

Futuro de la endocrinología pediátrica

A. Ferrández Longás

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

Los pediatras endocrinólogos estamos acostumbrados a pronosticar la talla adulta. Para ello nos basamos en la talla y la maduración ósea alcanzadas en un momento dado. Sin embargo las predicciones de la talla adulta frecuentemente yerran y a veces llamativamente. De modo que prever lo que va a ser el futuro de la Endocrinología Pediátrica (E.P.), materia en constante y no siempre previsible evolución, sólo puede intentarse desde un análisis del estado actual de la cuestión, algo así como la talla alcanzada en un momento dado del símil anterior y de la tendencia que se observa, tanto en relación con la nueva morbilidad como con las cada vez más precisas técnicas diagnósticas y más efectivos medios terapéuticos. Por último a este análisis general no puede sustraerse del punto de vista personal de varias décadas de experiencia dedicadas a esta disciplina.

ÁREA ASISTENCIAL

En los próximos años se profundizará mucho en el conocimiento de los sistemas orgánicos propios de nuestra actividad actual: hipotálamo, hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas, sistema gastrointestinal y hepático, gónadas, suprarrenales, riñón, tejido adiposo, tejido nervioso extrahipotálamo-hipofisario y sistema esquelético. A la vista de los constantes hallazgos que se observan, será del todo punto imposible para una persona dominar todos los campos, de tal manera que las Unidades de Endocrinología deberán ser Secciones o Servicios con al menos 3-4 componentes que prestando su apoyo a los demás, profundicen en uno o varios de esos campos.

Los avances en el campo de la *Neurofisiología* contribuirán sin duda a comprender mejor las conexiones entre el cortex cerebral y áreas subyacentes como el hipotálamo, la hipófisis, el sistema límbico, la glándula pineal u otras como el tejido adiposo, el intestino, el sistema inmune, etc.

Un mejor conocimiento de la neurotransmisión hará posible comprender las relaciones entre el psiquismo, la regulación del apetito, la función gonadal, el papel del sueño, etc. Probablemente alcancemos a saber cuál es el mecanismo que desencadena los fenómenos fisiológicos hipotálamo-hipofisarios ya conocidos que dan lugar a la puesta en marcha y desarrollo de la pubertad.

La base genética de muchos sucesos biológicos por ahora intuida o admitida tras evidencias epidemiológicas, probablemente será aclarada, y fenómenos como el de la pubertad, la regulación del peso, el potencial de talla, el modo de crecer, etc. serán mejor conocidos.

Pero además de ahondar en el conocimiento de las áreas actuales otras van emergiendo y precisarán tanto de nuestra atención técnica como de la provisión de los medios necesarios por parte de la Administración para hacerla posible.

El espectro de nuestra actuación deberá por fuerza extenderse hacia la Medicina Fetal y fortalecerse hacia la Medicina de la Adolescencia, desde el momento en que el ser humano es un "continuum" donde sucesos que tienen lugar en momentos sensibles de su vida pueden impactar negativamente en épocas posteriores. La labor preventiva típica de la Pediatría adquirirá así su mayor expresión.

Endocrinología fetal

La *Endocrinología Fetal* es ya una realidad desde que podemos diagnosticar prenatalmente bastantes cuadros clínicos y tratar algunos casos como la hiperplasia suprarrenal congénita. Esto es una muestra de lo que, actuando conjuntamente, el Obstetra, el Neonatólogo polarizado hacia la medicina fetal, el Endocrinólogo infantil y Servicios básicos como Diagnóstico por imagen, Genética, Biología Molecular y Bioquímica pueden llevar a cabo.

El funcionalismo de la Unidad feto-placentaria es básico para un buen desarrollo fetal y su disfunción acarrea frecuentemente complicaciones que se manifiestan al poco de nacer, a lo largo de la infancia o en la edad adulta. Barker et al propusieron la atractiva hipótesis del "programming" fetal, hoy día generalmente aceptada, en el sentido de que circunstancias adversas en épocas sensibles de la vida pueden "marcar" permanentemente mecanismos reguladores de sistemas como el metabólico y cardiovascular¹. Teóricamente esta programación del feto para sobrevivir en circunstancias adversas no sería desprogramada en edades postnatales, siendo responsable entre otros de la resistencia a la insulina. Todo ello encajaría en el hecho observado y admitido de un mayor riesgo de los recién nacidos con RCIU a padecer el llamado síndrome metabólico, caracterizado por la existencia de

diabetes mellitus de tipo adulto, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia, hiperfibrinogenemia, accidentes cardiovasculares, etc. bien estudiado por el citado grupo de Barker et al a lo largo de los años noventa.

La frecuencia del retraso del crecimiento intrauterino (RCIU o CIR) se ha duplicado en los últimos 10 años presentándolo el 4,1% de todos los recién nacidos de nuestra Maternidad donde nacen cerca de 4.500 niños al año, lo que significa un problema epidemiológico importante.

Si bien se ha profundizado en el conocimiento de su fisiopatología, los avances terapéuticos durante la vida intrauterina son más escasos. Kimble et al demostraron hace ya unos años que la administración oral de IGF-I a fetos de cordero, estimulaba tanto el crecimiento del feto como de la placenta y la maduración intestinal, independientemente de los cambios en los niveles plasmáticos fetales de IGFI-1². Esta observación experimental de poder incrementar el crecimiento fetal por medio de factores de crecimiento deglutidos a partir del líquido amniótico, no ha tenido por el momento aplicación en la clínica humana.

Nuestros esfuerzos deberán por el momento dirigirse a prevenir el desarrollo del RCIU mejorando la nutrición de la embarazada, tratando la hipertensión, evitando el tabaquismo, actuando en lo posible sobre las condiciones laborales, etc.

Toda esta labor hace necesaria la creación de Unidades multidisciplinarias de Medicina Fetal en las que los endocrinólogos infantiles debemos participar.

Medicina de la adolescencia

En el otro extremo está la *Medicina de la Adolescencia*, segmento de edad eminentemente pediátrico en el que la E.P. por su compromiso con el crecimiento y desarrollo tiene que ser parte activa. La creación de Unidades de Adolescencia se hace obligada para proseguir los tratamientos hasta tanto el crecimiento y desarrollo se hayan completado. Una vez alcanzado este punto se hace necesario una evaluación de la situación: se confirma el diagnóstico hormonal o molecular o de ambos en aquellas situaciones que precisen una reevaluación?; el tratamiento con medidas higiénico-dietéticas, insulina, hormona tiroidea, hormonas sexuales, hormona de crecimiento, frenadores de la pubertad, antiandrógenos, recuperadores de la sensibilidad a la insulina, etc. consiguió unos buenos resultados?; esto exigirá un análisis retrospectivo de nuestras casuísticas si ya no lo hemos hecho y aplicar las correcciones oportunas.

Pero además de la patología crónica previa a la Adolescencia a resolver entre los especialistas correspondientes, esta disciplina tendrá que atender a sus problemas específicos como trastornos del comportamiento alimentario, de la conducta social, ginecológicos y obstétricos, psicosis, etc. Junto a los pediatras especializados en Adolescencia habrá que disponer de Psiquiatras Infante-Ju-

veniles y contar con la colaboración estrecha de Ginecólogos con interés y experiencia en la infancia.

Las Unidades de Adolescencia se convertirán así en Unidades de Medicina de la Transición. Como debe hacerse la transmisión de los pacientes pediátricos a las Unidades homónimas de adultos? La relación estrecha entre los Endocrinólogos pediátricos y los de adultos, cada vez más intensa y objeto de comunicaciones en Congresos y Publicaciones, es indispensable para una atención y seguimiento óptimo de estos enfermos. Las relaciones personales entre ambas Unidades son básicas para una buena transición, que debe hacerse suave y progresivamente. El adolescente y su familia deben ser preparados para confiar en sus nuevos especialistas, y éstos conocer al paciente y su entorno familiar. La reevaluación diagnóstica tiene que hacerse conjuntamente aplicando protocolos reconocidos internacionalmente. La evolución posterior ya en manos de los endocrinólogos de adultos, es de gran interés para nosotros los pediatras endocrinólogos y debe ser de algún modo consensuada y protocolizada conjuntamente. Por éste y otros motivos las relaciones entre endocrinólogos pediatras y de adultos son obligadas y de todo punto necesarias.

ÁREA DIAGNÓSTICA

Biología molecular

El desarrollo de técnicas de *Biología Molecular* va a permitir el conocimiento etiológico y por tanto la fisiopatología de muchas enfermedades hasta ahora calificadas como idiopáticas. Dos cuadros clínicos descritos uno por Laron et al en 1966³, y el otro por Illig et al en 1970⁴ suponen a este respecto dos hechos relevantes en la Endocrinología Pediátrica.

Por un lado se identificó una forma severa de nanismo que cursaba con elevados niveles plasmáticos de GH y una muy disminuida actividad de la entonces denominada "sulfation factor" o somatomedina, hoy IGFI-1³. Posteriormente se demostró en este tipo de pacientes que el defecto molecular se basaba en una anomalía del receptor de la GH lo que explicaba la no síntesis de IGF-I y por ello la resistencia a la GH⁵.

El cuadro clínico descrito por Illig et al se caracteriza por una práctica ausencia de GH plasmática con su correspondiente cuadro clínico severo y un efecto transitorio del tratamiento con GH que era neutralizada a las pocas semanas por la aparición de anticuerpos anti GH⁴. Los autores lo denominaron déficit selectivo de GH Tipo A, que es como se conoce en la actualidad.

La demostración de una delección del gen codificador para la GH por J.A. Phillips III et al en 1981, supuso el primer ejemplo de un defecto molecular causante de un cuadro clínico⁶.

Posteriormente la descripción de los déficits múltiples hipofisarios debidos a anomalías de los genes Pit-1⁷,

PROP-1⁸, cuadros de resistencia parcial a la GH⁹, el papel del gen SHOX en la baja talla del síndrome de Turner¹⁰ etc., etc. han supuesto unos grandes avances en continua evolución.

Esto ha permitido conocer con exactitud el origen de bastantes cuadros clínicos relacionados con la E.P. y dar un adecuado consejo genético. Pero también nos ha sorprendido observar cómo determinados defectos génicos como el del PROP-1 expresan su múltiple patología endocrina asincrónicamente, de tal modo que se hace necesario proseguir el control del niño afecto a lo largo de muchos años para detectar defectos que en años previos no existían.

Tampoco los estudios moleculares que demuestran defectos concretos génicos, han logrado que nos expliquemos como una anomalía puntual monogénica puede evitar la expresión del alelo sano y provocar la enfermedad o cómo el mismo defecto molecular puede expresarse tan distintamente en familiares afectos. También hemos conocido anomalías puntuales de regiones intrónicas hasta hace poco consideradas "no activas". La descripción cada vez más frecuente de polimorfismos nos obligan a pensar si en determinadas ocasiones pueden ser algo más que variantes de la composición génica sin traducción clínica.

La generalización del uso de microarrays (biochips) que permiten analizar rápidamente la composición de secuencias de ADN o ARN va a facilitar enormemente no sólo el conocimiento de la composición génica y sus alteraciones sino la expresión del mensaje genético, la interacción génica, la significación de los polimorfismos, la relación genotipo-fenotipo, la tolerancia individual y efectividad de los tratamientos (Farmacogenómica) etc. Probablemente ciertos estudios citológicos pasarán a ser técnicas del pasado. Estos y otros avances van a impulsar grandemente nuestros conocimientos diagnósticos y nuestras posibilidades preventivas y terapéuticas.

Diagnóstico precoz

Así como el *diagnóstico precoz* del hipotiroidismo primario congénito se lleva a cabo sistemáticamente desde su impulso en Europa por Illig et al en 1976¹¹, el de la hiperplasia suprarrenal y concretamente la debida a un déficit de 21 hidroxilasa no ha sido hasta muy recientemente recomendada tanto por la ESPE como por la LWSPE para su aplicación a todos los recién nacidos¹².

No sucede así con la detección precoz del Síndrome de Ullrich-Turner y del Síndrome de Klinefelter, del que somos partidarios al permitir la programación muy temprana de su seguimiento diagnóstico y tratamiento adecuado de trastornos del lenguaje (S. Klinefelter) o de la percepción espacial (S. Ullrich-Turner) que dificultan seriamente su aprendizaje escolar y los colocan en situación de inferioridad.

ÁREA TERAPÉUTICA

La obtención de proteínas por recombinación genética supuso un avance decisivo en nuestro arsenal terapéutico. La primera proteína obtenida de este modo fue la insulina seguida poco después por la hormona de crecimiento. IGF-I, Gonadotropinas, Eritropoyetina, etc. son otras tantas hormonas protéicas obtenidas por recombinación genética. En el caso de la hormona de crecimiento ésta técnica resolvió por un lado la limitación terapéutica que suponía la escasez de materia prima y por otro desapareció el riesgo y sus trágicos efectos de la encefalitis de Creutzfeldt-Jacob.

La disponibilidad ilimitada de GH ha permitido ampliar sus indicaciones terapéuticas al S. de Turner, S. de Prader-Willi-Labhart, RCIU, etc. lo que ha supuesto un indudable avance.

Pero al tiempo que se van ampliando indicaciones para algunos productos, en otras áreas relacionadas con la sustitución hormonal van apareciendo sombras que se proyectan sobre nuestras indicaciones pediátricas. Así por ejemplo las expectativas que suscitó la obtención de rIGF-I no han sido confirmadas. Otro ejemplo puede extraerse del artículo publicado en Science en 1992 avisando de un riesgo incrementado de padecer cáncer de mama invasivo, enfermedad coronaria y embolismo pulmonar en mujeres adultas tratadas con Estrógenos y Progesterona como sustitución hormonal en la menopausia¹³. Si bien la indicación pediátrica de la sustitución con estrógenos y progesterona es mucho más limitada que en la edad adulta, se hacen necesarios estudios farmacológicos en la edad infanto juvenil, especialmente medicaciones de cierto riesgo.

Esta comunicación y la recomendación de no recibir el tratamiento hormonal sustitutivo a miles de mujeres norteamericanas fue seguida poco después por otra en la que se comunicaba la síntesis de una molécula llamada estren con efectos positivos sobre la mineralización ósea en la rata ovariectomizada, similares a los estrógenos, pero sin sus efectos secundarios¹⁴.

La ampliación del tratamiento no sustitutivo con hormona de crecimiento a distintas indicaciones exige protocolos clínicos bien diseñados y estudios de farmacovigilancia prolongados como el del KIGS¹⁵.

La investigación de fármacos en la Infancia tendrá que ser por fuerza desarrollada en los próximos años. De hecho los niños son auténticos huérfanos terapéuticos desde el momento en que se aplican a ellos dosis empíricas derivadas de los adultos, obviando quizás temerariamente la importancia de la edad y sexo en la reactividad a los fármacos.

Sólo un pequeño porcentaje de fármacos en el mercado norteamericano aparecidos en los últimos 10 años fue lanzado con autorización pediátrica y en Europa más del 50% de los medicamentos utilizados en niños han sido evaluados sólo en adultos. Únicamente el 10% del total

de Ensayos Clínicos se realizan en el niño y la mayor parte de los medicamentos utilizados por los menores no están adaptados a sus características, por lo que la Comisión Europea va a adoptar medidas para evitarlo¹⁶.

Los estudios de Farmacogenética impulsarán próximamente la individualización terapéutica, teniendo en cuenta las grandes variaciones de respuesta interindividual, especialmente en moléculas con poco margen de seguridad¹⁷. En este sentido los estudios sobre posible genotoxicidad de algunos fármacos como la GH son de especial relevancia al comprobar la no inducción de mutagenicidad¹⁸. Estudios similares deben ser estimulados y promovidos por las Autoridades Sanitarias. La creación de Servicios de Farmacología Pediátrica es necesaria para responder a esta evidente necesidad de que el niño deje de ser un huérfano terapéutico.

La terapia génica es todavía de momento una idea de futuro, mientras que el uso terapéutico de células embrionarias es prácticamente ya una realidad que abre horizontes de esperanza a miles de nuestros enfermos.

Al tiempo que avanzamos en el conocimiento de muchas situaciones pediátricas susceptibles de ser tratadas y del mejor modo, la *prevención* debe ocupar un sitio preferente en nuestra actividad. Un ejemplo es la obesidad. Descrita como una de las epidemias actuales y declarada por la OMS como una de las cinco situaciones de riesgo de los países desarrollados, la obesidad ha incrementado su prevalencia en niños y adolescentes desde el 11 % al 15 % en el período comprendido entre 1988 y 1994 en USA¹⁹. Particularmente preocupante es el incremento de 10 veces de la diabetes de tipo II en la infancia, íntimamente ligado a la obesidad²⁰. Pero además, accidentes cardiovasculares, osteoporosis, alteraciones musculoesqueléticas, trastornos psicológicos, y en general problemas de salud se dan con mucha mayor frecuencia en individuos que ya son obesos a los 20 años. El ejercicio físico introducido en los esquemas educacionales del niño desde los 2-3 primeros años de vida, no sólo supondría un arma preventiva de la obesidad sino de otras también denominadas epidemias silentes como es la osteoporosis²¹.

La práctica de ejercicio físico inculcada desde los primeros años como hábito de vida y no sólo como materia obligatoria escolar, junto a unas pautas de nutrición de sentido común y adaptadas a cada caso, suponen un medio eficaz para tratar o incluso quizás prevenir la resistencia a la insulina que se observa en un buen número de niños nacidos con RCIU, además de favorecer la mineralización esquelética y evitar la obesidad. De hecho un estudio reciente en más de 300 mujeres norteamericanas, en situación de riesgo de desarrollar una diabetes de tipo II, demuestra claramente la superioridad del ejercicio físico como parte de modificación de los hábitos de vida, sobre la Metformina y sobre el Placebo en orden a mejorar el status metabólico y prevenir o retrasar la aparición de la diabetes²².

Los avances en nuestros conocimientos tienen un lado negativo si traen consigo una deshumanización en la relación médico-paciente, al tener que estar no sólo mejor informado, sino trabajar más rápido, ver más pacientes y recortar más tiempo del trato con ellos, y depender más de los tests²³. Probablemente nuestro éxito próximo radicaré en hacer compatible nuestra puesta al día en lo científico, con el mantenimiento de una necesaria y humana relación con los pacientes y con saber administrar nuestra pérdida de control que deberemos compartir cada vez más con políticos y economistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
2. Kimble R, Hardine J, Kolbe A. Intraluminal IGF-I ameliorates the histological changes of gut atresia in fetal sheep. *Proceedings of the New Zealand Australian Perinatal Society*. Auckland 1995;77, Abstract A48.
3. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentrations of growth hormone: A new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966;2:152-5.
4. Illig R, Prader A, Ferrández A, Zachmann M. Familiärer pränataler Wachstumshormon-Mangel mit erhöhter Bereitschaft zur Bildung von Wachstumshormon-Antikörpern. In: *Endokrinologie der Entwicklung und Reifung*. J Kracht Ed. Springer Verlag 1970;246-7.
5. Jacobs LS, Sneid DS, Garland JT et al. Receptor active growth hormone in Laron dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:403-6.
6. Phillips JA III, Hjelle BL, Seeburg PH, Zachmann M. Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1981;78:6372-5.
7. Pfäffle RW, di Mattia GE, Parks JS, Brown MR, Wit JM, Jansen M, et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science* 1992;257:1118-21.
8. Cogan JD, Wu W, Phillips III JA, et al. The Prop 1, 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3346-9.
9. Goddard AD, Covello R, Luoh SH, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1994;333:1093-998.
10. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B et al. Pseudoautosomal encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genet* 1997;16:54-63.
11. Illig R, Rodríguez C. Möglichkeit einer TSH "screening" meted zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugeborenen. *Pädiatrie und Pädologie* 1977;Suppl 5:123-34.
12. Ritzen M. Consensus statement on management of 21-hydroxylase deficiency, March 2002. *Horm Res* 2002;58(Suppl. 2):3.
13. Enserink M. The vanishing promises of hormone replacement. *Science* 2002;297:325-6.
14. Kousteni S, Chen JR, Bellido T, et al. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science* 2002;298:843-6.

15. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. In: Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years Experience, M. Ranke and P. Wilton Eds., Heidelberg, Leipzig Barth, 1999;Chapter 31: 349-364.
16. Comisión Europea. La UE alienta a los Laboratorios a desarrollar medicamentos pediátricos. JANO on Line 2002;54.
17. Reed MD. Optimal sampling theory: An overview of its application to pharmacokinetic studies in infants and children. Pediatrics 1999;104:627-32.
18. Mayayo E, Lanuza J, Ferrández Longás A, Labarta JI, Bernal ML, Sinués B. GH therapy in GH-deficient states at 0,5 U/Kg/week for one year doesn't increase the risk of exposure to mutagens. Horm Res 1995;45(S-1):60.
19. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: Where do we go from here? Science 2003;299:853-5.
20. Pinhas-Hamiel, Dolan LM, Daniels SR. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among adolescents. J Pediatr 1996;128:608-15.
21. Piepkorn B, Kann P, Scheler B, Beyer J. Influence of physical activity in childhood on bone status in late adulthood. In: Paediatric Osteology. Prevention of Osteoporosis-a Paediatric Task? Schönau E, Matkovic Eds. Elsevier 1998;125-33.
22. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
23. de Groot LJ. Endocrinology 2000-2010: Some thoughts on our future. J of Paediatr Endocrinol Metab 2001;14:1387-92.