transmisión autosómica-dominante o ligada al X.
- c) Es característica la poliuria, polidipsia y la osmolaridad urinaria mayor a la sanguínea.
- d) El fármaco de elección para el tratamiento es la desmopresina.
- e) El síndrome de Wolfram asocia DI, DM, sordera neurosensorial y atrofia óptica.

86.- ¿Cuál de las siguientes circunstancias no ocasiona una diabetes insípida nefrogénica secundaria o pseudodiabetes insípida renal?

- a) Ingestión excesiva de agua.
- b) Enfermedades renales crónicas posteriores a uropatía obstructiva.
- c) Tratamiento con litio.
- d) Anestesia con metoxifluorano.
- e) Deficiencias de potasio por aldosteronismo primario.

87.- La diabetes insípida nefrogénica:

- a) Se transmite de forma autosómica-recesiva.
- b) Las formas hereditarias no siguen las leyes de Mendel.
- c) No tiene transmisión hereditaria, siempre es secundaria.
- d) La transmisión es recesiva ligada a X.
- e) La transmisión es dominante ligada a X.

88.- En la SIADH qué es falso:

- a) Es un cuadro frecuente y producido por múltiples causas.
- b) La osmolaridad urinaria es superior a la plasmática.
- c) El aumento de la ADH produce una hipernatremia.
- d) Es raro que curse con edema o hipertensión.
- e) En su tratamiento es fundamental la restricción hídrica y la suplementación con ClNa.

89.- ¿Cuál de las siguientes situaciones no cursa con déficit de ADH de causa central o hipofisaria?

- a) Craneofaringioma.
- b) Síndrome de Hand-Schüller-Christian.
- c) Traumatismo craneoencefálico.
- d) Tratamiento con litio.
- e) Leucosis.

90.- ¿En qué situaciones se interrumpe la prueba de la sed en el diagnóstico de los síndromes poliúricos?

- a) Pérdida de peso corporal mayor de un 5% respecto al peso inicial.
- b) Natremia en sangre superior a 148 mEq/L.
- c) Osmolaridad plasmática superior a 3 ó 5 mOsm/kg.
- d) Osmolaridad urinaria estacionaria.

e) En todas las situaciones anteriores debe interrumpirse la prueba.

91.- ¿Qué situaciones clínicas no cursan con SIADH?

- a) Síndrome de Guillain-Barré.
- b) Síndromes paraneoplásicos.
- c) Sepsis.
- d) Cirugía abdominal.
- e) Histiocitosis X.

92.- Un prematuro de 30 semanas de edad destacional presenta palidez terrosa, náuseas, vómitos con distensión abdominal e hipotonía. En el hemograma destaca una leucocitosis de 34 mil, índice de Manroe mayor de 0,2 y PCR mayor de 4. En la bioquímica sanguínea aparece una hiponatremia junto a hipoosmolaridad plasmática y en análisis de orina una hipernatriuria. ¿Qué cuadro clínico acompaña a esta infección neonatal?

- a) Hipotiroidismo.
- b) Diabetes insípida central.
- c) SIADH.
- d) Cushing primario.
- e) Hiperaldosteronismo primario.

93.- ¿Qué pruebas diagnósticas son útiles en el diagnóstico diferencial de los síndromes poliúricos-polidípsicos?

- a) Prueba de la sed.
- b) Prueba del suero salino hipertónico.
- c) Prueba de la ADH.
- d) Densidad de la orina.
- e) Todas las anteriores.

94.- Indique de los siguientes factores cuál es capaz de estimular la secreción de GH:

- a) Clonidina.
- b) L-dopa.
- c) Hipogluceemia.
- d) Sueño.
- e) Todo lo anterior.

95.- Todas, excepto una, son situaciones en las que se describe un hipogonadismo hipogonadotropo:

- a) Síndrome de Kallman.
- b) Anorexia nerviosa.
- c) Hemocromatosis.
- d) Síndrome pluriglandular autoimmune.
- e) Síndrome de Klinefelter.

96.- ¿Cuál de las siguientes entidades es causa de hipogonadismo hipogonadotropo?

- a) Síndrome de Prader-Willi.
- b) Síndrome de Klinefelter.
- c) Distrofia miotónica.
- d) Disgenesia gonadal.
- e) Insensibilidad a los andrógenos.

97.- Se le pide que valore a un varón con 18 años de edad con falta de maduración sexual normal. Es alto y delgado, sin barba ni vello axilar o púbico. Su pene y testes son pequeños. Como hecho interesante carece de olfato. Es probable que requiera:

- a) Hipofisectomía transesfenoidal.
- b) Restitución tiroidea.
- c) Restitución de testosterona.
- d) Extirpación de sus testículos.
- e) Tratamiento con GH.

98.- ¿Cuál de las siguientes constituye la anomalía analítica más frecuente en pacientes con hipopituitarismo adquirido?

- a) GH plasmática inferior a 5 ngr/ml tras una hipoglucemia inducida por insulina.
- b) Prolactina plasmática superior a 50 ngr/ml (N- 5-25).
- c) Testosterona sérica inferior a 0,3 microgr/dl en varones o estrógeno sérico inferior a 0,2 microgr/dl en mujeres.
- d) Aumento de la TSH sérica menor a 5 microU/ml tras la administración de TRH.
- e) Cortisol matutino en ayunas inferior a 5 microgr/dl (N- 8-25).

99.- Las acciones metabólicas de la GH incluyen todas las siguientes excepto:

- a) Osteogénesis y condrogénesis.
- b) Producción de somatomedina.
- c) Depósitos grasos.
- d) Resistencia a la insulina.
- e) Retención de nitrógeno.

100.- Una niña de 15 años de edad acude al pediatra por no haber presentado la menarquía y por un desarrollo sexual insuficiente que ha hecho que rechace los contactos sociales. No presenta desarrollo mamario y está muy molesta por ello. La exploración física muestra un escaso desarrollo del vello pubiano así como pequeños islotes de tejido mamario bajo las areolas. El resto de la exploración no refleja anomalías detectables. ¿Qué debería hacer a continuación?

- a) Cariotipo.
- b) Evaluación hipofisaria completa.
- c) Ultrasonidos pélvicos con el fin de detectar la presencia de los ovarios.
- d) Determinación sérica de gonadotrofinas y estrógenos.
- e) Ninguno de los anteriores.

101.- Se considera pubertad precoz cuando algunos de los signos puberales aparecen antes de:

- a) Los 9 años tanto en las niñas como en los niños.
- b) Los 9 años en niñas y 8 en niños.
- c) Los 8 años en niñas y 9 en niños.
- d) Los 10 años tanto en niños como en niñas.
- e) Los 8 años tanto en niños como en niñas.

102.- La pubertad adelantada:

- a) Precisa una investigación minuciosa de los posibles factores causales.
- b) Se considera un cuadro patológico.
- c) Se considera cuando aparecen signos puberales antes de los 8 años en niñas y 9 en niños.
- d) Se considera cuando aparecen signos puberales entre los 9-11 años en varones y entre los 8-10 años en mujeres.
- e) Pubertad precoz y adelantada se consideran como sinónimos.

103.- En relación a la pubertad precoz verdadera qué es falso:

- a) Es siempre isosexual.
- b) Es de origen hipofisario.
- c) El desarrollo psíquico guarda relación con la edad cronológica.
- d) La maduración ósea está retrasada.
- e) Tienen una talla final alta.

104.- En relación con los craneofaringiomas, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera?

- a) Es el tumor más frecuente durante la infancia.
- b) Nunca produce hipopituitarismo ni trastornos visuales.
- c) En la RX de cráneo se observan zonas de calcificación intra o supraselares.
- d) Se origina a nivel de la neurohipófisis.
- e) Tiene un crecimiento rápido metastatizando rápidamente a distancia.

105.- Con respecto a la fisiología de la GH, señale que es falso:

- a) Es una sustancia producida en la adenohipófisis que estimula el crecimiento.
- b) Su secreción está regulada por dos neurohormonas hipotalámicas, una estimuladora y otra inhibidora.
- c) Tiene una secreción pulsátil con una vida media en plasma de 10-15 minutos.
- d) Durante la pubertad presenta picos más amplios y altos.
- e) No existe un mecanismo retroactivo o feed-back sobre la secreción de GH.

106.- En relación al déficit de GH señala lo correcto:

- a) Puede ser primario o secundario.
- b) En los déficit primarios la liberación de GH está reducida de forma espontánea o tras la estimulación con agentes estimuladores.
- c) En los déficit secundarios la liberación espontánea de GH es anormal pero puede ser normal tras la estimulación con agentes estimuladores.
- d) Puede haber resistencia periférica a la GH a nivel de receptores.
- e) Todo lo anterior es cierto.

107.- Acude a su consulta un niño de 3 años de edad con una estatura de 65

cm (menor del p3) . A la exploración presenta extremidades delgadas, manos y pies pequeños, voz aguda y chillona, aspecto de muñeca. El desarrollo psicomotor es normal. Resto de la exploración sin interés. ¿Qué prueba diagnóstica le orientaría el diagnóstico?

- a) TC craneal.
- b) GH basal.
- c) Prueba de estimulación de liberación de GH.
- d) TSH en sangre.
- e) ACTH en sangre.

108.- Cuál de los siguientes cuadros clínicos no producen alteraciones funcionales en la producción de GH:

- a) Celiaquía.
- b) Síndrome de carencia afectiva.
- c) Anorexia nerviosa.
- d) Hipotiroidismo.
- e) Todos los anteriores.

109.- Acude a consulta un lactante de 16 meses por retraso pondoestatural. Peso y talla por debajo del percentil 3. Aspecto de desnutrido. A la exploración destaca gran irritabilidad, fontanela algo deprimida, gran abombamiento abdominal. En heces se encuentran mas de 2 g/24 horas de grasa, siendo las heces pastosas, brillantes y muy fétidas. ¿Qué prueba diagnóstica pediría en primer lugar?

- a) Parásitos en heces.
- b) Anticuerpos antigliadina y antiendomiso.
- c) Determinación de la somatomedina C.
- d) Pruebas estimuladoras de liberación de GH.
- e) Edad ósea.

110.- De los siguientes déficit de GH, en cual podríamos esperar una pobre respuesta al tratamiento:

- a) Idiopático.
- b) Carencia familiar selectiva de GH tipo IB.
- c) Carencia familiar selectiva tipo 1A.
- d) Carencia familiar selectiva tipo II.
- e) Carencia familiar selectiva tipo III.

111.- El síndrome de Laron hace referencia a:

- a) Hipopituitarismo total
- b) Déficit aislado de GH.
- c) Presencia de GH biológicamente inactiva.
- d) Incapacidad de producción de somatomedinas en respuesta a la GH.
- e) Hipercrecimiento por aumento de GH.

112.- La duración del tratamiento con GH exógeno en el déficit de la misma será:

- a) Hasta que se produzca el cierre de la epífisis.
- b) El tratamiento durará 3 años.
- c) Hasta alcanzar la pubertad.
- d) Hasta los 13 años.
- e) Hasta los 14 años.

113.- Un niño de 7 años consulta por pérdida de agudeza visual y de la visión por los lados. En la RX de cráneo aparecen calcificaciones a nivel de la silla turca. Qué datos analíticos podemos encontrar:

- a) TSH baja.
- b) GH, tras ejercicio físico <5ng/ml.
- c) FSH baja.
- d) ACTH baja.
- e) Todos los anteriores .

114.- Unas de las siguientes afirmaciones sobre la fisiología normal de las hormonas tiroideas es falsa:

- a) Aproximadamente el 60% de T₄ y el 20% de T₃ se liberan por el tiroides, el resto se origina en órganos extratiroideos.
- b) Casi un 30% de T₄ se transforma en T₃ por monodesyodación.
- c) T₃ tiene una potencia metabólica aproximadamente 3 veces superior a T₄ .
- d) Prácticamente toda la r T₃ se logra por monodesyodación de T₄.
- e) La T₃ tiene poca acción metabólica.

115.- Respecto al efecto Wolff-Chaikoff, señala la afirmación correcta:

- a) Es un fenómeno de tirotoxicosis que aparece en pacientes con bocio multinodular tras ingesta excesiva de yoduros.

- b) Es más frecuente en pacientes con enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto o tras la administración de yodo radiactivo.
- c) Es un estado de hipotiroidismo transitorio inducido por antitiroideos.
- d) Es producido por la administración de litio.
- e) Todas son falsas.

116.- El Síndrome Pendred es un defecto congénito en la hormonosíntesis tiroidea, ¿ A qué nivel se localiza dicho defecto ?

- a) Captación tiroidea del yodo (trapping)
- b) Organificación intratiroidea del yodo.
- c) Acoplamiento de las yodotirosinas (MIT y DIT)
- d) Deshalogenación
- e) Síntesis y secreción de tiroglobulina

117.- La cantidad mínima de yodo recomendada por la OMS para prevenir el bocio por déficit de yodo es:

- a) 1000 microgramos/día.
- b) 500.
- c) 200.
- d) 100.
- e) 50.

118.- Respecto al bocio endémico es falso que:

- a) Es aquel que afecta al menos a un 10% de la población de una zona geográfica determinada.
- b) La etiología fundamental es el déficit de yodo en la dieta.
- c) El hipertiroidismo es una complicación frecuente a largo plazo.
- d) La función tiroidea suele ser normal durante muchos años o toda la vida.
- e) Afecta preferentemente al sexo femenino.

119.- ¿Cuál es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito?

- a) Administración de yodo radiactivo a la madre.
- b) Disgenesia tiroidea.
- c) Insensibilidad a la tirotrópica.
- d) Insensibilidad a las hormonas tiroideas.
- e) Bocio endémico.

120.- ¿Cuál de los siguientes hallazgos radiológicos no es habitual en el hipotiroidismo?

- a) Disgenesia epifisaria.
- b) Línea densa metafisaria.
- c) Fracturas en tallo verde.
- d) Retraso en el cierre de las fontanelas..
- e) Deformación picuda de las vértebras D12 y L1-L2.

121.- Son diagnósticos de hipotiroidismo en el RN:

- a) Una TSH>20microU/ml y T4 <6microgr/dl.
- b) Una TSH>30microU/ml y T4 <6microgr/dl.
- c) Una TSH<20microU/ml y T4 >10microgr/dl.
- d) Una TSH>20microU/ml y T4 >6microgr/dl.
- e) Una TSH>40microU/ml y T4 >10microgr/dl.

122.- Una adolescente con bocio difuso intensamente doloroso, T3 y T4 altas, TSH suprimido y gammagrafía con mínima captación tiroidea del isótopo.

El diagnóstico más probable es:

- 1. Enfermedad de Graves.
- 2. Tiroiditis de Hashimoto.
- 3. Enfermedad de Plummer.
- 4. Tiroiditis subaguda de Quervain.
- 5. Tiroiditis silente.

123.- Respecto a la tiroiditis de Hashimoto señale lo incorrecto:

- a) Es la causa mas frecuente de hipotiroidismo bocioso en áreas no deficitarias de yodo.
- b) El diagnóstico se hace siempre por títulos altos de anticuerpos antitiroideos.
- c) Se ha visto relación con los HLADR.3, DR.4 y B.8
- d) Puede existir en el momento del diagnóstico un hipotiroidismo o hipertiroidismo.
- e) La PAAF es útil pero no imprescindible.

124.- Paciente de 14 años que presenta bocio difuso pequeño con aumento de T3 , aumento de T4 y TSH indetectable. Frecuencia cardíaca basal 110 l/pm. El tratamiento de elección es:

- a) Propiltiouracilo.
- b) Metamizal más Betabloqueantes.
- c) Tiroidectomía subtotal .
- d) I¹³¹.
- e) Yoduros.

125.- ¿A cuál de los siguientes se debe la estimulación de la tiroides en la enfermedad de Graves?

- a) TRH.
- b) TSH.
- c) Una globulina gamma (TRA β).
- d) Dopamina.
- e) ACTH.

126.- Un varón que se queja de debilidad creciente, fatiga, intolerancia al frío, edema periorbitario con piel seca, con T₄ 4,5 mcg/100ml (normal 5 a12) y TSH 47 mcU/ml (normal 0,5-5). ¿Con cuál de los siguientes regímenes iniciaría el tratamiento médico?

1. Triyodotironina.
2. L-tiroxina.
3. Betabloqueantes.
4. Ioduros.
5. Metamizol

127.- Ante un nódulo hipercaptante que anula el resto de la glándula en la gammagrafía, T₄, T₃ aumentan y TSH disminuye. La actitud más adecuada es:

- a) PAAF
- b) Tratamiento antitiroideos.
- c) Tratamiento supresor con T₄.
- d) Cirugía.
- e) I¹³¹.

128.- El carcinoma de tiroides se caracteriza por lo siguiente:

- a) Forma parte de los Síndrome MEN
- b) Es más frecuente en mujeres
- c) Puede dar metástasis linfáticas y hematógica.

- d) Puede cursar con ataque de diarrea acuosa.
- e) Todo lo anterior es cierto.

129.- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto al carcinoma del tiroides es falsa?

- a) Es raro en la infancia.
- b) Es más frecuente en mujeres.
- c) Un nódulo indoloro en el tiroides con afectación bilateral de los ganglios linfáticos, del cuello suele ser su forma de presentación.
- d) La radioterapia induce estos tumores.
- e) Suelen tener un desarrollo muy rápido y un pronóstico infausto.

130.- Respecto al conducto tirogloso, señale lo falso:

- a) Es el cordón celular que une el primordio de glándula tiroides durante su migración cordal con el suelo de la faringe.
- b) La porción más inferior del ducto constituye el lóbulo piramidal de la glándula.
- c) Sufre disolución y regresión alrededor del 7º mes de vida fetal.
- d) La falta de regresión completa del conducto puede dar lugar a la aparición de quistes tiroglosos.
- e) El tiroides lingual es tejido tiroideo desarrollado a partir del conducto tirogloso en la base de la lengua.

131.- En la clasificación de la DMS del bocio según su tamaño, un bocio palpable pero visible sólo con el cuello en extensión es un bocio:

- a) Grado O.
- b) Grado IA.
- c) Grado IB.
- d) Grado II.
- e) Grado III.

132.- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de los antitiroideos es falsa?

- a) Producen un bloqueo químico de la síntesis hormonal .
- b) Su efecto se mantiene sólo mientras el fármaco es administrado.
- c) Se puede utilizar el propiltiouracilo.
- d) Se puede utilizar el metamizol.
- e) El control terapéutico se lleva a cabo vigilando la T₃, T₄ que deben estar

en cifras normales y la TSH > 6 microU/ml.

133.- De las siguientes afirmaciones sobre la gammagrafía tiroidea en los niños. ¿Cuál es falsa?

- a) Esta indicada para detectar tejido tiroideo ectópico.
- b) Indicada en la evaluación de los nódulos tiroideos.
- c) Indicada para confirmar sospecha de agenesia de tiroides.
- d) El I131 es el marcador de elección utilizado.
- e) El Tc99 es el marcador de elección.

134.- Una paciente se queja de cefaleas de varios años de duración pero que han empeorado últimamente. Ha observado mayor sudoración y en el último mes tuvo que aumentar el diámetro de su anillo. Su piel se ha tornado gruesa y grasosa. A la exploración presenta características faciales toscas, espaciamiento amplio de los dientes frontales inferiores y dedos anchos tipo espátula. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos sugieren estas alteraciones?

- a) Síndrome Cushing.
- b) Hipotiroidismo primario.
- c) Osteogénesis imperfecta.
- d) Acromegalia.
- e) Síndrome de la silla turca vacía primario.

135.- Se valora a un varón de 15 años por falta de desarrollo de las características sexuales secundarias. Es alto, eunucoide con testículos duros, su testosterona es baja y la LH alta. El diagnóstico más probable es:

- a) Síndrome Turner.
- b) Síndrome Klinefelter.
- c) Síndrome Down.
- d) Síndrome Noonan.
- e) Síndrome de Leriche.

136.- El tratamiento sustitutivo con testosterona en un Síndrome Klinefelter (47 XXY) estarán indicando con el fin de:

- a) Mantener la espermatogénesis.
- b) Evitar problemas en sus relaciones sociales.
- c) Estimular la virilización.
- d) Mejorar el déficit intelectual.

e) Hacer que desaparezca la ginecomastia.

137.- Una niña de 15 años de edad mide 137 cm y tiene una baja implantación del cabello. Presenta cara ancha y manos escasamente desarrolladas así como amenorrea primaria. Las gonadotropinas se encuentran en el nivel menopaúsico. Lo más probable es que el cariotipo fuera:

- a) 45XO.
- b) 47XXX.
- c) 47XXY.
- d) 45XO/46XX.
- e) 46XY.

138.- La acondroplasia está asociada con:

- a) Deficiencia mental.
- b) Acortamiento de extremidades.
- c) Hiperextensibilidad de las articulaciones.
- d) Gigantismo.
- e) Convulsiones.

139.- Respecto a los factores que influyen en el crecimiento y desarrollo. Señale que respuesta es falsa.

- a) Herencia y constitución son factores determinantes
- b) Las hormonas constituyen el grupo de factores reguladores
- c) La carencia afectiva no afecta el ritmo de crecimiento
- d) La alimentación y las mejoras socioeconómicas constituyen factores permisivos.
- e) El crecimiento secular parece haber cesado en países desarrollados en esta última década.

140.- Respecto al crecimiento en las distintas etapas de la vida señale que afirmación es cierta.

- a) El crecimiento fetal es muy intenso, alcanza su pico en la semana 16 para la longitud y en la semana 30 para el peso.
- b) En el primer año de vida la talla aumenta 25 cm y 12 cm en el segundo año.
- c) El preescolar mayor de 3 años, gana 2 Kg por año.
- d) En la pubertad se produce una aceleración del crecimiento y durante la misma se crece unos 25 cm las niñas y 28 cm los niños.

e) Todo lo anterior es cierto.

141.- Una niña de 10 años de edad consulta por talla baja. El peso y la talla al nacimiento son normales. Presenta una edad ósea retrasada respecto a la cronológica. Todas las pruebas de laboratorio, técnicas de imagen y exploración física son normales.

¿Cuál es el diagnóstico más probable ?

- a) Retraso constitucional del crecimiento.
- b) Talla baja familiar.
- c) Síndrome Turner.
- d) Síndrome Cornelia Lange.
- e) Nanismo tipo Laron.

142.- En la talla baja familiar, indique que enunciado es falso:

- a) Hay antecedentes de talla baja.
- b) La curva de crecimiento se sitúa por debajo del percentil 3.
- c) La pubertad se inicia a una edad normal.
- d) La edad ósea y cronológica coinciden.
- e) La talla final es normal.

143.- Respecto a los hipocrecimientos secundarios que afirmación es cierta:

- a) El hipocrecimiento es un síntoma más dentro de un cuadro clínico más florido.
- b) Hay un descenso de peso asociado que puede llegar a situaciones de desnutrición.
- c) El nanismo hipocalórico es el más frecuente en países subdesarrollados.
- d) La celiaquía puede presentarse como único síntoma en el retraso del crecimiento.
- e) Todo es cierto.

144.- ¿Qué cuadro endocrino cursa con hipocrecimiento?

- a) Hipotiroidismo adquirido.
- b) Síndrome adrenogenital congénito.
- c) Cushing yatrogénico.
- d) Pubertad precoz.
- e) Todo lo anterior es cierto.

145.- Un niño de 4 años de edad tiene una talla -2DS para su edad. A la exploración destaca acúmulo de grasa en cintura pélvica y escapular, dentición retrasada, voz aguda y chillona. La edad ósea está retrasada. Los niveles basales de GH están elevados, la IGF-1 disminuida. ¿Qué diagnóstico es más probable, sabiendo que tras iniciar el tratamiento GH exógena se ve una buena respuesta?.

- a) Déficit clásico
- b) Disfunción neurosecretora de la GH
- c) Síndrome de la GH biológicamente inactiva
- d) Síndrome Laron
- e) Síndrome Noonan.

146.- En la disfunción neurosecretora de la GH indique que afirmación es falsa:

- a) Son niños de talla baja.
- b) La velocidad de crecimiento está disminuida.
- c) Los tratamientos farmacológicos de la GH tienen una respuesta normal.
- d) Los niveles basales de GH y IGF-1 son bajos.
- e) Todo lo anterior es cierto.

147.- Qué afirmación es falsa en la talla alta familiar:

- a) Tiene antecedentes familiares de talla alta.
- b) La pubertad se inicia a una edad normal.
- c) El carril de crecimiento siempre es superior a +2DS por encima de la media.
- d) Se puede utilizar testosterona en niños y estrógenos en niñas para acelerar la madurez ósea entre los 11-13 años si hay una afectación psicológica severa.
- e) Los niveles de IGF-1 son bajos.

148.- Qué cuadro clínico cursa con hipercrecimiento patológico por alteración de los factores determinantes o factores genéticos.

- a) Obesidad idiopática familiar.
- b) Síndrome Marfan.
- c) Gigantismo cerebral.
- d) Gigantismo hipofisario.
- e) Síndrome Sturge-Weber.

149.- Un niño presenta retraso mental, anomalías faciales y macrogenitalismo. Presenta talla alta, respecto a los niños de su edad. ¿Qué diagnóstico pensaremos?.

- a) Síndrome Klinefelter.
- b) Síndrome Turner.
- c) Síndrome Noonan.
- d) Síndrome Cromosoma X frágil.
- e) Síndrome Down.

150.- Un paciente de 14 años presenta dolicocefalia, aracnodactilia, pectus excavatum y talla alta. A la exploración destaca soplo diastólico en foco aórtico y tres informes oftalmológicos, vemos que presenta luxación del cristalino. ¿Qué cuadro clínico estamos describiendo?.

- a) Síndrome Sotos.
- b) Síndrome Maffucci.
- c) Síndrome Marfan.
- d) Síndrome Sturge-Weber.
- e) Linfedema congénito.

151.- El gigantismo cerebral o síndrome Sotos es un hipercrecimiento por alteración de los factores reguladores que se caracteriza por :

- a) Presenta herencia autosómica - dominante.
- b) Cursa con talla alta, dismorfia facial y retraso mental.
- c) Al nacimiento la talla está por encima del percentil 97.
- d) No se ha demostrado elevación de la GH.
- e) Todo lo anterior es cierto.

152.- Respecto al gigantismo hipofisario señala la afirmación falsa:

- a) Se debe a un adenoma secretor de GH.
- b) El hipercrecimiento es armónico.
- c) A partir de la pubertad aparecen rasgos acromegálicos.
- d) Cursa con niveles elevados de IGF-1 en plasma.
- e) La sobrecarga oral de glucosa produce supresión en los niveles de GH.

153.- Con respecto al hipogonadismo, es falso que:

- a) El hipogonadismo es la forma clínica más común de déficit hipotálamo-hipofisario en el adulto.

- b) El test de clomifeno, valora la integridad del eje hipófisis-gónadas, sin tener en cuenta el estado funcional del hipotálamo.
- c) En el fallo gonadal primario la elevación de FSH y LH es proporcional al grado de fallo gonadal.
- d) Puede ser síntoma inicial en los pacientes con hemocromatosis.
- e) El medir los niveles de gonadotropinas es fundamental para saber el origen del hipogonadismo.

154.- Un varón de 16 años acude a nuestra consulta por presentar fallo en la maduración sexual. A la exploración presenta: un fenotipo normal, genitales externos prepuberales sin axilarquia ni pubarquia. En su analítica aparecen: testosterona y gonadotropinas bajas. Con estos datos es suficiente para diagnosticarlo de:

- a) Pubertad retrasada constitucional.
- b) Hipogonadismo primario.
- c) Hipogonadismo hipogonadotropo.
- d) Síndrome de feminización testicular.
- e) Con los datos dados no podría emitir ningún diagnóstico.

155.- Cuando hablamos del “Síndrome de eunuco fértil” nos referimos a:

- a) Un tipo de hipogonadismo primario.
- b) Un fallo en la pulsatilidad de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas).
- c) A un déficit total en los receptores periféricos de testosterona.
- d) A un déficit aislado de LH.
- e) A un déficit parcial en los receptores periféricos de testosterona.

156.- De las siguientes causas de hipogonadismo, ¿Cuál cree que será probablemente de causa hipofisaria?

- a) Fibrosis quística.
- b) Síndrome de Prader-Willi.
- c) Hemocromatosis idiopática.
- d) Malnutrición severa.
- e) Sarcoidosis.

157.- De los siguientes datos, cuál no suele estar presente en un SIADH (Síndrome de secreción inadecuada de ADH):

- a) Edemas.
- b) Hiponatremia dilucional.
- c) Incapacidad para excretar agua libre.
- d) Secreción de renina suprimida.
- e) Todo suele estar presente en un SIADH.

158.- El estímulo más fisiológico para segregar ADH (Hormona antidiurética) es:

- a) El aumento de la osmolaridad plasmática.
- b) La hipotensión secundaria a hemorragia.
- c) El aumento de la concentración de sodio en el túbulo renal.
- d) El estímulo alfa adrenérgico.
- e) El estímulo vagal.

159.- En el síndrome de Silla Turca Vacía, es falso que:

- a) Es frecuente en mujeres obesas, hipertensas y multíparas.
- b) En la mayoría de los casos existe panhipopituitarismo.
- c) Con frecuencia se asocia a hipertensión intracraneal.
- d) Puede atribuirse a diafragma selar incompetente.
- e) Se asocia a cefaleas y ocasionalmente a defectos del campo visual.

160.-Cuál de las siguientes hormonas hipofisarias es una glucoproteína:

- a) TSH.
- b) GH.
- c) PRL.
- d) ACTH.
- e) Ninguna es una glucoproteína.

161.- ¿Qué estímulos utilizaría para medir la reserva hipofisaria de PRL?

- a) Clonidina o arginina.
- b) TRH o clorpromazina.
- c) Bromocriptina.
- d). Sueño+ ejercicio.
- e) Ninguno de los anteriores.

162.- El efecto primario de la aldosterona sobre el epitelio tubular renal consiste en:

- a) Estimulación de la retención de sodio.
- b) Estimulación de la secreción de potasio.
- c) Estimulación de la retención de agua libre.
- d) Estimulación de la retención de cloruro.
- e) Estimulación de la secreción de hidrogeniones.

163.- El principal factor estimulante de la síntesis y secreción de andrógenos suprarrenales es:

- a) LH.
- b) FSH.
- c) ACTH.
- d) LHRH.
- e) Déficit de testosterona.

164.- ¿Cuál es la causa más frecuente de la insuficiencia adrenal secundaria adquirida?

- a) Traumatismo craneal.
- b) Supresión crónica del eje hipofiso adrenal por esteroides exógenos.
- c) Craneofaringioma.
- d) Histiocitosis X.
- e) Glioma óptico.

165.- En el déficit de 3-beta-hidroxi-esteroide-dehidrogenasa, se secreta predominantemente:

- a) 17 hidroxiprogestero. (17-hydroxyprogesterone)
- b) Dehidroepiandrosterona (DHEA).
- c) Deoxicorticosterona (DOC).
- d) 11 hidroxicortisol.
- e) Androstendiona.

166.- En un paciente que presentase simultáneamente hipocalcemia e hipofosfatemia ¿cuál de los siguientes sería el diagnóstico más probable?

- a) Insuficiencia renal crónica.
- b) Hipoparatiroidismo primario hereditario.
- c) Pseudohipoparatiroidismo.
- d) Déficit de vitamina D.
- e) Pseudopseudohipoparatiroidismo.

167.- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el feocromocitoma no es cierta?

- a) Si afecta a ambas suprarrenales es más probable que sea un síndrome familiar.
- b) Si en el TC ambas suprarrenales son morfológicamente normales debería cuestionarse el diagnóstico basado en los hallazgos bioquímicos.
- c) En la mayoría de los casos se encuentra tumor suprarrenal único, que más frecuentemente afecta a la suprarrenal derecha.
- d) La radioterapia externa no es útil para tratar las metástasis hepáticas.
- e) La resección completa del tumor no siempre cura la hipertensión arterial.

168.- ¿Cuál de las siguientes alteraciones no forma parte del síndrome de Schmidt (síndrome de deficiencia poliglandular autoinmune)?

- a) Hipoparatiroidismo.
- b) Tiroiditis granulomatosa.
- c) Anemia perniciosa.
- d) Déficit de IgA.
- e) Miastenia gravis.

169.- ¿Cuál de las siguientes endocrinopatías no es causa habitual de osteoporosis?

- a) Hipertiroidismo.
- b) Acromegalia.
- c) Hipogonadismo.
- d) Enfermedad de Addison.
- e) Todas ellas pueden causar osteoporosis.

170.- ¿Cuál de las siguientes causas de hipercalcemia no es mediada por PTH?

- a) MEN tipo I (síndrome de Wermer).
- b) Hipercalcemia idiopática de la infancia. (Síndrome de Williams).
- c) Hipercalcemia asociada al tratamiento crónico con litio.
- d) Todas las anteriores.
- e) Ninguna de las anteriores.

171.- Para establecer el diagnóstico diferencial entre los pseudohipoparatiroidismos I y II, ¿cuál de las siguientes pruebas elegiría?

- a) Test de estimulación con PTH y determinación de AMPc urinario.
- b) Determinación de la subunidad estimuladora de la proteína G del receptor de PTH.
- c) Determinación de hidroxiprolina urinaria.
- d) Determinación de la fracción aminoterminal de PTH.
- e) Serie ósea.

172.- ¿Cuál de los siguientes tratamientos empleados en el tratamiento de la osteoporosis induce neoformación ósea?

- a) Fluoruros.
- b) Estrógenos.
- c) Vitamina D.
- d) Calcitonina.
- e) Ninguno de los anteriores.

173.- ¿En que caso de los siguientes la hipercalcemia no se ha asociado a incremento en los niveles plasmáticos de 1,25 (OH)₂ D₃.

- a) Sarcoidosis.
- b) Linfoma.
- c) Seudohiperparatiroidismo.
- d) Hipercalcemia idiopática de la infancia (S. de Williams).
- e) En todas ellas existe aumento de 1,25 (OH)₂ D₃.

174.- ¿Cuál de los siguientes síntomas no es atribuible a hipercalcemia?

- a) Poliuria.
- b) Depresión.
- c) Alteración del nivel de conciencia.
- d) Diarrea.
- e) Cualquiera de los anteriores es síntoma de hipercalcemia.

175.- ¿En cuál de estas circunstancias no suele aparecer diabetes?

- a) Hemocromatosis.
- b) Quiste pancreático.
- c) Amiloidosis.
- d) Pancreatitis hemorrágica.
- e) Carcinoma pancreático.

176.- La hipercolesterolemia puede tratarse con:

- a) Restricción dietética.
- b) Clofibrato.
- c) Hormonas tiroideas.
- d) Acido nicotínico.
- e) Todos ellos.

177.- ¿Cuál de estas propiedades no pertenecen a la insulina?

- a) Aumentar la permeabilidad de algunas células para la glucosa.
- b) Estimular la formación de RNA.
- c) Promover el desplazamiento del K hacia las células.
- d) Promover la síntesis de grasa.
- e) Estimular la síntesis de melanina.

178.- La vitamina D aumenta la absorción de:

- a) Calcio.
- b) Hierro.
- c) Vitamina B12.
- d) Aminoácidos.
- e) Acido fólico.

179.- La vitamina B12 se absorbe preferentemente en:

- a) Estómago.
- b) Duodeno.
- c) Yeyuno.
- d) Ileon.
- e) Colon.

180.- En el tratamiento dietético de la hemocromatosis debe suprimirse:

- a) El alcohol.
- b) Los mariscos.
- c) Las lentejas.
- d) Todos ellos.
- e) Ninguno de ellos.

181.- ¿Cuál de estas circunstancias no ocasiona hipoglucemia desencadenada por el ayuno?

- a) Tumores de las células beta.
- b) Alcohol.
- c) Tumores extrapancreáticos.
- d) Hipocorticismo.
- e) Hiper corticismo.

182.- ¿Cuál de estas circunstancias representa una indicación absoluta para la nutrición parenteral?

- a) Pancreatitis aguda.
- b) Pancreatitis crónica.
- c) Fístula gastrocólica.
- d) Hepatitis subaguda.
- e) Gastrectomía.

183.- ¿En qué situación son más elevadas las necesidades calóricas?

- a) Infancia.
- b) Lactancia.
- c) Embarazo.
- d) Senectud.
- e) Trabajo intelectual.

184.- ¿Cuál es el componente más abundante de los alimentos?

- a) Proteínas.
- b) Lípidos.
- c) Glúcidos.
- d) Agua.
- e) Vitaminas.

185.- ¿Cuántas calorías aportan por grado 100 ml de alcohol?

- a) 2.
- b) 5.
- c) 7.
- d) 10.
- e) 15.

186.- ¿Qué alimento de los señalados es el de menor contenido en hidratos de carbono?

- a) Patata.
- b) Fruta.
- c) Arroz.
- d) Trigo.
- e) Avellanas.

187.- ¿Cuál de estos aminoácidos no es un aminoácido esencial?

- a) Lisina.
- b) Leucina.
- c) Alanina.
- d) Fenilalanina.
- e) Valina.

188.- ¿Cuál de estas diarreas es poco común en la infancia?

- a) Diarrea de las farináceas.
- b) Déficit de disacaridasas.
- c) Diarrea por intolerancia a la celulosa.
- d) Enfermedad celíaca.
- e) Diarrea por déficit de sales biliares.

189.- En una dieta de eliminación por una alergia alimenticia, ¿cuál de estos alimentos permitiría inicialmente?

- a) Frutos secos.
- b) Patatas.
- c) Tomate.
- d) Pescado.
- e) Carne de cerdo.

190.- ¿Qué enfermos con hipertensión arterial se ven más beneficiados de una dieta hiposódica?

- a) Paciente con renina plasmática normal.
- b) Paciente con renina plasmática baja.
- c) Paciente con renina plasmática elevada.
- d) Paciente con hipertensión sistólica.
- e) Paciente con feocromocitoma.

191.- ¿Cuál de estos condimentos puede autorizarse en una dieta hiposódica?

- a) Apio.
- b) Mostaza.
- c) Salsa de tomate.
- d) Perejil.
- e) Cubitos de consomé.

192.- ¿Qué medidas adoptaría en un paciente cirrótico con malabsorción?

- a) Ninguna.
- b) Administración de enzimas pancreáticas.
- c) Administración de triglicéridos de cadena media.
- d) Administración de preparados de sales biliares.
- e) Resección intestinal.

193.- ¿Cuáles de estas profesiones no son aconsejables para un diabético juvenil?

- a) Relojero.
- b) Empleado de una gasolinera.
- c) Verdulero.
- d) Carnicero.
- e) Viajante de comercio.

194.- Entre los fármacos capaces de estimular la secreción de prolactina no se encuentra:

- a) Clorpromacina.
- b) Penicilina.
- c) Haloperidol.
- d) Metoclopramida.
- e) Sulpiride.

195.- El síndrome de hipogonadismo hipogonadotrófico con anosmia recibe el nombre de:

- a) Síndrome de Maestre de San Juan.
- b) Síndrome de Kallman.
- c) Síndrome de De Morsier.
- d) Todos los anteriores.
- e) Ninguno de los anteriores.

196.- El PIF (factor inhibidor de la prolactina) se identifica como:

- a) Un tripéptido.
- b) Un polipéptido de gran longitud.
- c) La dopamina.
- d) La noradrenalina.
- e) Una alucoproteína.

197.- En el tratamiento de la enfermedad de Basedow, ¿puede ser utilizada con éxito alguna de estas sustancias?

- a) Bicarbonato sódico.
- b) Perclorato potásico.
- c) Silicato de alúmina.
- d) Silicilato de magnesio.
- e) Cianatos.

198.- ¿Cuál de las siguientes entidades cursa, más frecuentemente, con niveles altos de anticuerpos anti tiroideos?

- a) Tiroiditis de Riedel.
- b) Enfermedad de Graves.
- c) Tiroiditis de Hashimoto.
- d) Tiroiditis de Quervain.
- e) Hiperparatiroidismo.

199.- Los quilomicrones son fundamentalmente ricos en:

- a) Colesterol.
- b) Fosfolípidos.
- c) Triglicéridos.
- d) Ácidos grasos libres.
- e) Nada de lo anterior.

200.- El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se asocia generalmente a:

- a) Carcinoma broncogénico.
- b) Neoplasias testiculares.
- c) Carcinoma gástrico.
- d) Paraganglioma.
- e) Sarcoma de Ewing.

201.- ¿Cuál de los siguientes síndrome hormonales ectópicos se observa más frecuentemente entre la población neoplásica?

- a) Secreción ectópica de ACTH.
- b) Secreción ectópica de TSH.
- c) Secreción ectópica de FSH y LH.
- d) Secreción ectópica de gastrina.
- e) Secreción ectópica de glucagón.

202.- El tratamiento de elección del adenoma tiroideo tóxico es:

- a) Yodo radioactivo.
- b) Tiocarbamidas.
- c) Cirugía.
- d) Perclorato magnésico.
- e) Betabloqueadores.

203.- ¿Cuál de los siguientes fármacos constituye la base del tratamiento médico del hipertiroidismo?

- a) Vitamina A.
- b) Yodo.
- c) Tiocarbamidas.
- d) Litio.
- e) Perclorato potásico.

204.- ¿Cuál de estas sustancias se utiliza en el diagnóstico del feocromocitoma?

- a) El sulfato de bario.
- b) La bromoergocriptina.
- c) La benseracida.
- d) Todas las anteriores.
- e) Ninguna de las anteriores.

205.- En la exploración de un hipogonadismo masculino deberá prestarse atención a :

- a) El tamaño testicular.
- b) Los niveles plasmáticos de FSH y LH.
- c) La tasa plasmática de testosterona.
- d) Análisis del líquido seminal.
- e) Todos ellos.

206.- Ante un nódulo tiroideo aparecido recientemente, muy doloroso y con velocidad de sedimentación de 20 a la primera hora, ¿en qué se debe pensar ante todo?

- a) En un carcinoma anaplásico.
- b) En una tiroiditis de De Quervain.
- c) En una tiroiditis de Hashimoto.
- d) En la necrosis de un adenoma paratiroideo.
- e) En una hemorragia en el seno de un nódulo preexistente.

207.- La ciproheptadina puede utilizarse con lógica (aunque con efectos dudosos) en cuál de estos procesos:

- a) S. de Cushing.
- b) S. de Basedow.
- c) La anorexia nerviosa.
- d) Todos los anteriores.
- e) Sólo A y C son correctas.

208.- Ante un hipocrecimiento armónicamente proporcionado, con cifras altas de hormona somatotropa y buena respuesta a la hipoglucemia, ¿cuál de estas determinaciones sería más interesante?

- a) Un cariotipo.
- b) Determinar somatomedina.
- c) Determinar hormonas tiroideas.
- d) Determinar cortisol.
- e) Determinar catecolaminas.

209.- ¿A qué se llama MEN II?

- a) A la asociación de una hipofunción suprarrenal y un hipotiroidismo.
- b) A la asociación de diabetes mellitus y diabetes insípida.
- c) A la asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y adenoma paratiroideo.
- d) A la asociación de adenoma hipofisario paratiroideo y pancreático.
- e) A ninguna de esas asociaciones.

210.- En el diagnóstico del carcinoma medular del tiroides es útil:

- a) Determinación de TSH.
- b) La inyección de pentagastrina.

- c) La determinación de estradiol 17 beta.
- d) La determinación de T3 y T4 libres.
- e) Sólo se diagnostica anatomopatológicamente.

211.- Si le enseñan una determinación de ACTH plasmática con una cifra de 700 pg/ml, Ud. no puede pensar que se trata de:

- a) Un S. de Addison.
- b) Un síndrome de Nelson.
- c) Es un suprarrenalectomizado mal tratado.
- d) Un cáncer pulmonar de células en avena.
- e) Esa cifra no dice nada, pues está dentro de lo normal.

212.- En los hipogonadismos hipogonadotróficos la lesión no esta localizada:

- a) Testículo.
- b) Hipófisis.
- c) Hipotálamo.
- d) hipófisis e hipotálamo.
- e) Estructuras suprahipotálámicas.

213.- El síndrome de Lesch-Nyhan es:

- a) Una insensibilidad tubular a la aldosterona.
- b) Una intoxicación por alcalinos.
- c) Se le denomina también síndrome de Bloom.
- d) Se le denomina también “silla turca vacía”.
- e) Un déficit de hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa.

214.- ¿Cuál de estos signos aparece en el síndrome de McCune-Albright?:

- a) Pubertad precoz.
- b) Pigmentación cutánea.
- c) Displasia poliostótica fibrosa.
- d) Nada de lo anterior.
- e) Todo lo anterior.

215.- En el síndrome de Sertoli-only o aplasia germinal, no existe:

- a) Afección predominante de las células de Leydig.
- b) Afección predominante de los túbulos seminíferos.
- c) Azoospermia.

- d) LH normal y FSH elevada.
- e) Secreción normal de testosterona.

216.- Si un adenoma tiroideo tóxico desvía muy intensamente la tráquea al tiempo que produce un fuerte hipertiroidismo, ¿qué se debe hacer?

- a) Operar inmediatamente.
- b) Tratar al enfermo con carbimazol.
- c) Darle yodo radiactivo.
- d) Darle unos días propolol y operarle luego.
- e) Hacer una traqueotomía.

217.- De estos alimentos, ¿cuál prohibiría totalmente a un diabético?

- a) Las legumbres.
- b) El arroz.
- c) Las pastas italianas.
- d) Las grasas animales.
- e) La leche condensada.

218.- En el hiperaldosteronismo primario hay:

- a) Hipotensión.
- b) Renina alta.
- c) Renina baja.
- d) Edemas.
- e) Oliguria.

219.- Ante un niño con exceso de peso, que tiene uno de los testículos alto, pero que desciende cuando se pone al niño en cuclillas, se dice que tiene:

- a) Una criptorquidia unilateral.
- b) Un testículo en ascensor.
- c) Un síndrome de Fröhlich.
- d) Una agenesia testicular unilateral.
- e) Un hipogonadismo.

220.- En el caso anterior, este niño debe ser tratado con:

- a) Gonadotropina coriónica humana.
- b) Gonadotropina menopáusica humana.
- c) Asociación de las dos gonadotropinas.

- d) Mediante cirugía.
- e) No se debe hacer nada pues se soluciona espontáneamente.

221.- Ante un enfermo que tiene poliuria, polidipsia y astenia, se debe pensar en:

- a) Una diabetes mellitus.
- b) Una diabetes insípida.
- c) Un hiperaldosteronismo primario.
- d) Todo lo anterior.
- e) Nada de lo anterior.

222.- Durante la fase del desarrollo puberal denominada adrenarquía tiene lugar:

- a) Aumento del desarrollo mamario.
- b) Crecimiento del vello axilar y pubiano.
- c) El inicio de la pubertad.
- d) El final de la pubertad.
- e) Todas las respuestas son ciertas.

223.- La enzima encargada de la formación de adrenalina es:

- a) La dopa descarboxilasa.
- b) La dopamina betahidroxilasa.
- c) La feniletanolamina-N-metil-transferasa.
- d) La fosforribosil transferasa.
- e) La 5-alfa reductasa.

224.- En el tratamiento médico del feocromocitoma se pueden emplear:

- a) La bromoergocriptina.
- b) La alfa metil paratirosina.
- c) La ciproheptadina.
- d) Noradrenalina.
- e) El mentol.

225.- Las lesiones retinianas en la diabetes mellitus están constituidas por:

- a) Hemorragias.
- b) Microaneurismas.
- c) Exudados.

- d) Todo lo anterior.
- e) Nada de lo anterior.

226.- Ante un paciente hipertenso que presenta niveles séricos bajos de potasio y una excreción elevada de este ión, debemos pensar en:

- a) Hiperparatiroidismo primario.
- b) Feocromocitoma.
- c) Síndrome de Cushing.
- d) Hiperaldosteronismo primario.
- e) Hiperaldosteronismo secundario.

227.- En un hiperaldosteronismo primario distinguiremos la hiperplasia del adenoma:

- a) Determinando la ARP.
- b) Tras una sobrecarga oral de sodio.
- c) Valorando la aldosteronemia en decúbito y en posición ortostática.
- d) Con el test de la espirolactona.
- e) Con la prueba de la DOCA.

228.- Una de las principales causas desencadenantes de un cuadro de cetoadicidosis diabética es:

- a) Ejercicio intenso.
- b) Administración parenteral de aminoglucósidos.
- c) Infecciones.
- d) Administración excesiva de insulina.
- e) Administración oral de vitamina A.

229.- A un enfermo en coma diabético se le puede tratar con insulina normal, administrada:

- a) En vena directamente.
- b) En un gota a gota con los sueros.
- c) Por vía intramuscular.
- d) Todo lo anterior.
- e) Nada de los anterior.

230.- Para el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario son de interés las siguientes determinaciones:

- a) Potasio plasmático.
- b) Renina plasmática.
- c) Aldosterona.
- d) Sólo b y c.
- e) Todos ellos.

231.- Ante un enfermo con cálculos visibles radiológicamente en ambas siluetas renales, debemos pensar fundamentalmente en:

- a) Gota.
- b) Hiperoxaluria familiar.
- c) Hiperparatiroidismo primario.
- d) Síndrome de la leche y los alcalinos.
- e) Insuficiencia suprarrenal.

232.- Ante una enferma con amenorrea primaria y talla baja, de 18 años, debemos pensar en:

- a) Un enanismo tipo Laron.
- b) Un síndrome de Turner.
- c) Un hipogonadismo hipogonadotrópico.
- d) Un síndrome de Stein Leventhal.
- e) Una agenesia ovárica.

233.- Ante un enfermo con midriasis, sudoración, temblor e hipertensión, debemos sospechar:

- a) Un hiperparatiroidismo.
- b) Un síndrome de Cushing.
- c) Una diabetes mellitus.
- d) Un feocromocitoma.
- e) Una acromegalia.

234.- Si vemos un niño con talla baja, nos interesa conocer:

- a) Cuanto ha crecido en el año anterior.
- b) Cuanto miden sus padres.
- c) Relación talla/edad cronológica.
- d) Relación talla/edad ósea.
- e) Todos ellos.

235.- Un enfermo con pH arterial de 7,42, PCO₂ de 70 mm Hg y bicarbonato plasmático de 35 mEq/l se encuentra en:

- a) Alcalosis respiratoria.
- b) Alcalosis mixta.
- c) Alcalosis compensadora de acidosis metabólica.
- d) Alcalosis compensadora de acidosis respiratoria.

236.- Un enfermo con pH arterial de 7,19 y PCO₂ de 20 mm Hg y bicarbonato plasmático de 10 mEq/l se encuentra en:

- a) Acidosis respiratoria.
- b) Acidosis metabólica.
- c) Acidosis mixta.
- d) Alcalosis respiratoria.

237.- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la alcalosis metabólica es incorrecta?

- a) Hay acidosis intracelular.
- b) Suele haber hipocloremia.
- c) Suele haber hipercaliemia.
- d) La hipocloremia mantiene la alcalosis.

238.- Los enfermos con hipoglucemia funcional reactiva pueden presentar:

- a) Lesión permanente irreversible del SNC.
- b) Curso progresivo que sólo cede con fenformina.
- c) Mejoría con una dieta adecuada y anticolinérgicos.
- d) Déficit de glucagón pancreático.

239.- La miocardiopatía por déficit de tiamina cursa con:

- a) Gasto cardíaco normal.
- b) Gasto cardíaco aumentado.
- c) Gasto cardíaco disminuido.
- d) Nada de lo indicado.

240.- En el coma diabético hiperosmolar encontramos:

- a) Glucemia muy elevada.
- b) Hiponatremia.
- c) Ausencia de glucosuria.
- d) Osmolalidad plasmática inferior a 300 mOsm/l.

241.- Son signos de acidosis láctica diabética:

- a) Aumento del ácido láctico plasmático.
- b) Aumento de la reserva alcalina.
- c) Hiperglucemia.
- d) Aumento de peso.
- e) Sólo a y c.

242.- De las siguientes endocrinopatías señale aquellas capaces de producir diabetes:

- a) Hipertiroidismo.
- b) Síndrome de Cushing.
- c) Acromegalia.
- d) Aldosteronismo primario.
- e) Todas ellas.

243.- Produce una acusada hipertrigliceridemia:

- a) Insuficiencia hepatocelular.
- b) Déficit de lipoproteín-lipasa.
- c) Déficit de glucocorticoides.
- d) Terapéutica con antiestrógenos.
- e) Sólo b y d.

244.- ¿Cuál de los siguientes factores no se considera aterogénico?

- a) Consumo de cigarrillos.
- b) Diabetes.
- c) Niveles plasmáticos elevados de HDL.
- d) Hipertensión arterial.
- e) Aumento del colesterol sérico.

245.- La enfermedad de Von Gierke o glucogenosis heptorrenal obedece a un déficit de la enzima:

- a) Glucosa-6-fosfatasa.
- b) Alfa-1,4- glucosidasa.
- c) Amilo-1,6 glucosidasa.
- d) Fosforilasa.
- e) Fructosa 1,6 difosfatoaldolasa.

246.- No es cierto sobre el clofibrato:

- a) Es útil en las hiperlipoproteinemias tipo IIa.
- b) Aumenta la incidencia de litiasis biliar.
- c) Puede producir mialgias.
- d) Es el tratamiento de elección del tipo IV.

247.- Son factores de riesgo cardiovascular:

- a) El aumento de las LDL.
- b) El aumento de las HDL.
- c) Las dietas ricas en ácidos grasos polinsaturados.
- d) Las dietas ricas en aminoácidos.
- e) El caminar regularmente.

248.- Entre los mecanismos responsable de acumulación de cobre hístico en la enfermedad de Wilson se citan:

- a) Déficit en la síntesis hepática de ceruloplasmina.
- b) Defecto de unión cobre-proteína transportada.
- c) Falta de excreción biliar de cobre.
- d) Todas son correctas.
- e) Ninguna es correcta.

249.- Para corregir una hiperpotasemia son eficaces:

- a) Administración IV de glucosa e insulina.
- b) Resinas de intercambio catiónico.
- c) Bicarbonato sódico.
- d) Todas son correctas.
- e) Ninguna es correcta.

250.- Son causa de hiperpotasemia:

- a) Alcalosis respiratoria.
- b) Vómitos repetidos.
- c) Terapéutica con tiacidas.
- d) Hemólisis.
- e) Ninguna de las anteriores.

251.- Los requerimientos diarios de hierro aumentan durante:

- a) Etapa postmenopáusica.

- b) Embarazo.
- c) Lactancia.
- d) Todos los anteriores.
- e) Sólo b y c.

252.- La absorción de hierro por intestino es favorecida por:

- a) Acidosis gástrica.
- b) Alimentos ricos en fosfatos.
- c) Alimentos ricos en proteínas.
- d) Dieta rica en hierro.
- e) Sólo a y c.

253.- El depósito de hierro en los parénquimas se ve favorecido en:

- a) Alcohólicos.
- b) Transfusiones repetidas.
- c) Policitemias.
- d) Todos los anteriores.
- e) Sólo a y b.

254.- El signo más específico en el diagnóstico de la hemocromatosis es:

- a) Sideremia aumentada.
- b) Núcleos basales.
- c) Depósito de hierro en la biopsia hepática.
- d) Estudio de la eliminación de hierro tras administrar desferroxiamina.
- e) Todas ellas son correctas.

255.- En la hemocromatosis se presentan con una frecuencia mayor del 80 %:

- a) Afección hepática.
- b) Afección cutánea.
- c) Cardiopatía.
- d) Artropatía.
- e) Nada de lo anterior.

256.- De las siguientes afecciones hepáticas, ¿cuáles pueden ser observadas en la enfermedad de Wilson?

- a) Hepatitis crónica activa.
- b) Cirrosis hepática.

- c) Hepatomegalia asintomática.
- d) Todos los anteriores.
- e) Sólo a y b.

257.- Entre los efectos secundarios de la penicilamina se encuentran:

- a) Impotencia.
- b) Urticaria.
- c) Linfadenopatías.
- d) Atrofia macular.
- e) Sólo b y c.

258.- ¿Cuál de los siguientes factores no actúa como desencadenante de la porfiria cutánea tarda?

- a) Alcohol.
- b) Siderosis.
- c) Hexaclorobenceno.
- d) Talio.
- e) Estrógenos.

259.- ¿Cuál de estos tratamientos resulta eficaz en la porfiria cutánea tarda?

- a) Sangrías repetidas.
- b) Cloroquina a pequeñas dosis.
- c) Alcalinización de la orina.
- d) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.
- e) Son correctas las respuestas a,b y c.

260.- Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia aparecen cuando la glucosa desciende por debajo de:

- a) 60 mg/dl.
- b) 40 mg/dl.
- c) 60 mg/ml.
- d) 40 mg/ml.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

261.- La presentación clínica más común de la neuropatía diabética es:

- a) La polineuritis.
- b) La mononeuritis de extremidades inferiores.

- c) La mononeuritis de pares craneales.
- d) Son correctas todas las respuestas anteriores.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

262.- La primera medida que debe tomarse ante un paciente diabético en coma del que nadie puede aportar datos de historia clínica es:

- a) Extraer una muestra de sangre para que el laboratorio determine la glucemia.
- b) Determinar la tensión arterial.
- c) Inyectar 10 U de insulina rápida intravenosa.
- d) Perfundir por vía intravenosa un frasco de glucosa hipertónica.
- e) Hidratar al enfermo.

263.- Clínicamente, la polineuropatía diabética de extremidades inferiores se caracteriza por ser:

- a) Sensorial, distal e insidiosa.
- b) Motora, bilateral y simétrica.
- c) Distal, asimétrica y bilateral.
- d) Sensitiva y de rápida instauración.
- e) Proximal, sensitiva y bilateral.

264.- Los barorreceptores se localizan en:

- a) El seno carotídeo.
- b) El aparato yuxtaglomerular.
- c) La cava.
- d) Son correctas las respuestas a y b.
- e) Son correctas las respuestas a, b y c.

265.- El acetil-CoA se forma a partir de:

- a) Ácidos grasos, glúcidos y aminoácidos.
- b) Esteroides y vitaminas.
- c) Hormonas peptídicas.
- d) Hormonas sexuales.
- e) Péptidos hipotalámicos.

266.- La enfermedad de Gaucher es consecuencia del defecto de:

- a) Beta galactocerebrosidasa.
- b) Beta glucocerebrosidasa.

- c) Cerebrosulfatasa.
- d) Esfingomielinasa.
- e) Ceramidasa.

267.- La desaparición de la poliuria y de la nicturia en un diabético con glucosurias elevadas se debe a:

- a) Insuficiencia renal por microangiopatía.
- b) Arteriosclerosis de las arterias renales.
- c) Neuropatía autonómica.
- d) Mejoría en el control de la enfermedad.
- e) Todos los factores anteriores.

268.- ¿Cuál de estos síntomas no está relacionado con la macroangiopatía diabética?

- a) Claudicación intermitente.
- b) Diarreas nocturnas.
- c) Pies fríos.
- d) Trastornos de la sudación.
- e) Dolor en extremidades inferiores, incluso en reposo pero sobre todo con el ejercicio.

269.- La oxidación de los ácidos grasos produce:

- a) Acetoacetyl-CoD.
- b) Acetyl-CoA.
- c) Malonil-CoA.
- d) Hidroximetilglutaril-CoA.
- e) Cuerpos cetónicos.

270.- Se cree que la etiopatogenia de la neuropatía diabética:

- a) Es multifactorial.
- b) Es de origen vascular.
- c) Se origina en una alteración primaria de la célula de Schwann.
- d) Se origina primariamente a nivel axonal.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

271.- ¿La forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxi-D₃) se sintetiza en?:

- a) La piel por la acción de los rayos ultravioletas.
- b) En el riñón.

- c) En el hígado.
- d) En los músculos.
- e) En el hueso.

272.- Los pacientes hipoglucémicos con nivel de insulina excesivamente elevado, pero una concentración de péptido C baja o inapreciable, sufren probablemente:

- a) Insulinoma.
- b) Hipoglucemia artificial por administración de insulina.
- c) Hipoglucemia artificial por administración de sulfonilureas.
- d) Hipoglucemia reactiva.
- e) Diabetes mellitus tipo II.

273.- La dieta hídrica se aconseja en obesos con sobrepesos superiores al:

- a) 30%
- b) 40%
- c) 60%
- d) 20%
- e) 10%

274.- De los siguientes alimentos que se citan ¿cuál es el más pobre en colesterol?

- a) Huevos.
- b) Mantequilla.
- c) Riñones.
- d) Leche.
- e) Hígado.

275.- ¿Cuáles son los fármacos de elección en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia tipo IIa?

- a) Clofibrato.
- b) Acido nicotínico.
- c) Probucof.
- d) Colestiramina.
- e) Son ciertas c y d.

276.- ¿Cuáles son los fármacos de elección en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia tipo IV?

- a) Clofibrato.
- b) Probucof.
- c) Colestiramina.
- d) Son ciertas a y b.
- e) El tratamiento farmacológico no es efectivo.

277.- ¿Cuál de los siguientes aceites no es útil para conseguir una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados?

- a) Aceite de oliva.
- b) Aceite de cacahuete.
- c) Aceite de semilla de algodón.
- d) Aceite de maíz.
- e) Aceite de girasol.

**278.- ¿Cuál es el fármaco de elección en el tratamiento de la hiperlipoprotei-
nemia tipo V?**

- a) Clofibrato.
- b) Acido nicotínico.
- c) Probucof.
- d) Oxandrolona.
- e) Colestiramina.

279.- En los casos graves de alcalosis metabólica, suele emplearse para su corrección:

- a) Sales de magnesio.
- b) Cloruro de arginina en dextrosa.
- c) Cloruro amónico al 9 %.
- d) Cloruro potásico.
- e) b y c.

280.- El efecto hiperglucémico del diazóxido se reduce o suprime con la administración de:

- a) Hidroclorotiazida.
- b) Propranolol.
- c) Sales de mercurio.
- d) Glucocorticoides.
- e) Sales de magnesio.

281.- ¿Cuál de las siguientes medidas terapéuticas considera de mayor importancia en el tratamiento de la hipercalcemia?

- a) Administración de corticoides.
- b) Supresión del aporte de calcio.
- c) Administración de EDTA.
- d) Rehidratación.
- e) Son ciertas b y d.

282.- Si una vez conseguida la normoglucemia (en una crisis hipoglucémica) pasan más de 60 minutos sin que el paciente recupere la conciencia se aconseja administrar:

- a) Glucagón.
- b) Diazóxido.
- c) Antibióticos.
- d) Manitol.
- e) Clorpromazina.

283. ¿Qué pauta terapéutica indicaría para restablecer la fertilidad de un varón afecto de panhipopituitarismo?

- a) Testosterona de acción prolongada, 100 a 250 mg cada 3 meses.
- b) 500 U de HMG, tres veces por semana.
- c) 1.500 U de HCG, tres veces por semana.
- d) 500 U de HMG y 1.500 de HCG, tres veces por semana.
- e) Testosterona de acción prolongada, 100 a 250 mg. cada 3 semanas y 500 U de HMG tres veces por semana.

284.- ¿Cuál de las siguientes proporciones de principio inmediato le parece más adecuado para una dieta de diabético?

- a) 50 % glúcidos, 15 % proteínas, 35 % grasas.
- b) 25 % glúcidos, 50 % proteínas, 25 % grasas.
- c) 0 % glúcidos, 75 % proteínas, 25 % grasas.
- d) 25 % glúcidos, 75 % proteínas, 25 % grasas.
- e) 75 % glúcidos, 10 % proteínas, 15 % grasas.

285.- ¿Por qué se utiliza la pectina en el tratamiento de la diabetes mellitus?

- a) Retrasa la absorción de glucosa.

- b) Aumenta la secreción de insulina pancreática.
- c) Disminuye la resistencia periférica a la acción de la insulina.
- d) Potencia la acción de los antidiabéticos orales.
- e) Potencia la acción de la insulina.

286.- Todo tratamiento de una hiperlipoproteinemia primaria debe comenzar con:

- a) Medidas dietéticas.
- b) Medidas dietéticas y farmacológicas conjuntamente.
- c) Medidas farmacológicas.
- d) Medidas quirúrgicas.
- e) Otras medidas distintas a las anteriores.

287.- Entre las medidas terapéuticas sintomáticas que se emplean en los síndromes de hiperhidratación se encuentra:

- a) Restricción de líquidos.
- b) Administración de diuréticos.
- c) Reposición de sodio.
- d) Aporte calórico adecuado.
- e) Todas ellas.

288.- La dosis máxima de potasio que se debe administrar en 24 horas no debe superar, salvo en casos de diarreas coleriformes, los:

- a) 300 mEq
- b) 150 mEq
- c) 50 mEq
- d) 600 mEq
- e) 1.000 mEq

289.- ¿Cuál es el fármaco de elección en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia tipo III?

- a) Clofibrato.
- b) Acido nicotínico.
- c) Probucol.
- d) Oxandrolona.
- e) Colestiramina.

290.- ¿Cuál de las siguientes hiperlipoproteinemias tiene un tratamiento exclusivamente dietético?

- a) Tipo I
- b) Tipo II
- c) Tipo III
- d) Tipo IV
- e) Tipo V

291.- ¿Cuál de los siguientes diuréticos ha demostrado poseer una gran eficacia tanto en la corrección urgente como mantenida de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética?

- a) Acido etacrínico.
- b) Espironolactona.
- c) Furosemida.
- d) Hidroclorotiazida.
- e) Amilorida.

292.- ¿Cuál de las siguientes medidas terapéuticas destinadas a corregir la hiponatremia del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética considera más adecuada y menos peligrosa?

- a) Restricción de agua.
- b) Administración de manitol.
- c) Administración de carbonato de litio.
- d) Administración de democlociclina.
- e) Ingesta abundante de agua.

293.- Para el tratamiento de la obesidad la composición en principios inmediatos de la dieta hipocalórica se aconseja que sea:

- a) Rica en proteínas y carente de hidratos de carbono.
- b) Líquida, conteniendo sólo proteínas.
- c) Equilibrada.
- d) Rica en grasas y pobre en hidratos de carbono y proteínas.
- e) Rica en hidratos de carbono y carente de grasas y proteínas.

294.- ¿Cuál de los siguientes fármacos posee propiedades orexigenas?

- a) Buclicina.
- b) Ciproheptadina.

- c) Pizotifeno.
- d) Lisina.
- e) Todos los anteriores.

295.- El fármaco de elección para prevenir las crisis hipoglucémicas desencadenadas por un insulinoma o por tumores secretores de sustancias con actividad insulínica es:

- a) Glucagón.
- b) Diazóxido.
- c) Dexametasona.
- d) Clorpromazina.
- e) Difenhidantoina.

296.- Los esteroides no suelen ser eficaces para reducir la hipercalcemia de:

- a) Sarcoidosis.
- b) Sobredosis de vitamina D.
- c) Hiperparatiroidismo.
- d) Addison.
- e) Metástasis óseas.

297.- El fenobarbital está especialmente indicado en el tratamiento de las hipercalcemias secundarias a:

- a) Sarcoidosis.
- b) Addison.
- c) Sobredosis de vitamina D.
- d) Neoplasias.
- e) Tirotoxicosis.

298.- La mitramicina está especialmente indicada en el tratamiento de las hipercalcemias secundarias a:

- a) Sarcoidosis.
- b) Addison.
- c) Sobredosis de vitamina D.
- d) Neoplasias.
- e) Tirotoxicosis.

299.- ¿Cuál de los siguientes fármacos tiene una especial indicación en el tratamiento de las crisis hipercalcémicas?

- a) Calcitonina.
- b) Fenobarbital.
- c) Mitramicina.
- d) Corticoides.
- e) Bloqueante beta.

300.- La corrección de las cifras de magnesio sérico constituye una premisa fundamental para normalizar los niveles séricos disminuidos de:

- a) Calcio.
- b) Potasio.
- c) Sodio.
- d) Fósforo.
- e) Cobre.

301.- La hipocalcemia aguda sintomática debe ser tratada inmediatamente con:

- a) Vitamina D parenteral.
- b) Gluconato cálcico por vía oral.
- c) Gluconato calcio por vía intravenosa.
- d) Calcitonina.
- e) Infusiones rápidas y continuas de suero fisiológico.

302.- ¿Cuál de las siguientes pautas terapéuticas considera de elección en el tratamiento de la telarquía temprana?

- a) Medroxiprogesterona de acción prolongada por vía parenteral a dosis de 50 a 100 mg/semana.
- b) Gonadotrofina coriónica humana, 50 U/día.
- c) Acetato de ciproterona por vía oral a dosis de 100 a 200 mg/día.
- d) Acetato de ciproterona más etinilestradiol siguiendo un método secuencial.
- e) Ninguna de las anteriores.

303.- Ante un paciente con un cuadro de deshidratación isotónica y con un valor hematocrito de 60 (asumimos que el valor normal sea de 45), qué cantidad de líquido cabe suponer que ha perdido:

- a) 1.000 ml.
- b) 2.000 ml.

- c) 3.000 ml.
- d) 4.000 ml.
- e) 5.000 ml.

304.- ¿Qué cantidad aproximada de bicarbonato administraría a un paciente de 6 kg. de peso que presenta una acidosis metabólica que cursa con un bicarbonato actual de 13 mEq/l (normal 25 mEq/l)?

- a) 10 mEq.
- b) 40 mEq.
- c) 80 mEq.
- d) 120 mEq.
- e) 160 mEq.

305.- Entre las medidas terapéuticas más eficaces para corregir la hiperpotasemia se encuentra:

- a) La administración de insulina.
- b) La administración de glucosa.
- c) La administración de insulina y glucosa.
- d) La administración de glucagón.
- e) La administración de gluconato cálcico.

306.- ¿Qué cantidad de CO_3H y de Na contiene un litro de una solución de bicarbonato 1 M?

- a) 658 mEq
- b) 1.008 mEq
- c) 356 mEq
- d) 1.654 mEq
- e) 85 mEq

307.- ¿Cuál será el déficit teórico de Na de un paciente de 7 kg con una concentración plasmática de este ión de 125 mEq/l?

- a) 12 mEq
- b) 28 mEq
- c) 36 mEq
- d) 63 mEq
- e) 125 mEq

308.- El tratamiento del beriberi obliga a la administración de:

- a) Tiamina.
- b) Riboflavina.
- c) Vitamina C.
- d) Vitamina E.
- e) Niacina.

309.- El tratamiento del escorbuto obliga a la administración de:

- a) Tiamina.
- b) Riboflavina.
- c) Vitamina C.
- d) Vitamina E.
- e) Niacina.

310.- La administración prolongada de altas dosis de vitamina A:

- a) No ofrece peligro alguno.
- b) Ocasiona alopecia.
- c) Da lugar a xeroftalmía.
- d) Puede inhibir el desarrollo óseo en los niños.
- e) Da lugar a complicaciones irreversibles en todos los casos.

311.- Entre las medidas dietéticas que deben seguir los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IV, cobra especial relevancia en determinados casos:

- a) La restricción de grasas saturadas.
- b) La restricción de alcohol.
- c) La restricción de la ingesta de colesterol a menos de 150 mg/día.
- d) La restricción proteica.
- e) Ninguna de las anteriores.

312.- ¿Cuál es el mecanismo por el que la glucosa oral ejerce una mayor respuesta insulínica que la glucosa intravenosa?

- a) Estímulo simpático.
- b) Por la presencia simultánea de aminoácidos.
- c) Por la presencia en los alimentos de ácidos grasos.
- d) Por el péptido gastrointestinal.
- e) Todas son ciertas.

313.- ¿Cuánto tarda la insulina en retornar a su valor basal tras la ingesta

de alimentos?

- a) Treinta minutos.
- b) Sesenta minutos.
- c) Dos horas.
- d) Tres a cuatro horas.
- e) Ninguno de los tiempos indicados.

314.- ¿Cuál de las siguientes pruebas evalúa mejor la integridad del eje hipotálamo-hipofisario?

- a) I131 unido a proteínas de suero.
- b) Prueba de captación de T₃.
- c) T₃ y T₄ libres.
- d) Prueba de supresión tiroidea con T₃.
- e) Prueba de estimulación con TSH.

315.- En el síndrome XXY no es cierto que:

- a) Se ha descrito conducta antisocial con tendencia a la agresividad.
- b) Suelen ser pacientes de estatura elevada.
- c) los niveles de FSH y LH son normales.
- d) Existe una hiperproducción de testosterona.
- e) En ocasiones son fértiles.

316.- En el síndrome adrenogenital puede aparecer hipertensión por:

- a) Aumento de aldosterona.
- b) Hiperproducción de catecolaminas.
- c) Aumento del volumen circulante.
- d) Aumento en la producción de cortisol.
- e) c y d son correctas.

317.- ¿A qué se debe que la concentración de péptido C en plasma, sea superior a la de insulina?

- a) El mecanismo de secreción es distinto.
- b) Por cada molécula de insulina se segregan dos de péptido C.
- c) La degradación del péptido C es mas lenta.
- d) Por todo lo anterior.
- e) Por nada de lo anterior.

318.- El mecanismo de aparición de hipoglucemia en el insulinoma, se fundamenta en:

- a) El alto consumo periférico de glucosa.
- b) Aumento del número de receptores para la insulina.
- c) Aumento de la afinidad de los receptores a la insulina.
- d) Las tres respuestas son ciertas.
- e) Las tres respuestas son falsas.

319.- ¿Cuál de los siguientes síntomas no es debido a la neuroglucopenia en el insulinoma?

- a) Debilidad de concentración.
- b) Diplopia.
- c) Temblor.
- d) Afasia.
- e) Convulsiones.

320.- La parathormona tiene un efecto hipercalcemiante fundamentalmente por su acción sobre:

- a) Riñón.
- b) Hueso.
- c) Intestino.
- d) Hígado.
- e) Grasa.

321.- En relación a la progesterona es cierto que:

- a) Se sintetiza durante todo el embarazo por el cuerpo lúteo.
- b) La placenta puede producirla a partir del acetato.
- c) Se produce en el cuerpo lúteo hasta la 12ª semana de gestación.
- d) La placenta la sintetiza a partir del 5º mes.
- e) La HCG inhibe su síntesis por el cuerpo lúteo.

322.- ¿Cuántos aminoácidos constituyen la proinsulina?

- a) 110.
- b) 86.
- c) 84.
- d) 51.
- e) 31.

323.- ¿Cuál de los siguientes aminoácidos diferencia la insulina humana de la bovina?.

- a) El situado en octavo lugar de la cadena A (treonina).
- b) El situado en décimo lugar de la cadena A (isoleucina).
- c) El situado en trigésimo lugar de la cadena B (treonina).
- d) Todos los anteriores.
- e) ninguno de los anteriores.

324.- De forma característica se producen en el escorbuto:

- a) Nódulos yuxtaarticulares.
- b) Púrpura perifolicular.
- c) Pápulas en mejillas.
- d) Distrofia ungueal de las uñas de los pies.
- e) Máculas hipocrómicas en crestas tibiales.

325.- ¿Cuál de las siguientes hormonas no producen hiperglucemia?

- a) Glucagón.
- b) Tiroxina.
- c) Adrenalina.
- d) Cortisol.
- e) GH.

326.- ¿Cuál de las siguientes hormonas pancreáticas poseen puentes disulfuro?

- a) Insulina.
- b) Glucagón.
- c) Somatostatina.
- d) a y c son correctas.
- e) Todas son correctas.

327.- Con referencia a la enfermedad de Graves-Basedow ¿Cuál de las siguientes respuestas es falsa?

- a) TSH circulante disminuida.
- b) PBI aumentado.
- c) La prueba de supresión con T3 es siempre positiva.

- d) Hipercaptación uniforme en la gammagrafía tiroidea.
- e) Incremento de la excreción urinaria de nitrógeno.

328.- ¿En qué lugares, además de páncreas, se ha demostrado la existencia de somatostatina?

- a) Hígado.
- b) Pulmón.
- c) Riñón.
- d) Intestino.
- e) Todos los anteriores.

329.- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta para la maculopatía diabética?

- a) Es la principal causa de pérdida de visión en la retinopatía no proliferativa.
- b) Puede ser debida a isquemia.
- c) Puede ser secundaria a edema.
- d) Puede ser secundaria a exudados.
- e) Esta relacionada básicamente con la diabetes tipo I.

330.- ¿Cuál de las siguientes situaciones no aumenta los requerimientos de insulina del enfermo diabético?

- a) Infección urinaria.
- b) Tratamiento con corticoides.
- c) Disminución del ejercicio físico.
- d) Insuficiencia renal.
- e) Ingesta de diuréticos tiazídicos.

331.- Cuando un diabético presenta hiperglucemia por las mañanas y refiere episodios de mareo con sudoración fría por las noches:

- a) Es necesario aumentar la dosis de insulina para controlar la hiperglucemia.
- b) Es probable que el paciente no esté siguiendo la dieta.
- c) Debe cambiarse el tipo de insulina.
- d) Hay que reducir la dosis nocturna de insulina.
- e) Conviene determinar el glucagón.

332.- Los enfermos con insuficiencia renal crónica presentan hiponutrición

vitamínica. ¿Qué vitaminas deben aumentarse en caso de hemodiálisis?

- a) Las liposolubles.
- b) El ácido fólico, el ácido ascórbico y la piridoxina.
- c) La B₁, B₂, y B₁₂.
- d) Son correctas las respuestas a y b.
- e) Son correctas las respuestas a y c.

333.- Se considera que un diabético tipo 1 está compensado:

- a) Cuando tiene glucemias en ayunas inferiores a 110 mg/dl con hipoglucemias ocasionales.
- b) Cuando tiene glucosurias negativas y valores de hemoglobina A1c mayores del 15% .
- c) Cuando tiene glucemias posprandiales nunca superiores a 160 mg/dl, glucosurias menores del 10 % de los hidratos de la dieta y no presenta hipoglucemias.
- d) Cuando mantiene buen estado general con pérdida de peso.
- e) Cuando las glucemias en ayunas se sitúan entre 160 y 200 mg/dl con triglicéridos normales.

334.- ¿En cuál de estos cuadros no es habitual la hipoglucemia posprandial o reactiva?

- a) Galactosemia.
- b) Intolerancia a la fructosa.
- c) Sensibilidad a la leucina.
- d) Síndrome de Cushing.
- e) Obesidad.

335.- ¿Cuál es la función del ciclo de Krebs?

- a) Formación de ATP.
- b) Suministro de equivalentes de reducción a la cadena transportadora de electrones.
- c) Suministro de sustratos para otras reacciones biosintéticas.
- d) Son correctas todas las respuestas anteriores.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

336.- La enfermedad con orina de olor a jarabe de arce es una aminoaciduria debida a una deficiencia de:

- a) Fenilalanina hidroxilasa.
- b) El transporte de los aminoácidos.
- c) Cetoácido-oxidasas.
- d) Tirosín-hidroxilasa.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

337.- El aporte de hidratos de carbono en un diabético:

- a) Debe ser muy reducido.
- b) Debe evitar completamente los mono y disacáridos.
- c) Debe incluir fructosa en lugar de glucosa.
- d) Son correctas todas las respuestas anteriores.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

338.- ¿En cuál(es) de esta(s) situación(es) se produce alcalosis metabólica?

- a) Vómitos y diarreas.
- b) Tratamiento con tiacidas.
- c) Fibrosis quística.
- d) Son correctas todas las respuestas anteriores.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

339.- La regulación de la glucogenólisis en el músculo está controlada hormonalmente. ¿Cuál de las siguientes hormonas tiene importancia decisiva a este respecto?

- a) Adrenalina.
- b) Hormona de crecimiento.
- c) PRL.
- d) Noradrenalina.
- e) Eritropoyetina.

340.- ¿Qué hormonas tienen un papel relevante en el proceso de glucogenólisis hepática?

- a) Glucagón, adrenalina.
- b) STH, somatomedina, somatostatina.
- c) Adrenalina, noradrenalina, dopamina.
- d) Glucagón, gastrina, calcitonina.
- e) Insulina, tiroxina, ACTH.

341.- ¿Qué enzima es deficitaria en la porfiria cutánea tarda?

- a) La ferroquelatasa.
- b) La proporfirinógeno descarboxilasa.
- c) La uroporfirinógeno descarboxilasa.
- d) La protoporfirinógeno oxidasa.
- e) La ALA sintetasa.

342.- En la diabetes mellitus tipo II:

- a) Los niveles de insulinemia pueden estar elevados.
- b) La incidencia es máxima entre jóvenes obesos.
- c) No es posible el control únicamente con dieta.
- d) Es frecuente el coma cetoacidótico.
- e) Nunca aparecen complicaciones tardías de la diabetes.

343.- ¿Cuál es la enzima responsable de la síntesis de glucógeno en el músculo?

- a) La glucosa-1,6-fosfato deshidrogenasa.
- b) La glucosa sintetasa.
- c) La fructuosa- 1,6-fosfato deshidrogenasa.
- d) La glucógeno isomerasa.
- e) La glucógeno sintetasa.

344.- ¿Cuál es el déficit enzimático de la porfiria aguda intermitente?

- a) Uroporfirinógeno descarboxilasa.
- b) Uroporfirinógeno I sintetasa.
- c) Uroporfirinógeno oxidasa.
- d) Coproporfirinógeno oxidasa.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

345.- La necrobiosis lipoidica diabetorum:

- a) Es de origen infeccioso.
- b) Es exclusiva de la diabetes.
- c) Aparece en más del 70 % de los diabéticos mayores de 50 años.
- d) Probablemente tiene un substrato microangiopático.
- e) Consiste en una serie de lesiones simétricas con carácter cicatrizal localizados en el tronco.

346.- El criterio bioquímico más específico para el diagnóstico de la diabetes es:

- a) Glucemia basal entre 120 y 140 mg/100 ml.
- b) Glucemia basal mayor de 140 mg/100 ml.
- c) Glucosurias elevadas.
- d) Acidosis metabólica.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

347.- La principal fuente de ácidos no volátiles es el metabolismo de dos aminoácidos de las proteínas de la dieta. ¿Cuáles?

- a) Arginina y lisina.
- b) Metionina y cistina.
- c) Omitina y triptófano.
- d) Fenilalanina y lisina.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

348.- No es característico de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica:

- a) La presencia de xantomas tendinosos.
- b) Su inicio en la edad adulta.
- c) La detección de alteraciones de las lipoproteínas en el 50 % de los familiares de primer grado.
- d) Un colesterol de 300-600 mg/dl.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

349.- ¿Cuál de estas enfermedades no cursa con hipercalcemia?

- a) El hiperparatiroidismo.
- b) La sarcoidosis.
- c) El mieloma múltiple.
- d) La pancreatitis aguda.
- e) La enfermedad de Paget ósea.

350.- Los rasgos clínicos de la mononeuritis diabética incluyen:

- a) Lesiones simétricas de dos o más troncos nerviosos.
- b) Dolor difuso del miembro afecto.
- c) Trastornos de predominio sensitivo.
- d) Pares craneales siempre indemnes.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

351.- A partir de la glicina y del succinil-CoA se inicia la vía metabólica del grupo heme. ¿Cuál es el primer producto sintetizado?

- a) El porfobilinógeno.
- b) El uroporfirinógeno I.
- c) El ácido deltaaminolevulínico.
- d) El uroporfirinógeno III.
- e) La hemoglobina.

352.- Cuando en una determinación basal de glucemia aparecen valores entre 125 y 140 mg/dl:

- a) Se puede asegurar que el enfermo no es diabético.
- b) Se puede asegurar que el enfermo es diabético.
- c) Se debe realizar una curva de sobrecarga oral de glucosa.
- d) Se deben determinar las glucosurias.
- e) Son correctas las respuestas B y D.

353.- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación a las hemoglobinas glucosiladas?

- a) Constituyen el 5-7 % del total de la hemoglobina del adulto.
- b) La glucosilación se prolonga durante toda la vida del hematíe.
- c) Aumentan en grado proporcional a los niveles de hiperglucemia.
- d) Son un índice fidedigno del control de la diabetes en el momento de su determinación.
- e) Tienen mayor afinidad para el oxígeno, con lo que provocan hipoxia hística.

354.- La complicación más frecuente de la insulinoterapia es :

- a) Lipodistrofia insulínica.
- b) Resistencia a la insulina.
- c) Hipoglucemias.
- d) Alergia a la insulina.
- e) Alteraciones visuales por edema del cristalino.

355.- ¿Qué fármacos suprimen o dificultan la absorción de vitamina B12?

- a) Tetraciclina y amoxicilina.
- b) Colchicina y metformina.
- c) Colestiramina y antiácidos.

- d) Son correctas las respuestas a, b y c.
- e) Son correctas las respuestas b y c.

356.- Las variaciones del pH desencadenan respuestas reguladoras renales.

Así, la acidosis produce:

- a) Inhibición de la secreción renal de H⁺ y disminución de la producción de amoniaco.
- b) Estimulación de la secreción renal de H⁺ y aumento de la producción de amoniaco.
- c) Inhibición de la secreción renal de H⁺ y aumento de la producción de amoniaco.
- d) Estimulación de la secreción renal de H⁺ y disminución de la producción de amoniaco.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

357.- ¿Cuál de estos compuestos puede utilizarse en la corrección de la alcalosis metabólica?

- a) Espironolactona.
- b) Indometacina.
- c) Acetazolamida.
- d) Cimetidina.
- e) Todos ellos.

358.- La característica fundamental de la acidosis respiratoria es:

- a) Disminución de la O₂.
- b) Aumento de la CO₂.
- c) Disminución del pH.
- d) Disminución del bicarbonato.
- e) Aumento de los fosfatos.

359. ¿Cuál de estos medicamentos es útil en el tratamiento de las hipercolesterolemias?

- a) Metoclopramida.
- b) Sulpiride.
- c) Dexametasona.
- d) Probucol.
- e) Ninguno de ellos.

360.- El tratamiento de la porfiria aguda intermitente está dirigido a inhibir la actividad de la ALA sintetasa, objetivo que se alcanza con:

- a) Glucosa intravenosa.
- b) Hematina intravenosa.
- c) Prednisona intravenosa.
- d) Son correctas las respuestas a y b.
- e) Son correctas las respuestas a y c.

361. Cuando en un diabético de larga evolución que mantiene un buen control de su enfermedad y no presenta enfermedades asociadas, aparecen hipoglucemias, debe pensarse:

- a) Que padece una neoplasia digestiva.
- b) Que ha podido desarrollar una gastroparesia.
- c) Que no sigue el tratamiento adecuadamente y come en exceso.
- d) Que está deprimido.
- e) Que presenta una enfermedad autoinmune asociada.

362.- Después de la acción inmediata de los sistemas tampón, la regulación ulterior del pH depende del funcionalismo pulmonar y renal. Los sistemas tampón intracelulares son:

- a) Bicarbonato-ácido carbónico.
- b) Fosfato.
- c) Hemoglobina.
- d) Son correctas las respuestas a y b.
- e) Son correctas las respuestas b y c.

363.- En relación a la dieta de un diabético, no es cierto que:

- a) El número de calorías de la dieta debe depender del peso del paciente.
- b) Deba administrarse como mínimo 1g de proteínas por kilogramo de peso ideal.
- c) Los hidratos de carbono deban representar el 40-50 % de las calorías de la dieta.
- d) Las grasas deban administrarse en forma de ácidos grasos saturados.
- e) Los glucósidos tengan que ser en su mayor parte polisacáridos.

364.- ¿Cuál de estas vitaminas no se encuentra en la leche?

- a) La B1.

- b) La B2.
- c) La B6.
- d) El ácido fólico.
- e) La B12.

365.- La hipofosfatemia aparece en:

- a) El síndrome de Fanconi.
- b) La acidosis tubular renal.
- c) El raquitismo resistente a la vitamina D.
- d) Todos los procesos anteriores.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

366.- ¿Qué suele indicar una acidosis con un anion gap normal?

- a) Que hay un aporte excesivo de ácido.
- b) Que hay una pérdida excesiva de CO_3H^- .
- c) Que hay retención de CO_3H^- .
- d) Que no se elimina ácido.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

367.- En la enfermedad de Krabbe o leucodistrofia de células globoides el déficit enzimático es de:

- a) Galactosilceramida betagalactosidasa.
- b) Betagluocerebrosidasa.
- c) Cerebrosilsulfatasa.
- d) Ceramidasa.
- e) Esfingomielinasa.

368.- En la enfermedad de Fabry el déficit enzimático es de:

- a) Betagalactocerebrosidasa.
- b) Betagluocerebrosidasa.
- c) Trihexosaceramida alfa galactosidasa.
- d) Esfingomielinasa.
- e) Ceramidasa.

369.- Las manifestaciones neurológicas de la hipocalcemia aparecen cuando la concentración sérica de calcio desciende por debajo de:

- a) 20 nmol/l.

- b) 5 nmol/l.
- c) 2 nmol/l.
- d) 60 nmol/l.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

370.- ¿Cuál de estas situaciones cursa con anión gap elevado?

- a) Ureterosigmoidostomía.
- b) Hiperparatiroidismo.
- c) Coma hiperosmolar no cetósico.
- d) Acidosis dilucional.
- e) Ingesta de sulfuro.

371.- No era una característica de la hiperlipemia combinada familiar:

- a) Su asociación con obesidad.
- b) Su asociación con diabetes.
- c) Su asociación con hiperuricemia.
- d) La aparición de alteraciones lipoproteicas en los familiares del enfermo.
- e) Su inicio en la infancia.

372. ¿Cuál de estas situaciones no cursa con alcalosis metabólica?

- a) Hiperaldosteronismo.
- b) Síndrome de Cushing.
- c) Síndrome de Bartter.
- d) Ingesta de regaliz.
- e) Hiperparatiroidismo.

373.- Se considera que una curva de sobrecarga oral de glucosa es diagnóstica:

- a) Cuando los niveles de glucemia basal son inferiores a 140 mg/100 ml.
- b) Cuando los niveles de glucemia a los 120 minutos oscilan entre 140 y 200 mg/100 ml.
- c) Cuando entre la basal y los 120 minutos existe algún pico mayor de 180 mg/100 ml.
- d) Son correctas todas las respuestas anteriores.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

374.- La insulina de acción rápida administrada por vía subcutánea debe utilizarse cada:

- a) 8 horas.
- b) 12 horas.
- c) 6 horas.
- d) 24 horas.
- e) No es correcta ninguna de las respuestas anteriores.

375.- ¿Cuál de las siguientes pautas de administración es la más indicada para la insulina NPH?

- a) Cada 24 horas, por vía subcutánea.
- b) Cada 12 horas, por vía subcutánea.
- c) Cada 24 horas, por vía intramuscular.
- d) Cada 12 horas, por vía intravenosa.
- e) Ninguna de ellas.

**376.- En caso de hipoglucemia, el organismo dispone de mecanismos gluco-
rreguladores controlados hormonalmente. ¿Cuál es el papel del glucagón a
este respecto?**

- a) Estimula la glucogenolisis.
- b) Disminuye la captación de glucosa por el músculo.
- c) Activa la secreción de insulina.
- d) Estimula la lipogénesis.
- e) Son correctas todas las respuestas anteriores.

377.- En el catabolismo de los aminoácidos el primer paso es:

- a) La transaminación.
- b) La desaminación.
- c) La formación de urea.
- d) La formación de piruvato.
- e) Ninguno de los anteriores.

378.- La enfermedad de Niemann-Pick se caracteriza por un déficit de:

- a) Cerebrosulfatasa.
- b) Esfingomielinasa.
- c) Ceramidasa.
- d) Galactosidasa.

e) Hidrolasa.

379.- Se ha denominado intolerancia hidrocarbonada a:

- a) Los hijos de padres diabéticos.
- b) Los pacientes con glucemias basales moderadamente altas.
- c) Los individuos cuya glucemia a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa oscila entre 120 y 140 mg/100 ml.
- d) Los individuos cuya glucemia a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa oscila entre 140 y 200 mg/100 ml.
- e) Son correctas las respuestas a y d.

380.- La hipercolesteremia familiar heterocigota corresponde en la clasificación de Fredrickson al:

- a) Tipo I.
- b) Tipo II-A.
- c) Tipo II-B.
- d) Tipo IV.
- e) Tipo V.

381.- ¿Cuál de estas obesidades no tiene origen hipotalámico?:

- a) Craneofaringioma.
- b) Síndrome de Prader-Willi.
- c) Síndrome de Laurence-Moon-Rozabal-Bardet-Bield.
- d) Síndrome de Stein-Leventhal.
- e) Encefalitis postradiación.

382.- La determinación de glucosuria:

- a) Es positiva cuando la glucemia sobrepasa los 160 mg/100 ml.
- b) Es un fiel reflejo de los niveles de glucemia en el momento de su determinación.
- c) Refleja los niveles de glucemia en las horas previas a su determinación.
- d) No es útil para el control de un diabético.
- e) Son correctas las respuestas a y c.

383.- ¿Cuál de estas situaciones no produce acidosis metabólica?:

- a) Cetoacidosis.
- b) Insuficiencia renal crónica.

- c) Acidosis tubular renal.
- d) Diarreas.
- e) Tratamiento con furosemida.

384.- ¿Cuál de estas situaciones no se produce por pérdida salina?:

- a) Hemoconcentración.
- b) Hematocrito elevado.
- c) Elevación de la urea.
- d) Volumen corpuscular medio disminuido.
- e) Sodio disminuido.

385.- Los insulinomas son tumores pancreáticos que cursan con hiperinsulinismo y producen hipoglucemias. Su forma de presentación más habitual es:

- a) El adenoma único.
- b) El carcinoma.
- c) La microadenomatosis múltiple.
- d) Asociados a MEN I.
- e) Hiperplasia insular.

386.- La somatostatina:

- a) Posee 16 aminoácidos.
- b) Tiene una vida media de 3 horas.
- c) Se produce en el hígado.
- d) Posee 14 aminoácidos.
- e) Son correctas todas las respuestas anteriores.

387.- Se llama enfermedad de Plummer a:

- a) El bocio polinodular que cursa con hiperfunción tiroidea.
- b) El bocio polinodular que cursa con normofunción tiroidea.
- c) El bocio polinodular que cursa con hipotiroidismo.
- d) El bocio endémico con prolongación endotorácica.
- e) La presencia de bocio polinodular en jóvenes.

388.- El tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita requiere:

- a) Glucocorticoides hasta la pubertad.
- b) Glucocorticoides para toda la vida.
- c) Mineralcorticoides exclusivamente.

- d) No es preciso tratamiento pues se trata de un trastorno genético.
- e) Antiandrógenos exclusivamente.

389.- El nanismo tipo Laron cursa con:

- a) Déficit de GH.
- b) Déficit de somatomedinas.
- c) Déficit de somatostatinas.
- d) Niveles basales bajos de GH con respuesta amplia a los estímulos.
- e) Defecto en los receptores para somatomedinas.

390.- En la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, el 11-desoxicortisol:

- a) Esta elevado.
- b) Es normal.
- c) Es normal pero no responde a la ACTH.
- d) Esta reducido.
- e) Es normal pero muestra una gran respuesta a la ACTH.

391.- El dato más llamativo del hipotiroidismo desarrollado a partir de los 2 años de edad son:

- a) Rendimiento escolar limitado.
- b) Estreñimiento.
- c) Retraso del crecimiento y de la maduración ósea.
- d) Retraso de la pubertad.
- e) Bocio.

392.- La enfermedad de Graves Basedows se caracteriza por la aparición indefectible de:

- a) Bocio difuso, exoftalmos y síndrome hipertiroideo.
- b) Bocio difuso y exoftalmos.
- c) Exoftalmos y síndrome hipertiroideo.
- d) Bocio nodular y exoftalmos.
- e) Nada de lo anterior.

393.- Ante un enfermo con hipertensión, sudación profusa, palpitaciones y midriasis hay que pensar en:

- a) Hipertensión esencial.
- b) Síndrome de Cushing.

- c) Hipertensión vasculorrenal.
- d) Feocromocitoma.
- e) Hipertensión neurógena.

394.- ¿Puede ocurrir hipertrofia de clítoris en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa?

- a) No.
- b) Si.
- c) Depende de los niveles de aldosterona.
- d) Si, cuando el defecto aparece después del nacimiento.
- e) Sólo en casos de que la madre tome andrógenos durante el embarazo.

395.- En el síndrome de Sheehan existen:

- a) Piel de aspecto alabastrino.
- b) Disminución del vello axilar y pubiano.
- c) Aspecto facial empastado.
- d) Disminución del volumen testicular.
- e) Todo lo anterior.

396.- La causa fundamental del bocio endémico es:

- a) Ingesta de bociógenos.
- b) El exceso de calcio en agua.
- c) La herencia.
- d) El déficit de yodo.
- e) Los defectos enzimáticos en la síntesis de las hormonas tiroideas.

397.- La prueba más útil para el diagnóstico diferencial entre diabetes insípida verdadera y diabetes insípida nefrogénica es:

- a) La administración de nicotina.
- b) La administración de vasopresina.
- c) La prueba de la sed.
- d) La prueba del cloruro sódico hipertónico.
- e) La prueba del litio.

398.- La enzima 21-hidroxilasa se encuentra en:

- a) Gónadas.
- b) Tejidos periféricos.

- c) Gónadas y cortezas suprarrenal.
- d) Corteza y médula suprarrenal.
- e) Corteza suprarrenal.

399.- La asociación de desarrollo puberal precoz, osteodistrofia fibrosa y alteraciones cutáneas recibe el nombre de:

- a) Síndrome de Silver.
- b) Síndrome de Fanconi.
- c) Síndrome de Lichtenstein.
- d) Síndrome de Bloom.
- e) Síndrome de Albright.

400.-La principal función fisiológica de la vasopresina es:

- a) El control de la excreción renal de agua.
- b) La acción vasoconstrictora.
- c) La estimulación de los pericitos.
- d) Modificar el comportamiento.
- e) Favorecer la excreción de potasio y su intercambio por sodio.

401.- ¿Cuál es la causa más frecuente de malnutrición en países desarrollados?:

- a) Déficit de ingesta proteica.
- b) Déficit de ingesta calórica.
- c) Obesidad.
- d) Déficit de ingesta vitamínica.
- e) a y b por igual.

402.- ¿Cuál de las siguientes no constituye una complicación de la obesidad en la infancia?:

- a) HTA.
- b) Colelitiasis.
- c) Descenso de las HDL.
- d) Hiperinsulinismo.
- e) Disminución de la resistencia a la insulina.

403.- Cuál de las siguiente no es una complicación de la obesidad infantil:

- a) Edad ósea avanzada.

- b) Menarquia tardía.
- c) Pseudotumor Cerebri.
- d) Hipertrigliceridemia.
- e) Hipercolesterolemia.

404.- La obesidad infantil tipo “androide” se caracteriza por todo lo siguiente, excepto:

- a) Predominio de acúmulo de grasa troncular.
- b) Constituye la mayoría de casos (2/3).
- c) Los niños tienden a perder peso con mayor facilidad.
- d) Tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca.
- e) a y c son falsas.

405.- Respecto a la obesidad infantil es falso que:

- a) La mayoría de niños obesos serán adultos obesos.
- b) La mayoría de niños obesos lo son por ingesta energética excesiva o un gasto reducido.
- c) Histopatológicamente encontramos en obesos hiperplasia e hipertrofia de adipocitos.
- d) La incidencia de obesidad en nuestro medio es del 6% en edad prepupal para ambos sexos.
- e) a y b son falsos.

406.- Es característico de la obesidad infantil:

- a) Hiperinsulinismo.
- b) Histopatológicamente la hiperplasia adipocítica ocurre antes de los 2 años de edad.
- c) Histopatológicamente la hipertrofia de los adipocitos ocurre en niños mayores.
- d) b y c son ciertas.
- e) Todas son ciertas.

407.- En los obeso se ha comprobado que hay:

- a) Disminución de los niveles de leptina.
- b) Aumento de los niveles de leptina.
- c) Defecto de los receptores de leptina.
- d) b y c son correctas.

e) a y c son correctas.

408.- Respecto a la leptina es falso que:

- a) Tiene receptores renales y pulmonares.
- b) A través de sus receptores situados en los plexos coroideos cerebrales disminuye el apetito.
- c) Es una proteína de 167 aminoácidos codificada por el gen lep del cromosoma 9.
- d) Es producida por el tejido adiposo.
- e) En investigaciones se ha encontrado defectuoso el gen productor de leptina de ratones obesos.

409.- Todas las enfermedades siguientes se asocian a obesidad. ¿Cuál de ellas no es de origen genético?:

- a) Síndrome de Frölich.
- b) Síndrome de Lawrence.
- c) Síndrome de Prader-Willi.
- d) Síndrome de Cohen.
- e) Síndrome de Carpenter.

410.- La obesidad nutricional se caracteriza clínicamente por todo lo siguiente, excepto:

- a) El niño pesa más de los de su edad.
- b) Generalmente tiene el niño una talla más baja que los de su edad.
- c) Normalmente el niño tiene una maduración ósea acelerada.
- d) En niñas no suele haber retraso de la menarquia.
- e) En la mayoría de casos el acúmulo de grasa se produce en las caderas.

411.- Respecto a la obesidad ginoide es cierto que:

- a) Afecta al 50% de casos.
- b) El acúmulo de grasa afecta sobre todo tronco.
- c) Tiene mayor riesgo de enfermedad cardíaca que el tipo androide.
- d) Tienen mayor dificultad para perder peso.
- e) Tienen mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular.

412.- Para la valoración nutricional de los niños obesos es muy importante y útil la medición de los pliegues cutáneos. ¿Cuál de los siguientes es el mejor

predictor de obesidad adulta? :

- a) Pliegue bicipital.
- b) Pliegue tricipital.
- c) Pliegue Suprailíaco.
- d) Pliegue subescapular.
- e) c y d.

413.- Respecto a la edad ósea es cierto que:

- a) Se encontrará retrasada respecto a la cronológica en la malnutrición crónica.
- b) Será igual a la edad cronológica en la malnutrición aguda.
- c) Estará adelantada en la obesidad.
- d) Todo lo anterior es cierto.
- e) Son ciertas b y c.

414.- En la elaboración del índice de Brook para estimar el valor de la masa grasa total del organismo no interviene:

- a) Pliegue tricipital.
- b) Pliegue bicipital.
- c) Pliegue subescapular.
- d) Pliegue suprailíaco.
- e) Pliegue abdominal.

415.- Una parámetro bueno para medir la obesidad es el que se obtiene dividiendo el peso en Kg por la talla al cuadrado en metros. Éste parámetro se conoce como:

- a) Índice de Brook.
- b) Índice Nutricional.
- c) Índice de Kanawati.
- d) Índice de Quetelet
- e) b y c.

416.- Las alteraciones metabólicas y hormonales acompañan a la clínica típica de la obesidad muy frecuentemente. ¿Cuál de las siguientes no se presenta en la obesidad infantil?:

- a) Hiperinsulinismo.
- b) Disminución de la hormona del crecimiento.

- c) Hipertrigliceridemia.
- d) Disminución de fosfolípidos.
- e) Hipercolesterolemia.

417.- La dieta recomendada para un niño obeso debe ser:

- a) Hipocalórica.
- b) Equilibrada en principios inmediatos.
- c) Moderada en hidrocarbonados ricos en almidones.
- d) Pobre en colesterol.
- e) Rica en ácidos grasos saturados.

418.- Las características de un tratamiento ideal de la obesidad incluye todas las siguientes, excepto:

- a) La pérdida de peso debe ser gradual y constante.
- b) El niño no debe tener sensación de hambre.
- c) Se debe intentar disminuir la masa magra.
- d) Que se mantenga un crecimiento normal.
- e) No hay ninguna falsa.

419.- Son factores de riesgo de desarrollo de obesidad por parte de los niños, todos los siguientes, excepto:

- a) Ser hijo de madre diabética.
- b) Tener madre obesa.
- c) Que haya obesidad familiar.
- d) Lactancia materna.
- e) Inicio de la alimentación sólida antes de los 5-6 meses.

420.- Respecto al Índice de Quetelet es falso que:

- a) No permite discriminar los distintos compartimentos corporales (esquelético, adiposo y muscular).
- b) Es un buen predictor de obesidad adulta.
- c) Es el índice que mejor representa el peso relativo durante la infancia.
- d) Es un predictor de riesgo coronario.
- e) Ninguna es falsa.

TERCERA PARTE

**AUTOEVALUACIÓN
DE ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL**

Respuestas

1. Respuesta C. La compresión de estructuras vecinas y la transformación tóxica de algunos nódulos son dos claras clínica de malignidad. Sin embargo, la observación de un crecimiento rápido y doloroso de algún nódulo hace pensar más en una hemorragia intraquística que en una degeneración maligna. En estos casos, la punción del nódulo será decisiva en cuanto al diagnóstico y actitud terapéutica.

2. Respuesta A. Debe indicaciones para intervenir el bocio. Lo mismo cabe decir cuando exista sospecha huirse del tratamiento sistematizado del hipertiroidismo con propranolol y reservarse para aquellos casos en que es necesario y perentorio controlar la hiperactividad simpática. En todo caso, no hay que olvidar que su administración está contraindicada en los asmáticos, cardiópatas y en los diabéticos tratados con insulina, dado el riesgo de que enmascare las manifestaciones simpáticas secundarias a episodios de hipoglucemia.

3. Respuesta E. El carbimazol y el metimazol son los dos tioderivados más utilizados en nuestro país, mientras que el primero suele asociarse a una menor incidencia de reacciones de hipersensibilidad cutánea y de trastornos gastrointestinales, el metimazol parece ser menos peligroso sobre la serie blanca que el carbimazol. El tratamiento de la enfermedad de Basedow con perclorato, tiocianato o litio, preconizado en otras épocas, no tiene sentido en la actualidad.

4. Respuesta C. Los fosfatos de la dieta inhiben la absorción de fosfato. La PTH y la calcitonina aumentan su absorción, pero indirectamente, aumentando la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La vitamina D aumenta directamente la absorción intestinal de calcio.

5. Respuesta D. Con el aumento de edad se produce una disminución en la fracción del calcio dietético absorbido.

6. Respuesta A. En condiciones normales la reabsorción tubular de fósforo (RTP) es del 80 – 95%. La ingesta de fósforo tiene una influencia directa muy importante sobre la fosfaturia, aumentando ésta cuando aumenta aquella.

7. Respuesta B. El aumento de la calcemia provoca una disminución en la síntesis de PTH y en la actividad de la hidroxilasa renal, predominando la síntesis de metabolitos menos activos de la vitamina D. El resto de las afirmaciones son falsas.

8. Respuesta D. Como hemos comentado en la primera pregunta, la PTH estimula la absorción intestinal de calcio, pero no de forma directa sino a través de la síntesis de 1,25 (OH)₂ D₃. Las demás corresponden a acciones de la PTH.

9. Respuesta E. La DEXA, que emplea una fuente de rayos X de doble energía, tiene una gran utilidad en pediatría por su elevada precisión y reproductibilidad junto con un escaso tiempo necesario para la exploración.

10. Respuesta D. La fosfatasa alcalina sérica es poco específica de patología del metabolismo fosfo-cálcico ya que hay seis isoenzimas, predominando la de origen óseo y hepático. Puede ser un buen marcador de formación ósea en ausencia de otra patología. Sus valores, tras disminuir en la infancia, aumentan durante el estirón puberal y descienden tras la adolescencia.

11. Respuesta D. Como ya se ha comentado en la pregunta 6 estos requisitos los cumple la DEXA.

12. Respuesta C. El principal estímulo para la secreción de PTH es el descenso de la calcemia.

13. Respuesta D. La calcitonina, que inhibe la reabsorción ósea y tiene un efecto hipofosforemiante, estimula la absorción intestinal de calcio precisamente aumentando la síntesis de 1,25 (OH)₂ D₃.

14. Respuesta E. Todos aparecen en la osteodistrofia de Albright.

15. Respuesta E. En el síndrome de Di George aparece un hipoparatiroidismo, no un hiperparatiroidismo. Las demás opciones forman parte del síndrome.

16. Respuesta E. Todas las opciones son ciertas respecto al raquitismo hipofosfatémico familiar ligado a X.

17. Respuesta E. Todas las opciones son ciertas respecto al hipoparatiroidismo autoinmune.

18. Respuesta B. El Pseudohipoparatiroidismo la cursa con disminución de la proteína G_s.

19. Respuesta E. El hiperparatiroidismo de la niñez es más frecuente que el neonatal y suele comenzar a partir de los diez años de edad.

20. Respuesta E. El hiperparatiroidismo familiar puede aparecer en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y en el MEN 1.

21. Respuesta E. La hipocalcemia propia de la insuficiencia renal crónica se debe a la interacción de todos los factores que se enumeran en la pregunta.

22. Respuesta E. El raquitismo por déficit de vitamina D puede aparecer por cualquiera de las situaciones que se indican.

23. Respuesta E. Todas las opciones que se ofrecen pueden ser causa de un hiperparatiroidismo secundario.

24. Respuesta B. Hay que plantearse en primer lugar que el diagnóstico sea erróneo. Se repetirán en este sentido nuevas pruebas funcionales. En casos excepcionales el preparado administrado no reúne las condiciones de efectividad deseadas. Por último, hay que tener en cuenta que la efectividad de la GH disminuye con la edad, siendo inefectiva cuando la edad ósea se halla próxima a la pubertad.

25. Respuesta C. La levotiroxina sódica a dosis de 0,05-0,1 mg/día constituye el tratamiento de elección en estos casos. Sin embargo, debido a que sólo está disponible en algunas farmacias, puede recurrirse al tiroides desecado (50 a 100 mg día) a pesar de que la actividad de estos preparados es, en ocasiones, variable. Las preparaciones de TSH, que constituirían otra alternativa, son de origen animal y dada su inmunogenicidad pierden con el tiempo eficacia terapéutica.

26. Respuesta E. En las crisis addisonianas por fallo suprarrenal primario, el grado de hipoglucemia no suele obligar a tomar medidas terapéuticas especiales. Sin embargo, si los niveles de glucosa son extremadamente bajos, como suele ocurrir en las crisis addisonianas por fallo suprarrenal secundario, puede hacerse en forma de sueros glucosalinos o glucosados al 5 %.

27. Respuesta E. Una vez que el niño se haya recuperado de la deshidratación y admita la vía oral se le administrarán diariamente 20-30 mg/m² de hidrocortisona,

0,005-0,1 mg de 9-alfa-fluorohidrocortisona y 0.5 g/kg de cloruro sódico repartido en los biberones. El aporte de sal se irá disminuyendo a medida que se introduzca en la dieta del bebe la alimentación salada y se suprimirá completamente cuando el niño cumpla el año de edad.

28. Respuesta C. A partir de la segunda infancia el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa de mantendrá con hidrocortisona a dosis de 23.8 (DS 8mg/m²) de superficie corporal y con 9-alfa-fluorohidrocortisona a dosis de 0.05-0.2 mg/día, aún en ausencia de sintomatología clínica de pérdida de sal. Los controles ajustarán, en todo caso, las dosis adecuadas.

29. Respuesta A. Se administrarán 2 ó 4 U de GH tres veces a la semana de forma continua. Si como es habitual el individuo responde a la administración de GH, el tratamiento se proseguirá durante toda la infancia, continuándose durante la puberta hasta que el individuo haya alcanzado la madurez completa. El desarrollo de los genitales externos, la soldadura de los núcleos de osificación y la determinación del crecimiento nos servirán de guías en este sentido.

30. Respuesta B. Cuando la velocidad de crecimiento en cm/año es superior a la que corresponde por la edad cronológica, hablamos de brote de crecimiento, fenómeno que traduce una correcta respuesta a la terapéutica administrada. La duración del brote es variable (generalmente perdura 2 ó 3 años) mostrando una tendencia regresiva paulatina, a la que sucede un período de velocidad de crecimiento normal para el percentil alcanzado por el niño al final del brote de crecimiento.

31. Respuesta E. Cuando el tumor posea una notable expansión supraselar que comprometa los fascículos ópticos, el tratamiento electivo será quirúrgico, siendo la vía transfrontal la elegida para el abordaje del mismo. Pese a ello, se han observado reducciones importantes del tamaño del tumor, con mejoría de los campos visuales, en pacientes tratados exclusivamente con bromocriptina.

32. Respuesta A. Está demostrado que si el tratamiento del hipotiroidismo del recién nacido se inicia antes de que éste cumpla los 3 meses el desarrollo mental es correcto en la mayoría de los casos. Sin embargo, si se inicia más tarde de esta fecha, el número de defectos por secuelas mentales y neurológicas puede superar

el 80 %. De ahí, que se imponga el diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato del hipotiroidismo del recién nacido.

33. Respuesta D. Si nos acogemos a las equivalencias entre tiroides disecado o levotiroxina, y en base a que con 100-150 mg/día del primero se obtiene un control clínico correcto del hipotiroidismo, cabría esperar que las dosis de levotiroxina necesarias en este sentido fueran más altas que las señaladas. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que con las dosis señaladas puede obtenerse un buen control en la mayor parte de pacientes.

34. Respuesta A. La exéresis quirúrgica del tumor cura definitivamente al paciente. Se realiza una hemitiroidectomía del lado afecto siempre que el lóbulo contralateral esté indemne. Aunque el adenoma tóxico puede ser también destruido con I131, las dosis a emplear son dos o tres veces mayores que las utilizadas en la enfermedad de Graves-Basedow.

35. Respuesta C. En situaciones de urgencia la furosemiada es eficaz para corregir la hiponatremia rápidamente. En estos casos se administra por vía intravenosa a dosis de 1 mg/kg de peso junto a cloruro sódico al 5 %. También puede administrarse por vía oral, a dosis de 40 mg diarios y junto con cloruro sódico, facilitando así su utilización de forma prolongada.

36. Respuesta A. La acción de la democlociclina se centra en el túbulo distal inhibiendo a este nivel la acción de la ADH. Aún cuando su eficacia es notable, dando lugar en pocos días a un aumento de la natremia y de la diuresis y a una reducción progresiva de la natriuria y de la osmolaridad urinaria, sus efectos secundarios (fotosensibilidad y alergia, hepatotoxicidad), de presentación ocasional, hacen que en la actualidad sea menos utilizada.

37. Respuesta D. Los testículos en ascensor no pueden considerarse testículos mal descendidos, sino una consecuencia de la hipertonía del músculo cremáster. Al relajarse este músculo ocupan su posición intraescrotal normal. No requieren tratamiento alguno.

38. Respuesta C. La cirugía constituye el tratamiento de elección del insulinoma. Cuando se trate de un insulinoma benigno, fácilmente localizable durante el acto quirúrgico, se aconsejará la enucleación o la resección local simple del tumor o

tumores. Si no lograra localizarse, puede optarse por la abstención quirúrgica, tratamiento médico y posterior evaluación, o practicar -tal y como defienden algunos autores- una pancreatectomía parcial.

39. Respuesta B. La estreptozotocina es el agente mitótico más eficaz en el tratamiento del insulinoma maligno, debido a su capacidad de inducir una reducción relativamente selectiva de las células B del páncreas. El 64 % de los pacientes tratados muestra una respuesta clínica y bioquímica favorable, mientras que el 50 % presenta una reducción objetiva de la masa tumoral.

40. Respuesta D. Ante diversas situaciones de estrés, enfermedades intercurrentes o intervenciones quirúrgicas, el enfermo addisoniano debe aumentar la dosis diaria de glucocorticoide, en mayor o menor cuantía, para adaptarse a la nueva situación. Si el cuadro sobreañadido cursa además con trastornos absortivos intestinales e incluso hidroelectrolíticos- como es el caso de la gastroenteritis- al aumento de la dosis habrá que añadir el paso a la vía parenteral. En estos casos la administración parenteral de 100 mg diarios de succinato de hidrocortisona en dos dosis hasta la recuperación suele ser suficiente.

41. Respuesta C. Para el tratamiento de las crisis hipertensivas se suele emplear la fentolamina, bloqueador alfa de corta duración (4-6 horas). Se administra por vía intravenosa a dosis de 0,5 mg. La hipotensión y la taquicardia son sus efectos secundarios más importantes. Dado que los cuadros de hipotensión pueden ser graves, debe tenerse a mano noradrenalina o fenilefrina por si fuera necesario.

42. Respuesta A. El período óptimo de tratamiento debe ser considerado entre los 2 y 3 años. La tendencia actual es la de instaurar el tratamiento de la criptorquidia lo más tempranamente posible. La dificultad que la evaluación de las pruebas endocrinológicas presenta a edades tempranas puede en parte soslayarse por el uso de la exploración ecográfica. Sin embargo, en la práctica diaria, es poco frecuente que la consulta por criptorquidia se haga antes de los 5 años de edad, aumentando en consecuencia el porcentaje de infertilidades debidas a esta causa.

43. Respuesta D. No en todos los casos dispondremos, ambulatoriamente de soluciones glucosadas hipertónicas o glucagon, por lo que la administración de glucosa oral, terrones de azúcar o zumos bien azucarados, será la primera medida que adoptaremos y que en la mayoría de ocasiones yugulará adecuadamente la

crisis hipoglucémica aguda.

44. Respuesta D. La fenoxyzbenzamida es un bloqueador alfadrenérgico de acción prolongada. El tratamiento preoperatorio con este fármaco persigue el control de la hipertensión y la prevención de las crisis hipertensivas. Por lo general, se consigue entre los 10 días y las dos semanas de tratamiento. Se recomienda que éste se inicie con 10 mg cada 12 horas y que se aumente progresivamente la dosis cada 1 ó 2 días hasta conseguir los efectos deseados. La última dosis se administrará el mismo día de la intervención quirúrgica.

45. Respuesta B. La cortisona y el cortisol son dos de los glucocorticoides preferidos para el tratamiento de la enfermedad de Addison, dados sus efectos mineralcorticoides superiores al resto de los preparados señalados en las respuestas. Ello no quiere decir que fármacos como la prednisona u otros derivados no puedan ser eficaces en el tratamiento de esta enfermedad. De hecho se logran excelentes compensaciones utilizando prednisona por vía oral a dosis de 5 a 7,5 mg diarios. En estos casos, sin embargo, habrá que aumentar necesariamente la dosis del mineralcorticoide que se administre conjuntamente.

46. Respuesta D. La insuficiencia corticosuprarrenal aguda constituye una auténtica emergencia médica. De ahí, que sea necesario instaurar, de inmediato, el tratamiento, independientemente de los resultados biológicos, aun cuando es obvio que previo al mismo se habrá obtenido una muestra de sangre del paciente para efectuar, a posteriori, las determinaciones oportunas.

47. Respuesta B. La aparición de edemas o de hipertensión arterial suele indicar que la dosis del mineralcorticoide empleado es excesiva. En algunos casos este hecho ha obligado a mantener la compensación únicamente con la administración del preparado glucocorticoideo. Por el contrario, la persistencia de hipotensión arterial puede indicar la conveniencia de incrementar la dosis de fluorocortisona.

48. Respuesta A. El déficit glucocorticoideo se subsana mediante la administración diaria de una dosis total de cortisona por vía oral que suele oscilar entre 25 y 31,5 mg diarios. La dosis total de cortisona se administra de forma fraccionada, intentando remedar el ritmo nictemeral normal de secreción del cortisol. Aún cuando se han propuesto varias pautas de fraccionamiento, desde un punto de vista práctico se aconseja administrar los dos tercios de la dosis total con el

desayuno y el tercio restante con la cena. Aún cuando con esta pauta casi ninguno de los pacientes addisonianos está compensado, desde un punto de vista de regulación endocrina, la mayoría de ellos suelen gozar de bienestar y sólo en algunos casos persiste la hiperpigmentación como secuela.

49. Respuesta B. El 90 % de los feocromocitomas son benignos, por lo que, en la mayoría de los casos, con la exéresis quirúrgica de los mismos se consigue curar la hipertensión secundaria a su presencia.

50. Respuesta A. La gonadotropina coriónica humana (HCG) se administra a razón de dos veces por semana durante 5 semanas, variando la dosis total a administrar según el estadio madurativo del niño, establecido por la edad ósea. Si ésta es inferior a 4 años se administra un total de 2.500 U, si está comprendida entre 4 y 6 años, la dosis total será de 5.000 U y si es superior a 6 años, se administrará un total de 10.000 U. La administración intranasal de LH-RH mediante nebulizador parece constituir un camino prometedor dentro del tratamiento hormonal de la criptorquidia. Sin embargo, en la actualidad continúa prefiriéndose y utilizándose en este sentido la gonadotrofina coriónica humana.

51. Respuesta A. En estos casos el enfermo se presenta con un cuadro de deshidratación hipotónica grave. El tratamiento se dirigirá prioritariamente, durante las primeras 24 horas, a la restitución sódica y de líquidos. A partir del segundo día se iniciará la medicación hormonal a base de fosfato de hidrocortisona y desoxicortisona.

52. Respuesta B. La insulina semilente MC inicia su acción a los 30 minutos, alcanza su pico máximo entre los 2 y 4 h. y tiene una duración media de 14 horas. La duración de acción de las insulinas Monotard MC y NPH es de 14-24 y 18-24 horas respectivamente. De ahí que mientras que son necesarias dos dosis de I semilente para lograr una insulinización de 24 horas, en ocasiones basta con una sola dosis de Monotard y sirve para alcanzar tal objetivo.

53. Respuesta C. Dado que el coma mixedematoso es una situación de emergencia que requiere una inmediata actitud terapéutica, casi siempre anterior a la evaluación clinicobiológica completa del paciente, y puesto que no puede descartarse el origen hipotalámico o hipofisario del mismo es obligada la administración de hidrocortisona durante la fase inicial de recuperación para evitar la crisis suprarrenal aguda.

54. Respuesta B. Las tionamidas o tioderivados bloquean la síntesis de las hormonas tiroideas, inhibiendo el proceso de organización, la yodinación de las tirosinas para formar MIT y DIT y el acoplamiento de las yodotirocinas para formar T₄ y T₃.

55. Respuesta D. Suele iniciarse el tratamiento con dosis de 30 a 60 mg/día de metimazol o carbimazol (o dosis equivalente de otro tioderivado), que se irán disminuyendo progresivamente, una vez alcanzado el eutiroidismo, hasta conseguir una dosis óptima de mantenimiento, que para el metimazol suele oscilar entre los 5 y 15 mg diarios. La medicación debe mantenerse durante 12 meses; en caso de recidiva tras la supresión, se reinicia un nuevo ciclo o se opta por un tratamiento definitivo.

56. Respuesta B. La probabilidad de aparición a largo plazo de un hipotiroidismo permanente tras la tiroidectomía subtotal, oscila según las series entre el 4,5 y el 42 %. Por el contrario, los hipoparatiroidismos permanentes y la parálisis del recurrente consituyen, en manos expertas, accidentes poco frecuentes. La recidiva del hipertiroidismo oscila entre el 2 y el 8 % de los casos.

57. Respuesta C. En la práctica el coma mixedematoso es la única indicación terapéutica de la T₃, administrada como único fármaco, dada la rapidez de su efecto, y aún así suele asociarse a dosis variables de T₄. Aún cuando su administración por sonda nasogástrica consigue buenos resultados, la vía de elección, si se dispone del preparado adecuado es la intravenosa. Las pautas de dosificación siguen diversos esquemas de acuerdo con otros tantos autores.

58. Respuesta A. Ante una oftalmopatía maligna grave se iniciará, en primer lugar, tratamiento médico con corticoides a dosis altas. Esta medida suele ser eficaz en algunos casos. Con la irradiación de los tejidos retroorbitarios se consiguen también buenos resultados. Si las medidas médicas fracasan, recurriremos a técnicas quirúrgicas, siendo la más sencilla la tarsorrafia parcial-cuando el problema principal estriba en la falta de oclusión palpebral- y las más definitivas son las técnicas de descompresión orbitaria.

59. Respuesta A. Durante la tiroidectomía subtotal se extirpa toda la glándula excepto un fragmento de 1,5-2 g en cada lado, junto a la cápsula posterior. Con este tratamiento se obtiene la curación definitiva del proceso.

60. Respuesta C. La hormona natural, extraída de la hipófisis de animales en forma de tanato de pitresina en suspensión oleosa sigue siendo la preparación más utilizada para el tratamiento de la diabetes insípida. También existen en la actualidad dos análogos sintéticos de la vasopresina, la lisina-8-vasopresina y la 1-desamino-8, D-arginina vasopresina (DDAVP)- esta última de introducción más reciente- que constituyen alternativas válidas al tratamiento con tanato de pitresina. El tanato de pitresina se administra por vía intramuscular, la lisina-8 vasopresina por vía nasal y el DDAVP puede administrarse por vía intravenosa, intranasal y sublingual.

61. Respuesta D. La única terapéutica eficaz del carcinoma medular de tiroides es la tiroidectomía total acompañada, si es preciso, de vaciado ganglionar. Si se presume que la tiroidectomía ha sido incompleta, se recurrirá a las radiaciones externas. Agotadas estas medidas y en presencia de recidivas o metástasis puede ensayarse tratamiento con adriamicina.

62. Respuesta E. La bromocriptina constituye el tratamiento inicial de elección en la mayoría de los enfermos acromegálicos. Cabe esperar que respondan a la misma un 75 % de los pacientes. Se administra por vía oral a dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar la dosis eficaz que suele oscilar entre los 20 y 40 mg/día. La mejoría clínica metabólica es evidente, y en muchos casos, superior a la que cabría esperar por la disminución de la GH inmunorreactiva total. El efecto de la bromocriptina es selectivo y no afecta otras hormonas hipofisarias excepto la prolactina.

63. Respuesta A. Paradójicamente el tratamiento de elección para la diabetes insípida nefrogénica consiste en la administración de diuréticos tiacídicos. Al producir una depleción de sodio originan una disminución del filtrado glomerular que aumenta a su vez la reabsorción de líquidos a nivel del túbulo proximal. A menos que se limite el ingreso de sodio, los diuréticos tiacídicos dejan de actuar. La hipopotasemia que pueden producir se corrige con la administración de suplementos de potasio o combinando el diurético tiacídico con triamtereno o con amilorida.

64. Respuesta A. Dada su efectividad, la escasez de efectos secundarios y la comodidad de su administración mediante nebulizador-dosificador nasal, la DDAVP resulta ser el método más eficaz y satisfactorio para el tratamiento subs-

titutivo con vasopresina. La dosis recomendada es de 0,1 a 0,4 ml al día, en una dosis única (1 de cada 3 ó 4 pacientes) o en dos dosis (la mayoría de pacientes).

65. Respuesta A. Dado que no todos los pacientes acromegálicos responden a la bromocriptina, se han ideado diversas pruebas para detectar a los respondedores y no respondedores. Sin embargo, se ha llegado a la conclusión de que ninguna de ellas es totalmente fiable y de que tan sólo a través del ensayo terapéutico prolongado se consigue valorar la eficacia del tratamiento.

66. Respuesta B. Practicada la tiroidectomía subtotal, que debe ser realizada siempre por un cirujano experto en este tipo de cirugía, debe decidirse si el enfermo tiene que recibir tratamiento con hormonas tiroideas de forma indefinida para evitar la recidiva. Dado que la recurrencia se ha presentado, en algunas series, hasta en el 30 % de los casos, es aconsejable hacerlo. No obstante, esta decisión debe individualizarse y ser discutida previamente con el paciente.

67. Respuesta C. En el carcinoma medular de tiroides deben ser apuradas al máximo posible todas las posibilidades que ofrece la cirugía en el acto quirúrgico inicial. Se explorarán todas las cadenas ganglionares cervicales y se extirparán los ganglios presumiblemente afectos. La tiroidectomía debe ser total.

68. Respuesta B. En los carcinomas folicular y papilar en tiroides se aconseja efectuar una tiroidectomía casi total acompañada de vaciado ganglionar si existen adenomegalias. En este tipo de cirugía se respeta tan sólo una mínima cantidad de tiroides contigua a la parte superior de la cápsula del lóbulo contralateral de la localización del tumor. Esta precaución disminuye la incidencia de hipoparatiroidismos postquirúrgicos.

69. Respuesta A. La base del tratamiento del bocio simple con hormonas tiroideas estriba en la supresión de la secreción de TSH. Su indicación prácticamente se reduce a los bocios iniciales correspondientes a la fase hiperplásica, siendo más dudosa la posibilidad de éxito cuando existe transformación coloide. En los casos más avanzados de transformación nodular la instauración de este tratamiento es inútil.

70. Respuesta B. La aparición del hipertiroidismo durante las campañas de profilaxis yódica (hipertiroidismo tipo Jod-Basedow), es un hecho probado, aunque

excepcional. Se ha demostrado que la mayoría de casos inciden en sujetos que presentan nódulos autónomos o inmunoglobulinas séricas estimulantes del tiroides. El aporte de yodo lo único que hace en estos casos es contribuir al desarrollo de formas de hipertiroidismo que no podían manifestarse por la falta de este elemento.

71. Respuesta B. El hipertiroidismo asociado a la tiroiditis de De Quervain suele ser leve y fugaz, por lo que habitualmente no requiere tratamiento. En algunos casos en los que la hiperactividad simpática es más notable y molesta al paciente, suele ser útil la administración de dosis moderadas de propranolol durante un corto período de tiempo.

72. Respuesta B. Las determinaciones periódicas de calcitonina son de indudable interés en el control postquirúrgico o del carcinoma medular de tiroides. Como se sabe, esta neoplasia deriva de las células parafoliculares tipo C, secretoras de calcitonina. Si la calcitonina persiste elevada tras la exéresis quirúrgica o sufre un incremento en controles posteriores, cabe pensar en que la resección del tumor haya sido incompleta o en que exista una metástasis o recidiva local respectivamente.

73. Respuesta C. El tiroides desecado, que se utiliza ampliamente en nuestro país, dado la falta de un preparado comercial de levotiroxina, plantea el inconveniente de que su contenido en T4 y T3 varía ampliamente de un preparado a otro. Ello hace que en ocasiones se observe cifras elevadas de T3 en enfermos aparentemente bien tratados con tiroides desecado. De ahí que, en la actualidad, se considere la levotiroxina como el preparado de elección en el tratamiento del hipotiroidismo permanente.

74. Respuesta C. El estímulo más potente es la hipotensión por sangrado, se estimulan los barorreceptores localizados a nivel aórtico y carotídeo. Las demás situaciones son también estimuladoras de la ADH. En condiciones fisiológicas los osmorreceptores hipotalámicos son los primeros en estimularse.

75. Respuesta E. La clorpromacina es una sustancia inhibidora. También lo son el GABA, el etanol y la fenitoína. La ciclofosfamida, el clofibrato y la carbamapina son útiles para el tratamiento de la diabetes insípida neurogénica.

76. Respuesta D. Todo es cierto salvo la respuesta cuarta. En la polidipsia primaria tras la inyección de ADH nunca se eleva la osmolaridad urinaria por encima del 9%.

77. Respuesta E. El sodio sérico siempre suele estar descendido a pesar de la restricción hídrica. Pero no se puede asegurar una cifra, de forma aislada, por debajo de la cual se pueda confirmar SIADH.

78. Respuesta D. El paciente descrito presenta una DI nefrogénica idiopática familiar. En esta situación la secreción hipofisaria de ADH está conservada pero la respuesta tubular renal a la misma está disminuida ó incluso es ausente. La DI nefrogénica también puede aparecer con hipercalcemia, hipopotasemia, afectación parenquimatosa renal y anemia de células falciformes, así como tras la exposición a fármacos como el litio. En definitiva son los diuréticos tiacídicos el tratamiento de elección.

79. Respuesta B. La hipercalcemia y la hipopotasemia producen estados de refractariedad renal relativa a la ADH, como lo hace la concentración excesiva de litio en sangre. Estas alteraciones suelen ser reversibles si se normaliza la concentración iónica. La hipernatremia puede deberse a la poliuria y la deshidratación pero no altera la respuesta renal a la ADH, cosa que sí hace la anemia de células falciformes por daño en parénquima renal.

80. Respuesta A. Puede utilizarse una ó dos veces al día y puede administrarse por aspiración nasal.

81. Respuesta C. Los traumatismos de la cabeza suelen causar supresión temporal o permanente de la secreción de ADH que da lugar a diabetes insípida.

82. Respuesta A. La SIADH por sí misma se caracteriza por la ausencia de edema o depleción de volumen. Los signos o síntomas dependen de la intoxicación hídrica, así como de la gravedad y velocidad de instauración de la hiponatremia junto a la clínica de la enfermedad de base.

83. Respuesta A. Bajo condiciones normales, la liberación de ADH es regulada primariamente por osmorreceptores hipotalámicos. Sin embargo los grandes cambios de volumen sanguíneos (hemorragias) bloquean y superan las influencias osmóticas.

84. Respuesta D. Su mecanismo de acción es mediante la unión a receptores de membrana estimulando la adenilciclasa y produciendo AMPc como segundo mensajero.

85. Respuesta C. Las pruebas de diagnóstico se basan en el aumento de la osmolaridad plasmática en tanto que la urinaria es más baja. Lo típico es la incapacidad para concentrar la orina.

86. Respuesta A. La excesiva ingestión de agua produce poliuria hipotónica que no se debe a un déficit de ADH ni a falta de acción de ésta sobre el riñón. Todo lo demás puede originar esto último.

87. Respuesta D. La diabetes insípida nefrogénica tiene una herencia recediva ligada al cromosoma X.

88. Respuesta C. El aumento en la secreción de ADH produce una hiponatremia dilucional con una osmolaridad plasmática inferior a la osmolaridad urinaria.

89. Respuesta D. El litio, como la hipopotasemia o todos los cuadros que cursen con insuficiencia renal crónica producen una DI renal secundaria.

90. Respuesta E. Todas son circunstancias en la que la prueba debe suspenderse.

91. Respuesta E. La histiocitosis X cursa con una DI. Todos los demás cuadros clínicos son etiologías de la SIADH.

92. Respuesta C. Las sepsis neonatales pueden cursar con una SIADH sobre todo si cursa con meningitis y/o encefalitis.

93. Respuesta E. En el diagnóstico diferencial de los síndromes polidipsicos-poliúricos son útiles tanto la prueba de la sed, como la prueba de DH, del suero salino hipertónico, así como la determinación de la osmolaridad en suero y orina.

94. Respuesta E. Tanto la clonidina como la L-dopa, la hipoglucemia o el sueño son estímulos para la secreción de GH.

95. Respuesta E. El síndrome de Klinefelter es un hipogonadismo hipergonadotropo, con testes pequeños e histología testicular característica. El cariotipo es 47 XXY o mosaicismos 46 XY/ 47 XXY.

96. Respuesta A. El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad hereditaria caracterizada por hipogonadismo hipogonadotropo, retraso mental, hipotonía y obesidad. Junto a la talla baja y diabetes mellitus tipo 2. Las demás situaciones son causa de hipogonadismo hipergonadotropo.

97. Respuesta C. El Síndrome de Kallman es un trastorno de hipogonadismo hipotalámico que suele observarse en niños y se acompaña de anosmia. El tratamiento consiste en restituir la testosterona para desarrollar y conservar las características sexuales secundarias. Para la fertilidad quizá será necesario el uso de gonadotrofinas.

98. Respuesta A. El trastorno de la secreción de GH constituye la anomalía más frecuente observada en el hipopituitarismo adquirido.

99. Respuesta C. La GH induce la formación de somatomedina, la cual se considera promotora del crecimiento del hueso y del cartílago. Estas acciones anabólicas se acompañan de retención de nitrógeno. También produce resistencia a la acción de la insulina pero no acumula grasas, al contrario las moviliza y produce cetonas.

100. Respuesta E. A pesar de que tiene una pubertad retrasada existen los primeros signos del inicio de la maduración sexual (vello púbico y desarrollo mamario incipientes). Por su frecuencia puede tratarse de un retraso constitucional de la pubertad por lo que la actitud idónea puede ser la observación y seguimiento y si no hubiera progresión estudiar la función gonadal e hipofisaria.

101. Respuesta C. La aparición de signos puberales en una edad inferior en dos o más desviaciones estándar de la media de la población normal.

102. Respuesta D. La pubertad adelantada es aquella cuya edad de comienzo sin caer dentro de lo normal tampoco es patológica y no implica lo obligatoriedad de buscar factores causales.

103. Respuesta E. El aumento de la velocidad de la maduración ósea ocasiona un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento con lo que la estatura final será baja o menor de lo esperado.

104. Respuesta C. El craneofaringioma se origina de los restos fetales de la bolsa de Rathke con la primitiva cavidad oral. Es la lesión más frecuente en la zona hipotálamo-hipofisaria y cursa con calcificaciones en la radiografía de cráneo.

105. Respuesta E. Existe un feed-back. La somatomedina C inhibe al factor hipotalámico responsable de estimular la producción de GH.

106. Respuesta E. El déficit de GH puede ser primario o secundario, en los déficit secundarios la liberación espontánea de GH es anormal pero puede ser normal tras la estimulación con agentes estimuladores; en tanto en los déficit primarios la liberación de GH está reducida de forma espontánea o tras las estimulación con agentes estimuladores. Puede haber resistencia periférica a la GH a nivel de receptores.

107. Respuesta C. Nos enfrentamos a una talla baja. Fenotípicamente estos rasgos son típicos del déficit clásico o aislado de GH. La mejor prueba diagnóstica son las que utilizan agentes estimuladores de la GH. Si tras el estímulo la GH es menor a 10 ngr/ml estamos ante un déficit total o parcial de GH.

108. Respuesta E. Diversas situaciones patológicas cursan con secreción reducida de GH. Son trastornos secundarios y reversibles que desaparecen al hacerlo el factor causal.

109. Respuesta B. Ante el cuadro clínico de desnutrición y malabsorción de grasa pensaremos en primer lugar en la enfermedad celíaca por lo que pediría anticuerpos antigliadina y antiendomiso. La celiacía puede producir déficit transitorio en la liberación de GH y la talla baja aislada puede ser a veces su manera de presentación.

110. Respuesta C. El déficit aislado de GH tipo IA que se transmite de forma autosómica-recesiva y que se debe a una delección del gen de la GH. Al no haber estado nunca expuestos a la GH desarrollan anticuerpos rápidamente ante la GH exógena.

111. Respuesta D. En el nanismo tipo Laron las concentraciones de hormonas de crecimiento activa están elevadas, las somatomedinas bajas y no aumentan con la administración de GH exógena.

112. Respuesta A. La hormona tendrá efecto hasta el cierre de las epífisis.

113. Respuesta E. Sospechamos de un craneofaringioma en el que además puede presentarse datos analíticos y clínicos de panhipopituitarismo.

114. Respuesta A. El tiroides es la única fuente de T4 endógena, en cambio el tiroides sólo produce un 20% de T3. Todos los demás supuestos son ciertos

115. Respuesta B. El efecto Wolff-Choicoff es el bloqueo en la organificación intratiroidea de yodo por administración en el agua de grandes dosis de yodo. La susceptibilidad está aumentada en la Enfermedad de Graves, tratamiento con radioyodo o propiltiouracilo o en la enfermedad de Hashimoto desarrollándose un bocio o hipotiroidismo.

116. Respuesta B. El síndrome de Pendred es un defecto congénito en la organificación del yodo, que cursa con sordera, bocio y puede existir hipotiroidismo.

117. Respuesta D. La cantidad mínima de yodo recomendada por la OMS para prevenir el bocio por déficit de yodo es de 100 mcg/día.

118. Respuesta C. El bocio endémico suele ser eutiroides y es excepcional que aparezca hipertiroidismo. Si aparece se debe a la administración de grandes cantidades de yodo de forma aguda (fenómeno Job-Basedow).

119. Respuesta B. El 90% de los lactantes con hipotiroidismo congénito tienen disgenesia tiroidea.

120. Respuesta C. Las fracturas de tallo verde no forman parte del síndrome radiológico del hipotiroidismo, encontrándose en el raquitismo. Todo lo demás junto a un retraso de la maduración ósea si es característico.

121. Respuesta A. En el diagnóstico de hipotiroidismo congénito es fundamental el screening, que nos mide TSH y T4, para iniciar rápidamente tratamiento sustitutivo.

122. Respuesta D. El dolor es el rasgo clínico característico de la tiroiditis subaguda, pero hay casos de tiroiditis subaguda que cursan sin dolor y que por los niveles de T3 y T4 puede confundirse con una enfermedad de Grave. En este caso la gammagrafía es de gran ayuda.

123. Respuesta B. Casi todos los enfermos con tiroiditis de Hashimoto tienen títulos altos de Ac antitiroideos pero en personas jóvenes pueden existir títulos bajos sin que ello excluya el diagnóstico.

124. Respuesta B. El cuadro clínico es compatible con enfermedad de Graves. El tratamiento inicial por la edad y por las características del bocio son los anti-tiroideos. Para la taquicardia y mientras el anti-tiroideo surta efecto se usan los Beta-bloqueantes.

125. Respuesta C. Los Ac que estimulan la glándula tiroides se denomina TRAb.

126. Respuesta B. Se trata de un hipotiroidismo adquirido y el tratamiento de elección es la L-tiroxina tras la cual el niño recupera actividad física y mental.

127. Respuesta A. Un nódulo caliente no suele ser maligno pero debe hacerse PAAF inicialmente. El tratamiento será eutiroideo, cirugía o I131 dependiendo de la edad del paciente.

128. Respuesta E. El carcinoma de tiroides puede formar parte de los síndromes MEN, es más frecuente en mujeres, puede dar metástasis linfáticas y hematógena y puede cursar con ataque de diarrea acuosa.

129. Respuesta E. Histológicamente pueden ser papilar, folicular, anaplásico y medular. Predominan los papilares, crecen lentamente y tienen una larga supervivencia.

130. Respuesta C. El conducto tirogloso sufre regresión y disolución completa alrededor del segundo mes de desarrollo embrionario.

131. Respuesta C.

132. Respuesta E. La TSH hay que mantenerla por debajo de 6, un aumento sobre este nivel indica que el tratamiento es excesivo y producirá hipotiroidismo y bocio.

133. Respuesta D. El Tc99 es captado por el tiroides, no lo organifica y por lo tanto su $T_{1/2}$ es de 6 horas por lo que es el marcador de elección.

134. Respuesta D. Las características clínicas de la acromegalia evolucionan con lentitud, con tumefacción e hipertrofia de tejidos blandos, engrosamiento del hueso cortical que dan rasgos fenotípicos característicos.

135. Respuesta B. El síndrome Klinefelter es una anomalía cromosómica (XXY o una variante), que origina insuficiencia testicular primaria, retraso mental, ginecomastia y hábito eunucoide con testículos pequeños.

136. Respuesta C. El tratamiento sustitutivo con testosterona favorece la utilización y restablece la potencia sexual de estos enfermos pero no mantiene la espermatogénesis ni hace desaparecer la ginecomastia.

137. Respuesta A. Este paciente presenta un síndrome de Turner con un único cromosoma X.

138. Respuesta B. La acondroplasia forma parte de los nanismos disarmónicos. Es una displasia y es característico el acortamiento de las extremidades.

139. Respuesta C. La privación afectiva constituye el pilar en el fallo de medro no orgánico. Todas las demás afirmaciones son ciertas.

140. Respuesta E. El crecimiento sufre una desaceleración constante desde el nacimiento hasta llegar a la pubertad donde hay un nuevo pico de aceleración.

141. Respuesta A. La causa más frecuente de talla baja es el retraso constitucional del crecimiento. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con la talla baja familiar en la que la edad ósea y cronológica coinciden. En el retraso constitucional la talla final será normal y siempre adecuada a la talla familiar. Los otros síndromes cursan con talla baja patológica.

142. Respuesta E. A diferencia del retraso constitucional del crecimiento la talla final es baja aunque adecuada a la talla familiar.

143. Respuesta E. El hipoprecimiento secundario es de causa variada, destaca la malnutrición, enfermedades crónicas y causas psicosociales y endocrinas. La curva de crecimiento presenta una parada mientras actúe la noxa y se recupera cuando ésta ha sido eliminada.

144. Respuesta E. Los hipoprecimientos por causa endocrina no son los más frecuentes en la clínica, aunque su importancia radica en que tienen un tratamiento eficaz. El hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, el Cushing asociado a terapia corticoidea prolongada y el exceso de hormonas sexuales asocian retraso en el crecimiento.

145. Respuesta D. El síndrome de Laron es una enfermedad autosómico-recesiva en la que existe un defecto a nivel del receptor de GH. Presenta niveles basales elevados de GH, IGF-1 bajo y hay una buena respuesta al tratamiento con GH exógena.

146. Respuesta E. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con el déficit clásico de GH y con los síndromes de resistencia a la GH.

147. Respuesta E. La talla alta familiar es un cuadro determinado poligénicamente que representa el límite superior de la distribución normal de la talla.

148. Respuesta A. En este cuadro hay talla superior a la media, aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea y sexual. Aunque la talla final es normal. Se produce por alteración de los factores determinantes a diferencia de los restantes hiperprecimientos que se señalan.

149. Respuesta D. Todos los cuadros referidos son cromosopatías. Entre las que cursan con talla alta destaca el Klinefelter y el Cromosoma X frágil que tiene en el enunciado de la pregunta las características más importantes.

150. Respuesta C. El síndrome de Marfan es una enfermedad autosómica-dominante caracterizada por talla alta, aracnodactilia, luxación del cristalino y predisposición a padecer aneurisma disecante de aorta así como insuficiencia aórtica e

insuficiencia mitral. El tratamiento debe dirigirse a controlar las complicaciones oculares y cardiovasculares.

151. Respuesta E.

152. Respuesta E. La elevación en plasma de IGF-1, la dosificación en ayunas de GH y la falta de supresión de GH tras sobrecarga oral de glucosa da el diagnóstico de gigantismo hipofisario por pruebas de laboratorio.

153. Respuesta B. El citrato de clomifeno, un antiestrógeno que bloquea la retroalimentación ejercida sobre el hipotálamo por los esteroides gonadales. Valora por tanto la integridad del eje hipotálamo-hipófisis.

154. Respuesta E. Algunos pacientes no muestran el inicio de la pubertad en el tiempo normal, sino retrasada a 16 años o más. El hallazgo más frecuente en varones con pubertad ausente es: testosterona y gonadotropinas bajas. En estos pacientes es necesario distinguir los que tienen pubertad retrasada de los que tienen hipogonadismo hipogonadotropo, uno de los problemas más difíciles de la endocrinología.

155. Respuesta D. Una forma menos severa de hipogonadismo hipogonadotropo, es el llamado síndrome del eunuco fértil, en el cual está presente la espermatogénesis a pesar de haber déficit androgénico. La FSH está en rango normal y testosterona y LH están bajas.

156. Respuesta C. En la hemocromatosis son frecuentes la pérdida de libido y la atrofia testicular. Habitualmente se debe al deterioro de la función hipofisaria, con disminución de la secreción de gonadotropinas, a causa del depósito de hierro.

157. Respuesta A. El SIADH por sí mismo se caracteriza por la ausencia de edema o deplección de volumen. Los signos y síntomas dependen de la intoxicación hídrica, así como de la gravedad y velocidad de instauración de la hiponatremia asociado esto a la clínica de la enfermedad subyacente.

158. Respuesta A. Bajo condiciones normales, la liberación de ADH es primariamente regulada por osmoreceptores hipotalámicos. Bajo condiciones cotidianas, suelen predominar los factores osmóticos, sin embargo los grandes cambios

de volumen sanguíneo, tales como los inducidos por la hemorragia, bloquean y superan las influencias osmóticas.

159. Respuesta B. En el síndrome de la silla turca vacía los síntomas endocrinos son raros. Ocasionalmente existe hiperprolactinemia debido a compresión del tallo o a microprolactinomas coincidentes.

160. Respuesta A. Son glucoproteínas. TSH, FSH y LH; son polipéptidos: ACTH, GH y PRL.

161. Respuesta B. Los radioinmunoensayos de prolactina no distinguen con facilidad concentraciones normales de bajas. Por lo tanto se precisan tests de estimulación para diagnosticar la insuficiencia de PRL. Tras la administración de TRH o clorpromazina, un aumento en la prolactina sérica menor del 200 % es indicativo de déficit de PRL.

162. Respuesta A. La aldosterona se une a receptores específicos, predominantemente en el túbulo contorneado distal, que tienen un efecto directo sobre el transporte de sodio. La resorción de iones de sodio produce salida pasiva de potasio e hidrogeniones a favor del potencial transmembrana. El agua sigue de forma pasiva al sodio transportado.

163. Respuesta C. La ACTH, pero no las gonadotropinas, estimulan la liberación de andrógenos suprarrenales. Por tanto, la administración de glucocorticoides exógenos suprime la secreción de andrógenos suprarrenales.

164. Respuesta B. La insuficiencia adrenal secundaria adquirida resulta de cualquier proceso que interfiera con la producción o liberación de CRH ó ACTH. La causa más común es iatrogénica, secundaria a la supresión crónica del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal por tratamiento crónico con esteroides. Otras causas menos comunes son craneofaringioma, glioma óptico pinealoma e histiocitosis X.

165. Respuesta B. En el déficit de 3 beta hidroxí-esteroide-dehidrogenasa existe un bloqueo en la conversión de pregnenolona a progesterona, resultando bloqueadas las vías metabólicas hacia cortisol y aldosterona, con desviación hacia la síntesis de andrógenos adrenales, vía 17-alfa- hidroxí-pregnenolona para formar dehidroepiandrosterona (DHEA).

166. Respuesta D. En el déficit de PTH (hipoparatiroidismo) o en la resistencia periférica (pseudohipoparatiroidismo) no hay hipofosfatemia al disminuir la excreción de P inducida por PTH. En cambio si la hipocalcemia es debida a déficit de vitamina D existe hiperparatiroidismo secundario y aumento de la excreción renal de P, que puede inducir hipofosfatemia. En la insuficiencia renal crónica también existe hiperparatiroidismo secundario pero no hipofosfatemia, sino habitualmente hiperfosfatemia, por la alteración de la función renal. En el pseudopseudohipoparatiroidismo no hay ninguna alteración iónica.

167. Respuesta B. El diagnóstico del feocromocitoma se basa en la detección de catecolaminas elevadas. El TC es útil para precisar su localización, esta es suprarrenal en la gran mayoría de los casos, siendo el 80 % unilateral que afecta más frecuentemente a la suprarrenal derecha. Cuando en el TC ambas suprarrenales son normales se debe buscar otra localización, ya que un 10 % de casos son suprarrenales. Cuando es un síndrome familiar el feocromocitoma probablemente afectará ambas suprarrenales. La resección completa del tumor cura la hipertensión arterial en un 75 % de casos, en los restantes puede persistir por el daño vascular producido por las catecolaminas.

168. Respuesta B. El síndrome de Schmidt es de patogenia autoinmune, todas las alteraciones mencionadas tienen este origen cuando forman parte del síndrome excepto la tiroiditis granulomatosa, cuya etiología parece ser viral. En cambio sí puede presentar tiroiditis linfocítica, cuya patogenia es también autoinmune.

169. Respuesta D. El exceso de secreción de glucocorticoides o S. de Cushing es causa de osteoporosis, no así el defecto de la misma de origen adrenal o enfermedad de Addison. En lo demás y por causas diferentes, puede aparecer osteoporosis.

170. Respuesta B. En el S. de Williams la hipercalcemia se debe a sensibilidad anormal a la vitamina D. En el MEN 1 la hipercalcemia es causada por hiperparatiroidismo primario y al igual que en el tratamiento crónico con litio la hipercalcemia es mediada por PTH.

171. Respuesta A. En los pseudohipoparatiroidismos I y II existe resistencia a la acción de PTH, en el segundo caso esta resistencia es a un nivel posterior a la producción de AMPc y, por tanto, su producción es anormal, mientras que en el tipo I no se produce AMPc en respuesta a PTH.

172. Respuesta A. Los fluoruros producen neoformación ósea, todos los demás pueden retrasar la resorción, pero no inducen neoformación.

173. Respuesta C. En el pseudohiperparatiroidismo se produce una sustancia similar a PTH con la que comparte algunas de sus acciones, pero no todas como se demuestra por el hecho de que coincide con niveles bajos o normales de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. En los demás se han descrito niveles elevados.

174. Respuesta D. La hipercalcemia puede producir estreñimiento, pero la diarrea nunca es síntoma de hipercalcemia. Los demás son síntomas que pueden ser originados por este trastorno metabólico.

175. Respuesta C. Todas aquellas entidades clínicas que originen una pérdida del 90 % o más de tejido pancreático funcional condicionarán la aparición de una diabetes. Entre las más importantes se incluyen: la pancreatectomía total, hemocromatosis, pancreatitis crónica y mucoviscidosis. La diabetes secundaria puede desarrollarse asimismo por un excesivo aumento de las hormonas contra-insulares, v.g. acromegalía y Cushing entre otras endocrinopatías.

176. Respuesta E. El tratamiento de la hiperlipemia tipo II debe ser siempre dietético, aconsejándose la administración de medicamentos en los casos que no responden a la primera pauta. La colestiramina es uno de los fármacos más utilizados en este sentido. Al aumentar la excreción fecal de sales biliares origina una mayor síntesis de ellas a partir del colesterol, disminuyendo en consecuencia la concentración plasmática del mismo.

177. Respuesta E. La insulina aumenta la permeabilidad de las células musculares y adiposas por la glucosa. La entrada de glucosa en el adipocito favorece, por otra parte, la síntesis de triglicéridos. En el metabolismo de las proteínas, la insulina posee efectos anabólicos estimulando la síntesis proteica. El desplazamiento de K^+ hacia el interior de la célula, que tiene lugar tras la administración de insulina, posee interés en el tratamiento de las hipercaliemias.

178. Respuesta A. La vitamina D es una vitamina liposoluble que ingresa en el organismo a través de la piel por acción de los rayos ultravioleta- y con la ingesta. Su principio activo, el 1-25 dihidroxicolecalciferol (1,25-DHCC), interviene activamente en el metabolismo fosfocálcico, favoreciendo especialmente la

absorción enteral de calcio.

179. Respuesta D. Una vez ligada con el factor intrínseco, la vitamina B12 es absorbida a nivel del íleon terminal. Esta absorción se efectúa gracias a la presencia en aquel tramo intestinal de unos receptores específicos, siendo necesarios por otra parte, un pH óptimo, concentraciones adecuadas de Ca o Mg y jugo pancreático.

180. Respuesta A. Es discutible el papel que juega el aporte excesivo de hierro con la ingesta en la etiopatogenia de la hemocromatosis. Por otra parte, es difícil alcanzar, en la práctica, una dieta con bajo contenido de hierro. Asimismo las flebotomías periódicas consiguen extraer el hierro acumulado de forma eficaz. De ahí que al enfermo hemocromatósico deba indicársele simplemente la abstinencia de alcohol, como en toda hepatopatía crónica, aparte de las medidas dietéticas pertinentes para el control de su diabetes o cardiopatía asociadas.

181. Respuesta E. El insulinooma, tumor de las células beta, constituye una causa frecuente de hipoglucemia crónica. Distintos tumores (fibrosarcomas retroperitoneales, neoplasias hepáticas) cursan, asimismo, con niveles bajos de glucosa a través de un consumo excesivo de glucosa o secreción de sustancias insulino-like. Igual ocurre en la insuficiencia suprarrenal en sus diferentes modalidades etiológicas y en el etilismo crónico, coincidiendo con períodos de escasa alimentación.

182. Respuesta C. El deterioro del funcionalismo intestinal que acontece en el íleo paralítico o la discontinuidad de éste por fístulas digestivas, situadas especialmente en las partes altas del intestino delgado, constituyendo indicaciones absolutas de la nutrición parenteral. La necesidad de mantener en reposo el intestino, como sucede en distintas enteropatías, o la conveniencia de corregir un grave déficit nutricional que, a través de un círculo vicioso, agrave el proceso patológico, son, por el contrario, indicaciones relativas.

183. Respuesta B. En la mujer embarazada es necesario aumentar el aporte calórico especialmente en la segunda mitad. Un incremento del 10 % suele ser suficiente. Por el contrario, durante la lactancia, las necesidades calóricas aumentan hasta un 30 % .

184. Respuesta D. El porcentaje de agua contenido en los distintos alimentos es variable. Las frutas y verduras pueden contener hasta un 90 % de agua, porcentaje que disminuye al 60 % en las carnes y mucho más en algunas grasas y frutos secos.

185. Respuesta C. Las bebidas alcohólicas son una importante fuente energética que deberá considerarse siempre en el tratamiento de la obesidad. Cada 100 cc de bebida alcohólica aportará siete calorías por grado de alcohol que posea la misma. Por ejemplo, 100 cc de coñac de 40° originarán (40 x 7) 280 calorías.

186. Respuesta E. Cien gramos de patatas, plátanos, arroz, pan de trigo y avellanas contienen 19,23,75, 52 y 15 gramos de hidratos de carbono respectivamente. El contenido en lípidos de las avellanas y afines es, por el contrario, muy elevado con lo que el aporte energético es grande.

187. Respuesta C. Aminoácidos esenciales son aquellos que el organismo es incapaz de sintetizar y que, en consecuencia, deben obtenerse a través de la alimentación. Son ocho: lisina, leucemia, isoleucina, metionina, valina, triptófano, fenilalanina y treonina.

188. Respuesta E. La intolerancia parcial a la lactosa durante la lactancia, así como a las harinas, como consecuencia de su administración demasiado precoz (diarrea de las farináceas) o a la existencia de una enfermedad celíaca, constituyen causas relativamente frecuentes de diarreas crónicas en la infancia. El déficit de disacaridasas comporta asimismo un cuadro diarreico crónico, por malabsorción de azúcares del tipo de la lactosa y sacarosa.

189. Respuesta B. Los alimentos que habitualmente pueden condicionar un cuadro de alergia alimentaria son: la leche y derivados, huevos, distintos cereales, pescados y crustáceos, carnes de vaca o ternera, verduras, frutas y condimentos. Las dietas de eliminación deben iniciarse, en consecuencia, suprimiendo los alimentos señalados.

190. Respuesta B. Los pacientes hipertensos que presentan cifras de actividad de renina plasmática baja suelen cursar con un volumen plasmático elevado. Las dietas hiposódicas disminuirán este volumen al evitar la retención hídrica que condiciona la sal. En la práctica, la dieta hiposódica se recomienda a todo enfermo con hipertensión arterial.

191. Respuesta D. La ingesta de Na suele ser normalmente de 3.000 a 6.000 diarios. Consideramos dieta hiposódica moderada cuando contiene entre 1.500 y 3.000 mg de Na diarios. Estrictas, si contienen entre 600 y 1.500 mg, y extremas, cuando la ingesta de Na diaria es inferior a 600 mg diarios. El grado y tipo de hipertensión condicionará el tipo de dieta a seguir. Obviamente, la última de ellas es difícil de realizar en la práctica durante períodos prolongados.

192. Respuesta C. La esteatorrea que presentan algunos cirróticos alcohólicos suelen ser secundaria a una pancreatitis crónica concomitante. La administración de enzimas pancreáticas y/o triglicéridos de cadena media (aceite MCT) puede corregir este trastorno.

193. Respuesta A. La profesión de relojero, así como todas aquéllas que requieran una correcta y estable agudeza visual no serán aconsejables a un diabético por el potencial desarrollo, a mayor o menor plazo, de una retinopatía grave. Aquellas profesiones que entrañen, asimismo, un riesgo de hipoglucemia (conductores de autobús, taxi, avión, viajantes de comercio, obreros de la construcción) tampoco serán aconsejadas.

194. Respuesta B. Existen gran número de sustancias capaz de estimular la secreción de prolactina: estrógenos, clorpromacina, haloperidol, metoclopramida, sulpiride, pimocide, serotonina, morfina, etc. Pocas son, por el contrario las sustancias conocidas que posean un efecto inhibitor sobre esta secreción. De entre ellas cabe destacar la bromocriptina por su indudable interés terapéutico en algunos síndromes hiperprolactinémicos.

195. Respuesta D. En los hipogonadismos hipogonadotrópicos, la lesión residirá en la hipófisis, hipotálamo o estructuras superiores. El testículo, aunque atrófico, responderá al estímulo con HCG (produciendo testosterona) y FSH (espermatogénesis). La estimulación con LRH nos permitirá diferenciar una lesión hipofisaria (no habrá respuesta de las gonadotrofinas) de una hipotalámica. El síndrome de Maestre de San Juan, Kallman o De Morsier, es un ejemplo de hipogonadismo por lesión hipotalámica.

196. Respuesta C. Tras la interrupción de las conexiones hipotálamo-hipofisarias excepto la de prolactina, que incluso aumenta. Ello evidencia la existencia de un factor hipotalámico que en circunstancias habituales inhibe la secreción de prola-

ctina. Distintas observaciones sugieren que este factor PIF (prolactin-inhibitory-factor) sea la dopamina.

197. Respuesta B. El perclorato potásico interfiere la captación de yodo por el tiroides, bloqueando la hormonogénesis. Sus efectos secundarios importantes (anemia aplásica, lesiones renales) desaconsejan su utilización.

198. Respuesta C. Los anticuerpos antitiroideos (dirigidos contra la tiroglobulina y contra la fracción microsómica de las células tiroideas) se detectan prácticamente en todos los casos de tiroiditis de Hashimoto y por lo general a títulos elevados. No son específicos de esta enfermedad puesto que se detectan en otras enfermedades autoinmunes órgano específicas, en la propia enfermedad de Graves y en un porcentaje importante de la población sana. En los dos últimos casos suelen observarse títulos de anticuerpos bajos.

199. Respuesta C. Los quilomicrones son compuestos lipoproteicos cuyo componente graso principal son los triglicéridos exógenos. Se encuentran en la sangre después de comidas grasosas, desapareciendo tras 12 horas de ayuno. Su aclaramiento plasmático está en relación con la actividad lipoproteinlipasa. Esta enzima los hidroliza liberando ácidos grasos.

200. Respuesta A. El síndrome de la secreción inadecuada de hormona antidiurética puede estar originado por distintos procesos patológicos: neoplasias de múltiples orígenes, algunas neumopatías crónicas (tuberculosis, absceso pulmonar) o ciertas enfermedades del sistema nervioso central (hematoma subdural, meningoencefalitis, accidentes vasculares cerebrales). Asimismo, ciertos fármacos como la clorpropamida o algunos citostáticos, entre otros, pueden desencadenar este síndrome. La mayoría de las veces y a pesar de lo dicho la causa reside en un carcinoma pulmonar tipo oat-cell.

201. Respuesta A. El síndrome de Cushing por exceso de ACTH ectópica ha sido reportado en neoplasias de pulmón, páncreas, timo, ovario, próstata, tiroides, médula suprarrenal, mama, glándulas salivales, colon y testículo, entre otras. Por el contrario, son escasas las observaciones de neoplasias asociadas a secreción ectópica de FSH-LH, TSH, glucagón y gastrina. Alguna de estas últimas observaciones incluso han sido puestas en duda.

202. Respuesta C. La cirugía es el tratamiento de elección en el hipertiroidismo condicionado por un adenoma tiroideo tóxico. Ante pacientes ancianos o en los que existiera alguna contraindicación para la intervención quirúrgica se preferirá el yodo radiactivo.

203. Respuesta C. Las tiocarbamidas bloquean la síntesis de hormonas tiroideas en prácticamente todos sus pasos. Los principales compuestos empleados son el carbimazol, metimazol, metiltiouracilo y el propiltiouracilo. El tratamiento con estos fármacos se inicia, por lo general, con dosis altas hasta controlar el cuadro hiperfuncional. Se aconseja seguidamente continuar con una dosis más baja durante un año aproximadamente. Una vez suprimidos deberá valorarse el riesgo de recidivas.

204. Respuesta E. La secreción exagerada de catecolaminas deberá demostrarse mediante la detección de niveles urinarios elevados de las mismas así como de sus principales metabolitos: ácido vanilmandélico, metanefrina y normetanefrina. Con la determinación de estos últimos se diagnostican hasta un 97 % de los casos, tomando las precauciones necesarias previas a su dosificación. Las pruebas dinámicas tienden a abandonarse, por los efectos secundarios que comportan.

205. Respuesta E. La disminución del tamaño testicular es propia de los hipogonadismos, especialmente en aquellos casos con insuficiencia tubular importantes. Los niveles de testosterona disminuyen en todos los tipos de hipogonadismo, siempre y cuando exista afección de las células de Leyding. Los niveles de FSH y LH plasmáticos nos van a permitir calificar el hipogonadismo de hiper o hipogonadotrópico. Por último, el análisis del líquido seminal nos informará sobre el estado del sistema reproductor (túbulos seminíferos).

206. Respuesta E. Las causas más frecuentes de dolor en la glándula tiroides son las tiroiditis subaguda y la hemorragia intraquística o intranodular. La etiología más común de molestia difusa tiroides, por el contrario, es la tiroiditis autoinmune. Ocasionalmente, un carcinoma tiroideo puede causar molestias o incluso dolor.

207. Respuesta C. La terapéutica de la anorexia nerviosa se basa fundamentalmente en el tratamiento dietético (realimentación) y psiquiátrico. Para iniciar ambos se recomienda la hospitalización, que puede prolongarse durante dos o tres

meses y que irá seguida por un control ambulatorio muy frecuente. Como medicamento estimulante del apetito puede utilizarse la ciproheptadina, aun cuando no suele ser muy eficaz en esta enfermedad. Entre sus efectos secundarios más notables cabe citar: la inhibición que ejerce sobre la hormona del crecimiento y ACTH.

208. Respuesta B. Fisiopatológicamente, los nanismos hipofisarios obedecen a una ausencia de hormona del crecimiento (de causa hipotalámica o hipofisaria) o a una falta de respuesta periférica a la misma. En este último caso la STH plasmática está elevada, mientras que suelen hallarse niveles de somatomedina séricos muy bajos. Actualmente se piensa que la mayoría de las acciones de la STH están mediadas por las somatomedinas, pequeños péptidos sintetizados en el hígado.

209. Respuesta C. Se denomina MEN tipo I (múltiple-endocrine-neoplasia) a la asociación de: 1) adenoma de la hipófisis anterior; 2) adenoma paratiroideo; 3) tumores pancreáticos. El MEN tipo 2 A o síndrome de Sipple asocia: 1) carcinoma medular de tiroides; 2) feocromocitoma; 3) adenoma paratiroideo. El MEN tipo 2B presenta: 1) carcinoma medular de tiroides; 2) feocromocitoma; 3) presencia de neuromas mucosas y hábito marfanoide.

210. Respuesta B. El carcinoma medular de tiroides procede de las células parafoliculares secretoras de calcitonina. En estos enfermos se pueden detectar niveles elevados de esta hormona. Tras la infusión de calcio los niveles de tirocalcitonina aumentan mucho más en los individuos con esta enfermedad que en los controles sanos. La inyección por vía subcutánea de pentagastrina eleva selectivamente la tirocalcitonina en los enfermos con carcinoma medular de tiroides.

211. Respuesta E. Una insuficiencia suprarrenal primaria (Addison, suprarrenalectomía) eleva la ACTH al suprimirse su frenación a través del cortisol. En el síndrome de Nelson, se eleva la ACTH plasmática de forma desmesurada, en relación a la existencia y progresivo desarrollo de un tumor hipofisario reactivo. Tanto el "oat cells" pulmonar, como distintos carcinomas (páncreas, ovario, próstata) pueden cursar con un hipercorticismismo por secreción ectópica de ACTH. La hipersecreción de ACTH por el tumor, o el aumento de su factor liberador CRF, son los dos mecanismos involucrados en la génesis del mismo.

212. Respuesta A. En este tipo de hipogonadismo la lesión radica en hipófisis (ej. síndrome de Frohlinch), hipotálamo (ej. síndrome de Kallman), o es incluso superior (síndrome de Prader-Willi). La tasa de gonadotrofinas plasmáticas está disminuida o al menos no elevada y el testículo responderá al estímulo con HCG y FSH.

213. Respuesta E. Se trata de un trastorno hereditario transmitido con patrón recesivo ligado al cromosoma X. El déficit de la enzima citada en la respuesta conlleva a un aumento en la producción de ácido úrico. Se afectan lactantes y niños. La clínica está caracterizada por trastornos en la esfera psíquica y neurológica. Es frecuente asimismo la litiasis úrica. Los niveles séricos de ácido úrico están constantemente elevados.

214. Respuesta E. El síndrome de Mc Cune-Albright incide en el sexo femenino y asocia, junto a una pubertad precoz manchas hiperpigmentadas de color “café con leche” y una displasia fibrosa poliostótica. No se conoce la causa del desarrollo sexual precoz en este síndrome aun cuando se sugiere la existencia de un trastorno en el control de la secreción de algunas hormonas hipotalámicas.

215. Respuesta A. Por lo general, la patología testicular afecta tanto al sistema hormonal (células de Leydig) como al reproductor (túbulos seminíferos), pero existen casos excepcionales en los que la afección es predominantemente tubular. En ellos se observa azoospermia con producción normal de testosterona. Entre estos casos se encuentran la aplasia germinal, la insuficiencia seminífera del adulto, la deficiencia aislada de FSH y la obstrucción ductal.

216. Respuesta D. Los síntomas tirotóxicos mejoran notablemente con la administración de betabloqueantes. La acción periférica de las catecolaminas, potenciada por las hormonas periféricas, queda anulada tras la administración de propranolol en dosis de 10 a 40 mg dos o cuatro veces al día. El tratamiento de elección del adenoma tóxico es la cirugía, salvo que existan contraindicaciones formales para la misma. Previa a ella, se prepara al enfermo con antitiroideos y propranolol.

217. Respuesta E. La distribución de los principios inmediatos en la confección de la dieta del diabético puede ser la siguiente: hidratos de carbono 55-56 %, proteínas 15 %, lípidos 20-30 % . En cuanto a los primeros, el aporte se realizará,

principalmente, con los almidones del arroz, maíz, el pan y la patata (40-50 % del total hidrocabonado). El resto se complementará con los mono y disacáridos que aportarán la fruta, los vegetales y la leche.

218. Respuesta C. La consecuencia inmediata de la secreción de aldosterona por el tumor es la retención de Na hasta un nivel superior al normal, a partir del cual y por mecanismos poco conocidos deja de retenerse este ión (escape renal de Na a la acción de la aldosterona). Esto expande el volumen plasmático justificando la hipertensión. Obviamente, la actividad autónoma de la suprarrenal y sus consecuencias hidroelectrolíticas suprimen el sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que la actividad de la renina plasmática (ARP) está disminuida característicamente.

219. Respuesta B. El testículo en ascensor, por exageración del reflejo cremastérico, debe ser diferenciado de la verdadera criptorquidia, en la que uno o ambos testículos se hallan detenidos en algún lugar del trayecto del descenso fisiológico. La anorquía representa una ausencia de testículo. En el síndrome de Fröhlich, los testículos son pequeños y blandos y algunas veces criptorquídicos. El hipogonitalismo asocia, en este síndrome, obesidad y existencia de un tumor hipofisobipotalámico responsable del cuadro.

220. Respuesta E. Si bien el testículo en ascensor no debe ser tratado, sí que se efectuará tratamiento en la criptorquidia, salvo que el descenso se produzca espontáneamente (hecho que sucede infrecuentemente pasados los 3 años de edad). Se administra HCG, 1.500 U en días alternos durante cuatro semanas o LRH 250 microgramos intramuscular diarios durante 10 días. Ambos tratamientos son igualmente eficaces. Si fracasa esta terapéutica se procederá a la intervención quirúrgica.

221. Respuesta D. La glucemia basal elevada y presencia de glucosa en la orina, serán, en la mayoría de los casos, criterios suficientes para distinguir la diabetes mellitus de la insípida. En el hiperaldosteronismo primario es frecuente la poliuria y especialmente la nicturia, aun cuando las diuresis son menores que en la diabetes insípida. En último caso la hipertensión e hipocaliemia, característicos del hiperaldosteronismo primario, diferenciarán esta última entidad de las dos primeras.

222. Respuesta B. La pubertad femenina se pone de manifiesto clínicamente por el brote de crecimiento que empieza hacia los 9 años o con el aumento del tamaño mamario que se inicia entre los 8 y 13 años. Esta fase recibe el nombre de telarquía. Entre los 11 y 14 años aparece el vello axilar y pubiano, resultado de la maduración de la función adrenal, de ahí que se conozca a esta fase con el nombre de adrenaarquía.

223. Respuesta C. La tiroxina de la dieta o endógena (hidroxilación de la fenilalanina) por acción de la tiosina hidroxilasa, origina la DOPA. La acción de la dopa-descarboxilasa, transforma a su vez, aquella en dopamina. La dopamina betahidroxilasa origina, a partir de la dopamina, la noradrenalina. Por último, tras la acción de la feniletanolamina-N- metiltransferasa, se forma adrenalina.

224. Respuesta B. El tratamiento de elección del feocromocitoma es la exéresis quirúrgica. En aquellos casos inoperables deberán utilizarse fármacos que inhiban la síntesis de catecolaminas. La alfametilparatirosina inhibe la tirosina hidroxilasa. A dosis de 1-4 g/día da lugar a una disminución del 50 al 80 % de la excreción de catecolaminas y de sus metabolitos. El disulfurán, no tan utilizado, bloquea el paso de dopamina a noradrenalina inhibiendo la enzima dopamina betahidroxilasa.

225. Respuesta D. La retinopatía diabética es la complicación ocular más grave de la diabetes. Es un cuadro progresivo de afección retiniana, desarrollado a partir de una microangiopatía que cursa con distintos signos oftalmoscópicos, ninguno específico, pero en conjunto característicos de la enfermedad. Es una complicación tardía de la diabetes, en relación con los años de evolución de la misma y sin variaciones aparentes en cuanto a incidencia y gravedad con respecto al sexo, tipo de diabetes y severidad del trastorno metabólico.

226. Respuesta D. En el diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial deberán considerarse siempre el síndrome de Cushing, el feocromocitoma y el hiperaldosteronismo primario. Una caliemia persistentemente baja con una excreción urinaria de este ión superior a 50 mEq/24 horas obligan a descartar con precisión la última entidad. El test de sobrecarga oral con sodio y las determinaciones de aldosterona y actividad de renina plasmáticas serán de gran utilidad en este sentido.

227. Respuesta C. En pacientes con adenomas la concentración plasmática de aldosterona es máxima entre las 8 y 9 horas, inclusive después de un prolongado período de decúbito. Tras 4 horas de ortostatismo la aldosteronemia disminuye en contraposición a lo que ocurre en el sujeto normal o en los pacientes con hiperplasia, en los que se observa un aumento en respuesta al incremento de ARP.

228. Respuesta C. Aproximadamente un 50 % de las cetoacidosis diabéticas están desencadenadas por una infección, en muchas ocasiones banal. Otras causas desencadenantes son: transgresión dietética, omisión de la dosis de insulina diaria, estrés metabólico, enfermedades que cursen con intensos vómitos o diarreas, infarto de miocardio y grandes traumatismos etc.

229. Respuesta D. Las bases del tratamiento de la cetoacidosis diabética son: 1) Corregir las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico; 2) Combatir los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base; y 3) Erradicar los factores desencadenantes. El primer punto se consigue con la administración de insulina a pequeñas dosis por vía intravenosa, intramuscular o por infusión continua. Dosis bajas de insulina son suficientes para inhibir la cetogénesis, gluconeólisis y gluconeogénesis, así como para mejorar la utilización periférica de la glucosa. Asimismo, evitamos los peligros inherentes a la administración de grandes dosis: hipopotasemia grave, caídas del fosfato y magnesio y frecuentes hipoglucemias.

230. Respuesta E. El K plasmático está característicamente disminuido. La natremia es normal o elevada. La aldosterona - determinada cuando el paciente recibe una dieta rica en sal- está elevada. La actividad de la renina plasmática está disminuida, lo que diferenciará un hiperaldosteronismo primario de uno secundario. Una sobrecarga oral de sal mantenida durante cuatro días deberá reducir el potasio sérico, en razón a la incapacidad renal de ahorrar potasio si la oferta de sodio al túbulo distal es normal o elevada.

231. Respuesta C. Las manifestaciones renales más comunes observadas en el hiperparatiroidismo primario son la nefrocalcinosis y la litiasis renal. Es asimismo frecuente una disfunción tubular, que afecta principalmente los segmentos distales de la nefrona, condicionante de la poliuria e intensa sed que presentan muchos de estos enfermos, remediando la sintomatología propia de la diabetes insípida.

232. Respuesta B. Cualquier tipo de patología hipofisaria puede afectar la secreción de gonadotrofinas y originar una hipofunción ovárica. El déficit secretor puede involucrar a otras hormonas hipofisarias, entre ellas la STH, con lo que tendríamos un nanismo hipofisario con amenorrea. El síndrome de Turner es una alteración de la diferenciación gonadal determinada por una anomalía en el cariotipo (XO). La gónada rudimentaria es el substrato anatomopatológico común en estos pacientes.

233. Respuesta D. La clínica del feocromocitoma deriva de la excesiva secreción de catecolaminas. La hipertensión, paroxística o sostenida, constituye el signo guía. Si acompaña a la tríada cefalea, sudoración profusa y palpitaciones, el diagnóstico de feocromocitoma es muy probable. En la crisis paroxística junto a los síntomas descritos se observa una importante angustia o nerviosismo, que en ocasiones inducen a diagnósticos erróneos de funcionalidad. No debe olvidarse por último, que existen casos descritos de feocromocitomas con secreción exclusiva de adrenalina, que cursan con cuadros de hipotensión.

234. Respuesta E. La evaluación del crecimiento de un niño se basará fundamentalmente en: 1) historia clínica, que tendrá en cuenta los antecedentes familiares (talla de los padres) y nutricionales, 2) talla actual que se relacionará con los patrones normales establecidos para cada edad en concreto; valoraremos asimismo la velocidad de crecimiento anual, y 3) estudio de la edad ósea, íntimamente relacionada con el desarrollo esquelético, del que depende en definitiva la talla final del individuo.

235. Respuesta D. El pH elevado define la alcalosis. La PCO₂ es de 70 mm Hg denota la existencia de una ventilación pulmonar inefectiva, que inicialmente debió cursar con un pH bajo. Existe, ahora, una hipercompensación a expensas probablemente de una alcalosis metabólica de complicación (alcalosis posthipercápnica).

236. Respuesta B. El pH bajo define la acidosis. El intento de amortiguar la carga ácida a través del bicarbonato origina la disminución plasmática observada del mismo, mientras que a través de una hiperventilación se elimina todo exceso de CO₂ ($\text{XH} + \text{CO}_3 \text{HNa} = \text{CO}_3 \text{H}_2 + \text{XNa}$; $\text{CO}_3 \text{H}_2 = \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ -aumenta-). Esta alcalosis respiratoria no consigue compensar la acidosis metabólica.

237. Respuesta C. Durante una alcalosis metabólica, el potasio plasmático suele estar bajo y el ECG mostrará cambios en este sentido. Inversamente las deplecciones importantes de potasio, que cursen con potasio sérico de 2 mEq/L o menos, pueden originar una alcalosis metabólica.

238. Respuesta C. El tránsito gástrico acelerado condiciona una rápida absorción de glucosa, origen a su vez de una secreción de insulina exagerada. La concentración de glucosa plasmática cae más rápidamente que la insulina y se genera la hipoglucemia. Una dieta rica en proteínas y baja en hidratos de carbono, así como la administración de fármacos que disminuyan el peristaltismo digestivo, pueden mejorar a estos pacientes.

239. Respuesta B. La deficiencia de tiamina puede originar un síndrome neurológico y/o un síndrome cardiovascular. Las manifestaciones clínicas en el primero serán las propias de una neuropatía periférica, encefalopatía de Wernicke o un síndrome de Korsakoff. El síndrome cardiovascular dependerá básicamente de la lesión miocárdica biventricular y vasodilatación periférica. La congestión venosa generalizada dependiente de la primera, se acompañará de signos de gasto elevado por la disminución de las resistencias vasculares.

240. Respuesta A. El coma hiperosmolar queda definido biológicamente por: 1) glucemia elevada, generalmente superior a 1.000 mg/100ml; 2) osmolaridad plasmática exagerada, a expensas básicamente de la glucosa donde la concentración absoluta de Na no suele estar elevada, pero sí la urea, por la deshidratación acompañante; 3) signos de deshidratación; y 4) ausencia de cetoacidosis. Es una complicación propia de la diabetes del adulto, con gran incidencia en individuos ancianos.

241. Respuesta E. Un pH disminuido con una tasa de bicarbonato plasmático baja y una lactacidemia superior a 12 mM son criterios suficientes para diagnosticar una acidosis láctica. En presencia de cetoacidosis diabética pueden hallarse niveles de ácido láctico discretamente elevados (de 3 a 6 mM) aún cuando los responsables principales de la disminución del pH son los cuerpos cetónicos. En esta situación no puede hablarse de acidosis láctica.

242. Respuesta E. Distintos mecanismos son los responsables de las hiperglucemias basales o curvas patológicas observadas en distintas endocrinopatías. Los

glucocorticoides estimularían la neoglucogénesis y crearían una resistencia periférica a la acción de la insulina, mecanismo este último que justifica también la hiperglucemia observada en la acromegalia. La hipocaliemia secundaria al aldosteronismo podría disminuir la secreción insulínica. En la tirotoxicosis, el mecanismo es controvertido.

243. Respuesta E. La ausencia de lipoproteín-lipasa origina un bloqueo en el metabolismo de los quilomicrones. Estos se acumulan en el plasma después de las comidas grasas, permaneciendo en él durante días (en un individuo normal se aclaran del plasma dentro de las primeras 12 horas). Este déficit caracteriza la hiperlipoproteinemia de tipo 1, heredada con carácter autosómico recesivo. La administración de contraceptivos orales puede cursar asimismo con una disminución de la actividad de la lipoproteín-lipasa.

244. Respuesta C. La diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y consumo de cigarrillos excesivo son cuatro de los principales factores de riesgo de aterosclerosis. Por el contrario, los niveles elevados de HDL (lipoproteína de alta densidad) parecen disminuir este riesgo. Los estrógenos, el ejercicio y la ingesta moderada de alcohol elevan los niveles de HDL. Por el contrario, los andrógenos y el tabaco los disminuyen.

245. Respuesta A. Las glucogenosis son enfermedades por almacenamiento de glucógeno motivadas por defectos en las vías de síntesis o catabolismos de esta sustancia. La enfermedad de von Gierke, que se inicia en las primeras semanas de la vida y tiene un pronóstico fatal a corto plazo en las formas graves, se diagnostica al demostrar una disminución o ausencia de glucosa-6-fosfatasa en la biopsia hepática.

246. Respuesta A. El clofibrato reduce los niveles de triglicéridos plasmáticos, por lo que su administración puede ser útil en las hiperlipoproteinemias que cursen con VLDL elevadas (IIb, V y especialmente IV) . Entre sus efectos secundarios se incluyen: intolerancia gastrointestinal, miopatía aguda y mayor incidencia de colelitiasis y SIADH. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

247. Respuesta A. Niveles séricos elevados de colesterol o de LDL se asocian claramente con un riesgo mayor de padecer cardiopatía isquémica. No está tan

definida esta asociación en relación con los triglicéridos. Por el contrario, estudios recientes parecen demostrar que los niveles altos de HDL protegen contra la enfermedad arteriosclerótica.

248. Respuesta D. Si bien es cierto que entre el 90 % y 95 % de los pacientes con enfermedad de Wilson presentan una disminución de la ceruloplasmina plasmática, un 5-10 % de los mismos poseen niveles plasmáticos normales. Distintas teorías tratan de justificar este pequeño grupo de pacientes. Algunos autores postulan la existencia de defecto en la unión del cobre o su proteína transportadora. Otros hablan de anomalías localizadas en el complejo lisosómico del hepatocito que dificultaría la eliminación de cobre por el canalículo biliar.

249. Respuesta D. La terapéutica urgente de una hiperpotasemia grave se efectuará con infusiones de insulina y glucosa o de bicarbonato sódico en el enfermo acidótico. Conseguiremos así una rápida transferencia de potasio hacia el interior de las células, disminuyendo su concentración sérica. Estas medidas paliativas se reforzarán con aquellas destinadas a disminuir el pool de potasio del organismo; resinas de intercambio iónico (aumentan las pérdidas intestinales) o diálisis.

250. Respuesta D. La destrucción de cualquier célula comporta una liberación de potasio hacia el plasma. Hipercalemias transitorias y de diversa intensidad pueden constatarse en el síndrome por aplastamiento y en las hemólisis. Con respecto a esta última, si tiene lugar en el tubo de ensayo que contiene la sangre destinada a valorar el potasio, pueden originar una falsa hiperpotasemia. Los leucocitos y plaquetas liberan potasio, asimismo, cuando la sangre coagula in vitro. Estos hechos deberán tenerse en cuenta a la hora de valorar la cifra de potasio dada por el laboratorio.

251. Respuesta E. Mientras que en una mujer adulta no menstruante los requerimientos de hierro son de 1 mg/día (1.8 mg para la mujer menstruante), durante la lactancia aumentan a 2,6 mg/día y a 3,8 mg/día durante el embarazo.

252. Respuesta E. La absorción del Fe a nivel intestinal tiene lugar en forma de ion ferroso (Fe^{++}). Un pH gástrico inferior a 4 es necesario para que el hierro de los alimentos, que se halla en estado férrico (Fe^{+++}), pase a estado ferroso. De ahí el importante papel del ácido clorhídrico contenido en el jugo gástrico. El tipo de alimentos de la dieta es otro factor incluyente en la absorción del Fe:

mientras que los prótidos la facilitan, los alimentos ricos en fosfatos, independientemente de su contenido en Fe, son malos suministradores de este metal.

253. Respuesta E. Pueden acumularse cantidades excesivas de hierro en el organismo mediante tres mecanismos: 1) por absorción exagerada (hemocromatosis idiopática, anemias con actividad eritropoyética aumentada pero ineficaz, enfermedades hepáticas, porfiria cutánea tarda); 2) aporte digestivo excesivo (bebidas tomadas en recipientes de hierro, vino tinto); y 3) aporte extradigestivo (transfusiones múltiples). El alcohol favorece la sobrecarga de Fe por: contener hierro (vino tinto), lesionar el hígado y aumentar la absorción de este metal.

254. Respuesta C. La demostración del aumento de los depósitos de hemosiderina (tinción con azul de Prusia) en los órganos diana, especialmente hígado, constituye el signo más específico para el diagnóstico de hemacromatosis. Otra serie de pruebas contribuyen al diagnóstico pero no son concluyentes: 1) aumentos del Fe plasmático y saturación de la transferrina; 2) eliminación urinaria de Fe superior a los 2mg/24 horas con la prueba de la desferroxiamina; 3) ferritina sérica (RIA) aumentada.

255. Respuesta A. La afección hepática es en forma de una hepatopatía crónica que evolucionará, por lo general lentamente, a una cirrosis con los signos y síntomas propios de la insuficiencia hepatocelular. La alteración básica de la piel es su cambio de coloración característico, condicionado por los depósitos de Fe en epidermis y corion y por un aumento de los depósitos de melanina.

256. Respuesta D. En los estadios iniciales de la enfermedad, el estudio histológico hepático puede mostrar cambios similares a los que se observan en la hepatitis crónica activa, planteándose el diagnóstico diferencial con esta entidad. En fases más avanzadas aparecen lesiones propias de cirrosis hepática. La tinción con ácido rubeánico muestra, específicamente, la presencia de gránulos de cobre en los distintos cortes.

257. Respuesta E. Con la administración de D-penicilamina (dosis media de 1,5 g/día) se consigue que involucionen los síntomas neurológicos y, mejoren o no progresen los hepáticos. La dosis del fármaco puede reducirse alcanzada ya esta remisión y mantenerse (se aconseja que no sea inferior a 1 g/ día) de forma indefinida. Unos pocos pacientes presentarán fenómenos de hipersensibilidad al

fármaco como los señalados en las respuestas. El desarrollo de un LED o de una aplasia medular son posibles, pero infrecuentes complicaciones graves.

258. Respuesta D. Aunque en la porfiria cutánea tarda existe un mecanismo hereditario, diversos factores desencadenantes pueden actuar sobre la alteración metabólica subyacente modificando su expresividad clínica. Así, el alcoholismo es un antecedente habitual. También los estrógenos y determinados agentes químicos, como el hexaclorobenceno, pueden desencadenar la enfermedad. La siderosis es un hallazgo frecuente en el hígado de los pacientes con porfiria cutánea tarda. Además, la sideremia y la saturación de transferrina suelen estar elevadas, de ahí el efecto beneficioso de las sangrías repetidas.

259. Respuesta E. La primera medida en el tratamiento de la PCT es la supresión de los factores desencadenantes. Es fundamental en este sentido la abstinencia de alcohol. El tratamiento con sangrías repetidas reduce la excreción de uroporfirias y mejora las lesiones cutáneas. La cloroquina a pequeñas dosis (500 mg dos veces por semana) se ha demostrado eficaz para la remisión de la enfermedad. La alcalinización de la orina ha sido cuestionada por algunos autores, aunque al ser un tratamiento sencillo se ha utilizado en gran cantidad de casos.

260. Respuesta B. La reducción gradual de la glucosa hasta concentraciones de 40 mg/dl puede no dar lugar a síntomas, mientras que una reducción rápida hasta niveles comparables, inducida por ejemplo por la administración de insulina, los provoca de forma raramente constante. Aunque los individuos de edad avanzada pueden presentar signos y síntomas graves de hipoglucemia con disminuciones discretas de la glucosa, las personas jóvenes a veces permanecen asintomáticas con niveles inferiores a 40 mg/dl.

261. Respuesta A. Las manifestaciones clínicas de la neuropatía diabética son múltiples, variando desde cuadros agudos, reversibles y de corta duración a otros de comienzo insidioso, progresivos e irreversibles. De todos ellos, el más común es la polineuritis de predominio sensitivo a niveles de las extremidades inferiores y, en menor grado, a niveles de las superiores. Las mononeuritis no son tan habituales; en ellas, los pares craneales más comúnmente implicados son el III, IV y V.

262. Respuesta D. Cuando un diabético entra en coma sin que disponga de datos de su evolución ni de las causas que lo han producido, lo más aconsejable

es administrar glucosa hipertónica por vía intravenosa. Si se trata de un coma hipoglucémico, esta actitud terapéutica promoverá una respuesta inmediata: el enfermo despertará y se solucionará el problema, aunque después habrá que seguir perfundiendo glucosa durante algunas horas. Si no se trata de un coma hipoglucémico sino, por el contrario, de un coma diabético cetoacidótico, los inconvenientes de haber optado por esa actitud son mínimos (ligero aumento de la hiperglucemia ya existente).

263. Respuesta A. La polineuritis diabética es un cuadro bien definido, con una serie de características clínicas que la distinguen de otros procesos: es bilateral y simétrica, afecta ambas extremidades por igual, su localización es distal y muestra predominio sensorial. En general, suele incidir sobre las extremidades inferiores, afectando las superiores sólo de forma excepcional. El inicio acostumbra a ser gradual e insidioso, y la evolución es progresiva e irreversible.

264. Respuesta D. En el circuito arterial, tanto los barorreceptores del seno carotídeo como los receptores sensitivos de volumen recogen información sobre los cambios del volumen arterial y determinan la respuesta renal, reteniendo o eliminando el sodio según los casos. En el aparato yuxtaglomerular del riñón existen barorreceptores que registran los cambios de presión intravascular, y por tanto de la presión de perfusión, determinando la consiguiente respuesta efectora por parte de dicho aparato. Ciertos hallazgos experimentales permiten sospechar la existencia de receptores de volumen a nivel hepático y en el sistema venoso central, que intervendrían en la puesta en marcha de mecanismos efectores.

265. Respuesta A. El acetyl-CoA desempeña un papel central en el metabolismo intermediario lipídico. Este metabolito, que se forma a partir de ácidos grasos, glúcidos y aminoácidos, se utiliza como precursor no sólo de ácidos grasos, esteroides y prostaglandinas sino también de otros muchos lípidos, como los terpenos, entre los que se encuentra la ubiquinona, y de los cuerpos cetónicos, de enorme importancia metabólica.

266. Respuesta B. La enfermedad de Gaucher, descubierta por este autor en 1882, es la lipidosis más frecuente en la clínica. Incide sobre todas las razas del mundo, pero su frecuencia es máxima en la judía. Se transmite con carácter autosómico recesivo. Es consecuencia del déficit de la enzima betagluocerebrosidasa y se caracteriza por la acumulación en diversos tejidos de un glucolípido, el

glucocerebrósido o glucosilceramida, que está formado por esfingosina unida a un ácido graso de cadena larga y a una molécula de glucosa.

267. Respuesta C. Cuando un diabético desarrolla vejiga neurógena, entre los síntomas tempranos se incluye la pérdida de la sensación vesical sin disminución de la función motora eferente. En esos momentos, el paciente pierde la sensación de vejiga llena y aumentan los intervalos entre cada micción, que sin embargo son incompletas; en consecuencia, desaparece la nicturia y aumenta el volumen de orina emitida por las mañanas. Así pues, la desaparición de la poliuria y de la nicturia puede ser signo de confusión, haciendo creer que la enfermedad está mejor controlada.

268. Respuesta B. Las diarreas nocturnas, que con frecuencia aparecen en diabéticos insulino-dependientes mal compensados, con expresión de la neuropatía autonómica secundaria a microangiopatía, Como consecuencia de la macroangiopatía que afecta las extremidades inferiores del paciente diabético, es frecuente encontrar: claudicación intermitente, ausencia de pulsos, pies fríos, dolor en reposo, isquemia plantar positiva, ausencia de sudoración y, en estadios avanzados, ulceraciones, infecciones y gangrena.

269. Respuesta B. La oxidación de los ácidos grasos produce acetyl-CoA. compuesto que puede seguir distintas vías. Si el acetyl-CoA se utiliza en el ciclo de los ácidos tricarbónicos, hace falta ADP para el acoplamiento de la fosforilación oxidativa. Si la concentración celular de ADP es baja por no existir demanda de ATP, la oxidación de los ácidos grasos no es muy activa. También los niveles de NADH y FAD tienen influencia, pues al actuar como receptores de electrones en la Beta-oxidación de los ácidos grasos, su reoxidación en la cadena transportadora de electrones posibilita la continuación de esa vía. Si el organismo necesita cuerpos cetónicos, el hígado transforma acetyl-CoA en cuerpos cetónicos, que se distribuyen por los tejidos periféricos.

270. Respuesta A. La etiopatogenia de la neuropatía periférica constituye uno de los puntos más problemáticos en el capítulo de las complicaciones de la diabetes, y actualmente existen diversas hipótesis para explicarla. Algunos casos de neuropatía periférica, fundamentalmente de mononeuritis, se atribuyen a la microangiopatía de los vasa nervorum. También existe una hipótesis metabólica, según la cual las alteraciones del nervio periférico estarían localizadas a nivel de la célula

de Schwann o de los axones. No obstante, con los conocimientos actuales no se puede determinar cuál es la secuencia exacta de acontecimientos que conduce a esta alteración. Por tanto, hoy en día sólo se puede decir que la etiopatogenia es de origen multifactorial.

271. Respuesta B. La forma natural de la vitamina D en el reino animal es el colecalciferol o vitamina D₃. La vitamina D se sintetiza en la capa germinativa de la piel por efecto de los rayos ultravioletas sobre el precursor 7-deshidrocolesterol. Por otra parte, puede ingerirse (productos lácteos enriquecidos, hígado animal o aceites de pescado) y se absorbe fundamentalmente por el yeyuno. La vitamina D₃ se convierte en el hígado en 25-hidroxi-D₃, compuesto con cierta actividad biológica, pero que es fundamentalmente una forma de transporte. Este compuesto se transforma en el riñón en 1,25-dihidroxi-D₃, que es la forma biológicamente activa fundamental.

272. Respuesta B. Los pacientes hipoglucémicos con nivel de insulina excesivamente elevado para una concentración de péptido C baja sufren hipoglucemia artificial por inyección de insulina.

273. Respuesta C. La dieta hidrica-ayuno absoluto con autorización solamente para beber agua- debe realizarse en medio hospitalario y en enfermos muy seleccionados (individuos jóvenes con obesidades importantes y sin problemas médicos asociados). Cuando el sobrepeso excede el 60 % del peso ideal algunos autores aconsejan, bajo las condiciones antes señaladas, llevarla a cabo. Por lo general se efectúan ciclos de 3 semanas de ayuno absoluto hospitalario, con un mes de intervalo ambulatorio bajo una dieta equilibrada de 650 calorías.

274. Respuesta D. Los huevos contienen 600 mg. de colesterol por 100 g de alimento. La yema del huevo es la parte del mismo más rica en colesterol. Los riñones y el hígado contienen 400 y 360 mg de colesterol por 100 g de alimento respectivamente. La mantequilla y la leche completa contienen a su vez 250 y 10 mg de colesterol por 100 g de alimento.

275. Respuesta E. La colestiramina es una resina de intercambio iónico no absorbible y que fija los ácidos biliares a nivel intestinal aumentando su excreción fecal. A los 4-7 días de haberse iniciado el tratamiento con colestiramina se hace evidente el descenso de la concentración de LDL, que alcanza su acmé a partir de

la segunda semana. Se trata de un preparado, sin embargo, desagradable al paladar y que condiciona trastornos digestivos con relativa frecuencia. El probucol es un agente hipocolesterolemiante bien tolerado y que ha demostrado su eficacia en este sentido en estudios a largo plazo.

276. Respuesta A. En las hiperlipoproteinemias tipo IV basta muchas veces con aconsejar una dieta hipocalórica y restringir o prohibir la ingesta de alcohol. Si se hace necesario recurrir al tratamiento farmacológico se aconsejan el clofibrato y el ácido nicotínico. El primero favorece el catabolismo de las VLDL y se administra a razón de 2g/día, distribuidos en dos o cuatro tomas. El ácido nicotínico se administra por vía oral a dosis de 2 a 9 g/día repartido en tres o cuatro tomas. Su utilización queda limitada por sus numerosos efectos colaterales indeseable.

277. Respuesta A. Los aceites que contienen mayor proporción de ácidos poliinsaturados son los de soja, maíz, girasol y cártamo, por este orden.

278. Respuesta B. El ácido nicotínico es el fármaco que se ha mostrado más eficaz para corregir, junto con las medidas dietéticas adecuadas, este tipo de hiperlipoproteinemia. Se han mostrado dosis de 3 g suficientes para prevenir las manifestaciones clínicas derivadas de la misma.

279. Respuesta E. Las alcalosis metabólicas debidas a la ingesta excesiva de soluciones alcalinas son fácilmente corregibles suprimiendo aquélla. En las formas más graves y mantenidas coexiste por lo general un cierto grado de depleción de sodio y cloro que obliga al riñón a la resorción de prácticamente todo el filtrado, perpetuando la situación. En la mayoría de estas formas, a través de una expansión del volumen del líquido extracelular, de la corrección del déficit salino y de la reposición del potasio perdido, se corrige la alcalosis. En casos excepcionales de alcalosis muy graves se recurrirá al cloruro amónico o al cloruro de arginina, este último si se sospecha la existencia de alteraciones hepáticas.

280. Respuesta B. El propranolol se ha utilizado con cierto éxito en el tratamiento de la hipoglucemia debida a insulinomas, si bien en algunos casos se ha observado un empeoramiento del cuadro tras su administración. Nunca debe asociarse al diazóxido, puesto que reduce o inhibe la acción hiperglucémica de este último. Igual ocurre con las sales de potasio. De ahí que aún cuando se asocie un diurético al tratamiento con diazóxido deban proscribirse los suplementos de potasio.

281. Respuesta E. Las medidas generales más importantes en el tratamiento de la hipercalcemia son la restricción de la ingesta de calcio y la rehidratación. La excreción renal de calcio aumenta mediante infusiones de suero salino fisiológico, dado que el sodio inhibe de forma competitiva la reabsorción de calcio a nivel tubular. Se aumenta asimismo la filtración glomerular, a través de la expansión del volumen plasmático, y con ello la filtración de calcio. Como complemento de esta forma de tratamiento suelen emplearse los diuréticos, a dosis que consigan mantener una diuresis media de 5 a 10 ml/min.

282. Respuesta D. La prolongación del estado de coma, una vez normalizadas las cifras de glucemia, es probable que se deba a edema cerebral. En estos casos se aconseja recurrir al uso inmediato de manitol intravenoso al 20 % y de dexametasona a las dosis convencionales.

283. Respuesta D. El restablecimiento de la fertilidad en el varón es difícil. La asociación de 500 unidades de HMG con 1500 unidades de HCG, administradas tres veces por semana puede ser útil en este sentido. Cada tres meses se practicará un seminograma para comprobar la eficacia del tratamiento.

284. Respuesta A. En la actualidad no es tan rígida la dieta, en cuanto a la distinta proporción de principios inmediatos que deben contener la dieta de un diabético. Incluso algunos autores preconizan las dietas libre. En todo caso el mínimo glucídico, no será inferior a 150 g/día y se evitara los hidratos de carbono de absorción rápida. El arroz, el pan, las patatas, la harina y la fruta serán los principales componentes del total glucídico. Las proteínas deben ser de alto valor biológico (leche, carne, pescado y huevos), y en cuanto a las grasas se elegirán fundamentalmente las ricas en ácidos grasos poliinsaturados.

285. Respuesta A. La peptina o goma guar forma un gel con el agua que aumenta la viscosidad del contenido gastrointestinal y retrasa la absorción de la glucosa, reduciendo ligeramente la glucemia postprandial, la glucosuria de 24 h y las necesidades diarias de insulina.

286. Respuesta A. Las medidas dietéticas constituyen el pilar fundamental sobre el que se debe apoyar el tratamiento de cualquiera de los distintos tipos de hiperlipoproteinemias. En algunos casos, por otra parte, ésta es la única medida eficaz. La consideración de otras medidas terapéuticas se hará, en todos los

casos, cuando fracasen aquéllas.

287. Respuesta E. Al tiempo que la restricción de líquidos y la administración de diuréticos contribuyen a la disminución del exceso de agua total, con el aporte de sodio en forma de sales hipertónicas con el anión adecuado a la situación del equilibrio ácido-base del enfermo se reponen las pérdidas de este ión y se contribuye al mantenimiento del pH. Se requiere también en estos casos un aporte calórico adecuado para reducir la producción endógena de agua.

288. Respuesta B. Durante la administración parenteral de potasio se aconseja no superar un aporte total diario de 150 mEq, o de 300 mEq en tres días, para evitar las complicaciones propias de la hiperpotasemia. Es recomendable por el mismo motivo no administrar soluciones con más de 80 mEq/l. ; de este modo además evitamos irritaciones de las venas locales. Se aconseja igualmente vehicular el potasio en soluciones glucosadas.

289. Respuesta A. Los casos de hiperlipoproteinemia tipo III rebeldes al tratamiento dietético suelen responder muy bien a la administración de clofibrato. El clofibrato favorece el catabolismo de las VLDL, la regresión de los xantomas y el aumento del flujo vascular periférico. Se administra por vía oral a razón de 2 g/día. Aún cuando es un fármaco bien tolerado y realmente eficaz en cuanto a la normalización de la lipemia, la elevada incidencia de colelitiasis y mortalidad global registrada en pacientes tratados durante 5 años con él, obliga a ser cautos en relación a su empleo a largo plazo.

290. Respuesta A. El tratamiento de la hiperlipoproteinemia tipo I es exclusivamente dietético. Se reducirá la ingesta de grasa a 25-35 g/día en los pacientes adultos y a 10-15 gr./día en los niños menores de 12 años. Se trata de una dieta restrictiva difícil de seguir, dado que en las condiciones citadas, la mayor parte del aporte calórico debe proceder de los glúcidos. Sin embargo, si se sigue correctamente mejora de una forma notable la sintomatología clínica que presentan estos enfermos.

291. Respuesta C. En situaciones de urgencia la furosemida es eficaz para corregir la hiponatremia rápidamente. En estos casos se administra por vía intravenosa a dosis de un mg./kg. junto a cloruro sódico al 5 % , también puede administrarse por vía oral, a dosis de 40 mg./día y junto a cloruro sódico, facilitando así su

utilización de forma prolongada.

292. Respuesta A. Dentro de las medidas encaminadas a corregir la hiponatremia en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, la restricción de la ingesta de agua es una de las más simples y de notable eficacia en los casos leves y/o no urgentes. Si el paciente la tolera bien, puede prolongarse indefinidamente y constituir en algunos casos la única actitud terapéutica. Se aconseja una ingesta de agua no superior a los 600 ml al día.

293. Respuesta C. Las dietas hipocalóricas o hiperlipídicas no ofrecen ventajas sobre las dietas con un contenido equilibrado de los tres principios inmediatos, y sí algunos inconvenientes. Igual puede decirse de las dietas líquidas que contienen exclusivamente proteínas y un aporte de 600 calorías diarias. Este tipo de dieta se ha visto asociada a varios casos de muertes por arritmias ventriculares en obesos sin enfermedades cardíacas previas. Las dietas aconsejables para el tratamiento de la obesidad siguen siendo las equilibradas, con una adecuada proporción entre los tres principios inmediatos y que aporten el mínimo proteico, así como los requerimientos básicos de vitaminas, minerales y sales.

294. Respuesta E. La buclicina es un antihistamínico que posee acciones orexígenas por mecanismos no bien aclarados. La ciproheptadina y el pizotifeno poseen acciones antihistamínicas, anticolinérgicas y antiserotonínicas. La lisina es un aminoácido esencial con cierta capacidad orexígena. Todos ellos se emplean como estimulantes del apetito junto con una dieta compuesta por alimentos escogidos por el paciente y presentada de tal modo que resulte atractiva y agradable.

295. Respuesta B. El tratamiento a largo plazo de la hipoglucemia está especialmente indicado en los casos de insulinoma y de tumores secretores de sustancias con actividad insulínica, antes de su exéresis quirúrgica -como medida preparatoria- o cuando se trate de insulinomas o tumores malignos sin posibilidades de operar. El diazóxido, dada su capacidad de inhibir directamente la secreción insulínica de las células B pancreáticas, se considera en estos casos el fármaco de elección. Su efecto hiperglucemiante se potencia si se asocia a un diurético tiazídico, al tiempo que se mitigan sus efectos indeseables debido a la retención hidrosalina que condiciona su administración.

296. Respuesta C. El uso de esteroides en el tratamiento de la hipercalcemia tiene una indicación tanto diagnóstica como terapéutica. Distinguen el hiperparatiroidismo, en el que no suelen disminuir los niveles de calcio, de las metástasis óseas, sarcoidosis, Addison y sobredosis de vitamina D, en cuyas hipercalcemias son muy eficaces. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, aunque parece ser multifactorial, actuando a nivel intestinal disminuyendo la absorción de calcio, a nivel óseo reduciendo la reabsorción ósea y a nivel renal disminuyendo la reabsorción tubular de calcio. Su efecto terapéutico máximo suele alcanzarse hacia el cuarto día de su administración.

297. Respuesta C. Cuando la hipercalcemia es secundaria a una sobredosis de vitamina D, se pueden emplear terapéuticamente inductores enzimáticos que aceleren su catabolismo. En este sentido se ha utilizado con éxito el fenobarbital a dosis de 300 mg/día por vía oral. Su eficacia se aprecia en pocos días. Entre sus efectos secundarios se citan la somnolencia y las reacciones de hipersensibilidad.

298. Respuesta D. La mitramicina es un antibiótico citotóxico empleado en oncología para el tratamiento de los tumores embrionarios de testículo. Dentro de sus efectos secundarios figura la hipocalcemia, circunstancia apropiada para su uso en el tratamiento de las hipercalcemias. Sin embargo, otros de sus efectos secundarios, trombopenia y lesiones hepáticas y renales, han limitado su uso. Sus indicaciones principales son las hipercalcemias graves asociadas a neoplasias malignas, la enfermedad de Paget y el hiperparatiroidismo por carcinoma.

299. Respuesta A. La calcitonina es un fármaco de especial utilidad en los casos de hipercalcemia aguda. Actúa bloqueando la reabsorción ósea. Se administra por vía parenteral a dosis de 1-5 U MRC/Kg de peso y día. Cuando el grado de hipercalcemia es muy grave y las medidas instauradas no logran controlar la clínica ni reducir los niveles de calcio sérico puede recurrirse a la diálisis.

300. Respuesta A. La hipocalcemia constituye en ocasiones una manifestación biológica más de la hipomagnesemia, siendo muchos de los síntomas observados en esta entidad secundarios, precisamente, al déficit de calcio. La administración de magnesio corrige rápidamente en estos casos el complejo sintomático condicionado por la hipocalcemia así como los síntomas propiamente debidos a la hipomagnesemia. Para corregir la hipomagnesemia se usan sales por vía oral,

como el óxido de magnesio (0,5 g cada 8 h) o parenteralmente, como el sulfato de magnesio , 750 mg cada 8 horas por vía intravenosa o intramuscular.

301. Respuesta C. La hipocalcemia aguda se corregirá lo más tempranamente posible con sales de calcio administradas por vía intravenosa. En este sentido son igualmente útiles el gluconato como el cloruro cálcico. Deben diluirse en soluciones isotónicas, siendo la dosis máxima permitida de 15 mg/kg/hora de calcio iónico. La administración debe mantenerse hasta la desaparición de la sintomatología clínica y la corrección del intervalo QT electrocardiográfico.

302. Respuesta E. La telarquía o pubarquía tempranas no requieren tipo alguno de tratamiento, pero sí un control clínico estricto del paciente. La medroxiprogesterona de acción prolongada y el acetato de ciproterona se reservan para el tratamiento de los casos de pubertad precoz idiopática.

303. Respuesta C. Las variaciones del valor hematocrito, si desconocemos el peso anterior del individuo, nos pueden ser útiles para calcular de una forma aproximada el líquido total a reponer en un caso de deshidratación isotónica. Por lo general se calcula que por cada aumento del 1 % del valor hematocrito caben suponer unas pérdidas de 200 ml. En el caso que hemos puesto como ejemplo el hematocrito había aumentado 15 puntos, por lo que la cantidad de líquido a reponer en forma de solución salina isotónica debiera ser de 3.000 ml.

304. Respuesta B. Para calcular de una forma aproximada el déficit total de bicarbonato que existe en una situación de acidosis metabólica, se multiplica el volumen de agua total del paciente (que se obtiene multiplicando su peso por 0,6) por la cifra que resulta de la diferencia entre el bicarbonato plasmático normal (25 mEq/l) y el CO_3^- actual. En nuestro caso $6 \times 0,6 (25-13) = 43$ mEq de CO_3H^- .

305. Respuesta C. Con la administración de glucosa hipertónica más insulina soluble (una unidad por cada 5 g de glucosa administrada) se consigue que el K del líquido extracelular pase al interior de la célula. La administración de gluconato cálcico, muy útil en los casos de hiperpotasemia, antagoniza farmacológicamente la acción del K sobre la contracción del miocardio, pero no contribuye a su depuración plasmática.

306. Respuesta B. Es aconsejable que el médico este familiarizado con algunas de las soluciones hidroelectrolíticas más corrientes y que siempre utilice las que mejor conozca, en cuanto a composición y características. En este sentido hay que saber que la solución de bicarbonato 1 M contiene 1.008 mEq de CO_3H y de Na. Como se puede comprobar las cantidades de sodio por litro son realmente importantes, por lo que el uso de estas soluciones de bicarbonato estará inicialmente contraindicado en todas aquellas situaciones que cursen con sobrecarga de sodio.

307. Respuesta D. Para calcular el déficit global de sodio que se ha producido durante el curso de una deshidratación isotónica importante, se recurre a la siguiente fórmula: (concentración de sodio normal - concentración de sodio del paciente) x agua total = déficit de Na en mEq. El agua total de un individuo se calcula, a su vez, multiplicando su peso por 0,6. Así en nuestro caso la cantidad total de sodio a reponer sería: $(140 - 125) \times 4.2 = 63$ mEq.

308. Respuesta A. La tiamina abunda en la levadura, carne de cerdo, hígado, riñones y cereales totales. Cuando se diagnostique beriberi en un adulto se administrarán dosis de 20-30 mg de vitamina B1 diarios por vía oral o parenteral.

309. Respuesta C. Al diagnóstico de escorbuto debe seguir la administración de 100 mg de vitamina C cinco veces al día por vía oral o parenteral, junto con las medidas dietéticas adecuadas (ingesta abundante de frutas, hortalizas crudas y verduras). En los niños se dará la mitad de la dosis y en los lactantes la cuarta parte.

310. Respuesta D. El tratamiento prolongado con altas dosis de vitamina A (por ejemplo 100.000 U diarias) conduce generalmente a síntomas de intoxicación entre los que destacan la anorexia, las alteraciones de la piel y de las mucosas, los trastornos del sueño y las cefaleas. En los niños se puede inhibir el desarrollo óseo. Por lo general la sintomatología es reversible.

311. Respuesta B. Muchas de las hipertrigliceridemias que se observan en la práctica clínica se corrigen totalmente con la restricción absoluta de la ingesta de bebidas alcohólicas. Si esta medida se acompaña de la prescripción de una dieta hipocalórica, con un aporte glucídico que no sobrepase al 45 % del total calórico, una ingesta de colesterol mantenida entre 300 y 500 mg/día y la sustitución parcial

de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas, se corregirán la gran mayoría de hiperlipoproteinemias tipo IV.

312. Respuesta D. La estimulación del péptido gastrointestinal o inducido por glucosa (GIP) es el factor que contribuye a estimular la insulina, por lo que la respuesta insulínica a la glucosa oral es mayor que por vía intravenosa.

313. Respuesta D. La insulinemia se eleva a la hora tras el alimento y retorna a la línea basal a las 3-4 horas. La concentración se da en unidades y los valores normales oscilan entre 10 y 50 microunidades/ml siendo en ayunas habitual un valor inferior a 20.

314. Respuesta D. Cuando se administra T3 a individuos normales se frena la producción endógena de dicha hormona, por la disminución de TSH. Es, por tanto, una prueba de gran valor para estudiar la integridad del eje hipotálamo-hipofisario.

315. Respuesta D. Los niveles de testosterona son normales al igual que los de gonadotropinas.

316. Respuesta E. El aumento en la producción de cortisol conduce a aumento en el volumen plasmático. El aumento de la aldosterona es la causa de la hipertensión asociada al síndrome de Conn, siendo la hiperproducción de catecolaminas la situación que conduce a hipertensión en el feocromocitoma.

317. Respuesta C. El péptido C se segrega en cantidades equimoleculares con la insulina y por el mismo mecanismo al participar de los gránulos de secreción. Sin embargo, se metaboliza exclusivamente en hígado, frente a la insulina que también lo hace en riñón.

318. Respuesta A. El mecanismo de aparición de hipoglucemia en el insulinooma es triple: 1) El alto consumo periférico de glucosa. 2) Reducción de la gluconeogénesis. 3) Reducción de la glucólisis hepática.

319. Respuesta C. Las manifestaciones propias de la neuroglucopenia son muy variadas y pueden ser confundidas con facilidad. Algunos casos con afasia, debilidad y temblor, síntoma correspondiente a las descargas adrenérgicas compensadoras, pueden ser confundidos con alcoholismo o simulación.

320. Respuesta B. La parathormona ejerce su acción a nivel de tres órganos: riñón, hueso e intestino. De ellas, el aumento de la actividad de los osteoclastos a nivel óseo es la más importante.

321. Respuesta C. A partir de la 12ª semana es la placenta la principal fuente de progesterona.

322. Respuesta B. La composición de la cadena polipeptídica que constituye la proinsulina es de 86 aminoácidos. Procede de la preproinsulina de 110 aminoácidos a nivel del retículo endoplásmico rugoso de las células B del páncreas y se metaboliza en insulina con 51 aminoácidos y péptido C formado por 31 aminoácidos.

323. Respuesta D. Estos aminoácidos en la insulina bovina están sustituidos por alanina, valina y alanina respectivamente.

324. Respuesta B. La asociación de Petequias perifoliculares de extremidades inferiores unida a hematomas en la cara interna de los muslos y hemorragias gingivales es casi patognomónico del escorbuto. En estos pacientes, el déficit de vitamina C impide la formación de colágeno normal, con la consiguiente falta de apoyo de los vasos dérmicos.

325. Respuesta B. El glucagón, las catecolaminas, el cortisol y la hormona de crecimiento, así como el lactógeno placentario constituyen el grupo de las llamadas hormonas hiperglucemiantes. Sus efectos sobre el metabolismo, suelen ser en parte antagonistas con los de la insulina, que es a su vez un importante inhibidor de la liberación de glucagón.

326. Respuesta D. La insulina posee dos puentes disulfuro para unir las cadenas A y B; entre los aminoácidos 7 de ambas cadenas y el 20 de la cadena A con el 19 de la cadena B. Por otra parte, existe un tercer puente entre los aminoácidos 6 y 11 de la cadena A. La somatostatina de 14 aminoácidos posee un puente disulfuro. El glucagón es un polipéptido lineal.

327. Respuesta C. El incremento de la secreción de hormona tiroidea suprime o disminuye la producción de TSH. El PBI y el BEI se encuentran aumentados por la misma hipersecreción hormonal. La prueba de supresión con tiroxina es

negativa. la glándula capta ávidamente el yodo, por lo que la gammagrafía es siempre hipercaptadora. Finalmente por incremento del catabolismo, se determina un aumento en la eliminación urinaria de nitrógeno.

328. Respuesta D. La somatostatina, inicialmente encontrada en extractos hipotalámicos, ha sido ulteriormente encontrada en otros órganos, como páncreas, estómago e intestino. Su función a este nivel consiste en inhibir la secreción de insulina, glucagón, GIP, secreción ácida y pepsina.

329. Respuesta E. En la retinopatía no proliferativa, la principal causa de pérdida de la visión es la maculopatía, que puede ser consecutiva a isquemia, edema o exudados que aparecen e invaden la mácula. Dichas alteraciones se relacionan fundamentalmente con la diabetes tipo II.

330. Respuesta D. Es un hecho bien conocido que los diabéticos con nefropatía diabética y/o insuficiencia renal, las necesidades de insulina están reducidas, a menudo, hasta un 40-50 % de la dosis de insulina previa. No hay explicación convincente para este hecho, aunque se ha especulado que podría existir una disminución del aclaramiento renal de insulina con lo que los niveles de insulina en sangre, se mantendrían elevados durante más tiempo.

331. Respuesta D. Las hipoglucemias nocturnas, que el paciente suele referir como episodios de sudoración fría a medianoche, a menudo asintomáticos, y que se acompañan de hiperglucemias matutinas suelen ser debidas al llamado efecto Somogy. este fenómeno resulta de la utilización de dosis de insulina mayores de las que el enfermo necesita, lo que crea una situación de hipoglucemia y desencadena toda una serie de reacciones secundarias para compensarla, dando lugar a hiperglucemias reaccionales, que son las que normalmente aparecen por las mañanas. Mediante un interrogatorio detallado y determinando los niveles de glucemia entre las 2 y 3 de la madrugada, podrá confirmarse la hipoglucemia. la actitud terapéutica indicada en estas situaciones es disminuir la dosis nocturna de insulina.

332. Respuesta B. Los enfermos con insuficiencia renal crónica presentan disminución de vitaminas. Cuando además están sometidos a hemodiálisis, aumentan sus necesidades, fundamentalmente de ácido fólico, ácido ascórbico, y piroxina. Durante la diálisis se producen pérdidas de folato, que incrementan el déficit por

ingesta insuficiente. Además en la insuficiencia renal crónica el transporte de membrana de esta vitamina se ve entorpecido por las concentraciones anormalmente altas de fosfatos, sobre todo si coexisten deficiencias de cinc. La restricción de frutas y verduras condiciona a la larga una deficiencia de vitamina C. El déficit de vitamina B6 no es bien conocido aunque se ha señalado la presencia de inhibidores competitivos circulantes y el aclaramiento metabólico de piridoxal fosfato

333. Respuesta C. No existen criterios de control totalmente definidos, y en general los datos que se ofrecen son cifras aisladas que informan sobre la situación metabólica en un momento determinado, pero no en conjunto. No obstante, la desaparición de la glucosuria y de la hipoglucemia y de los niveles ideales de peso, colesterol y triglicéridos, son cotas a las que debemos intentar aproximarnos. Cifras de glucemia de 110 mg en ayunas, 150 mg a la primera hora postingesta y 110 mg a las 3 horas con glucosurias negativas (permitiendo hasta un total del 10 % de los hidratos de carbono ingeridos), y siempre que no haya hipoglucemia, permiten afirmar que el diabético esta bien controlado.

334. Respuesta D. La hipoglucemia postprandial puede ser una manifestación inicial o temprana de la diabetes mellitus tipo I. La ingesta de fructosa o galactosa puede producir hipoglucemia en niños con intolerancia hereditaria a la fructosa. del mismo modo, la ingesta de proteínas con alto contenido en leucina puede producir hipoglucemia en niños con sensibilidad congénita a la leucina. Finalmente se han descrito casos de hipoglucemia postprandial asociada a obesidad y a distintos déficit endocrinos (hipopituitarismo, enfermedad de Addison e hipotiroidismo).

335. Respuesta D. Dado el carácter anfobólico del ciclo de Krebs, la importancia de su regulación es obvia, ya que por una parte suministra equivalentes de reducción a la cadena transportadora de electrones, con la consiguiente formación de ATP, y por otra, suministra sustratos para numerosas reacciones biosintéticas.

336. Respuesta C. Las cetoácido oxidasas son necesarias para degradar los alfa-cetoácidos que se forman a partir de los alfa-aminoácidos de cadena ramificada (valina, isoleucina, leucina). Como consecuencia del déficit enzimático, los tres aminoácidos y sus alfacetoácidos se acumulan en sangre y aparecen en orina.

337. Respuesta E. Se considera que el aporte de hidratos de carbono a un paciente diabético, debe constituir el 40-50 % del total de calorías de la dieta. En la mayor proporción posible han de ser de cadena larga, es decir, pan, patatas, cereales, verduras, etc., dejando un pequeño porcentaje para disacáridos del tipo lactosa y evitando en todos los casos los azúcares sencillos.

338. Respuesta D. Se produce alcalosis metabólica en las pérdidas gastrointestinales, en el tratamiento con furosemida, ácido etacrínico y tiacidas, en la corrección de la hipercapnia crónica y en la fibrosis quística, así como, en los excesos de actividad mineralcorticoidea y en la deplección grave de potasio. Además hay una serie de alcalosis metabólica sin clasificar, caso de la administración crónica de alcali, el síndrome de Burnett, la transfusión de sangre citrada y la administración de grandes dosis de penicilina o carbenicilina.

339. Respuesta A. La regulación del nivel de glucógeno en el músculo esta bajo un control hormonal directo, siendo crucial a este respecto el papel de la adrenalina. Esta hormona ejerce su acción a través de un proceso de regulación en cascada, un complejo mecanismo que permite integrar señales reguladoras. de forma fundamental, activa la adenilciclasa, sintetizando AMPc, que activa la proteincinasa y produce glucosa y fosfato a partir de glucógeno.

340. Respuesta A. En el hígado el glucagón produce la activación en cascada de la glucogenolisis. La insulina parece ejercer un efecto regulador a través de la glucosa, que favorece el paso de fosforilasa A a fosforilasa B. La adrenalina activa la glucogenolisis en el hígado a través de un mecanismo no mediado por el AMPc.

341. Respuesta C. La porfiria cutánea tarda es una porfiria cuya principal anomalía metabólica es un déficit de uroporfirinógeno descarboxilasa. Clínicamente se manifiesta por un cuadro de fotosensibilidad cutánea y, de forma casi constante, alteraciones hepáticas de mayor o menor importancia. En general, los síntomas aparecen entre los 40 y los 60 años, por lo general se la denomina “tarda”. no se asocia a manifestaciones neurológicas o psiquiátricas ni a dolor abdominal.

342. Respuesta A. En la diabetes tipo II más del 80 % de los pacientes son adultos obesos de más de 40 años. la enfermedad puede controlarse con dieta y/o antidiabéticos orales, y son excepcionales los casos de cetoacidosis. Son frecuen-

tes las complicaciones tardías de la diabetes, caso de retinopatía, nefropatía, etc. aunque su evolución no es tan grave como en los diabéticos tipo I. En general los niveles de insulinemia están aumentados, fundamentalmente en los obesos, debido a la resistencia insulínica que presenta por su propia obesidad.

343. Respuesta E. La glucógeno sintetasa es una enzima que interviene en la formación de glucógeno a partir de glucosa y ATP. Se puede encontrar en dos formas: independiente de la acción de efectores y dependiente de la acción de ellos.

344. Respuesta B. El defecto fundamental de la porfiria aguda intermitente es la disminución de aproximadamente el 50 % de la uroporfirinógeno I sintetasa. Se trata de un error metabólico congénito, que se transmite según un patrón autosómico dominante. Clínicamente se caracteriza por ataques esporádicos de disfunción neurológica, con neuropatía autonómica y periférica, así como manifestaciones del SNC. El dolor abdominal es un síntoma cardinal, y en ningún caso existe afección cutánea.

345. Respuesta D. La necrobiosis lipoidica diabetorum no es exclusiva de la diabetes, aunque puede aparecer en el 0.4 % de los diabéticos. Suele presentarse antes de los 25 años. Consiste en un conjunto de pequeñas lesiones asimétricas con un centro escleroso y un rodete duro violáceo. Afecta fundamentalmente las piernas y parece tener un sustrato microangiopático.

346. Respuesta B. La determinación de la glucemia basal es el criterio más específico para el diagnóstico de la diabetes. Efectuando la determinación de sangre venosa en plasma y habiendo permanecido el paciente en ayunas durante las 10-14 horas previas, la aparición de una glucemia de 140 mg/dl o superior es un dato definitivamente anormal. Si este resultado se confirma en una segunda determinación, que debe practicarse siempre para excluir un error de laboratorio o un incumplimiento del ayuno, el diagnóstico de diabetes queda establecido.

347. Respuesta B. La principal fuente de ácidos no volátiles parece ser el metabolismo de la metionina y cistina de las proteínas de la dieta, que producen ácido sulfúrico.

348. Respuesta B. La hipercolesterolemia familiar heterocigota presenta como características fundamentales: su comienzo en la infancia, la presencia de xanto-

mas tendinosos, niveles de colesterol de 300 a 600 mg/dl y la aparición de alteraciones de las lipoproteínas en el 50 % de los familiares en primer grado del enfermo.

349. Respuesta D. Entre las numerosas causas de hipercalcemia, cabe destacar el hiperparatiroidismo como la sarcoidosis, las enfermedades malignas, el exceso de vitamina D, síndrome de leche alcalino, mieloma múltiple y la enfermedad de Paget ósea. Las pancreatitis agudas suelen cursar con hipocalcemia.

350. Respuesta E. Entre las características clínicas típicas de la mononeuritis destaca la asimetría, ya que el proceso expresa la afección de un tronco nervioso aislado. El síntoma inicial es el dolor local, seguido de rápida pérdida de fuerza, pues estas lesiones son predominantemente motoras. El déficit sensorial es mínimo. En la mayoría de los casos se produce recuperación espontánea al cabo de unos meses. Los pares craneales se afectan con gran frecuencia.

351. Respuesta C. La primera fase en la vía metabólica del grupo heme es la síntesis del ácido deltaaminolevulínico (ALA) a partir de glicina y succinil-CoA. La actividad de la ALA sintetasa, que cataliza esta reacción, es relativamente escasa en comparación con otras enzimas de la vía metabólica y esta controlada por el propio grupo heme. A partir del ALA se sintetiza el porfobilinógeno y finalmente el grupo heme. Los porfobilinógeno, al oxidarse, se transforman en porfirinas, que son compuestos coloreados y fluorescentes a la luz ultravioleta.

352. Respuesta C. Glucemias basales en el rango de 125 a 140 mg/dl reflejan una situación intermedia entre la normalidad y la diabetes manifiesta, por tanto, para llegar al diagnóstico definitivo hay que realizar una curva de sobrecarga oral de glucosa. Las glucemias superiores a 140 mg/dl son patológicas, en tanto valores inferiores a 125 mg/dl son normales.

353. Respuesta D. La glucosilación de las proteínas se ha demostrado en la hemoglobina, albúmina, proteínas de la membrana del hematíe, cristalino, colágeno y en las proteínas de la membrana basal. La hemoglobina glucosilada A1 (A1a, A1b, A1c) constituye el 5-7 % del total de la hemoglobina del adulto. La glucosilación se produce por unión de glucosa al grupo N-terminal del aminoácido valina de la cadena peptídica de la hemoglobina; es una unión no enzimática que se prolonga durante toda la vida del hematíe. En el diabético la cantidad de

HbA1 aumenta en grado directamente proporcional a los niveles de hiperglucemia y refleja la hiperglucemia media existente durante las últimas semanas, por lo que constituye un índice fidedigno del grado de control de la diabetes durante un período previo de varias semanas.

354. Respuesta C. Sin lugar a dudas, las hipoglucemias constituyen la complicación más habitual e importante en los pacientes tratados con insulina. Las causas son muy diversas, pero entre ellas pueden citarse las dosis excesivas de insulina, el exceso de ejercicio, los retrasos o disminución de las comidas, la concurrencia de cuadros de gastroenteritis con vómitos y diarreas, etc. Las hipoglucemias pueden presentarse de forma brusca con sensación de mareo, sudoración fría y obnubilación que progresa a coma, o aparecer solapadamente y manifestarse tan sólo por trastornos neurológicos que el paciente no reconoce como hipoglucemia, lo que provocará situaciones de grave deterioro del SNC si no se interviene con prontitud. El resto de las complicaciones mencionadas son bastante infrecuente.

355. Respuesta E. Cuando se utilizan agentes citotóxicos antineoplásicos y colchicinas, se altera directamente la mucosa intestinal y se interfiere con la absorción de vitamina B12. En otros casos, como sucede con la colestiramina, antiácidos, fármacos tensoactivos y ácido paraaminosalicílico, la absorción de la vitamina B12 se ve dificultada por la formación de complejos no absorbibles. Así mismo, se ha observado malabsorción de vitamina B12 en el 30 % de los pacientes diabéticos tratados con metformina.

356. Respuesta B. Las variaciones en el pH de los líquidos corporales guían las respuestas reguladoras renales. La acidosis estimula la secreción renal de hidrogeniones e incrementa la producción de amoníaco, lo que permite excretar más hidrogeniones en forma de amonio.

357. Respuesta E. Las espirolactonas están indicadas en caso de un exceso de hormonas de acción mineralcorticoidea. La indometacina se utiliza en el síndrome de Bartter, pues al inhibir la síntesis de prostaglandinas corrige la hipocaliemia y la pérdida de potasio. La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que provoca un aumento en la excreción renal de bicarbonato y potasio. Por último, la cimetidina, como reductor de la secreción ácida, puede prevenir o mejorar la alcalosis metabólica en pacientes con aspiración nasogástrica y en el síndrome de Zollinger-Ellison.

358. Respuesta B. La acidosis respiratoria es un trastorno caracterizado por aumento de la tensión de CO₂ (hipercapnia) y, en consecuencia, disminución del pH sanguíneo, con una elevación variable en la concentración de bicarbonato.

359. Respuesta D. El probucol es un fármaco relativamente nuevo, de estructura química distinta a las comúnmente utilizadas en este campo. Tiene una vida media muy prolongada (varios meses) y se acumula en el tejido adiposo, excretándose fundamentalmente por la bilis. Parece bloquear la síntesis de colesterol en los pasos iniciales, disminuyendo su absorción intestinal y aumentando la excreción fecal de ácidos biliares. Por tanto, reduce el colesterol total y es transportado por las LDL y HDL, sin que se observen modificaciones significativas en los triglicéridos.

360. Respuesta D. La administración de glucosa por vía intravenosa es adecuada porque inhibe la actividad de la ALA sintetasa. Se ha observado que la administración intravenosa de hematina, que también inhibe la ALA sintetasa, es útil en el tratamiento de las crisis al promover una mejoría evidente en el plazo de 48 horas. Este fármaco aún no está comercializado en nuestro país.

361. Respuesta B. En diabéticos de larga evolución que mantienen ingestas de alimentos adecuadas, siguen el tratamiento correctamente y sobre todo si existen manifestaciones de neuropatías asociadas, la aparición de hipoglucemias debe hacer pensar en una gastroparesia. En este trastorno, al existir atonía gástrica con retraso en la evacuación de los alimentos, éstos permanecen en el estómago en lugar de pasar al intestino delgado para su absorción, por lo que puede ser frecuente la aparición de hipoglucemias.

362. Respuesta E. La respuesta inmediata a los cambios en la acidez de los líquidos orgánicos proviene de los sistemas tampón, que pueden ceder o captar protones (es decir, actuar como un ácido o una base) instantáneamente según el pH del medio. De estos sistemas tampón el formado por bicarbonato-ácido carbónico es el más importante del líquido extracelular. De mucha menor acción tampón son los sistemas intracelulares, formados por la hemoglobina, el fosfato o las proteínas.

363. Respuesta C. Los alimentos con alto contenido en fibras vegetales, así como los preparados medicamentosos como el guar y la pectina, son de utilidad en el

tratamiento dietético de los diabéticos porque retrasan la absorción de los glúcidos, evitando en cierta medida los picos de hiperglucemia postprandiales.

365. Respuesta D. La hipofosfatemia es un hallazgo habitual en el raquitismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal y raquitismo resistente a la vitamina D.

366. Respuesta B. Un anión gap normal indica generalmente que la causa de la acidosis metabólica es más una pérdida excesiva de CO_3H^- que un excesivo aporte de ácido. De forma excepcional, puede observarse acidosis orgánica con anion gap normal si la tasa de eliminación de aniones orgánicos excede a la de producción de ácido orgánico.

367. Respuesta A. Esta lipodosis forma parte del grupo de las llamadas “neurolipodosis” o lipodosis que afectan primariamente el sistema nervioso. Se transmite con carácter autosómico recesivo. Es debida al déficit de galactosilceramida beta galactosidasa, lo que conduce a la acumulación de galactosilceramida en el sistema nervioso. El déficit de la enzima se ha detectado en la sustancia blanca y gris del sistema nervioso, así como en el hígado y en el bazo.

368. Respuesta C. La enfermedad de Fabry es un error innato del metabolismo de los glucoesfingolípidos debido al déficit de trihexosaceramida alfa galactosidasa. Se caracteriza por la acumulación de diversos glucoesfingolípidos, y es de herencia recesiva ligada al sexo. Los lípidos complejos no son degradados por falta de la enzima correspondiente y se depositan en múltiples órganos, entre los que destacan el sistema cardiovascular (pared arterial y miocardio), pared de los vasos renales, SRE, células del tejido conjuntivo, córnea y sistema nervioso.

369. Respuesta C. Los signos neurológicos de la hipocalcemia aparecen cuando la concentración sérica de calcio desciende por debajo de 2 nmol/l. Las convulsiones de cualquier tipo son un dato característico aunque resultan más frecuentes las de gran mal asociadas a pérdida de conciencia. Las alateaciones mentales pueden acompañarse o no de convulsiones. Se han descrito excitación, alucinaciones, estupor, inquietud y ansiedad. También puede aparecer edema de papila, pero no se conoce bien su causa.

370. Respuesta C. Algunos enfermos con hiperglucemia y coma hiperosmolar

presentan una acidosis metabólica grave con anión gap elevado. En muchos casos este cuadro no está relacionado con un aumento de lactato ni de cuerpos cetónicos, por lo que se piensa que podría ser debido a la acumulación de otros ácidos orgánicos.

371. Respuesta E. Son características de la hiperlipemia combinada familiar: comienzo en la edad adulta, ausencia de xantomas tendinosos, aparición de alteraciones lipoproteicas en un 50 % de los familiares en primer grado del enfermo y asociación a obesidad, diabetes e hiperuricemia.

372. Respuesta E. El exceso de actividad hormonal mineralcorticoidea da lugar a alcalosis metabólica resistente al cloro, como ocurre en el hiperaldosteronismo, el síndrome de Cushing, la producción de ACTH-like, el síndrome de Bartter y la ingesta de regaliz. El hiperparatiroidismo cursa con acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato con anion gap normal.

373. Respuesta E. No se debe realizar una curva de sobrecarga oral de glucosa cuando los valores de glucemia basal superan los 140 mg/100 ml, ya que por sí mismos indican la existencia de una diabetes. Se considera que la curva es patológica cuando la glucemia a los 120 minutos es superior a 200 mg/100 ml y además existe algún otro valor, a los 30, 60 o 90 minutos, mayor de 200 mg/100 ml.

374. Respuesta C. La duración máxima de la insulina de acción rápida administrada por vía subcutánea oscila entre 5 y 7 horas. Si es la única insulina administrada, debe utilizarse cada 6 horas, ya que con cualquier otra pauta se sobredosificaría o infradosificaría al enfermo. No obstante, puede utilizarse en asociación con una insulina de acción intermedia, en cuyo caso variará el régimen de administración.

375. Respuesta B. La insulina NPH subcutánea empieza a surtir efecto 1-2 horas después de su administración, alcanza su acción máxima entre las 2 y las 8 horas y se mantiene hasta 12-16 horas. A pesar de que en la primera fase de su uso llegó a administrarse cada 24 horas, la pauta más aceptada para vía subcutánea es cada 12 horas. Ni la vía intravenosa ni la intramuscular son en absoluto aconsejables, ya que para que tenga acción prolongada la insulina va combinada, generalmente formando cristales, con protamina y el cinc.

376. Respuesta A. La liberación de glucagón es uno de los primeros mecanismos defensivos ante la hipoglucemia. Actúa como activador de la fosforilación hepática, estimula la glucogenolisis y aumenta la gluconeogénesis. Además del glucagón, en la prevención de la hipoglucemia intervienen algunas hormonas liberadas desde la hipófisis, sobre todo la GH, que incrementa la lipólisis e inhibe la utilización muscular de la glucosa, y la ACTH, que estimula la formación de cortisol potenciando la gluconeogénesis. El glucagón también aumenta la formación de adrenalina por la médula suprarrenal, que inhibe la captación de glucosa por el tejido muscular, y en parte, la secreción de insulina por el páncreas.

377. Respuesta B. El catabolismo de la mayoría de aminoácidos se inicia por la desaminación, que da lugar a amoniaco y cetoácidos. El amoniaco se transforma en un producto no tóxico para su excreción, la urea, mientras que el esqueleto carbonado, dependiendo del aminoácido en cuestión, puede seguir diversas rutas degradativas, que tendrán como productos finales piruvato, intermediarios del ciclo de Krebs, acetil CoA y cuerpos cetónicos.

378. Respuesta B. La enfermedad de Niemann-Pick es debida al déficit de esfingomielinasa, con la consiguientes acumulación de esfingomielina y otros lípidos en todos los tejidos del organismo. Incide en todas las razas del mundo, pero preferentemente en la judía. Se hereda con carácter autosómico recesivo. El depósito lipídico ocasiona en la mayoría de los pacientes organomegalias y acusado retraso mental durante el período neonatal. En otros casos la aparición de los organomegalias es tardía y la alteración mental leve pero progresiva, llegando a revestir importancia en las etapas terminales de la vida.

379. Respuesta D. Los individuos con glucemias entre 140 y 200 mg/100 ml a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa se encuentran en una situación intermedia entre la normalidad y la diabetes franca; a este intervalo se lo conoce como intolerancia hidrocarbonada. Los individuos con glucemias en este rango tienen mayor susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades vasculares por arteriosclerosis, y algunos de ellos se convierten a la larga en diabéticos, presentando hiperglucemia en ayunas y microangiopatía.

380. Respuesta B. Los enfermos con hipercolesterolemia familiar heterocigota presentan elevación del colesterol (270-600 mg/dl) y de las LDL desde el momento del nacimiento, aunque a diferencia de los homocigotos permanecen

asintomáticos hasta la edad adulta. La enfermedad se transmite por un sólo gen autosómico dominante cuya penetrancia se ha estimado en el 90-100 %. El mecanismo patogénico de la hipercolesteremia familiar reside en una disminución o carencia de receptores por las LDL, con grave perturbación en la vía catabólica de estas lipoproteínas.

381. Respuesta D. Son numerosos los procesos que se acompañan de obesidad de origen hipotalámico (por alteración del centro del hambre), y entre ellos cabe citar la encefalitis postradiación, enfermedades inflamatorias, traumatismos, craneofaringioma, silla turca vacía y síndromes de Prader-Willi y Laurence-Moon-Rozabal-Bardet-Bield. El síndrome de Stein-Leventhal o síndrome de los ovarios polimicroquísticos cursa con obesidad considerada como endocrina.

382. Respuesta E. El dintel renal para la glucosa se sitúa entre 160 y 180 mg/100 ml. Cuando la glucemia alcanza o sobrepasa estos niveles, aparece glucosa en orina, que queda almacenada en la vejiga. Así pues, cuando se determina la glucosuria, el valor constatado no refleja la glucemia de ese momento sino la que había en las horas previas a la micción.

383. Respuesta E. La acidosis metabólica puede producirse por aumento del aporte de H⁺, como es el caso de la cetoacidosis; por disminución de la excreción renal de ácido, como ocurre en la insuficiencia renal crónica, acidosis tubular renal e insuficiencia renal aguda, y por pérdida excesiva de bicarbonato, como en el caso de las diarreas. El tratamiento con furosemida produce alcalosis metabólica.

384. Respuesta D. Desde un punto de vista analítico, en los casos de pérdida salina se produce hemoconcentración con elevación del hematócrito, urea y proteínas. El volumen corpuscular medio está aumentado y la CHCM disminuida debido al paso de agua al interior de los hematíes como consecuencia de la hipoosmolaridad existente en el espacio extracelular, ya que a pesar de la hemoconcentración la tasa de sodio plasmático está disminuida. Suelen existir alteraciones del equilibrio ácido-base, como tendencia a la acidosis metabólica.

385. Respuesta A. Los insulinomas son tumores derivados de las células Beta del páncreas. En cerca del 70 % de los casos se presentan como adenomas únicos, en un 10 % como microadenomatosis y en otro 10 % como carcinomas. El resto

aparece formando parte de neoplasias endocrinas múltiples, como hiperplasias insulares y en los niños como aumento de la masa insular por formación de células insulares a partir del epitelio ductal (nesidioblastosis).

386. Respuesta D. La somatostatina tiene 14 aminoácidos y una vida media de 4 minutos; se produce en el cerebro, células D del páncreas, estómago e intestino superior, y se localiza en todo el sistema nervioso central, preferentemente en el hipotálamo.

387. Respuesta A. La enfermedad de Plummer se caracteriza por la aparición de bocio polinodular en edades avanzadas de la vida, hipertiroidismo y ocasionalmente, exoftalmos. Dependiendo de la zona del tiroides responsable del hipertiroidismo, engloba dos cuadros distintos: a) enfermedad de Basedow recurrente sobre un bocio previo en el que existían nódulos frío (gammagrafía con fondo caliente y nódulos fríos), y b) diversos nódulos autónomos hiperfuncionantes sobre un tiroides normal o un bocio difuso previo (gammagrafía con uno o más nódulos calientes y resto del parénquima tiroideo inhibido).

388. Respuesta B. Puesto que en la hiperplasia suprarrenal congénita existe un déficit de la formación de cortisol y un aumento consecutivo de ACTH, estos enfermos deben ser tratados (desde los trabajos de Wilkins) con glucocorticoides, y para toda la vida, ya que el trastorno en principio no es reversible. No obstante, en algunas formas moderadas se aconseja suspender la medicación temporalmente para el estudio completo de la función suprarrenal.

389. Respuesta B. Los nanismos tipo Laron (descritos por este autor) se caracterizan por la existencia de un fallo en el receptor hepático para la GH y por la incapacidad del hígado para producir somatomedinas a pesar de mantenerse una función hipofisaria normal. Cursan con niveles bajos de somatomedinas y elevados (a veces normales) de GH, lo que indica un cierto estado de hiperfunción de las células somatotropas de la hipófisis para compensar el defecto en la acción periférica de la GH.

390. Respuesta D. En el cuadro de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa se observa disminución en la formación de cortisol y de 11-desoxicortisol, por lo que éste estará reducido. En el 30 % de los nacidos con este defecto también está bloqueada la síntesis de mineralcorticoides a nivel del

paso de progesterona a DOCA, con lo cual al síndrome clínico se le suma un síndrome de pérdida salina.

391. Respuesta C. El hipotiroidismo que se establece a partir de los 2 años de edad (infantil) tiene mucha menor repercusión que el congénito, pues ya se ha completado el desarrollo cerebral. El cuadro se traduce fundamentalmente en retraso del crecimiento y de la maduración ósea. El curso suele ser insidioso, con síntomas genéticos de hipotiroidismo (normalmente poco manifiestos), además de retraso del crecimiento y de la maduración ósea, que es acusado. Como etiologías más frecuentes del proceso se han invocado la tiroiditis de Hashimoto a partir de los 6 años y, por supuesto, todas las alteraciones de la embriogénesis tiroidea que, por supuesto, habiendo mantenido una función tiroidea aumentan con el crecimiento. Aunque no es un hallazgo frecuente, el hipotiroidismo congénito puede asociarse a pubertad precoz, galactorrea e hipertrofia muscular.

392. Respuesta E. La enfermedad de Graves-Basedow suele caracterizarse por la coexistencia de bocio difuso, exoftalmos y síndrome hiperfuncional tiroideo, pero no es condición obligatoria y la presencia de la tríada completa, pudiendo faltar alguno de sus componentes. Se han descrito incluso formas monosintomáticas en las que sólo existe uno de estos procesos.

393. Respuesta D. La hipertensión mantenida aparece en más del 60 % de los casos de feocromocitoma. Clínicamente no se diferencia de la hipertensión de causa esencial, pudiendo orientar el diagnóstico la presencia de temblor, midriasis y sudoración. Es casi patognomónica la aparición de una crisis paroxística en el curso de la hipertensión, que reviste mayor gravedad que cuando el feocromocitoma cursa con tensión arterial normal.

394. Respuesta B. El defecto más característico de este síndrome es la virilización. En la mujer aparece ya en el momento del nacimiento y, dependiendo de la intensidad del defecto, cursa con hipertrofia de clítoris y fusión variable del labio escrotal. En algunos casos la virilización es tan intensa en el momento del nacimiento que puede inducir a error en la determinación del sexo. En el varón los síndromes de virilización no se hacen evidentes hasta los primeros años de vida.

395. Respuesta E. Como consecuencia del déficit plurihormonal característico del síndrome de Sheehan, se observa una coloración pálido-alabastrina de la piel,

que es fina por el hipogonadismo pero áspera e infiltrada por el hipotiroidismo, apareciendo arrugas debidas a la falta de elasticidad ya en las fases iniciales de la vida. Hay atrofia de las mamas y caída del vello axilar y pubiano. En el varón cursa con disminución de la barba y del vello corporal, cierta acumulación de grasa en las caderas y atrofia de los testículos. Las facies es empastada, con un aspecto abotargado, y con frecuencia existe despoblamiento de las colas de las cejas.

396. Respuesta D. El déficit de yodo es sin duda el factor más importante en la etiología del bocio endémico, aunque no el único. hay una fuerte correlación entre bocio endémico y déficit de yodo, de forma que a mayor déficit o, lo que es lo mismo, a menor ingesta, mayor incidencia de bocio. En general, las zonas bociosas tienen características geográficas peculiares (zonas montañosas o llanuras de aluvión). La ingesta de bociógenos y los defectos enzimáticos pueden aumentar el porcentaje de bocio, y si estas causas son concurrentes (p. ej., déficit de yodo e ingesta de bociógenos, o déficit de yodo y defecto enzimático), la repercusión será lógicamente mayor, tanto en la incidencia de bocio como en la capacidad funcional, con una mayor tendencia a la hipofunción tiroidea.

397. Respuesta B. En la mayoría de los enfermos se puede establecer un diagnóstico correcto mediante la administración de vasopresina y la prueba de la sed. La vasopresina se utiliza fundamentalmente para confirmar que se trata de una diabetes insípida verdadera, puesto que su administración se sigue de la normalización de los parámetros alterados (es decir, disminuye la diuresis, aumenta la densidad de la orina, etc.), mientras que en la diabetes insípida nefrogénica no hay modificaciones debido a la insensibilidad para la vasopresina a nivel del túbulo renal. La prueba de la sed no sirve para el diagnóstico diferencial entre estos dos procesos, siendo sin embargo la prueba de elección para diferenciar una diabetes insípida verdadera de una potomanía.

398. Respuesta E. La 21-hidroxilasa, a diferencia de otras enzimas que intervienen en la esteroidogénesis y que están presentes tanto en la corteza suprarrenal como en las gónadas, sólo se localiza en la corteza suprarrenal asociada a la función microsómica.

399. Respuesta E. El síndrome de Albright, proceso de máxima incidencia en la mujer, está caracterizado por desarrollo puberal precoz asociado a alteracio-

nes óseas y cutáneas. Las anomalías esqueléticas se concretan en osteodistrofia fibrosa diseminada y las cutáneas en la aparición de manchas hiperocrómicas (café con leche), planas y de distribución segmentaria.

400. Respuesta A. La principal función de la vasopresina es el control de la excreción renal de agua al objeto de mantener osmolaridad sérica dentro de límites normales. Actúa modificando la permeabilidad para el agua de los tubos colectores. A concentraciones bajas de vasopresina los túbulos son impermeables y el fluido hipotónico que emerge del túbulo contorneado distal pasa inalterado a la pelvis renal, dando lugar a la formación de un gran volumen de orina muy diluida. A concentraciones farmacológicas posee un potente efecto vasoconstrictor, habiéndose sugerido que también desempeña un papel modificador del comportamiento.

401. Respuesta C. Hoy día la obesidad constituye la causa más frecuente de malnutrición en países desarrollados. Las demás causas son más frecuentes en países pobres.

402. Respuesta E. En la obesidad por el contrario hay una disminución de la resistencia a la acción de la insulina con hiperinsulinismo y riesgo de diabetes tipo II. Las demás son complicaciones de la obesidad con mayor o menor frecuencia en la infancia.

403. Respuesta B. En la obesidad infantil femenina suele haber en muchas ocasiones menarquia precoz, así como las demás complicaciones señaladas, como consecuencia de los cambios hormonales que conlleva la obesidad.

404. Respuesta B. La obesidad “tipo androide” (tipo manzana), constituye 1/3 de los casos. También llamada superior, central o troncular. Tiene mayor riesgo de enfermedad cardíaca, cerebrovascular, hipertensión y de diabetes. Tienen a perder con mayor facilidad el exceso de grasa, siendo más propensos a padecer complicaciones graves.

405. Respuesta A. Se ha comprobado que una minoría de obesos (10-30 %) serán adultos obesos.

406. Respuesta E. En la obesidad como hemos comentado en cuestiones anterior-

res suele haber hiperinsulinismo. Además la hiperplasia e hipertrofia adipocítica suelen suceder en edades de menos de 2 años y niños mayores respectivamente..

407. Respuesta D. Se ha demostrado que los obesos producen grandes cantidades de leptina, por lo que parecen tener defectos en los receptores que no transmiten la señal de saciedad.

408. Respuesta C. La leptina se produce en el adipocito. Es una proteína de 167 aminoácidos que codifica el gen de la obesidad (gen “Ob”), que se encuentra en el cromosoma 8.

409. Respuesta A. El síndrome de Fröhlich es de origen endocrinometabólico, al igual que la disfunción hipotalámica, el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo, hipogonadismo primario, ovario poliquístico, insulinoma e hiperinsulinismo.

410. Respuesta B. Habitualmente el obeso simple, exógeno o nutricional tiene una talla alta (superior al percentil 50) y maduración ósea acelerada, mientras que los obesos endógenos suelen tener tallas inferiores al percentil 5 y maduración ósea retardada.

411. Respuesta D. La obesidad ginoide (2/3 de los casos), rubeniana, pálida o “tipo pera”, es de predominio inferior, periférica o de extremidades (distribución de grasa de predominio en caderas), con mayor dificultad para perder peso y menor predisposición a las complicaciones graves de la obesidad.

412. Respuesta E. Se ha demostrado que los pliegues suprailíaco y subescapular son los mejores predictores de la obesidad adulta que los de extremidades.

413. Respuesta D. Todo lo anterior es cierto. La estimación de la edad ósea se deberá hacer mediante radiografía de mano y muñeca izquierda en niños mayores de 2 años y una lateral de tobillo izquierdo si es menor.

414. Respuesta B. Intervienen todos los pliegues señalados menos el bicipital. Esta fórmula da el % de grasa subcutánea.

415. Respuesta D. Este parámetro se conoce como índice de Quetelet. El índice de Brook mide el % de grasa subcutánea corporal total teniendo en cuenta los

pliegues subescapular, suprailíaco, tricípital y abdominal. El índice Kanawati es el cociente perímetro braquial / cefálico, y valora el estado de desnutrición. El índice nutricional compara el peso y la talla del paciente con el peso y talla media para su edad y sexo.

416. Respuesta D. Además de hiperinsulinismo reaccional por sobrecarga de glucosa, hay aumento de resistencia a la insulina y disminución de hormona de crecimiento que a lo largo del tiempo pueden producir intolerancia hidrocabonada y diabetes clínica. Además podemos encontrar hipertrigliceridemia y aumentos de colesterol y fosfolípidos, así como depresión de la función tiroidea que se recupera con la disminución de la obesidad.

417. Respuesta E. La dieta constituye la base del tratamiento del niño obeso. Debe ser hipocalórica y equilibrada en principios inmediatos con aporte suficiente de proteínas de alto valor biológico (1g/kg/día), moderada en hidratos de carbono ricos en almidones, (restringiendo drásticamente los azúcares refinados) y masticar y comer lentamente ayudan en este sentido. Deben excluirse fritos, patatas, mantequilla. Se pueden tomar zumos y bebidas gaseosas sin azúcar.

418. Respuesta C. Las características de un tratamiento ideal para la obesidad son: pérdida gradual y constante de peso, que haya nulo riesgo metabólico, con ausencia de sensación de hambre, con mantenimiento de la masa magra, ausencia de reacciones psicológicas, intentando mantener el crecimiento normal y no alterando el estilo de vida normal.

419. Respuesta D. Los niños criados al pecho no ganan peso tan rápidamente como los criados con biberón, iniciando además más tardíamente la alimentación sólida. El niño lactado al pecho controla mejor la cantidad de la ingesta, pues se encuentra antes satisfecho.

420. Respuesta E. El índice de Quetelet cumple todo lo indicado. Además se correlaciona positivamente con la fracción LDL-colesterol y negativamente con HDL-colesterol, con elevación de la tensión arterial que ocurre en obesos, es un predictor de riesgo coronario.

