



REUNIÓN CON EL EXPERTO

Cirugía bariátrica en adolescentes

C. Marhuenda

Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Definición

La obesidad se define como un aumento exagerado del peso corporal, realizado fundamentalmente a expensas del tejido adiposo.

Es una enfermedad crónica multifactorial, fruto de la interacción entre genotipo, comportamiento y medio ambiente, que aumenta el riesgo de sufrir otras enfermedades, especialmente diabetes tipo 2, apnea obstructiva, enfermedad cardiovascular, ciertos tipos de cáncer y esteatosis hepática. Hoy en día es la segunda causa de muertes prematuras y evitables, después del tabaco¹.

Epidemiología

Afecta a un gran porcentaje de la población en todas las edades, condiciones sociales y ambos sexos. Su prevalencia ha aumentado hasta el punto de adquirir proporciones de pandemia. Datos recientes estiman que en España la obesidad alcanza al 16,1% de la población de 6 a 12 años de edad y que, entre 1985 y 2000, el número de niños obesos casi se ha triplicado².

Diagnóstico y clasificación

Como hemos dicho, la obesidad se caracteriza por un exceso de grasa corporal. Los valores normales de porcentaje de grasa corporal son del 12 al 20% en varones y del 20 al 30% en mujeres adultas.

El índice de masa corporal (IMC = peso en kg/altura en m²) es el indicador utilizado por la mayoría de estudios

epidemiológicos para el uso clínico, ya que es fácil de utilizar, reproducible y refleja la adiposidad en la mayoría de la población (a excepción de individuos con mucha musculatura o con edemas generalizados)³. La clasificación más utilizada de la obesidad se basa, por lo tanto, en el IMC (tabla I). En niños y adolescentes que no han terminado su crecimiento lineal, el grado de obesidad se cuantifica en valores de desviaciones estándar del índice de masa corporal (IMC) correspondientes a niños sanos de similar edad, sexo y grado de desarrollo puberal. Los valores de peso comprendidos entre +1,67 DE y +2 DE indican sobrepeso, y los valores superiores a +2 DE, obesidad⁴.

Los adolescentes considerados extremadamente obesos (IMC > 40) tienen, al menos, 50 kg de sobrepeso o están un

Tabla I Definiciones de obesidad según IMC

	Adultos IMC (kg/m ²)	Niños IMC por edad
Normal	18,5 a 24,9	Percentil 5 a 84,9
Riesgo de sobrepeso	–	Percentil 85 a 95
Sobrepeso	25 a 29,9	> Percentil 95
Obeso clase I (obesidad moderada)	30 a 34,9	
Obeso clase II (obesidad severa)	35 a 39,9	
Obeso clase III (obesidad extrema)	40 a 49,9	
Superobeso	50 a 59,9	
Súper, superobeso	> 60	

Correo electrónico: cmarhuen@vhebron.net

100% por encima de su peso ideal. Se ha demostrado que muchos de estos adolescentes son incapaces de superar su obesidad al crecer³, ya que, entre el 50 y el 77% de los niños y adolescentes obesos serán adultos obesos, porcentaje que aumenta hasta el 80% si uno de los progenitores es obeso⁵⁻⁷.

Efectos adversos de la obesidad

Varios estudios longitudinales han arrojado luz sobre las consecuencias de la obesidad mórbida en la adolescencia³:

- El riesgo de muerte en 30 años de seguimiento se duplicaba entre aquellos con un IMC > 30.
- Existe correlación entre los años de vida perdidos y la obesidad extrema (IMC > 45) en adultos jóvenes (20 a 30 años).
- La obesidad en la infancia se asocia con riesgo de enfermedad coronaria.
- La obesidad en la infancia se asocia con un aumento del riesgo de hipertensión, hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia, hiperinsulinemia y aterosclerosis.
- El síndrome de apnea obstructiva del sueño se produce más frecuentemente en adolescentes obesos.
- Otros problemas que se presentan más en obesos: pseudotumor *cerebri*, problemas esqueléticos y síndrome de ovario poliquístico.
- Esteatosis hepática no alcohólica: afecta entre el 10 y el 20% de los jóvenes con obesidad. Podría llegar a ser una causa de hepatopatía terminal.
- Se ha demostrado también una disminución de la calidad de vida y marginalización social de los adolescentes obesos.

Cirugía bariátrica en el adolescente obeso

El tratamiento quirúrgico de la obesidad o cirugía bariátrica (CB) se considera un tratamiento “agresivo” y no carece de morbilidad y mortalidad. El objetivo de la cirugía bariátrica no es alcanzar un peso ideal ni curar la obesidad, sino inducir la pérdida de peso, reducir las comorbilidades asociadas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y alargar su supervivencia.

En *adultos*, los criterios acordados tras la reunión de consenso de 1991 del National Institutes of Health recomendaban la CB en casos de IMC \geq 35 con comorbilidades o casos de IMC \geq 40, con o sin comorbilidades⁸. La mayoría de los expertos afirma que los criterios que llevan a indicar la cirugía en un adolescente obeso deben ser más restrictivos por varios motivos: las comorbilidades que se detectan en los adolescentes no son tan graves como en los adultos; los adolescentes tienen unas necesidades metabólicas, de desarrollo y psicológicas únicas; se ha demostrado que su capacidad para responder a tratamiento psicológico conductual para el manejo del sobrepeso es mayor que la de los adultos^{9,10} y, por último, existe una proporción de adolescentes (entre el 20 y el 30%) que no están destinados a convertirse en adultos obesos⁵.

Aunque no existen aún criterios estrictos con respecto a la edad y al tipo de intervención ideales, se aconseja no inter-

venir a mujeres menores de 13 años y hombres menores de 15, para no comprometer el desarrollo óseo.

Criterios de selección⁹

- IMC \geq 40 kg/m² con comorbilidades severas asociadas.
- IMC \geq 50 kg/m² con comorbilidades menos severas.
- Ha fracasado en su intento de perder peso tras seguir un tratamiento conservador organizado durante 6 meses.
- Madurez psicológica con capacidad de decisión.
- Comprensión y compromiso para cumplir las prescripciones dietéticas y el seguimiento postoperatorio.
- Buen entorno familiar.

Las comorbilidades asociadas a la obesidad se clasifican en:

- Severas: diabetes mellitus tipo 2, SAOS, pseudotumor *cerebri*.
- Menos severas: hipertensión, dislipemia, estatohepatitis no alcohólica, afectación vascular periférica, incontinencia urinaria, artropatías, estrés psicológico, RGE, dificultad para realizar actividades de la vida diaria, infecciones en pliegues cutáneos.

Contraindicaciones para la cirugía

- Obesidad de causa médica.
- Abuso de alcohol o drogas en el último año.
- Alteración psiquiátrica o cognitiva que dificulte la comprensión de la intervención o la adhesión al tratamiento dietético y farmacológico posterior.
- Embarazo, lactancia o planes de gestación en los siguientes 2 años.
- Falta de comprensión por parte del paciente, o de los padres del paciente, del proceso quirúrgico y sus implicaciones.

Estudio preoperatorio

- Análítica completa: hemograma, perfil bioquímico, lipídico y hormonal, test de embarazo.
- Parámetros nutricionales.
- Glucemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa.
- Edad ósea: radiografía de muñeca.
- Polisomnografía si se sospecha SAOS.
- La valoración psicológica es más importante que en los adultos.

Procedimientos

Balón intragástrico

El balón intragástrico (BIG) es un balón esférico de silicona que se coloca en el estómago y se llena, bajo control endoscópico, con suero salino (entre 400 y 600 cc). Se ha diseñado para que permanezca en el estómago por un período limitado de tiempo (en general, hasta 6 meses), momento en que es desinflado y extraído del estómago mediante endoscopia. Su presencia en el estómago produce una sensación de saciedad temprana y muy marcada, que facilita la reducción de la ingesta y la pérdida de peso.



Figura 1 Bypass yeyunoileal.

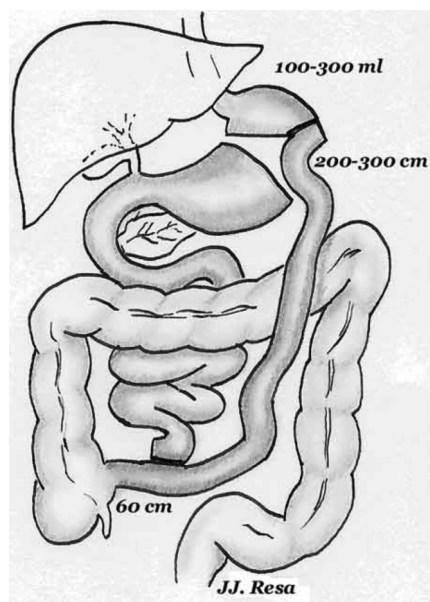


Figura 2 Derivación biliopancreática.

Tabla II Indicaciones técnicas restrictivas

- Pacientes jóvenes (< 40 años)
- IMC inicial bajo (< 45 kg/m²)
- No picoteadores ni golosos
- Actividad física regular
- Comprende y colabora

Esta técnica, junto con medidas de reeducación nutricional, soporte psicológico y el estímulo de la actividad física, está siendo utilizada en adolescentes con IMC > 40. La pérdida de peso que se logra con estas 2 técnicas es, aproximadamente, del 20%¹¹.

Procedimientos quirúrgicos

Todos los procedimientos bariátricos usados actualmente restringen dramáticamente la ingesta dietética, produciendo un período de balance calórico negativo que se alcanza por 2 métodos: ingesta hipocalórica o malabsorción. La consecuencia es la pérdida de entre un 25 y un 35% del peso corporal, generalmente en forma de grasa, tanto en adultos como en adolescentes³.

Historia

La cirugía bariátrica fue iniciada con la técnica del *bypass* yeyunoileal (fig. 1) en 1953-1954 por Varco, Henriksson y Kremen. Esta intervención ha sido abandonada hoy en día por los graves efectos secundarios metabólicos que producía, como litiasis renales por oxalatos, síndrome *gasbloat*, insuficiencia hepática, poliartalgias y erupciones febriles. Esta intervención, sin embargo, tenía un tremendo impacto sobre el peso y sobre los niveles de lípidos circulantes en pacientes con hiperlipidemias severas¹². Estos hechos causaron que la CB fuera considerada inaceptable por la comunidad médica hasta los años noventa, cuando el panel de expertos del National Institutes of Health de Estados Unidos sentaron las bases para la selección de pacientes⁸. A partir del año 2000, este tipo de cirugía se generaliza.

Clasificación de los procedimientos quirúrgicos

Los procedimientos quirúrgicos se clasifican, básicamente, en 3 grupos: *restrictivos*, *malabsortivos* y *mixtos*. Todas las técnicas pueden ser realizadas con abordaje abierto o laparoscópico, recomendándose en la actualidad el abordaje mínimamente invasivo (laparoscopia) porque evita el trauma quirúrgico y las complicaciones locales de una gran incisión abdominal. En esta revisión citaremos sólo las técnicas más ampliamente utilizadas en adolescentes entre las restrictivas y las mixtas.

Las técnicas malabsortivas se utilizan en pacientes superobesos y no hay experiencia en adolescentes. Las distintas variantes existentes tienen en común que realizan un cortocircuito de una longitud importante de intestino delgado y sólo permiten que los nutrientes ingeridos se mezclen con las secreciones biliares y pancreáticas en un segmento muy corto del intestino delgado (50 a 100 cm), produciendo malabsorción (fig. 2). Son las técnicas más efectivas pero ocasionan complicaciones, como malnutrición proteica, diarreas y déficits de vitaminas, por lo que no se utilizan en adolescentes.

Procedimientos restrictivos

Su objetivo es limitar la ingestión de alimentos mediante la reducción de la cavidad gástrica a menos de 30 ml y limitando la salida desde el reservorio al resto del estómago mediante la colocación de algún dispositivo que deja un estoma de unos 10-12 mm de diámetro. En la tabla II se muestran las indicaciones de las técnicas restrictivas.

Existen 2 procedimientos:

1. Gastroplastia vertical anillada (GVA) (fig. 3).
2. Banda gástrica ajustable (fig. 4).

La banda gástrica ajustable consiste en colocar un anillo que constriñe el estómago a nivel del fundus, creando un

efecto de “reloj de arena”. Se consigue así crear un pequeño reservorio gástrico y un estoma calibrado, que enlentece el paso de los nutrientes al resto del estómago.

Este tipo de banda ajustable, con un reservorio subcutáneo que permite hinchar y deshinchar la banda (modificando así el diámetro del estoma y la resistencia al paso de los alimentos) sin reintervenir, fue usada por primera vez en 1985. La que se ve en la figura 4, adaptada para poder ser colocada por vía laparoscópica, se utilizó por primera vez en 1993.

Mecanismo de acción de la banda gástrica

La distensión esofágica activa nervios aferentes por las vías de mecanorreceptores y neuropéptidos. Estos nervios activan zonas cerebrales cercanas a las asociadas con el apetito y con el dolor visceral. Por lo tanto, las señales producidas por la distensión esofágica podrían participar en la inhibición de la ingesta mediante sensaciones de saciedad o exceso de comida. Algo similar sucede con la distensión del cardias y la parte superior del estómago.

Después de la colocación de la banda ajustable, los pacientes con un ajuste óptimo de la banda experimentan mayor saciedad posprandial que los que tienen la banda más laxa.

Es muy interesante el hecho de que los pacientes con un ajuste óptimo experimentan menos hambre después del ayuno nocturno, lo que implica que la banda podría afectar a la sensación de saciedad por un mecanismo local, quizá la activación de mecanorreceptores situados debajo de la banda¹³.

Procedimientos mixtos

La intervención más utilizada internacionalmente, y considerada el *gold standard* de la cirugía bariátrica es el *bypass* gastroyeyunal en Y de Roux (RYGB, en sus siglas inglesas).

El RYGB consiste en la creación de un pequeño reservorio gástrico separado del resto del estómago y anastomosado al yeyuno mediante una Y de Roux con brazos de longitudes variables (fig. 5). El reservorio gástrico es pequeño, de unos

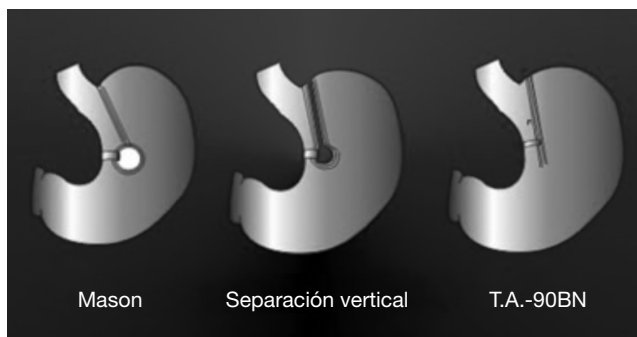


Figura 3 Gastroplastia vertical anillada (3 técnicas).

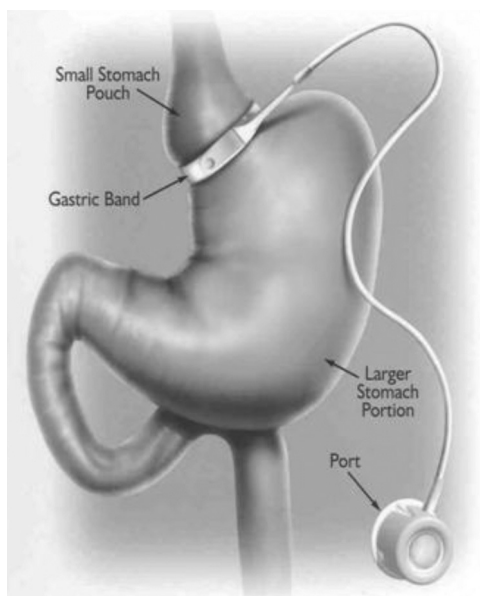


Figura 4 Banda ajustable (Lap-band).

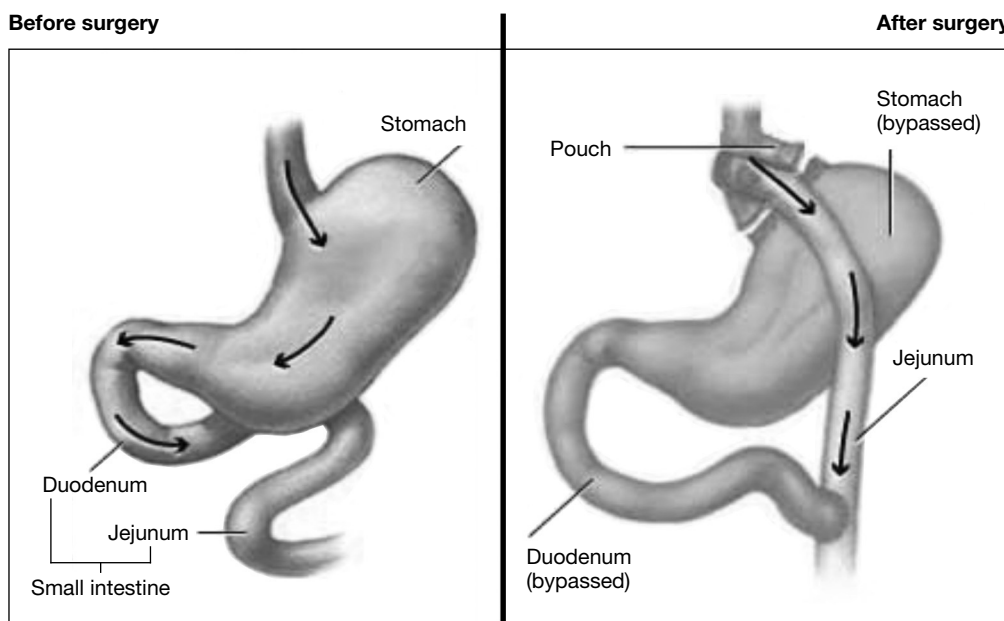


Figura 5 Bypass gastroyeyunal en Y de Roux (RYGB).

15 a 30 cc de capacidad, tubular y vertical en la mayoría de los casos y a expensas de la curvatura menor. La consecuencia es que el RYGB reduce el estómago al 5% de su volumen normal y la comida evita el restante 95% del estómago, el duodeno y unos 20 cm del yeyuno proximal. En la técnica estándar no se produce prácticamente malabsorción (excepto de hierro y calcio), por lo que inicialmente (los primeros 6-18 meses) la operación funciona por el mecanismo de la restricción gástrica.

Es la operación más antigua. Se realiza desde al año 1966 y ha pasado la prueba del tiempo al ser la única operación que lleva realizándose más de 40 años. Se la considera la operación estándar con la que deben compararse todas las demás. Durante los últimos años se han mejorado muchos detalles que la hacen más segura y efectiva. Se puede hacer "proximal" o "distal" dependiendo del segmento intestinal excluido y que significa que en un obeso supermórbido se añade un componente de malabsorción importante para conseguir mayores pérdidas de peso.

El RYGB tiene algunas ventajas sobre las técnicas puramente restrictivas y sobre las puramente malabsortivas, ya que la pérdida de peso es mayor que la que se consigue con técnicas puramente restrictivas, disminución del apetito, resolución o mejoría rápida de las comorbilidades y todo ello causando poca malnutrición proteico-calórica y poca diarrea.

Mecanismo de acción del RYGB¹³

Durante los primeros 2-3 años, la restricción es el principal mecanismo de funcionamiento pero, posteriormente, el reservorio gástrico va dilatándose y son los mecanismos producidos en la parte derivada los que previenen la ganancia de peso:

- El vaciamiento gástrico (*dumping*) rápido al yeyuno y la ausencia de ácido y pepsina pueden producir maldigestión.
- La presencia de alimentos y líquidos no digeridos en el intestino delgado causa sensación de plenitud excesiva vía mecanorreceptores y, posiblemente, saciedad vía quimiorreceptores.
- Por otro lado, el RYGB causa cambios profundos en los niveles plasmáticos de péptidos intestinales:
 - La ghrelina, que estimula la ingesta, es secretada principalmente en el estómago. Varios estudios han demostrado una disminución de los niveles plasmáticos.
 - El péptido YY disminuye la ingesta en personas obesas cuando se administra en una forma truncada (péptido YY3_36). Se produce un aumento del péptido YY.
 - El péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) también disminuye el apetito y la ingesta en obesos y estimula la liberación de insulina e inhibe la secreción de glucagón.
 - Tanto el péptido YY como el GLP-1 son liberados por células del intestino distal y sus niveles se incrementan en período posprandial tras el RYGB, consistente con la estimulación rápida del intestino distal.

Bibliografía

1. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-96; quiz 1 p following 200.
2. Neira M, De Onis M. Preventing obesity: a public health priority in Spain. *Lancet*. 2005;365:1386.
3. Inge TH, Zeller MH, Lawson ML, Daniels SR. A critical appraisal of evidence supporting a bariatric surgical approach to weight management for adolescents. *J Pediatr*. 2005;147:10-9.
4. Carrascosa A. Obesity during infancy and adolescence: a pandemic that claims our attention. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:693-4.
5. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997;337:869-73.
6. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23 Suppl 8:S1-107.
7. Guo SS, Huang C, Maynard LM, Demerath E, Towne B, Chumlea WC, et al. Body mass index during childhood, adolescence and young adulthood in relation to adult overweight and adiposity: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1628-35.
8. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Proceedings of a National Institutes of Health Consensus Development Conference. March 25-27, 1991, Bethesda, MD. *Am J Clin Nutr*. 1992;55 Suppl 2:487S-619S.
9. Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics*. 2004;114:217-23.
10. Epstein LH, Valoski A, Wing RR, McCurley J. Ten-year follow-up of behavioral, family-based treatment for obese children. *JAMA*. 1990;264:2519-23.
11. Yeste D, García-Reyna N, Gussinyer S, Marhuenda M, Clemente M, Albu MA, et al. Perspectivas actuales del tratamiento de la obesidad infantil *Rev Esp Obes*. 2008;6:139-52.
12. Buchwald H, Varco RL. A bypass operation for obese hyperlipidemic patients. *Surgery*. 1971;70:62-70.
13. Kral JG, Naslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:574-83.



REUNIÓN CON EL EXPERTO

Talla baja idiopática

L. Castro-Feijóo*, P. Cabanas Rodríguez, C.E. Heredia Ramírez,
J. Barreiro Conde y M. Pombo Arias

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia, Departamento de Pediatría,
Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

La definición de talla baja está formulada sobre bases epidemiológicas y estadísticas, así que cuando un individuo para una determinada edad y sexo se encuentra por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) en relación a la media de su población de referencia, hablamos de talla baja. Podría entonces interpretarse que la talla baja es una situación "anormal" desde una perspectiva puramente estadística que no indica de forma automática que lo es en el sentido de una condición patológica. De todas maneras, este punto de corte de -2 SDS es aceptado para propósitos clínicos de cara al estudio del paciente, aunque cabe señalar que en el contexto terapéutico están siendo utilizados puntos de corte inferiores^{1,2}.

La terminología utilizada a lo largo de los últimos años para denominar y clasificar los problemas de retraso de crecimiento es variada y está en constante revisión. En la mayoría de las clasificaciones diagnósticas de talla baja se distinguen 3 grupos principales: trastornos primarios del crecimiento (condiciones intrínsecas a la placa de crecimiento), trastornos del crecimiento secundarios (condiciones que cambian la fisiología de la placa de crecimiento) y un grupo restante en el que no se puede reconocer la causa que provoca el problema de crecimiento. Este último grupo es el que actualmente se conoce como talla baja idiopática (TBI) y corresponde, en una clasificación extendida en la práctica clínica, al de "variantes normales" que incluye a la talla baja familiar y al retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). En esta clasificación denominamos "variantes patológicas" al resto de las causas de talla baja¹⁻⁴ (fig. 1).

Epidemiología y conceptos

Se estima que alrededor del 60 al 80% de los niños con talla inferior a -2 SDS para su población de referencia tendrían talla baja idiopática. Siendo este un grupo heterogéneo en el que cualquier alteración en los factores que regulan el crecimiento: genéticos, nutricionales, hormonales o del órgano diana/cartilago de crecimiento, podría estar implicado en su etiopatogenia y condicionar un problema de crecimiento persistente^{4,10-15}.

El término "talla baja idiopática" hace referencia a todas aquellas condiciones de talla baja (talla inferior a 2 DE de la media para edad, sexo y población determinada) en la que desconocemos la causa de la misma y que, además, cumplen los siguientes criterios:

- Longitud y peso del recién nacido normales para la edad gestacional.
- Proporciones corporales normales.
- Ausencia de enfermedad endocrina.
- Ausencia de cromosomopatía.
- Ausencia de trastornos psicoafectivos graves.
- Ausencia de enfermedad orgánica crónica.
- Nutrición adecuada.
- Tiempo de crecimiento o maduración que puede ser normal o lento.

Asimismo, se ha propuesto clasificar a los niños con talla baja idiopática en relación a la pubertad (fig. 2): a) antes de la pubertad, en función de si la talla del paciente se en-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lidia.castro.feijoo@usc.es (L. Castro-Feijóo).

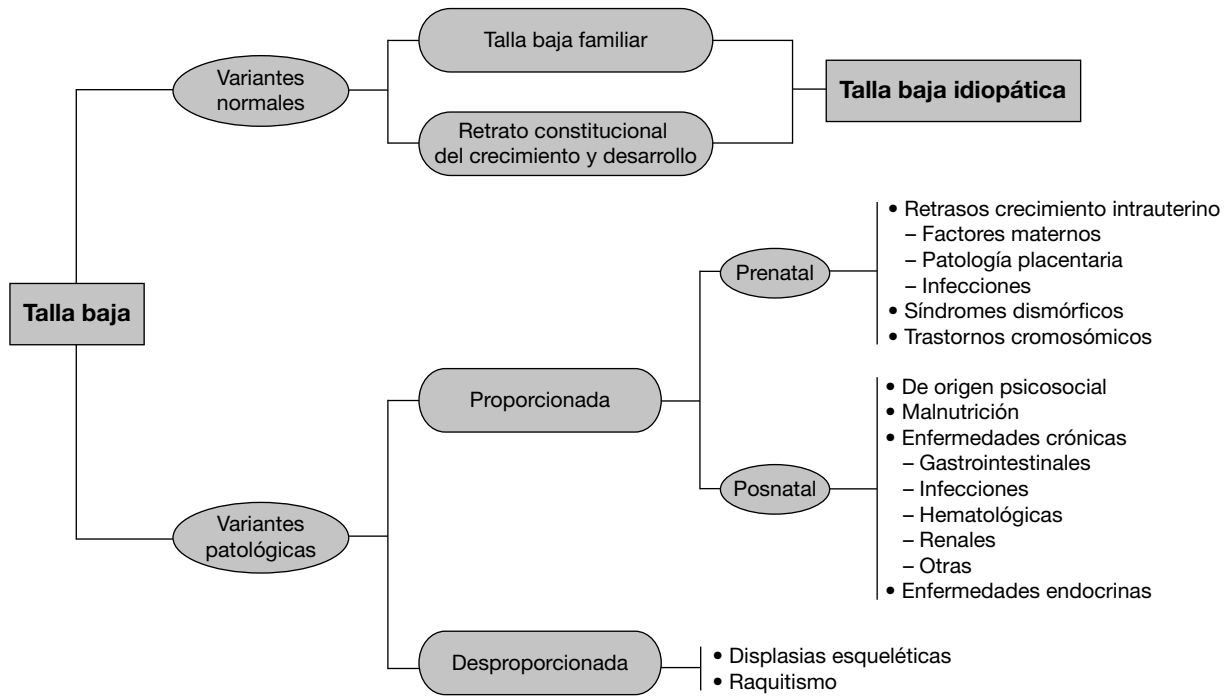


Figura 1 Clasificación de la talla baja.

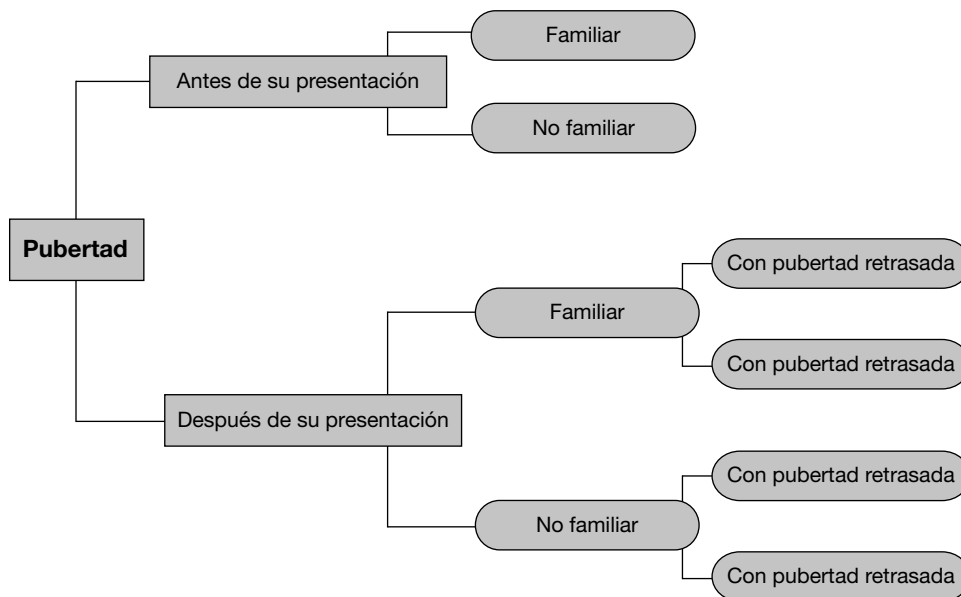


Figura 2 Clasificación de la talla baja idiopática en relación con la pubertad.

cuenta dentro o por debajo del rango genético o talla diágena; se le denominaría talla baja familiar y no familiar, respectivamente y *b)* después del inicio de la pubertad, en función de si se inició la pubertad a su hora o con retraso. Según esta propuesta, la talla baja familiar y la no familiar podrían asociarse con una pubertad normal o retrasada. Ateniéndonos a esta clasificación, los niños con talla por debajo del rango genético e inicio de la pubertad retrasada representarían lo que clásicamente se conoce como retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo, mientras

que los niños con talla baja dentro del rango genético y pubertad normal serían el grupo de talla baja familiar¹⁻¹⁰.

La definición de TBI refleja el desconocimiento que existe sobre las causas que están tras el problema de crecimiento en muchos de los casos de talla baja que hasta hace poco se etiquetaban como variantes de la normalidad, constituyendo un diagnóstico de exclusión en el que posiblemente se están incluyendo entidades etiológicamente distintas pero, por ahora, inseparables ante la falta de marcadores diagnósticos fiables.

Diagnóstico

Partiendo de su definición es evidente que el diagnóstico de la talla baja idiopática no está basado en el hallazgo de síntomas y signos, sino en la exclusión de enfermedades ya conocidas que condicionan talla baja. Por tanto, la única forma de descartar una patología subyacente está fundamentada en una correcta recogida de datos en la historia clínica, con una exploración física exhaustiva apoyada en estudios complementarios bioquímicos y radiológicos que permitan descartar situaciones patológicas de talla baja, así como síndromes dismórficos, tales como el síndrome de Turner, síndrome Noonan y síndrome Leri Weill, entre otros². Las pruebas de laboratorio deberían excluir también la deficiencia y la insensibilidad a la GH. Además, en casos seleccionados se debería completar el estudio con pruebas genéticas^{2,4}.

En el niño con talla baja el objetivo del proceso diagnóstico es detectar la causa de su talla baja a través de la historia médica, de la exploración física, de las pruebas de laboratorio y de la exploración radiológica. Si, siguiendo una metodología de estudio ordenada, no se consigue detectar ninguna causa conocida de talla baja, entonces, por exclusión, el diagnóstico de talla baja idiopática será efectuado².

Entre los factores susceptibles de causar retraso de crecimiento en estos niños se han propuesto alteraciones genéticas en el eje GH-IGF-I-sistema óseo^{2, 4,9,11-27}. Las bases moleculares de la talla baja debida a deficiencia o resistencia a la acción de la hormona de crecimiento se han desarrollado gracias a la localización y caracterización de los genes que codifican proteínas implicadas en la regulación hormonal del crecimiento. Los pacientes con talla baja idiopática podrían secretar GH de forma normal y, sin embargo, tener un defecto en la capacidad de respuesta de las células blanco a la GH. Este fallo podría ocurrir en el receptor de GH o en los mediadores intracelulares de la señal de GH. Mutaciones en heterocigosis en el gen del receptor de GH (RGH) han sido descritas en algunos niños diagnosticados de talla baja idiopática. Estos pacientes presentan una respuesta normal o exagerada a las pruebas de estimulación de GH, con IGF-I, IGFBP3 y GHBP en límites inferiores de la normalidad. En cualquier caso, en algunos de ellos podría estar presente una forma leve de insensibilidad a la GH en relación con mutaciones en heterocigosis en el gen RGH, en contraposición a las mutaciones en homocigosis encontradas en pacientes con insensibilidad completa, que es la presentación clínica más grave y constituye la forma clásica de resistencia a la GH o síndrome de Laron, de herencia autosómica recesiva. En este sentido, recordemos que diferentes autores señalan que las mutaciones en heterocigosis del gen RGH pueden representar alrededor de un 5% de las causas de talla baja en los sujetos con talla baja idiopática^{13-15,20}. Asimismo, se han identificado alteraciones genéticas afectando la vías de señalización de STAT5, tales como mutaciones en STAT5B². Mutaciones en el gen IGF-1 o su receptor también han sido descritas en pacientes con fallo del crecimiento prenatal y posnatal, incluyendo pacientes tipificados inicialmente como talla baja idiopática^{9,19,21}.

Además, han sido encontradas mutaciones en pacientes con talla baja idiopática en el gen SHOX. Alteraciones en este gen han sido vinculadas a la discondrosteosis de Le-

ri-Weill y observadas en alrededor del 1-2% de pacientes con talla baja idiopática^{2,4,9,22,23,27}.

Por último, estudios en modelos animales e *in vitro* señalan que el péptido natriurético tipo C (CNP), actuando a través de su receptor NPR-B, tiene un papel crítico en la regulación del crecimiento. Resultados preliminares sugieren que el sistema CNP-NPR-B también interactúa con el sistema GH-IGF-I, con lo cual podría tener un papel indirecto en el crecimiento lineal. Por tanto, algunos autores señalan que mutaciones en heterocigosis en el receptor B del péptido natriurético (NPR2) estarían implicadas en algunos de los casos de talla baja idiopática, aunque no ha sido confirmado^{2,9,20-27}.

Tratamiento

En los últimos años existe una gran controversia en relación al tratamiento de la talla baja idiopática, situación que se torna aún más compleja si tomamos en consideración la propia definición de la entidad que pretendemos tratar y las posibles alternativas terapéuticas a utilizar. El hecho ineludible es que la talla baja idiopática condiciona, sin duda, una talla adulta baja, que existen alteraciones en el eje GH-IGF y óseo pendientes de dilucidar, y que a ello se añade en muchos pacientes el trastorno psicoemocional, no siempre fácil de definir, lo que lleva a la comunidad científica no sólo a intentar aclarar la etiopatogenia de esta entidad, sino a buscar una alternativa de tratamiento para esta situación de hipocrecimiento^{4,10,28}.

Por ello, y aun a pesar de que tradicionalmente en medicina el tratamiento es respuesta al conocimiento de la etiopatogenia de una entidad, existe un interés creciente en la realización de estudios y ensayos clínicos en la búsqueda de alternativas terapéuticas para la talla baja idiopática. En este sentido, las líneas de estudio se han orientado a utilizar tratamientos que actúen modificando el crecimiento, ya sea directamente, como es el caso de la utilización de la hormona de crecimiento o la IGF1, o indirectamente, alterando el *tempo* de la pubertad y el cierre de las epífisis mediante esteroides sexuales, agonistas de GnRH o inhibidores de la aromatasas.

Hormona de crecimiento

El tratamiento de la talla baja con hormona de crecimiento estaba inicialmente indicado en los casos en los que se había demostrado la existencia de un déficit de GH^{29,30}. En el transcurso de los años han sido aceptadas progresivamente otras indicaciones para el tratamiento con hormona de crecimiento: insuficiencia renal crónica en pretrasplantados (1993), síndrome de Turner (1996), síndrome de Prader Willi (2000), en el niño pequeño para edad gestacional (con talla < 2,5 DS y en > de 4 años de edad) (2001), pacientes con alteraciones del gen SHOX (año 2008) y sólo por la FDA y algún otro país no europeo la talla baja idiopática en el año 2003 y, más recientemente, el síndrome de Noonan.

En la talla baja idiopática la indicación en EE.UU. por la FDA (*Food and Drug Administration*), en 2003, se basó en los resultados de alrededor de 40 diferentes estudios que fueron analizados en un interesante metaanálisis que concluyó que el tratamiento con GH podría incrementar la talla adul-

ta entre 3-7 cm en este tipo de pacientes^{10,29-36}. La FDA aprobó el tratamiento con hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática con un SDS de talla inferior a $-2,25$, con un crecimiento que no permitiera alcanzar una talla adulta normal y que no tuvieran las epífisis cerradas y, por supuesto, debían estar excluidas otras causas de talla baja^{8,9,33,34}.

En el año 2007^{2,4,28}, la Growth Hormone Research Society, la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society y la European Society for Paediatric Endocrinology formulan un consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la talla baja idiopática, con interesantes consideraciones sobre la utilización de la hormona de crecimiento.

Criterios para el tratamiento con hormona de crecimiento^{4,28}

Auxológicos

El criterio de la talla varía en función de parámetros clínicos y geográficos. En EE.UU. y otros 7 países las autoridades reguladoras han aprobado el tratamiento con GH para los niños con una talla inferior a $-2,25$ SDS. En otros países se está estudiando la indicación pero con puntos de corte de talla inferiores. También se considera que la edad óptima para iniciar el tratamiento es desde los 5 años hasta el inicio de la pubertad. Por otra parte, algunos autores consideran que niños con talla inferiores a -2 SDS y con una diferencia de 2 SDS por debajo de la talla media parental y/o una predicción de talla adulta inferior a -2 SDS, podrían ser también candidatos al tratamiento con hormona de crecimiento.

Bioquímicos

De acuerdo al último consenso para el tratamiento de la TBI, no existen criterios bioquímicos para la indicación del tratamiento en la TBI.

Psicológicos

El tratamiento no se recomienda en el niño que, a pesar de su estatura baja, no presenta ningún conflicto psicológico al respecto. Por otra parte, el médico podría valorar la utilidad del tratamiento farmacológico y/o psicológico en el niño que sí presenta problemas de adaptación derivados de la talla baja.

Definición de la respuesta al tratamiento^{4,28}

Criterios auxológicos

A corto plazo (al año de tratamiento) la talla debe mostrar un cambio de 0,3 a 0,5 SDS con respecto al inicio. La velocidad de crecimiento debería incrementarse en más de 3 cm/año o mostrar un cambio de +1 SDS. La idea con el tratamiento es llevar a que el niño tenga una talla lo más cercana a los límites de la normalidad.

Características bioquímicas

Mediciones seriadas de IGF-I durante la terapia son útiles para evaluar la eficacia, seguridad y el cumplimiento, y se ha propuesto como una herramienta para ajustar la dosis de GH. Aunque no recomiendan ninguna otra prueba bioquímica para valorar la eficacia del tratamiento, en los seguimientos podría ser útil vigilar los niveles de hormonas tiroideas, el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, al igual

que en otras indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento.

Aspectos psicológicos

Una de las razones importantes que justifican el tratamiento con GH es la presunción de que éste mejorará la calidad de vida del paciente. Instrumentos sensibles validados para valorar este aspecto serían necesarios aunque, en la actualidad, no se recomiendan como parte de práctica clínica habitual en los niños en tratamiento.

La dosis del tratamiento se ajusta al peso; si la respuesta de crecimiento es inadecuada se podría incrementar. Actualmente no existen datos relativos a la seguridad a largo plazo de dosis superiores a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en niños con talla baja idiopática. El límite superior utilizado en otras indicaciones en pediatría es de 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, aunque la posibilidad de utilizar estas dosis también depende de las políticas económicas de salud de los diferentes países. En los EE.UU. la dosis aprobada por la FDA para la TBI es de 0,3-0,37 mg/kg/semana^{4,28}.

Los niños en tratamiento con hormona de crecimiento deben seguir un control rutinario, con un intervalo entre las visitas de 3-6 meses, en los se debe controlar la evolución de la talla, peso, desarrollo puberal y efectos adversos. La exploración debe evaluar la aparición o evolución de posibles efectos adversos: escoliosis, hipertrofia amigdal, edema de papila y epifisiolisis femoral, entre otros. Como prueba de eficacia debe evaluarse el cambio en el SDS tanto en la talla como en la velocidad de crecimiento. Asimismo, se debe valorar la evolución de la maduración ósea y del desarrollo puberal. Se deben medir los niveles de IGF-I, ya que pueden ayudar a ajustar la dosis de GH. La significación que puedan tener niveles elevados de IGF-I en estos pacientes se desconoce. Asimismo, hay publicaciones que señalan que estos pacientes bajo tratamiento con GH podrían presentar alteraciones en el metabolismo de la glucosa^{4,28}.

El incremento de la talla adulta en el paciente con TBI atribuible al tratamiento durante 4-7 años con GH es de 3,5 a 7,5 cm. La respuesta es muy variable y parece que es dosis dependiente; en este sentido preocupa que altas dosis podrían acelerar el desarrollo puberal y la maduración ósea. Muchos de los factores que afectan la respuesta al tratamiento son desconocidos. En algunos estudios se observa que cuanto antes se inicie el tratamiento, con dosis altas y en niños que son más bajos en relación con la talla diana, hay una mejor respuesta terapéutica. Además, la talla adulta está influenciada negativamente por la edad de inicio del tratamiento y positivamente por la talla media parental, talla al inicio, retraso de la maduración ósea y la respuesta terapéutica en el primer año de tratamiento. Asimismo, hay estudios a corto plazo que sugieren que el incremento de los niveles de IGF-I correlaciona positivamente con la ganancia de talla.

En relación a los posibles efectos adversos de la utilización de la GH en la TBI, los resultados muestran que son similares a los observados en los pacientes que reciben GH por otras indicaciones, aunque con una frecuencia inferior. Evidentemente, dada la reciente indicación, no existen estudios a largo plazo, por lo que sería interesante, a pesar de la dificultad para su realización, efectuar estudios de vigilancia postratamiento con especial atención en la incidencia de cáncer y efectos secundarios metabólicos^{4,28}.

Por último, es necesario valorar en términos sanitarios el coste-beneficio del tratamiento con GH. Aparte de la ganancia de talla atribuible al tratamiento debe valorarse el coste económico del mismo; hay estudios que señalan que estaría alrededor de 10.000-20.000 €/cm, y aún no se sabe con certeza el beneficio, ni a corto ni a largo plazo, que tiene el tratamiento para el niño y futuro adulto en cuanto a su calidad de vida; por tanto, mucho menos se conoce cuál es el beneficio para la sociedad⁴.

Esteroides anabólicos

Los andrógenos, en dosis bajas, han sido utilizados en el varón con talla baja con retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (RCCD) con el objetivo de mejorar la estatura y de actuar, indirectamente, sobre el estrés psicosocial asociado al retraso de la aparición de los signos de la pubertad. La oxandrolona ha mostrado, en varios estudios controlados, que actúa provocando a corto plazo un incremento de la velocidad de crecimiento pero sin un incremento significativo en la predicción de talla adulta. Hay estudios en los que observan que el uso de dosis bajas de testosterona (50 mg/m² SC de testosterona mensual por 6 dosis) conduce a una aceleración del crecimiento lineal con ninguno o mínimo avance de la edad ósea o disminución del potencial de talla adulta. Aunque ambos podrían ser útiles en varones con RCCD con discreta a moderada talla baja (> 2,5 SDS), la testosterona es el tratamiento más apropiado en los que tienen una predicción de talla adulta dentro del rango de la normalidad. La oxandrolona, aunque ofrece la ventaja de su administración por vía oral, tiene la desventaja de ser débilmente androgénico, además del riesgo de hepatotoxicidad. También hay autores que sugieren que en la niña con pubertad retrasada, situación más infrecuente que en el varón, se podrían utilizar dosis bajas de estrógenos con un efecto similar^{4,9,28}.

Análogos de GnRH (aGnRH)

El inicio de la pubertad en niños con talla baja representa una fase crítica puesto que conlleva el proceso de fusión de las epífisis, determinante en el crecimiento lineal que conduce al final del proceso de crecimiento o talla adulta. En base a ello, los aGnRH han sido utilizados en niños con talla baja idiopática con el objetivo de prolongar el período de crecimiento mediante la inhibición del desarrollo puberal y, por ende, el retraso del cierre del cartílago epifisario. Los resultados de su utilización han sido poco prometedores, con ganancias de talla que oscilan entre 2 y 4 cm, dependiendo de los diferentes ensayos. Esta escasa ganancia en la talla, aunada a los posibles efectos negativos sobre la densidad mineral ósea y algunos problemas psicológicos derivados de la pubertad diferida, sobre todo en niñas, hacen poco recomendable la monoterapia con aGnRH en la TBI^{4,9,28,36,37}.

Tratamiento combinado (GH + aGnRH)

Un planteamiento terapéutico interesante en este tipo de pacientes para lograr incrementar la ganancia total de talla durante la pubertad viene dado por la administración combinada de GH y análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH). Con este tipo de actuación se inhibe la

secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales, que se sabe tienen una acción directa sobre el cierre del cartílago de crecimiento, enlenteciendo el desarrollo puberal y la maduración ósea, pero manteniendo con la GH niveles de IGF-I adecuados y un buen ritmo de crecimiento³⁴⁻³⁷. Hasta el momento, los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos con este esquema terapéutico no son concluyentes debido a la heterogeneidad de las muestras estudiadas y a la ausencia de grupos control^{4,30,37-42}.

La terapia combinada con aGnRH y GH tiene un valor potencial de eficacia si el aGnRH es usado durante, al menos, 3 años⁴. De hecho, en un estudio con grupo control que nuestro grupo tiene actualmente en marcha para evaluar la eficacia de 2 modalidades de tratamiento, uno con aGnRH y el otro con aGnRH y GH, se observa que el grupo tratado con aGnRH los resultados no parecen ser prometedores, lo que coincide con otros estudios, mientras que en el grupo que sigue el tratamiento combinado la variación del SDS de talla (fig. 3), el pronóstico de talla final y la ganancia de talla con respecto a la talla diana mejoran sustancialmente, aunque aún no se cuenta con los resultados finales⁴³.

Inhibidores de la aromatasasa

Los inhibidores de la aromatasasa se han empleado en investigaciones recientes en niños (varones) con retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo, observándose un incremento en la predicción de talla adulta. En las niñas la evidencia sobre su eficacia es insuficiente y, según algunos autores, no recomendable. También hay estudios, actualmente en ejecución, en pacientes deficitarios de GH en los que se ha asociado inhibidores de la aromatasasa y que muestran un enlentecimiento de la maduración ósea e incremento de la predicción de talla adulta, lo que abre esta posibilidad terapéutica también a la TBI^{4,35,44-51}.

IGF-I

El factor I de crecimiento ligado a la insulina recombinante (rhIGF-I) ha sido utilizado durante la década pasada en el tratamiento de la deficiencia grave de IGF-I. Este tratamiento, ya sea solo o en combinación con su proteína transportadora (IGFBP3), ha mostrado su eficacia incrementado la

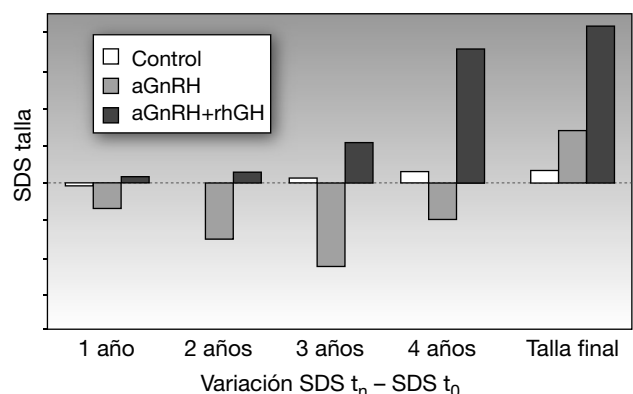


Figura 3 Variación del SDS de talla a los 4 años de seguimiento comparando grupo control, grupo con aGnRH y grupo en tratamiento con GH + aGnRH.

velocidad de crecimiento en los casos de resistencia a la hormona de crecimiento (alteraciones del receptor de GH, de las vías de señalización intracelular del receptor de GH y del gen IGF-I), además de los casos de déficit de GH por delección del gen GH que han desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. No obstante, la experiencia es reducida^{4,52-55}.

Tomando en consideración el hecho de que los pacientes con talla baja idiopática presentan una insensibilidad parcial a la hormona de crecimiento, se ha planteado que, en los niños con TBI que no responden al tratamiento con GH, la IGF-I sería una teórica alternativa terapéutica, aunque carecemos de estudios al respecto que muestren la eficacia y seguridad de esta intervención terapéutica^{4,53}.

Asesoramiento psicológico

Generalizar el impacto que la talla baja podría tener en la adaptación psicosocial con los datos disponibles en la actualidad es francamente complicado. En principio, la talla baja podría ser un factor de riesgo para problemas psicosociales, tales como inmadurez, infantilismo o baja autoestima, aunque existe una gran variabilidad interindividual en la adaptación a la misma y en el impacto que sobre su percepción tienen actitudes de los padres y opiniones culturales¹⁰.

Apoyar el proceso de adaptación a la talla baja a través de la intervención psicológica y social, mejorando los recursos personales para enfrentarse al problema, así como la acción en aspectos de socialización con miras a reducir los prejuicios relacionados con la imagen, podrían ser considerados una herramienta terapéutica en sustitución o como coadyuvante del tratamiento hormonal. No obstante, no existe información sobre los resultados del efecto de este tipo de intervención en la talla baja idiopática^{4,56}.

Consideraciones finales

La talla baja idiopática es una entidad clínica significativa dentro de la práctica pediátrica de la endocrinología. Los estudios realizados, tanto en relación a su etiopatogenia como en la búsqueda de alternativas terapéuticas, continúan generando al pediatra endocrinólogo muchas preguntas con respuestas no carentes de controversia. Por ello, resultan fundamentales las investigaciones abocadas a la búsqueda de las causas que expliquen qué de normalidad y qué de anormalidad hay en ese "cajón de sastre" que es la talla baja idiopática y, además, la valoración y evaluación de posibles alternativas terapéuticas analizando efectividad e identificación de factores de predicción de respuesta a las mismas.

Es necesario que en el futuro los esfuerzos en su estudio se orienten a la búsqueda de mejores herramientas diagnósticas que incluyan la genética molecular, mayor precisión en los ensayos de bioquímica hormonal, especialmente la sensibilidad en los de GH e IGF-I, así como el diseño de modelos matemáticos eficaces para establecer la predicción de crecimiento. Resulta fundamental la realización de ensayos clínicos sobre intervención terapéutica con diferentes fármacos en grupos homogéneos y con grupos control. Asimismo, sería también interesante investigar la aplicación de instrumentos de intervención psicosocial con evaluación de sus resultados a largo plazo.

Bibliografía

1. Castro-Feijóo L, Pombo M. Diagnóstico del retraso de crecimiento. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:216-36.
2. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18:89-110.
3. Ciaccio M, Rivarola MA, Belgorosky A. Talla baja idiopática. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* Pombo M (ed) McGraw-Hill. Interamericana. Madrid; 2002. p. 283-9.
4. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger PH, Reiter EO, Ross JL, et al, on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4210-7.
5. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res.* 1996;45 Suppl 2:64-6.
6. Pasquino AM, Albanese A, Bozzola M, Butler GE, Buzi F, Cherubini V, et al. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:967-74.
7. Cassorla F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* Pombo M (ed). McGraw-Hill. Interamericana. Madrid; 2002. p. 275-89.
8. Diago Cabezudo JI, Carrascosa Lezcano A, Del Valle Núñez CJ, et al. Talla baja idiopática: definición y tratamiento. *An Pediatr.* 2006;64:360-4.
9. Gubitosi-Klug RA, Cuttler L. Idiopathic short stature. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:565-80.
10. Lee MM. Idiopathic short stature. *N Engl J Med.* 2006;354:2576-82.
11. Ayling RM, Ross R, Towner P, et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. *Nat Genet.* 1997;16:13-4.
12. Goddard A, Covello R, Luoh S-M, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N Engl J Med.* 1995;333:1094-8.
13. Goddard AD, Dowd P, Chernauek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, et al. Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr.* 1997;131:551-5.
14. Carlsson LM. Partial growth hormone insensitivity in childhood. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1996;10:389-400.
15. Sánchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4079-83.
16. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev.* 2002;23:431-42.
17. Quinteiro C, Castro-Feijóo L, Loidi L, Barreiro J, De la Fuente M, Domínguez F, et al. Novel mutation involving the translation initiation codon of the growth hormone receptor gene (GHR) in a patient with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1041-5.
18. Zvi Laron. Laron syndrome (Primary Growth Hormone Resistance or Insensitivity): The Personal Experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1031-44.
19. Rosenfeld RG, Hwa V. New molecular mechanisms of GH resistance. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:S11-S15.
20. Castro-Feijóo, C. Quinteiro, L. Loidi, Barreiro J, Cabanas, Arévalo T, et al. Genetic basis of short stature. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:30-7.
21. Rosenfeld RG. The molecular basis of idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15:S3-S5.
22. Benito-Sanz S, Thomas NS, Huber C, Gorbenko del Blanco D, Aza-Carmona M, Crolla JA, et al. A novel class of pseudo-autosomal region deletions downstream of SHOX is associated

- with Leri-weill dyschondrosteosis. *Am J Hum Genet.* 2005; 77:533-44.
23. Huber C, Rossilio M, Munnich A, et al. High incidence of SHOX anomalies in patients with short stature. *J Med Genet.* 2006; 43:735-9.
 24. Olney RC. C-type natriuretic peptide in growth: A new paradigm. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16:S6-S14.
 25. Olney RC, Prickett TC, Yandle T G, et al. Amino-Terminal Propeptide of C-Type Natriuretic peptide and linear growth in children: Effects of puberty, testosterone and growth hormone. *J Clin Endocrin Metab.* 2007;92:4294-8.
 26. Bonioli E, Taró M, La Rosa C, et al. Heterozygous mutations of growth hormone receptor gene in children with idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res.* 2005:405-10.
 27. Schneider KU, Marchini A, Sabherwal N, et al. Alteration of DNA binding, dimerization, and nuclear translocation of SHOX homeodomain mutations identified in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *Human Mutat.* 2005;26:44-52.
 28. Wit JM, Reiter EO, Ross JL, et al. Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18:111-35.
 29. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res.* 2007;68:53-62.
 30. Finkelstein B, Imperiale T, Speroff T, et al. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:230-40.
 31. Editorial. Growth hormone treatment for idiopathic short stature. Implications for practice and Policy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:108-10.
 32. Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: clinical studies. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15:S6-S8.
 33. Hannon TS, Danadian K, Suprasongsin C, et al. Growth hormone treatment in adolescent males with idiopathic short stature: changes in body composition, protein, fat, and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3033-9.
 34. Mauras N, Bishop K, Welch S. Growth hormone action in puberty: effects by gender. *Growth Horm IGF Res.* 2007;17:463-71.
 35. Kamp GA, Waelkens J, Muinck Keizer-Schrama SMPF de, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child.* 2002;87:215-20.
 36. Wit JM, Visser-van Balen H, Kamp GA, et al. Benefit of postponing normal puberty for improving final height. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:S41-S45.
 37. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: A controversial issue. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 254-5:226-33.
 38. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, et al. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85: 619-22.
 39. Lanes R, Gunczler P. Final adult height in short healthy children treated with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs. In Letters to the editor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:458.
 40. Zuchini S, Wasniewska M, Cisternino M, et al. Adult height in children with short stature and idiopathic delayed puberty after different management. *Eur J Pediatr.* 2008;167:677-81.
 41. Papatheodorou A, Evagelopoulou C, Theodoridis C, et al. Two-year GH therapy in short normal children: effect on final height. *Horm Res.* 2000;53:54.
 42. Kamp GA, Waelkens JJ, Muinck Keizer-Schrama SMPF, et al. High dose growth hormone therapy accelerates bone age and induces early puberty in children with idiopathic short stature. *Horm Res.* 2000;53:42.
 43. Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Cabanas P, et al. Idiopathic short stature: efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) with/without growth hormone (GH) therapy, and study of GHR gene. *Horm Res.* 2006;65:171-72.
 44. Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-55:207-16.
 45. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. *N Engl J Med.* 1994;331:1056-61.
 46. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3689-96.
 47. Wickman S, Sipilä I, Dunkel L, et al. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1743-8.
 48. Dunkel L, Wickman S. Novel treatment of short stature with aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;86:345-56.
 49. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6396-402.
 50. Kreher NC, Eugster EA, Ravi Shankar R. The Use of Tamoxifen to Improve Height Potential in Short Pubertal Boys. *Pediatrics.* 2005;116:1513-5.
 51. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:823-31.
 52. Kemp SF, Fowlkes JL, Thrailkill KM. Efficacy and safety of mecaseerin infanbate. *Expert Opin Biol Ther.* 2006;6:533-8.
 53. Rosenbloom AL. Is there a role for recombinant insulin-like growth factor-I in the treatment of idiopathic short stature? *Lancet.* 2006;368:612-6.
 54. Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: clinical studies. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15:S6-S8.
 55. Sandberg DE, Colsman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res.* 2005; 63:275-83.
 56. Noeker M. Management of idiopathic short stature: psychological endpoints, assessment strategies and cognitive-behavioral intervention. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:75-81.



REUNIÓN CON EL EXPERTO

Hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescente

L. Ibáñez

Sección de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, España
CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, ISCIII, Madrid, España

Introducción

El *hirsutismo* es el exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas androgénicas. Se debe, en la mayor parte de los casos, a un exceso de producción de andrógenos o a un aumento del metabolismo cutáneo de los andrógenos.

La *hipertricosis* es el aumento de pelo corporal en zonas donde ya existe normalmente en la mujer. Habitualmente, no se debe a un exceso de andrógenos, sino que depende de factores raciales y familiares, o es secundaria al uso continuado de fármacos, como glucocorticoides, fenitoína, minoxidil o ciclosporina.

Las irregularidades menstruales son frecuentes en los primeros 2 años después de la menarquia. Durante este período, aproximadamente la mitad de los ciclos son anovulatorios; este período de anovulación fisiológica puede ser anormalmente prolongado en algunas adolescentes y evolucionar a hiperandrogenismo ovárico o síndrome del ovario poliquístico¹. Las irregularidades menstruales no asociadas a hirsutismo pueden ser también la manifestación inicial de trastornos alimentarios, o asociarse a la práctica de ejercicio físico intenso, como el atletismo de competición.

Fisiopatología del hirsutismo

Uno o más de los siguientes mecanismos pueden desempeñar un papel en el desarrollo de hirsutismo: 1) aumento de la secreción androgénica, glandular o extraglandular; 2) aumento de la producción extraglandular de andrógenos

activos por aumento de la conversión periférica de los precursores esteroideos; 3) aumento de la disponibilidad de los andrógenos con actividad biológica; 4) aumento de la sensibilidad de los tejidos diana a los andrógenos o aumento de la actividad enzimática en las estructuras cutáneas dependientes de los andrógenos.

El *hiperandrogenismo ovárico* —aumento de la síntesis androgénica de origen ovárico— o *síndrome del ovario poliquístico (SOP)* es la causa más frecuente de hirsutismo en la adolescente y suele asociarse a trastornos menstruales que típicamente se inician entre 2 y 3 años después de la menarquia^{2,3}.

Síndrome del ovario poliquístico

Definición

La asociación de ovarios poliquísticos, amenorrea, hirsutismo y obesidad fue descrita por Stein y Leventhal en 1935⁴. Posteriormente, se observó que estas pacientes presentaban además anovulación crónica, hiperandrogenismo, aumento de las concentraciones plasmáticas de LH e inversión del cociente LH/FSH, y ovarios poliquísticos en la ecografía.

El SOP es una entidad con una gran heterogeneidad clínica y biológica, lo que ha originado que exista gran controversia en cuanto a sus criterios diagnósticos. Actualmente, existen 3 definiciones en uso. La primera de ellas (*National Institutes of Health (NIH)*, 1990⁵) requiere para el diagnóstico la existencia de hiperandrogenismo y de anovulación crónica,

habiendo excluido otras entidades. En otra reunión de consenso más reciente (Rotterdam 2003⁶) se consideraron necesarios para el diagnóstico 2 de los 3 criterios siguientes: 1) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico; 2) oligo-ovulación o anovulación crónica, y 3) ovarios poliquísticos en la ecografía. La última definición (*Androgen Excess Society*, 2006⁷) considera de nuevo esencial la inclusión del hiperandrogenismo como criterio diagnóstico. En nuestra opinión, la definición del NIH de 1990 —que no tiene en cuenta la imagen ecográfica de ovarios poliquísticos— es la más adecuada para definir la entidad en adolescentes.

El SOP se acompaña con frecuencia, y aun en ausencia de obesidad, de hiperinsulinismo y de resistencia a la acción insulínica. Estas alteraciones suelen asociarse a un perfil lipídico aterogénico —con aumento de las concentraciones de colesterol-LDL y triglicéridos y disminución de colesterol-HDL—, a alteraciones de marcadores de inflamación —específicamente a un incremento del cociente neutrófilos/linfocitos, a niveles elevados de interleucina-6 (IL-6) y de proteína C-reactiva, y a concentraciones bajas de adiponectina, y en especial de adiponectina de alto peso molecular—, y a un aumento de la adiposidad central⁸⁻¹³. El hiperinsulinismo, la dislipidemia, las alteraciones de los marcadores de inflamación y la distribución centripeta de la grasa corporal son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por este motivo, se ha sugerido que el SOP es un estado *proinflamatorio*, *pre-diabetes tipo 2* y *pre-enfermedad cardiovascular*, y por tanto podría considerarse parte del síndrome metabólico o síndrome X¹⁴. Las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular; este riesgo está en relación directa con el grado de hiperinsulinismo y de resistencia a la insulina siendo aún más elevado si existe obesidad.

Fisiopatología

La base genética del SOP permanece desconocida debido, en parte, a la falta de series homogéneas de pacientes. Se han estudiado más de 100 genes hasta la actualidad; algu-

nos de ellos han sido corroborados en diversas series, mientras que otros han sido rebatidos. Entre ellos, se encuentran genes de la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal, genes relacionados con la secreción y acción de la insulina, el receptor de andrógenos, y genes asociados a la inflamación y a los estados de hipercoagulabilidad¹⁵. La mayoría de autores coincide en que el SOP es una entidad poligénica y que la modulación por factores ambientales y de estilo de vida explica la gran heterogeneidad de su expresividad clínica. En este sentido, una hipótesis reciente apunta a un origen prenatal del SOP, en el que la predisposición genética para secretar un exceso de insulina y/o andrógenos podría ya manifestarse en etapas precoces de la vida y/o durante la pubertad, y resultar en grados variables de hiperinsulinismo, hiperandrogenismo y en un exceso de producción de LH (fig. 1). Estas alteraciones podrían manifestarse más o menos precozmente y evolucionar hacia un SOP clínico, dependiendo de la influencia de factores ambientales.

Grupos de riesgo para el desarrollo de SOP

La identificación de pacientes con mayor riesgo para desarrollar SOP ofrece la posibilidad de instaurar medidas preventivas para evitar o retrasar las complicaciones a medio y largo plazo asociadas a la entidad.

Entre las entidades de riesgo para el desarrollo de SOP hay que señalar: 1) la obesidad de inicio precoz asociada a resistencia a la insulina; 2) el bajo peso al nacer asociado a una recuperación posnatal rápida y exagerada de peso y al desarrollo de pubarquia precoz y/o pubertad adelantada e hiperinsulinismo¹⁶; 3) la prolongación del período de anovulación fisiológica más allá de 2 años posmenarquia¹, y 4) la hiperplasia suprarrenal congénita y otros trastornos virilizantes.

Las pacientes con pubarquia precoz y antecedentes de bajo peso al nacer presentan hiperinsulinismo, dislipemia, y alteración de los marcadores de inflamación ya al diagnóstico de la entidad. La pubertad es con frecuencia adelantada y rápidamente evolutiva, determinando una menarquia temprana, una talla final por debajo de la talla diana, y el

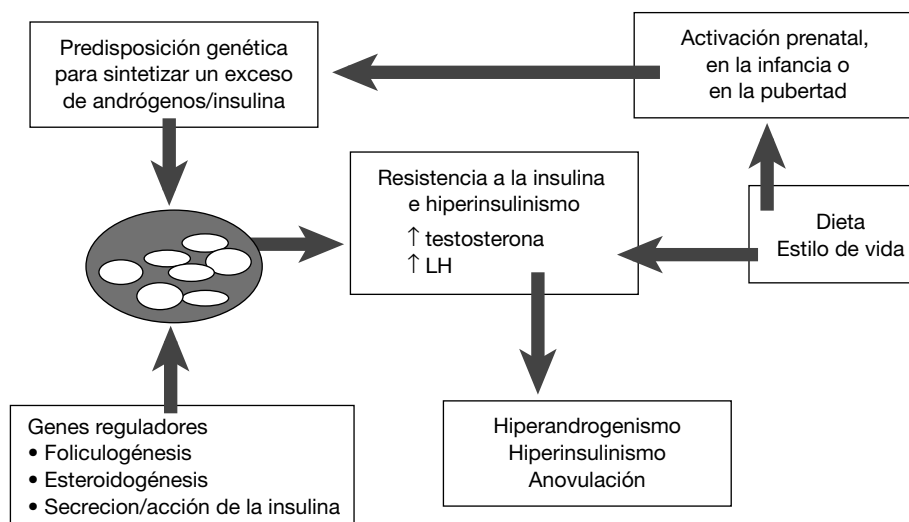


Figura 1 Fisiopatología del síndrome del ovario poliquístico: origen prenatal. Modificado de S. Franks³.

desarrollo de hiperandrogenismo ovárico subclínico en los primeros meses posmenarquia, que evoluciona a SOP clínico en un porcentaje significativo de casos en el plazo de 2 a 3 años^{16,17}.

Presentación clínica del SOP

La *combinación* de hirsutismo moderado de progresión lenta, asociado a irregularidades menstruales al menos 2 años después de la menarquia, acné, acantosis nigricans, obesidad y/o exceso de adiposidad central son la forma de presentación clínica más común del SOP.

En la *anamnesis* es importante constatar la existencia de signos/síntomas sugestivos de SOP en otros miembros de la familia, así como la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de SOP en la paciente, tales como un bajo peso al nacer, desarrollo de sobrepeso en la infancia, pubarquia precoz y pubertad o menarquia adelantadas. Asimismo, se debe preguntar por la edad de inicio y el grado de progresión del hirsutismo, así como por el uso de medicaciones (ácido valproico, antipsicóticos).

En el *examen físico* se recogerá el peso y la talla para calcular el índice de masa corporal, y se constatará la existencia y el grado de hirsutismo, de acuerdo con la escala de Ferriman y Gallwey¹⁸. Una puntuación superior a 8 es diagnóstica de hirsutismo; en el SOP dicha puntuación suele estar alrededor de 12-15; una puntuación superior a 30 es sospechosa de tumor secretor de andrógenos (o de administración de derivados androgénicos), y suele acompañarse de otros signos de virilización, como clitoromegalia, alopecia, y aumento de la masa muscular. Un cociente cintura-cadera elevado ($\geq 0,8$) sugiere la existencia de un exceso de adiposidad central; la presencia de acantosis nigricans, como se ha comentado anteriormente, se asocia a resistencia a la insulina.

Protocolo diagnóstico del SOP y diagnóstico diferencial

La *analítica inicial* debe incluir la determinación del índice de andrógenos libre [IAL, testosterona total (nmol/l \times 100/sex hormone-binding globulin (SHBG) (nmol/l)] y de las concentraciones séricas de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en

la fase folicular del ciclo menstrual (días 5.^o-8.^o del ciclo) o después de al menos 2 meses de amenorrea. Un IAL normal (≤ 5) sugiere la existencia de *hirsutismo idiopático*. Un IAL muy elevado (> 30) o niveles muy altos de testosterona total (> 200 ng/dl) asociados al desarrollo de hirsutismo grave de rápida evolución sugieren la existencia de un *tumor productor de andrógenos*; en estos casos se recomienda determinar otros andrógenos ováricos (androstendiona) o suprarrenales (sulfato de dehidroepiandrosterona, DHEAS). Un IAL moderadamente elevado es sugestivo de *SOP*; en estas adolescentes, es aconsejable medir las concentraciones basales de glucosa e insulina y el perfil lipídico.

Está indicado realizar un *test de ACTH* cuando las concentraciones basales de 17-OHP en fase folicular son > 200 ng/dl. Si los niveles de 17-OHP post-ACTH son > 1.000 ng/dl se debe descartar la existencia de una hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa mediante estudio genético (tabla I). Los valores de 17-OHP post-ACTH entre 1.000 y 1.500 ng/dL suelen corresponder a heterocigotos, mientras que los homocigotos suelen presentar concentraciones de 17-OHP post-ACTH > 1.500 ng/dl. La prevalencia de este defecto enzimático no es superior al 3%.

En algunas pacientes, la respuesta de 17-OHP se considera "exagerada" (superior al promedio +2 desviaciones estándar (DE) de los valores normales). En estos casos, se habla de hiperrespuesta o de hiperandrogenismo suprarrenal funcional; esta respuesta es frecuente en adolescentes con SOP.

El *test de estimulación con agonistas de GnRH* (acetato de leuprorelina, 500 μ g sc) es de interés para constatar la existencia de SOP. La determinación de la 17-OHP ovárica basal y a las 24 h de administrar el agonista permite determinar la respuesta gonadal (tabla I); en los casos de SOP, las gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH) se encuentran significativamente elevadas a las 3 h de administrar el agonista.

El *test de tolerancia oral a la glucosa* (TTOG) está indicado en las pacientes con mayor riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa; por ejemplo, las pacientes obesas y aquellas con antecedente de bajo peso al nacer seguido de una recuperación exagerada de peso posnatal.

La presencia de *ovarios poliúísticos ecográficos* no es necesaria para el diagnóstico de SOP⁵, por lo que no se recomienda realizar una ecografía de manera sistemática. La interpretación de la morfología ovárica es compleja; por un

Tabla I Tests utilizados en el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo

Nombre	Determinaciones	Parámetros	Valoración
ACTH (Synachtén) 0,25 mg ev 1 dosis	Basal y 60 min	17-OHP, cortisol	17-OHP > 1.000 ng/dl* 17-OHP > 368 ng/dl**
Acetato de leuprorelina (Procrin, 500 μ g sc 1 dosis)	Basal, 3 h y 24 h	LH, FSH, 17-OHP, estradiol	Hiperrespuesta***: 17-OHP > 160 ng/dl
Test de tolerancia oral a la glucosa (1,75 g/kg, máx 75 g)	Basal, 30, 60, 120 min	Glucosa, insulina	Hiperinsulinismo: pico de insulina > 150 mU/l

*Sospecha de forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. El diagnóstico definitivo requiere confirmación molecular.

**Valores superiores al promedio +2 DE de los valores en controles; hiperrespuesta suprarrenal o *hiperandrogenismo suprarrenal funcional*.

***Valores superiores al promedio +2 DE de los valores en controles; sugestivo de *hiperandrogenismo ovárico funcional*.

lado, los criterios diagnósticos ecográficos de poliquistosis ovárica se han modificado en los últimos años¹⁹; por otro lado, se ha demostrado que la morfología ovárica es parcialmente dependiente del crecimiento prenatal²⁰, y que hasta en un 10% de las adolescentes asintomáticas los ovarios tienen morfología poliquística²¹.

La valoración de la *composición corporal* mediante absorciometría de doble energía (DXA) se reserva en general para estudios de investigación, y puede ser útil en la valoración de los resultados del tratamiento. En adolescentes con SOP, la masa grasa, y fundamentalmente la grasa abdominal visceral, se encuentra aumentada —aun en ausencia de obesidad— mientras que la proporción de masa magra se encuentra disminuida^{22,23}.

Los estudios de imagen, como la *tomografía computerizada* o la *resonancia magnética*, pueden ser necesarios en caso de sospecha tumoral.

Tratamiento del SOP

En adolescentes con sobrepeso u obesidad, la *dieta* y el *ejercicio físico* constituyen los pilares fundamentales del tratamiento, tanto para normalizar la ciclicidad menstrual como para evitar las complicaciones a largo plazo²⁴.

Las *medidas cosméticas* para eliminar el vello, como la depilación eléctrica o el láser, están indicadas en el hirsutismo idiopático y pueden ser de utilidad en las fases iniciales del tratamiento en el SOP con hirsutismo moderado o grave, ya que la terapéutica farmacológica no es efectiva sobre el vello corporal hasta transcurridos 6-12 meses.

El *tratamiento farmacológico* tiene como objetivo no sólo mejorar los síntomas derivados del exceso de andrógenos, sino también modificar los marcadores de riesgo cardiovascular que pueden favorecer las complicaciones a medio y largo plazo.

Clásicamente, el tratamiento de elección del SOP, independientemente de la necesidad de contracepción y de la edad de la paciente, ha sido la administración de anticonceptivos orales (ACO), constituidos por diferentes asociaciones de estroprogestágenos. Los ACO mejoran el hirsutismo, el acné y regularizan los ciclos menstruales, ya que disminuyen el IAL al aumentar los niveles de SHBG. Los ACO conteniendo progestágenos no androgénicos, como la drospirenona (Yasmin®, 30 µg etinilestradiol + 3 mg de drospirenona; Yasminelle®; 20 µg etinilestradiol + 3 mg de drospirenona) y aquellos que contienen una combinación de etinilestradiol y un antiandrógeno (Diane®, 35 µg de etinilestradiol + acetato de ciproterona) son los más utilizados. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que estos preparados en monoterapia pueden agravar la resistencia a la insulina y la adiposidad corporal, e incrementar el riesgo cardiovascular, sobre todo los que contienen acetato de ciproterona, como progestágeno²⁵.

El tratamiento combinado con un sensibilizante de la insulina (metformina 850 mg/d) y un antiandrógeno puro (flutamida 62,5 mg/d) a dosis bajas normaliza no sólo la hipersecreción de andrógenos y los síntomas clínicos, incluyendo la frecuencia ovulatoria, sino que también mejora el estado metabólico, la composición corporal y los marcadores de riesgo que acompañan al hiperandrogenismo ovárico, por ejemplo los parámetros de inflamación (IL-6, neutrofilia relativa, y proteína C-reactiva), aumentando los niveles de

adiponectina^{8,13,22,23}. La mejoría del hiperinsulinismo podría mediar estas modificaciones y, por tanto, disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes tipo 2. La flutamida es un bloqueante del receptor de andrógenos, que carece de actividad progestágena, estrogénica, corticoidea o antigonadotrópica. Aunque se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante en pacientes que recibieron flutamida a dosis 10 veces superiores a las recomendadas para el tratamiento del SOP, diversos autores han reportado la seguridad del tratamiento prolongado con flutamida a dosis bajas en poblaciones numerosas de adolescentes y mujeres jóvenes con SOP²⁶⁻²⁸. La adición de un ACO conteniendo drospirenona al tratamiento combinado con flutamida y metformina en el caso de que exista riesgo de embarazo no modifica los efectos beneficiosos de la terapéutica combinada sobre los marcadores de riesgo cardiovascular.

Recientemente se ha reportado que la adición de dosis bajas de pioglitazona (un agonista PPAR γ) al tratamiento combinado con metformina y flutamida consigue normalizar aún más los parámetros endocrino-metabólicos, y además disminuye la proporción de grasa visceral y el grosor de la íntima carotídea, que se encuentra aumentada en estas pacientes y que constituye un factor adicional de riesgo cardiovascular^{13,22,29}.

Se recomienda una duración mínima del tratamiento de 2 años. Sin embargo, el período de remisión obtenido al suspender el tratamiento es muy variable y se precisa mayor número de estudios prospectivos para llegar a un consenso²³. Las recomendaciones terapéuticas se resumen en la figura 2.

Prevención del SOP

En adolescentes con pubarquia precoz y bajo peso al nacer, la administración de metformina inmediatamente después de la menarquia mejora el cuadro endocrino-metabólico pero los efectos beneficiosos desaparecen al suspender el

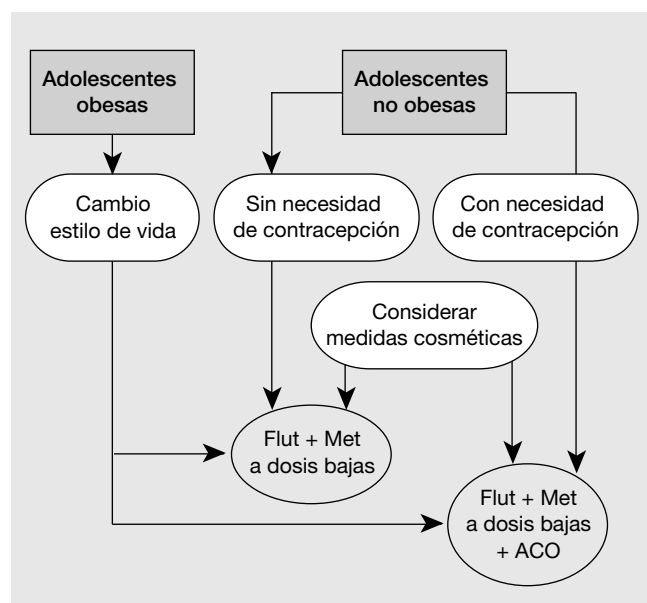


Figura 2 Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico. Flut: flutamida. Met: metformina.

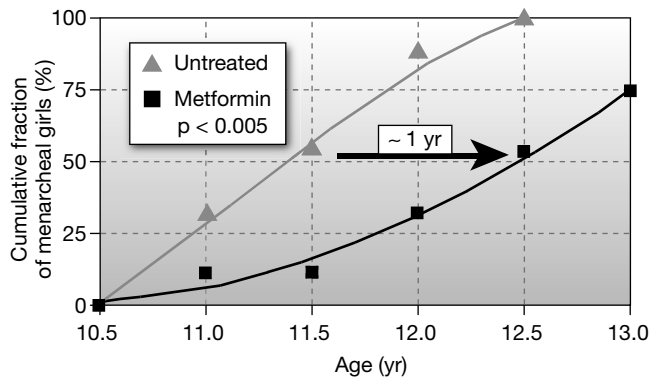


Figura 3 Edad de la menarquia en niñas con historia de bajo peso al nacer (SGA) y pubarquia precoz (PP), que recibieron tratamiento con metformina durante 4 años o que permanecieron sin tratamiento³³.

tratamiento^{30,31}. Por el contrario, el inicio de la terapéutica con metformina al diagnóstico de la pubarquia precoz y, por tanto, antes del inicio de la pubertad, consigue modular el inicio y progresión de la misma, retrasa la edad de la menarquia, mejora la composición corporal reduciendo la grasa total y visceral, y parece tener efectos sostenidos aun después de suspender la terapéutica, por lo que es posible que esta intervención mejore no sólo la talla final, sino que también reduzca el riesgo de desarrollar SOP clínico³¹⁻³⁴ (fig. 3).

Consideraciones finales

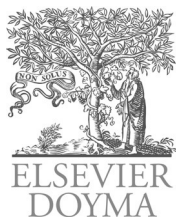
Las pacientes con hiperandrogenismo ovárico tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular; este riesgo está en relación directa con el grado de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina y es más elevado si existe obesidad. El tratamiento combinado con dosis bajas de flutamida y metformina podría evitar o retardar las complicaciones a largo plazo. El tratamiento preventivo con metformina en pacientes de riesgo para desarrollar SOP parece ser efectivo y tener efectos sostenidos si se inicia antes de la pubertad.

Bibliografía

- Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:787-96.
- Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:677-705.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1035-41.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91.
- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*, 1992. Boston: Blackwell Scientific Publications; 377-84.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and

- long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al; Androgen Excess Society. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
- Ibáñez L, Jaramillo AM, Ferrer A, de Zegher F. High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. *Hum Reprod.* 2005;20:2457-62.
- Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:1255-60.
- Ibáñez L, Valls C, de Zegher F. Discontinuous low-dose flutamide-metformin plus an oral or a transdermal contraceptive in patients with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalizing effects on CRP, TNF-alpha and the neutrophil/lymphocyte ratio. *Hum Reprod.* 2006;21:451-6.
- Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2160-5.
- Ibáñez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1592-7.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Enríquez G, Valls C, de Zegher F. Pioglitazone (7.5 mg/day) added to flutamide-metformin in women with androgen excess: additional increments of visfatin and high molecular weight adiponectin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:317-20.
- Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:365-70.
- Goodarzi MO. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy. *Semin Reprod Med.* 2008;26:5-13.
- Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics.* 2006;117:117-21.
- Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low birthweight effect. *Clin Endocrinol.* 2001;55:667-72.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9:505-14.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Callejo J, Torres A, Cabré S, Dunger D, et al. Polycystic ovaries in non-obese adolescents and young women with ovarian androgen excess: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:196-9.
- Van Hoof MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasong RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod.* 2004;19:383-92.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, del Rio L, Enríquez G, Valls C, de Zegher F. Combined low-dose pioglitazone, flutamide, and metformin for women with androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1710-4.
- Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update.* 2006;12:243-52.
- Legro RS. Impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese ado-

- lescent women: do we need a new drug? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4218-20.
25. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85:420-7.
 26. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3970-80.
 27. Ibáñez L, Jaramillo A; Ferrer A, de Zegher F. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod.* 2005;20:1833-6.
 28. Dikensoy E, Balat O, Pence S, Akcali C, Cicek H. The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Jul 8 [Epub ahead of print].
 29. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Enríquez G, Del Río L, de Zegher F. Low-dose pioglitazone and low-dose flutamide added to metformin and estro-progestagens for hyperinsulinemic women with androgen excess: add-on benefits disclosed by a randomized double-placebo study over 24 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Nov 5 [Epub ahead of print].
 30. Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization early post-menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr.* 2004;144:23-9.
 31. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4331-7.
 32. Ibáñez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2888-91.
 33. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Metformin treatment for 4 yr to reduce total and visceral fat in low-birthweight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1841-5.
 34. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008 Aug 26 [Epub ahead of print].



REUNIÓN CON EL EXPERTO

Hipotiroidismos neonatales *borderline*

P.S. Ventura y J.C. Moreno*

Departamento de Medicina Interna, Erasmus Medical Center, Universidad Erasmus, Rotterdam, Holanda

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es la enfermedad endocrina congénita más frecuente, afectando, según estadísticas clásicas, a 1 de cada 3.000 recién nacidos¹. Su detección mediante los programas de despistaje neonatal se implementó en los países occidentales a finales de los años setenta y principios de los ochenta del siglo pasado, permitiendo el diagnóstico y tratamiento precoces de la enfermedad, y logrando la prevención eficaz de los daños cognitivos y motores irreversibles que produce la falta de hormona tiroidea durante el período posnatal del desarrollo cerebral².

El HC admite diferentes tipos de clasificación. Según la evolución en el tiempo, puede distinguirse entre hipotiroidismo transitorio y permanente. Teniendo en cuenta los niveles de T4 en el momento de la confirmación diagnóstica, diferentes autores clasifican el HC como grave, moderado o leve. Mientras la etiología de los casos graves de HC corresponde a agenesias, ectopias, grandes hipoplasias de la glándula y a defectos completos en la síntesis de hormona tiroidea (dis-hormonogénesis totales), como los defectos totales de organificación del yodo, la etiología de los casos más leves ha sido menos investigada. En 2002, en nuestro laboratorio se identificó la primera causa genética de HC transitorio³. Se trataba de mutaciones heterocigotas en un nuevo gen denominado THOX2 (en la nueva nomenclatura, DUOX2), correspondiente a una oxidasa tiroidea que sintetiza peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que necesita la peroxidasa tiroidea (TPO) para la organificación del yodo. En este caso, la inactivación de uno de los alelos de DUOX2 determinaba en los pacientes un HC leve, pero diagnosticable por *screening* que, después de 3 años de tratamiento con T4, permitía mantener el eutiroidismo sin

terapia hormonal sustitutiva. Esto atrajo nuestra atención hacia los hipotiroidismos neonatales menos estudiados en el ámbito molecular, incluyendo una miscelánea de HC con diferentes denominaciones: “hipertirotropinemias neonatales” transitorias o permanentes, HC “leves” o hipotiroidismos “en el límite” o *borderline*. Aunque de fenotipo transitorio, la hipotiroxinemia del prematuro⁴ no se incluye en esta revisión por su multifactorialidad y circunstancias específicas de los neonatos nacidos pretérmino, que merecen tratamiento aparte.

A continuación se analiza la prevalencia del HC leve (incluido el transitorio), sus mecanismos fisiopatológicos, sus posibles causas moleculares y la relevancia e implicaciones clínicas de nuestras decisiones diagnósticas sobre la transitoriedad o la permanencia de las alteraciones tiroideas denominadas “leves”.

Prevalencia

No existen datos estadísticos precisos sobre la prevalencia del hipotiroidismo denominado “leve” (de las hipertirotropinemias neonatales o de los hipotiroidismos “borderline”) ni tampoco de la proporción que este tipo de hipotiroidismo puede representar en la prevalencia total del hipotiroidismo congénito. Sin embargo, sí existen datos sobre el hipotiroidismo considerado transitorio.

HC transitorio

A diferencia de la prevalencia del HC permanente, que es muy similar en diferentes zonas geográficas y en torno a

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: j.morenonavarro@erasmusmc.nl

1 de cada 3.000 recién nacidos, la prevalencia del HC transitorio difiere mucho entre países, variando entre aproximadamente 1:25,000 y 1:2,250 neonatos (tabla I). Estas discrepancias se atribuyen a las diferencias en la deficiencia de yodo de las distintas poblaciones, al uso más o menos frecuente de productos yodados en el periparto, a las diferencias entre los diversos protocolos de *screening* y al registro incompleto de los casos de HC transitorio^{5,8}.

Las estadísticas sobre el HC transitorio se elaboran en muchas ocasiones en base a diagnósticos realizados durante el período neonatal, asumiendo como transitorios los casos (normalmente leves) sin ninguna causa conocida de HC permanente, unidos a los casos con causa reconocida de HC transitorio (como la inmunológica o la deficiencia/intoxicación con yodo). En los últimos años, sin embargo, se han publicado algunos estudios sistemáticos de reevaluación

diagnóstica tras suspensión de T4, que han permitido aproximarse de una manera más correcta a la incidencia real del problema⁹⁻¹² (tabla II). La proporción de HC transitorios en las distintas series varía mucho dependiendo del planteamiento de cada estudio y de las características de los pacientes reevaluados, abarcando desde un 5% a, prácticamente, un 40%. Esta variabilidad depende tanto de los protocolos que se siguieron en el período neonatal (para explorar la etiología antes de instaurar el tratamiento) como de la propia reevaluación a los 3 años. Cuando el objetivo principal de los trabajos es la determinación inequívoca de cualquier alteración tiroidea persistente, por leve que ésta sea, el test de TRH es muy eficaz para aclarar casos "dudosos". Daliva et al llegan a diagnosticar enfermedad tiroidea *permanente* en prácticamente la totalidad de pacientes (13/14) que habían sido catalogados en el período neonatal como

Tabla I Etiología y prevalencia estimada del hipotiroidismo congénito transitorio (HCT) en diversas series poblacionales

	EE.UU./Canadá	Australia	Holanda	Francia
Período de estudio	1972-1978	1977-1986	1981-1982	1982-1987
Método despistaje	T4-TSH / TSH	T4-TSH	T4-TSH	TSH
Población	1.046.362	570.000	346.355	202.930
Prevalencia HCT	1:26.159	1:13.750	1:2.249	1:2.742
Etiología				
Exceso de yodo	57,5%*	58,5%	57%	59%
HM, ETA, ABT	—	8,5%	3,5%	4%
Prematuridad, BPEG	—	†	23%	16%
Pérdidas de T4	—	—	2,5%	—
Disgenesia tiroidea	22,5%	4%	—	—
Idiopático	20%	29%	14%	21%
Referencia	Fisher et al ⁵	Coackley et al ⁶	Vulsma ⁷	Lèger et al ⁸

En un porcentaje considerable de los casos no se pudo determinar ninguna causa conocida de HC transitorio. La dishormonogénesis tiroidea no figura entre las causas de HCT conocidas.

HM: hipotiroidismo materno; ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; ABT: anticuerpos bloqueantes tiroideos maternos; BPEG: bajo peso para la edad gestacional.

*Este porcentaje incluye el exceso de yodo, así como el HM, ETA y ABT; (—) no figura; (†) los niños prematuros se excluyeron de este estudio. Modificada con permiso de S. Karger.

Tabla II Reevaluaciones diagnósticas en pacientes con hipotiroidismo congénito

	Daliva et al (2000)	Weber et al (2005)	Gaudino et al (2005)	Engster et al (2004)
N.º pacientes	n = 14	n = 31	n = 79	n = 33
Cohorte	HC <i>borderline</i>	HC con glándula <i>in situ</i>	HC glándula <i>in situ</i>	CH sin causa permanente conocida
Diseño	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
País	EE.UU.	Italia	Francia	EE.UU.
Permanente	93%	96%	62%	64%
Transitorio	7%	4%	38%	36%
Estudio etiológico				
Dishormonogénesis	—	45%	30%	36%
DOY	—	42%	18%	33%
"Idiopático"	—	3%	26%	12%
Reevaluación con:				
CIO4 <i>discharge test</i>	—	+	—	+
TRH test	+	—	—	—

hipotiroideos *borderline* o en el límite⁹. Cuando la reevaluación se enfoca a determinar exclusivamente la etiología de los casos de HC con glándula *in situ*^{10,11}, si el protocolo incluye el test de descarga con perclorato, el porcentaje tanto de casos transitorios *reales* como de HC idiopáticos, es muy reducido¹⁰, apoyando de nuevo la idea de que muchos de los casos catalogados de transitorios en el primer año de vida son realmente *permanentes*. El único trabajo prospectivo¹² que estudió una miscelánea de pacientes con HC que, por la premura lógica del inicio del tratamiento, no fueron estudiados etiológicamente en el período neonatal (por tanto, pacientes tanto con posibles disgenesias como con dishormonogénesis), arroja un porcentaje algo mayor de HC transitorio (36%). Sin embargo, debe aclararse que este porcentaje sería presumiblemente menor si no se hubiera asumido que los niños con pruebas de imagen normales y descargas con perclorato negativas son niños sin alteración tiroidea permanente y, por tanto, niños que se clasificaron como hipotiroideos transitorios. En este estudio no se confirmó el diagnóstico mediante un test de TRH con respuesta normal de TSH, lo que presumiblemente hubiera arrojado diferencias sobre la transitoriedad/permanencia del trastorno. También se asume erróneamente que todas las dishormonogénesis tiroideas se deben a defectos de organificación del yodo, cuando, por ejemplo, los defectos de desyodación de yodotirosinas y muchos defectos de tiroglobulina tienen descargas de perclorato negativas. Por último, no se consideró tampoco en esta publicación que ciertas disgenesias parciales (hemiagenesias, hipoplasias moderadas) pueden ocasionar también hipotiroidismos neonatales transitorios.

Globalmente, en estos trabajos, la prevalencia estimada de HC transitorio corre paralela a la incidencia del HC “sin causa conocida” o “idiopático”. Esto lleva a pensar que cuanto más completos sean nuestros protocolos de reevaluación, más nos aproximaremos a la incidencia real de hipotiroidismos neonatales verdaderamente transitorios. Como se ha dicho, el único estudio que incluía en el protocolo de reevaluación el test de TRH para la catalogación definitiva de un CH como transitorio⁹ sugiere una incidencia global de HC *realmente* transitorio muy pequeña. Muchos de estos supuestos casos transitorios pueden corresponder a dishormonogénesis leves, que necesitan seguimiento clínico.

Hipertirotropinemias neonatales

Como se ha dicho, no existen estudios publicados que estudien la incidencia global de los casos neonatales con elevación de la TSH, pero con niveles de hormonas tiroideas normales. En el curso de esta sesión se presentarán los resultados preliminares del estudio llevado a cabo en Navarra (Dra. Mirentxu Oyarzábal y su equipo) que apunta una prevalencia semejante o incluso mayor que la del HC clásico.

Fisiopatología

En este apartado se abordan las causas de la gravedad variable de una misma enfermedad, en este caso del hipotiroidismo, así como las claves que explican que la expresividad clínica sea transitoria o permanente.

En caso de enfermedades primariamente genéticas, el distinto grado de severidad de una misma entidad patológi-

ca puede explicarse por la afectación uni- o bi-alélica del gen, o bien a través de una variable gravedad patogénica intrínseca de cada mutación. La haploinsuficiencia derivada de la inactivación total de uno solo de los alelos del gen produce un 50% de la capacidad funcional de la proteína correspondiente. Una mutación genética que indujese un codón de terminación muy prematuro anticiparía la inactividad total de la proteína, mientras que una mutación puntual de un aminoácido, podría permitir una actividad funcional residual cuya importancia funcional dependería de variables, como su localización en dominios funcionales de la proteína o en residuos críticos para su estructura y/o actividad. El resultado puede ser una inactivación de intensidad variable, que es cuantificable en ensayos funcionales suficientemente sensibles.

En caso de causa no primariamente genética, sino debida a factores ambientales o inmunológicos, la severidad se puede correlacionar con la intensidad del factor ambiental (p. ej., la deficiencia de yodo), la frecuencia e intensidad de factores iatrogénicos (uso de contrastes yodados o de povidona yodada en el periparto y en la asepsia de la herida umbilical) o fisiopatológicos (paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes de la madre al niño).

Por otro lado, el fenotipo transitorio de este conjunto de hipotiroidismos mencionados sólo puede deberse a la resolución completa del factor causante, ya por instauración de aportes adecuados de yodo en la vida posnatal, ya por la eliminación urinaria del exceso de yodo que causó el bloqueo de la hormonogénesis (efecto Wolf-Chaikoff), o bien por la eliminación paulatina de los anticuerpos o la medicación antitiroidea materna por parte del niño. Sin embargo, la eliminación del factor causante como base de la transitoriedad del hipotiroidismo congénito no es aplicable a otros tipos de HC transitorio: el HC transitorio de causa genética. El único ejemplo conocido de HC transitorio debido a causa genética son las mutaciones heterocigotas del gen de la oxidasa tiroidea DUOX2. En este caso, la naturaleza *permanente* del defecto genético que causa una dishormonogénesis moderada no sería *a priori* compatible con un fenotipo transitorio. Esta aparente incongruencia es explicable a través de la conjunción de 2 eventos: uno molecular (la haploinsuficiencia de DUOX2) y otro específico de la fisiología tiroidea: los requerimientos muy elevados de hormona tiroidea al nacimiento (12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) y durante los primeros meses de vida (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), que paulatinamente se reducen y estabilizan en torno a 3-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (fig. 1)¹³. Cuando la capacidad de generación de H_2O_2 está reducida al 50%, ésta resulta insuficiente al nacimiento y primeros meses de vida, pero puede resultar paulatinamente suficiente con posterioridad debido a la reducción progresiva de los requerimientos de hormona tiroidea durante la infancia. A partir de un momento indeterminado de la vida del paciente se inicia una “fase eutiroidea” de la enfermedad. Es posible que la duración de la fase hipotiroidea pueda verse influenciada por otros factores, ahora externos, como el aporte nutricional de yodo. En este caso, sin embargo, no podemos descartar aún la reaparición del hipotiroidismo en etapas posteriores de la vida, como la pubertad o el embarazo en caso de pacientes femeninas.

Es sabido que en momentos específicos de la vida, como el crecimiento puberal y, especialmente, el embarazo, las necesidades relativas de hormona tiroidea vuelven a incrementarse. Esto representa un riesgo de recurrencia del hi-

potiroidismo en individuos con una capacidad de síntesis de hormona tiroidea disminuida. Por tanto, en pacientes con defectos monoalélicos de DUOX2 es necesario un seguimiento del perfil tiroideo para predecir y tratar posibles recurrencias del hipotiroidismo. La consecuencia de una recurrencia del hipotiroidismo (incluyendo elevaciones de TSH) en el período puberal sería la aparición de bocio y una pérdida de potencial de crecimiento durante la pubertad. Sin embargo, mucho más grave resultaría la recurrencia de hipotiroidismo durante la gestación, que perjudicaría al desarrollo psicomotor del feto¹⁴ que, además, podría ser portador asimismo de la deficiencia tiroidea materna, que impediría una compensación fetal del hipotiroidismo materno a partir del segundo trimestre de embarazo.

Defectos genéticos en el hipotiroidismo congénito *borderline*

Como se ha comentado, en el hipotiroidismo congénito transitorio el único defecto molecular comprobado son las mutaciones inactivadoras en heterocigosis del gen DUOX2³. Sin embargo, puede que no sea el único. Un defecto heterocigoto de tiroperoxidasa (TPO) muy frecuente en la población de Taiwán (2.268 insT) se ha relacionado recientemente con la alta prevalencia de HC transitorio que existe en la isla¹⁵. Pero la demostración definitiva de esta relación sería el estudio *in vitro* de la capacidad patogénica de esta mutación, y el estudio prospectivo y seguimiento de nuevos casos portadores de este defecto. Existen publicaciones que describen descargas con perclorato parciales junto a defectos monoalélicos de TPO, pero no se ha estudiado su relación con hipotiroidismos transitorios¹⁶. En cualquier caso, estos estudios sugieren que defectos en heterocigosis del gen de TPO podrían conducir a un hipotiroidismo “menos severo” que el clásico fenotipo permanente con defecto total de organificación de yodo que causa la mayoría de mutaciones homocigotas conocidas en el gen TPO.

Por último, algunas hipertirotrópinemias permanentes se han relacionado con defectos monoalélicos del receptor de TSH¹⁷. El seguimiento de este escaso número de pacientes hasta la edad adulta sugiere que, muy probablemente, no lleguen a entrar en hipotiroidismo bioquímico a lo largo de la vida, pero sí a presentar un estado permanente de “hipotiroidismo subclínico”. Una cuestión interesante a resolver sería aclarar qué mecanismos moleculares están involucrados en el hecho de que algunos defectos leves en proteínas hormonogénicas del tiroides se comporten en algunos casos como HC transitorios, y en otros como HC permanentes leves (como las hipertirotrópinemias). Los factores que pueden influir tanto en la expresión génica (CREBP u otros factores de transcripción) como en la magnitud de esta inducción pueden ser muy específicos de cada gen, y esto podría explicar en parte este fenómeno. Como ejemplo, mencionar que la proteína DUOX2 en humanos (y en ratón en la vida posnatal) no parece responder mucho ante incrementos de TSH^{18,19}, lo que limita la capacidad de compensación de la glándula con un defecto parcial de generación de H₂O₂. Sin embargo, éste no es el caso del R-TSH, cuya capacidad de regulación funcional tanto a nivel proteico (frente a incrementos de la propia TSH) como a nivel de expresión génica, es amplio.

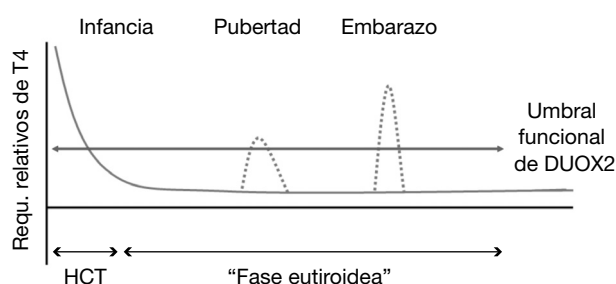


Figura 1 Fenotipo clínico y posible evolución del hipotiroidismo debido a haploinsuficiencia de DUOX2. Los elevados requerimientos de hormona tiroidea al principio de la vida decrecen dramáticamente durante el primer año para alcanzar un *plateau*, pero las necesidades relativas de T4 pueden reincrementarse durante el crecimiento acelerado de la pubertad y, sobre todo, en el embarazo. Dependiendo del umbral individual de producción de H₂O₂ (y síntesis de T3 y T4) el hipotiroidismo transitorio neonatal-infantil podría seguirse de una fase “eutiroides” de la enfermedad, que podría verse interrumpida por circunstancias, como la reelevación de las necesidades de T4, una disminución de la disponibilidad de yodo, daño de la glándula tiroidea por inflamación y otras causas. Este esquema especulativo podría no ser exclusivo de los defectos monoalélicos de DUOX2, sino ser también aplicable a defectos bialélicos con una actividad residual pero presente de ambos alelos. Modificado con permiso de S. Karger AG⁴¹.

Protocolos de reevaluación del HC

Es comprensible que la premura en el inicio del tratamiento de un HC impida muchas veces el estudio etiológico completo de los casos antes de iniciar la terapia. La necesidad de suspender el tratamiento y la obligación de esperar hasta que el desarrollo neurológico del niño se haya completado, alrededor de los 3 años, hacen las pruebas de reevaluación tediosas. A veces encontramos la oposición de los padres a la suspensión del tratamiento, junto a los recelos por la posible reparación de los síntomas de hipotiroidismo. Sin embargo, es necesaria la reevaluación tanto para descartar la transitoriedad del defecto como para determinar la variante etiológica del hipotiroidismo congénito.

Actualmente, no existe uniformidad en la forma de realizar dicha reevaluación. Eugster et al, en su estudio prospectivo de reevaluación del HC, proponen un protocolo a seguir en estos casos¹². Sin embargo, este protocolo, si bien útil, no es estricto en cuanto a la determinación de transitoriedad o permanencia del defecto, al no incluir el test de TRH para casos leves. También asume erróneamente que todas las dishormonogénesis tiroideas son positivas en la descarga de perclorato. Nuevos protocolos más completos son necesarios para abarcar todas las posibilidades etiológicas y moleculares de los HC *borderline*. Basándonos en algunos protocolos utilizados y en conocimientos actuales de la biología molecular sobre el hipotiroidismo, se puede proponer un protocolo de reevaluación adaptable a cada centro de seguimiento. Este tipo de estudios etiológicos facilitaría el diagnóstico molecular certero en muchos de los casos de hipotiroidismo y, por ello, un consejo genético familiar y

una estrategia clínica (y de seguimiento del paciente) adecuados.

Los estudios de Fuggazola et al²⁰ han aportado datos importantes que pueden tener un gran impacto en nuestra manera de concebir el *cuándo* y el *cómo* realizar los estudios de reevaluación diagnóstica de nuestra población de niños con HC. Estos autores realizan la reevaluación etiológica usando la TSH recombinante, lo cual, en primer lugar, permite realizar el protocolo de estudio sin suspender el tratamiento de los niños y, en segundo lugar, implica la total flexibilidad para padres y pediatras sobre cuándo realizar esta reevaluación, desde los primeros meses de vida hasta los 3 años; en tercer lugar, asegura un nivel de TSH adecuadamente elevado para realizar la descarga con perclorato de manera eficiente y fácilmente interpretable (muchas veces se realiza con niveles de TSH no suficientemente elevados, siendo la captación total del ¹²³I mediocre, y los porcentajes de descarga son pequeños y pueden caer en el margen dudoso del 7 al 15%). La carestía del producto (rTSH humana) es compensada por los autores del trabajo con la agrupación de los niños (y sus familias) que se van a someter al test, en determinadas fechas. En cualquier caso, la dosis propuesta es muy inferior a la ya utilizada por estos mismos autores en adultos²¹ y ésta, a su vez, muy inferior a la que se utiliza en el seguimiento del cáncer de tiroides.

Consecuencias del manejo del hipotiroidismo *borderline*

Una cuestión fundamental es decidir si la importancia patológica de los hipotiroidismos *borderline* es suficiente para justificar el esfuerzo clínico de su correcta clasificación, reevaluación y seguimiento. Para ello analizamos los trabajos de investigación clínica que han estudiado el impacto de estos hipotiroidismos (leves, transitorios, subclínicos) en la morbilidad de los individuos que los padecen, tanto en edad pediátrica como a lo largo de la vida adulta. También se evalúan las consecuencias en el desarrollo psicointelectual de los pacientes, los efectos sobre la masa ósea, el potencial carcinogénico y las implicaciones metabólicas y cardiovasculares de los hipotiroidismos *borderline*.

Como se expuso en la introducción, la implementación de los programas de *screening* neonatal del hipotiroidismo ha conseguido erradicar con éxito los daños neurológicos profundos e irreversibles y las graves secuelas psicomotrices que solían devastar las vidas de los niños hipotiroideos no tratados, o tratados tardíamente, en la era pre-*screening*². A pesar del incuestionable avance que esto supuso, y también a pesar de los continuados esfuerzos por optimizar los protocolos de despistaje, el estado cognitivo y motor de nuestros pacientes hipotiroideos años después de su diagnóstico "precoz" revelan aún la existencia de leves déficits intelectuales y motores persistentes, en comparación con la población general²².

Quizás por su naturaleza transitoria, las consecuencias del HC transitorio sobre el desarrollo psicomotor e intelectual de estos niños se ha menoscabado en el pasado²³. Incluso aunque el HC transitorio parece no afectar a los parámetros del desarrollo físico y a la capacidad psicomotriz²⁴, hay evidencias que asocian tanto el HC transitorio como las

hipertirotropinemias transitorias con un desarrollo intelectual alterado^{25,26}. Estas alteraciones se reflejan en la pérdida media de 10 puntos de coeficiente intelectual (IQ) en niños con HCT de 1 a 3 meses de duración, testados a los 9 años de vida, comparados con población control²⁵. Las áreas afectadas se refieren a los IQs globales, verbales y de habilidad manual. La mayoría de estos estudios, que demuestran un desarrollo intelectual adverso a largo plazo en niños con HC transitorio, se realizó en áreas deficitarias en yodo, pero sus conclusiones son aplicables a cualquier etiología de HCT.

Un problema fundamental, estudiado por Calacciura et al²⁷, es la posibilidad de que los niños con hipotiroidismo leve puedan "escapar" al *screening* como "falsos positivos" en la confirmación diagnóstica, dejándonos sin la posibilidad de su seguimiento durante la infancia y niñez. Su estudio valora la evolución de muchos niños que, tras la detección de una TSH elevada en papel de filtro, muestran en plasma una TSH totalmente normal (0,8-4,9 mU/l) o bien ligeramente elevada (5-11,7 mU/l) en la determinación confirmatoria, y que, por ello, fueron catalogados finalmente como "falsos positivos"²⁷. La evolución posterior más frecuente de estos niños es la de un "hipotiroidismo subclínico" persistente. Hay que pensar que, en condiciones habituales, todos estos pacientes se pueden perder para el seguimiento clínico.

Los efectos de la enfermedad tiroidea en el hueso se han atribuido clásicamente a las alteraciones de las hormonas tiroideas *per se*. Sin embargo, Abe et al²⁸ han demostrado los efectos directos e independientes de la TSH sobre la remodelación ósea. En el ámbito clínico, se han evidenciado alteraciones osteoporóticas no sólo en el hipertiroidismo subclínico (supresión de TSH), sino también en el hipotiroidismo subclínico (o hipertirotropinemia)^{29,30}, lo que da la idea de que una fina regulación de la TSH es necesaria para la normal fisiología ósea. El hipotiroidismo subclínico mantenido desde la infancia, ya sea por la falta de diagnóstico o por la idea de la escasa importancia de mantener TSH moderadamente elevadas si se preserva el eutiroidismo, constituye un riesgo para el mantenimiento de la masa ósea de los pacientes.

Otro motivo de preocupación concerniente a las hipertirotropinemias permanentes es la posibilidad de que la estimulación continuada de la glándula a través de la TSH pueda conducir a tumoraciones tiroideas y malignización. Aunque controvertida, esta última posibilidad se ve claramente apoyada en la literatura³¹⁻³⁴. La aparición tardía (que acontezca fuera del ámbito de los cuidados pediátricos) de estas serias complicaciones, como, por ejemplo, en las dishormonogénesis leves no tratadas^{33,34}, puede relacionarse con la falta de suficiente concienciación sobre las decisiones terapéuticas que se toman sobre las alteraciones tiroideas "leves" en pediatría.

Otras consecuencias de la hipertirotropinemia infantil persistente no se han estudiado prospectivamente, pero en adultos se ha establecido que, incluso anomalías mínimas, pueden llevar en el curso de los años a problemas importantes^{35,36}. El metabolismo lipídico, la función miocárdica, el crecimiento lineal y las habilidades cognitivas están entre las funciones que se ven afectadas negativamente en el "hipotiroidismo subclínico", que, por lo tanto, debería ser tratado³⁷.

Conclusiones

Los hipotiroidismos *borderline* constituyen una situación clínica frecuente. Muchos de estos pacientes se pierden para el seguimiento clínico, dependiendo de qué umbral de normalidad en plasma se acepte para la confirmación diagnóstica de casos “dudosos” en el *screening* con papel de filtro²⁷.

El HC transitorio puede considerarse como una de las expresiones clínicas del hipotiroidismo *borderline*. Establecer certeramente la transitoriedad o la permanencia de una alteración tiroidea, por leve que pueda parecer, es una responsabilidad del endocrinólogo pediátrico que debería ejercerse en todos los casos, y en la que deberían basarse decisiones de notable alcance terapéutico. En países, como Holanda, donde se han llevado a cabo análisis exhaustivos de la frecuencia de HC transitorio con las correspondientes reevaluaciones, se ha visto que la prevalencia de casos *realmente* transitorios es reducida, y que muchos de estos casos son dishormonogénesis (permanentes) leves. Esto lleva a pensar que la prevalencia global de HC es mayor que la asumida clásicamente, ya que ésta sólo contabiliza los casos supuestamente permanentes (1:3.000 neonatos). En este país, tras la reevaluación sistemática de la población hipotiroidea detectada por *screening*, la prevalencia *real* del hipotiroidismo congénito (casos permanentes al *screening* más los previamente considerados “transitorios”, reevaluados ahora como permanentes) ascendería a la cifra de 1:1.200 recién nacidos³⁸.

Este campo del HC *borderline* no es sólo atractivo para la biología molecular con el descubrimiento de nuevos genes tiroideos cuya afectación constituye la base genética de estos hipotiroidismos, sino que, como hemos intentado subrayar, puede tener importantes repercusiones clínicas y terapéuticas. El descubrimiento continuado de genes tiroideos^{39,40} hace que se incremente cada vez más el número de genes candidatos para las alteraciones tiroideas. El estudio detallado del fenotipo hipotiroideo de nuestros pacientes en la consulta, realizando reevaluaciones completas que incluyan pruebas funcionales, permite orientar adecuadamente el estudio genético del hipotiroidismo que, a su vez, puede facilitar su deseable clasificación desde la patogénesis molecular.

Bibliografía

1. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid diseases. En: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid, a fundamental and clinical text*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 467-73.
2. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet*. 1981;2:1095-8.
3. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
4. Williams FLR, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinemia in preterm infants. *Early Hum Develop*. 2006;82:797-802.

5. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, Mitchell ML, Murphey WH, Walfish PG. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr*. 1996;128:548-54.
6. Coackley JC, Francis I, Gold H, Mathur K, Connelly JF. Transient primary hypothyroidism in the newborn: experience of the Victorian Neonatal Thyroid Screening Program. *Aust Paediatr J*. 1989;25:25-30.
7. Vulsma T. Etiology and pathogenesis of congenital hypothyroidism. Thesis. University of Amsterdam 1991. ISBN 90-9004010-2.
8. Leger J, Czernichow P. Hyperthyrotropinémie néonatale transitoire. *Arch Franc Pediatr*. 1988;45:783-6.
9. Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000;136:53-6.
10. Weber G, Vigone MC, Passoni A, Odoni M, Paesano PL, Dosio F, et al. Congenital hypothyroidism with gland in situ: diagnostic reevaluation. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:516-22.
11. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:444-8.
12. Eugster EA, Lemay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2004;144:643-7.
13. Delange F, Bourdoux P, Ketelbant-Balasse P, Van Humskerken A, Glinoeir D, Ermans AM. Transient primary hypothyroidism in the newborn. En: Dussault JH, Walker P, eds. *Congenital Hypothyroidism*. New York-Basel: Marcel Dekker, 1983. p. 275-301.
14. Hadow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549-55.
15. Niu DM, Lin CY, Hwang B, Jap TS, Liao JS, Wu JY. Contribution of genetic factors to neonatal transient hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90:F69-F72.
16. Nascimento AC, Guedes DR, Santos CS, Knobel M, Rubio IG, Medeiros-Neto G. Thyroperoxidase gene mutations in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification defect. *Thyroid*. 2003;13:1145-51.
17. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, Romoli R, Boldrighini B, Vigone MC, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2549-55.
18. De Deken X, Wang D, Many MC, Costagliola S, Libert F, Vassart G, et al. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *J Biol Chem* 2000;275:23227-33.
19. Milenkovic M, De Deken X, Jin L, De Felice M, Di Lauro R, Dumont JE, et al. Duox expression and related H₂O₂ measurement in mouse thyroid: onset in embryonic development and regulation by TSH in adult. *J Endocrinol*. 2007;192:615-26.
20. Fugazzola L, Persani L, Vannucchi G, Carletto M, Mannavola D, Vigone MC, et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate test after recombinant human TSH: a new tool for the differential diagnosis of congenital hypothyroidism during infancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;DOI 10.1007/s00259-007-0377-6.
21. Fugazzola L, Persani L, Mannavola D, Reschini E, Vannucchi G, Weber G, et al. Recombinant human TSH testing is a valuable tool for differential diagnosis of congenital hypothyroidism during L-thyroxine replacement. *Clin Endocrinol*. 2003;59:230-6.
22. Kempers MJE, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MWG, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:418-24.

23. Rapaport R. Congenital hypothyroidism: expanding the spectrum. *J Pediatr*. 2000;136: 10-2.
24. Gruters A, Kohler B, Schnabel D, Helge H. Follow-up of thyroid function, thyroid size and development in children with transient neonatal hypothyroidism up to the age of 14 years. *J Endocrinol Invest*. 1994.
25. Calaciura F, Mendola G, Distefano M, Castorina F, Fazio T, Motta RM, et al. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43:473-7.
26. Azizi F, Afkhami M, Sarshar A, Nafarabadi M. Effects of transient neonatal hyperthyrotropinemia on intellectual quotient and psychomotor performance. *Int J Vitam Nutr Res*. 2001;71:70-3.
27. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Ficher G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3209-14.
28. Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*. 2003;115: 151-62.
29. Bertoli A, Fusco A, Andreoli A, Magnani A, Tulli A, Lauro D, et al. Effect of subclinical hypothyroidism and obesity on whole-body and regional bone mineral content. *Horm Res*. 2002;57:79-84.
30. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density. *Arch Med Res*. 2006;37:511-6.
31. Vickery AL. The diagnosis of malignancy in dysmorphogenetic goitre. *Clin Endocrinol Metab*. 1981;10:317-35.
32. Alabbasy AJ, Delbridge L, Cowell C, Silink M. Microfollicular thyroid adenoma and congenital goitrous hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1992;67:1294-5.
33. Camargo R, Limbert E, Gillam M, Henriques MM, Fernandes C, Catarino AL, et al. Aggressive metastatic follicular thyroid carcinoma with anaplastic transformation arising from a long-standing goiter in a patient with Pendred's syndrome. *Thyroid*. 2001;11:981-8.
34. Alzahrani AS, et al. Metastatic follicular thyroid carcinoma arising from congenital goiter as a result of a novel splice donor site mutation in the thyroglobulin gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:740-6.
35. Hack AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witterman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med*. 2000;132:270-8.
36. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med*. 1996;100:217-23.
37. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4591-9.
38. Vulsma T, de Vijlder JJM. Thyroid disease in newborns, infants and children. En: Wass JA, Shalet SM, eds. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. New York: Oxford University Press, 2002. p. 532-44.
39. Moreno JC, de Vijlder JJM, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Genetic basis of hypothyroidism: recent advances, gaps and strategies for future research. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:318-26.
40. Grasberger H, Refetoff S. Identification of the maturation factor for Dual Oxidase. Evolution of an eukaryotic operon equivalent. *J Biol Chem*. 2006;281:18269-72.
41. Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dysmorphogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev*. 2007;10:99-117.



REUNIÓN CON EL EXPERTO

Hipotiroidismo subclínico

M. Oyarzábal Irigoyen*, S. Berrade Zubiri y M. Chueca Guindulain

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España

Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HS), término acuñado por Evedred¹ en 1973, se define como la elevación mantenida de TSH en presencia de concentraciones normales de hormonas tiroideas circulantes.

La prevalencia de este trastorno, en diversos estudios epidemiológicos realizados en población general, se estima en 4-10%^{2,3}, con un predominio en sexo femenino, edad superior a 30 años y, con frecuencia, asociado a anticuerpos positivos⁴. La prevalencia es claramente menor en edad pediátrica y adolescencia⁵.

El diagnóstico de HS se basa exclusivamente en datos analíticos, por lo que es fundamental su confirmación tras un período de tiempo para descartar valores anormales de TSH debidos a errores de laboratorio.

Asimismo, es necesario realizar diagnóstico diferencial con otras situaciones que cursan con elevación de TSH⁴:

- Fase de recuperación de enfermedades no tiroideas.
- Insuficiencia suprarrenal primaria.
- Hipersecreción hipofisaria de TSH (adenomas, hipotiroidismo central, etc.).
- Resistencia periférica a hormonas tiroidea.
- Insuficiencia renal.
- Sobretratamiento de hipertiroidismo.
- Presencia de anticuerpos heterófilos.

Etiología

Las causas que lo producen son las mismas que las que originan el hipotiroidismo franco.

Tiroiditis

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más común de enfermedad tiroidea en el niño y adolescente, con una prevalencia estimada en niños menores de 18 años de 1.13/1.000⁶. Se manifiesta con más frecuencia en el sexo femenino y a partir de los 6 años de edad, en general sin clínica acompañante.

Frecuentemente se asocia con otras enfermedades, como diabetes tipo 1, enfermedad celíaca⁷, enfermedad autoinmune poliglandular, artritis idiopática juvenil, betatalasemia mayor, trasplantados de médula ósea y en diversas cromosopatías, como síndrome de Down, síndrome de Turner y síndrome de Klinefelter. Por ello, en el seguimiento de los niños con estas patologías es obligado el estudio de la función tiroidea de forma periódica.

Recientemente, se ha reportado un marcado incremento de tiroiditis en escolares de Grecia y Cerdeña tras la introducción de profilaxis yodada, sobre todo en niñas mayores de 11 años⁸.

El curso clínico del HS autoinmune en los niños es muy variable, pudiendo darse una espontánea remisión en la adolescencia^{9,10}.

Mención especial merece el síndrome de Down¹¹, que, como es sabido, tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea en fases tempranas y que obliga a su despistaje rutinario. Se presenta de forma habitual como HS y, según diversos estudios, parece claro el beneficio de su tratamiento con L-tiroxina.

Deficiencia de yodo

Es una causa frecuente de bocio e hipotiroidismo. Su repercusión es especialmente importante en el feto y en el recién

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: moyarza@cfnavarra.es (M. Oyarzábal Irigoyen).

nacido si no se suministra un aporte adecuado a la madre a lo largo de la gestación.

Fármacos

La administración de numerosas drogas puede producir disfunción tiroidea. El mecanismo de acción es variado: disminución de la captación de yodo (carbonato de litio, perclorato), bloqueando la organificación del yodo (propiltiouracilo, metimazol, interferón alfa)¹², aumento del contenido intratiroideo de yodo (amiodarona).

El aporte excesivo de yodo (por fármacos, contrastes o antisépticos iodados) conduce a una supresión transitoria de la síntesis tiroidea (efecto Wolf-Chaikoff).

Asimismo, es importante identificar elevaciones transitorias de TSH por drogas que interfieren con la vía central neurodopaminérgica, como la metoclopramida y fenotiazidas.

La aparición de HS con la utilización de todos estos fármacos se ve favorecida si existe, además, una tiroiditis de Hashimoto.

Iatrogénico

Es frecuente la aparición de hipofunción tiroidea tras tratamiento de hipertiroidismo, tanto por radioyodo como por cirugía.

Tabla I Causas de hipotiroidismo subclínico³

- Tiroiditis crónica autoinmune (factores de riesgo: historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune, historia familiar o personal de alteraciones autoinmunes asociadas, síndrome de Down, síndrome de Turner)
- Aumento persistente de TSH en tiroiditis subaguda, tiroiditis posparto, tiroiditis indolora
- Daño tiroideo: tiroidectomía parcial u otras operaciones de cuello, terapia radiactiva, radioterapia externa de cabeza y cuello
- Fármacos que alteran la función tiroidea: yodo y medicaciones que contienen yodo (amiodarona, contrastes radiológicos), carbonato de litio, citoquinas (interferón α), aminoglutetimida, etionamida, sulfamidas y sulfonilurea
- Inadecuada terapia de sustitución de hipotiroidismo (dosis inadecuada, mal cumplimiento del tratamiento, interacciones de fármacos [hierro, carbonato cálcico, colestiramina, dieta de soja, fibra, etc.], incremento T4 [fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, etc.], malabsorción)
- Infiltración del tiroides (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, tiroiditis de Reidel, cistinosis, sida, linfoma primario de tiroides)
- Hipotiroidismo central con alteración de la bioactividad de TSH
- Sustancias tóxicas, agentes industriales y medioambientales
- Mutaciones del gen del receptor de TSH, mutaciones del gen $G-\alpha$

Genético

Se han publicado casos familiares de hipotiroidismo subclínico con autoinmunidad negativa y estudio ecográfico normal, en los que se han identificado mutaciones en el gen del receptor de TSH^{13,14}.

Idiopático

La mayoría de HS se evidencian por controles analíticos rutinarios en ausencia de patología o desencadenantes asociados.

Clínica

Aunque, por definición, el HS es asintomático, se acepta la posible presencia de síntomas leves de hipotiroidismo, como bocio, astenia, alteraciones menstruales, estreñimiento, sequedad de piel e incluso baja talla.

No está clara la repercusión del HS sobre diferentes sistemas, como el metabolismo lipídico, disfunción neuromuscular, alteraciones de la función cognitiva y riesgo cardiovascular.

Diagnóstico

Para el estudio del HS se pueden requerir los mismos exámenes complementarios que para el hipotiroidismo congénito, que pueden dividirse en 3 niveles¹⁵:

1. Valoración función tiroidea: TSH basal, FT4 y FT3.
2. Valoración del nivel anatómico de la alteración: TSH y test TRH.
3. Valoración etiológica: autoinmunidad, yoduria, ecografía-gammagrafía tiroidea, test dinámicos (captación I¹²³, test perclorato), biología molecular.

En la práctica, el diagnóstico de HS ante valores de TSH entre 5-10 mU/ml se basa en la realización de una correcta anamnesis y estudio analítico basal de función tiroidea (TSH; FT4, FT3) con anticuerpos anti TPO.

Hay que tener en cuenta que con la introducción de métodos inmunométricos más sensibles para la determinación de TSH y hormonas tiroideas, mejora el estudio de la función tiroidea pero conlleva variaciones de los valores en función de la edad, método y población estudiada. Por ello, es imprescindible disponer de valores de referencia propios de cada laboratorio y estándares por edad (sobre todo en edades tempranas).

El test de TRH representa un complemento esencial en el diagnóstico de hipotiroidismo congénito por deficiencia de TRH y/o TSH, así como en ciertos casos de disfunción tiroidea permanente. Valores por encima de 35 mU/l son indicativos de HS¹⁶.

Evolución

En los niños y adolescentes con tiroiditis autoinmunes, el riesgo de progresión a hipotiroidismo franco es poco habitual,

con normalización muy frecuente de la función tiroidea. En un estudio de Moore⁸, con 18 niños y adolescentes con tiroiditis autoinmune y TSH elevada, tras un período de seguimiento de más de 5 años, 7 casos estaban eutiroides, 10 pacientes continuaban con hipotiroidismo subclínico y sólo un caso había desarrollado hipotiroidismo franco. En otro estudio de Rallison¹⁷, alrededor del 25% de adolescentes afectados de bocio por tiroiditis presentó una resolución espontánea de la enfermedad y un 33% desarrolló la enfermedad.

Recientemente, Wasniewska et al¹⁸ publican el primer estudio prospectivo en 92 niños con HS idiopático. El seguimiento lo realizan a los 6, 12 y 24 meses del diagnóstico y encuentran una disminución progresiva del valor de TSH en el 88%, con FT4 normal en todos los casos; en concreto, el 42% normalizó los niveles de TSH (< 5 mU/ml) y el 46% mantiene TSH entre 5-10 mU/ml. En el 12% aumenta la TSH (entre 10-15 mU/ml), con positividad en el estudio de autoinmunidad en 2 casos a lo largo del tiempo.

Tratamiento

Los estudios de Moore y Wasniewska concluyen que el HS en la infancia y adolescencia es benigno y con bajo riesgo de evolución a hipotiroidismo franco.

La indicación de tratamiento con L-tiroxina es clara ante valores de TSH superiores a 10 mU/ml, y deberá ser individualizada para cada paciente ante niveles intermedios entre 5-10 mU/ml, aunque en general se recomienda actitud conservadora con estricta monitorización de la función tiroidea (sobre todo si autoinmunidad positiva).

Se necesitan más estudios controlados que evalúen los efectos del tratamiento con L-tiroxina en niños con HS.

Situaciones especiales

Hipotiroidismo subclínico en gestantes

En mujeres gestantes con tiroiditis autoinmune se observa un alto riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que es imprescindible la monitorización estricta de la función tiroidea durante todo el embarazo, debido a la gran repercusión sobre el feto y el recién nacido¹⁹.

En un estudio prospectivo realizado en 12.000 mujeres en la semana 17 de gestación²⁰, un 2,3% tenía valores de TSH > 6 mU/ml, de las cuales el 70% tenía ATPO positivos y en el 0,3% FT4 < 2 SDS, lo que sugiere que la principal causa de HS en embarazadas sea la tiroiditis. Otros factores, como diabetes, deficiencia de yodo o historia familiar de patología tiroidea favorecerían el desarrollo de esta patología.

En cuanto a los efectos adversos del hipotiroidismo materno, se incluyen un mayor riesgo de aborto, mortalidad perinatal, bajo peso al nacer, distrés respiratorio y afectación del desarrollo mental²¹.

En relación con el tratamiento de embarazadas con HS por tiroiditis, Negro et al²² concluyen que existe un claro beneficio obstétrico con descenso del número de partos prematuros y abortos. Asimismo, Man²³ encuentra que los hijos de madre hipotiroidea inadecuadamente tratada tienen un CI más bajo que los niños cuyas madres recibieron tratamiento.

Hipertirotropinemia neonatal transitoria o hipotiroidismo subclínico o compensado

El hipotiroidismo congénito ocurre aproximadamente en 1 de cada 3.000 RN y, como es sabido, conduce a un severo retraso mental²⁴.

El objetivo primordial de los programas de cribaje neonatal es diagnosticar y tratar de forma precoz a todos los recién nacidos afectados de hipotiroidismo congénito, con el fin de que alcancen adecuadamente su potencial intelectual. En la actualidad, la cifra de corte para TSH en papel de filtro es de 10 mU/ml. Si la cifra es mayor de 10 mU/ml, se procede al estudio de confirmación diagnóstica con la determinación en suero de TSH y FT4, estableciendo en la mayoría de los casos el diagnóstico de normalidad (falso positivo) o de hipotiroidismo congénito²⁵.

Sin embargo, en algunos casos, los valores de TSH persistentemente leve o moderadamente elevados (con niveles de FT4 en rangos normales), por lo que habitualmente son etiquetados de hipertirotropinemia transitoria sin seguimiento posterior.

El año 2000 iniciamos en nuestro hospital un estudio prospectivo longitudinal de todos los recién nacidos con hipertirotropinemia neonatal, con el fin de detectar algún tipo de disfunción tiroidea que precisara tratamiento con L-tiroxina.

Se establece el diagnóstico de hipertirotropinemia si TSH > 5 uU/ml en la reevaluación y se decide instaurar tratamiento con L-tiroxina cuando la TSH > 3 SDS y Ft4 < -1 SDS para valores de referencia por edad y sexo.

De los 42.321 recién nacidos sometidos al *screening* entre los años 2000-2006, 72 fueron diagnosticados de hipertirotropinemia neonatal (TSH > 5 uU/ml) en la confirmación diagnóstica. Un total de 28 casos ha precisado tratamiento con L-tiroxina a lo largo de su seguimiento en consulta y en 23 se ha realizado reevaluación diagnóstica a los 3 años, que incluyó test de TRH, que detectó hiperestimulación del eje hipófiso-tiroideo (TSH pico \geq 35 mU/l) y, por tanto, hipotiroidismo permanente en el 80% de los casos. Durante el seguimiento ningún caso presentó clínica ni analítica de hipertiroidismo. En este grupo de pacientes se ha llevado a cabo un estudio genético molecular de la hormogénesis tiroidea, cuyos resultados iniciales se presentan en este congreso.

Conclusiones

No se justifica el *screening* poblacional a niños, a no ser que tengan *factores de riesgo*, como síndrome de Down, síndrome de Turner, diabetes tipo 1, enfermedad celíaca o hayan sido sometidos a RT y/o cirugía tiroidea, donde es obligado el seguimiento de la función tiroidea.

En el *HS idiopático* en edad pediátrica es aconsejable una actitud conservadora con seguimiento periódico de la función tiroidea, dado que el curso natural de los valores de TSH tiende a su normalización con el paso del tiempo.

En aquellos pacientes con *HS por tiroiditis*, el riesgo de su progresión a hipotiroidismo franco es más elevado, por lo que la monitorización tiroidea debe realizarse de forma programada.

Las *hipertirotropinemias neonatales* con elevaciones moderadas de TSH (entre 5-10 mU/ml) deben ser seguidas de forma estricta, por el papel relevante que pueden tener en este momento las hormonas tiroideas sobre la maduración cerebral.

Las *mujeres embarazadas* diagnosticadas de HS deben llevar una estrecha monitorización de la función tiroidea y recibir terapia sustitutiva precoz debido al incremento de morbilidad fetal y perinatal.

Bibliografía

1. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *Br Med J.* 1973;1:657-62.
2. Holowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
3. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
4. Díez JJ. Historia natural del hipotiroidismo subclínico. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:125-33.
5. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 2006;19:6:12.
6. Hunter I, Greene SA, Mac Donald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child.* 2000;343:207-10.
7. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr.* 2008;55:349-65. Review.
8. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in north-western Greece. *Thyroid.* 2003;13:485-9.
9. Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:293-7.
10. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). *J Pediatr.* 2006;149:827-32.
11. Murphy J, Philip M, Macken S, Meehan J, Roche E, Mayne PD, et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome and screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:155-63.
12. Crescioli C, Cosmi L, Borgogni E, Santarlasci V, Gelmini S, Sottili M, et al. Methimazol inhibits CXCL chemokine ligand 10 secretion in human thyrocytes. *J Endocrinol.* 2007;195:145-55.
13. Tonacchera M, Di Cosmo C, De Marco G, Agretti P, Banco M, Perri A, et al. Identification of TSH receptor mutation in three families with resistance to TSH. *Clin Endocrinol.* 2007;67:712-8.
14. Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dysmorphogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev.* 2007;10:99-117. Review.
15. Mayayo E, Ferrández Longas A, Labarta JL. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Esp Pediatr.* 2002;56 Supl 4:42-52.
16. Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3350-9.
17. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *AM J Med.* 1991;91:363-70.
18. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:417-21.
19. Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol.* 1999;50:149-55.
20. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7:127-30.
21. Glinoe D 1997. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 18:404-33.
22. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. 2006. Levothyrosine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:2587-91.
23. Man EB, Jones WS. Thyroid function in human pregnancy. Incidence of maternal serum low butanol-extractable iodines and of normal gestational TBG and TBPA capacities; retardation of 8 months-old infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104:898-908.
24. Mayayo E, Puga B, Valle Labarta JL, Ferrández A. Desarrollo psicomotor en el hipotiroidismo congénito. En: Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides (Eds. C. Diéguez, R. Yturriaga). McGraw-Hill. Interamericana. Madrid; 2007. p. 151-72.
25. Rodríguez Arnao MP, Rodríguez A, Dulin E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides. Diéguez C, Yturriaga R, editores. McGraw-Hill. Interamericana Madrid; 2007. p. 109-16.