

Temas de Endocrinología Pediátrica

Juan Pablo Hayes Dorado

ZITROMIN®

AZITROMICINA 200 y 500 MG

El paso más corto en el tratamiento de las infecciones pediátricas



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

A mi bendecida familia …
Claudia, Johannes y Vanessa

Temas de Endocrinología Pediátrica
Dr. Juan Pablo Hayes Dorado
USO EXCLUSIVO PARA MÉDICOS PEDIATRAS

Laboratorios IFA S.A.
Carretera al Norte Km 8 ½.
1ra. edición.
500 ejemplares.
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.
2021.

DOLOGRIP®
INFANTIL

CLORFENAMINA MALEATO 2 MG + PSEUDOEFEDRINA HCL 15 MG
+ PARACETAMOL 125 MG + DEXTROMETORFANO HBR 10 MG

Único antigripal que acaba con el motivo de consulta



Línea PEDIÁTRICA

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

Índice

Prefacio	7
Prólogo	9
1. Hipocrecimiento: Etiología e historia clínica.	10
2. Hipocrecimiento: Exámenes complementarios.	17
3. Hipocrecimiento: Tratamiento.	23
4. Pequeño para la edad gestacional.	28
5. Pubertad precoz en las niñas.	31
6. Pubertad precoz en los niños.	35
7. Adrenarquia y pubarquia precoces.	39
8. Menarquia precoz.	45
9. Ginecomastia.	48
10. Diabetes mellitus.	53
11. Obesidad.	67
12. Anorexia nerviosa.	77
13. Poliuria.	84
14. Diabetes insípida.	86
15. Secreción inapropiada de hormona antidiurética.	91
16. Cerebro / Riñón perdedor de sal.	94
17. Bocio.	97
18. Síndrome del enfermo eutiroideo.	102
19. Retirada de la terapia corticoidea crónica.	106
20. COVID-19 y obesidad.	110
21. COVID-19 y diabetes mellitus.	114
Anexo - Otra obras del autor	124

BRONCOFLU®

SALBUTAMOL 1 MG + AMBROXOL HCL 15 MG/5 ML.

Broncodilata y Fluidifica con la mejor SEGURIDAD



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA
CERTIFICACIÓN GMP BPM

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

Prefacio

Es muy grato escribir el prefacio de este libro, “Temas de Endocrinología Pediátrica”, obra de un colega y amigo de muchos años, médico de niños que trabaja en nuestro preciado hospital perteneciente a la Caja Petrolera de Salud.
El Dr. Juan Pablo Hayes Dorado, médico pediatra del “Hospital Santa Cruz”, nos entrega el cuarto libro de una serie de obras que escribió en los últimos tres años. En 2019 inició con “Apuntes Pediátricos”, el pasado año continuó con otros dos, “Temas Pediátricos” y “Temas Neonatales” y ahora nos ofrece otro libro, “Temas de Endocrinología Pediátrica”.

En los tiempos que estamos viviendo, difíciles por la pandemia que nos azota, habiendo la COVID-19 modificado nuestra actividad diaria, generando una nueva realidad, no es tarea sencilla realizar actividades científicas, redactar artículos, siendo más complejo aún, escribir libros como éste. Me siento honrado de presentarlo a ustedes, apreciados colegas.

La obra es didáctica, de lectura ágil y muy actualizada, abordando temas importantes en la salud de los niños, referentes a endocrinología pediátrica, campo científico que cautiva tanto a Juan Pablo, que siempre está publicando artículos de esa especialidad.

Después de haber leído las anteriores obras de esta serie de libros, ratifico con este volumen que mantiene el mismo estilo de los tres precedentes, describiendo en los diferentes capítulos, de manera pedagógica, conceptos actualizados de temas de la especialidad.

Felicito a Juan Pablo por esta gran contribución a la comunidad médica, especialmente pediátrica y espero que todos ustedes, apreciados colegas, disfruten y aprovechen la lectura de este valioso libro.

Dr. Carlos Eduardo Aliaga Valenzuela
ADMINISTRADOR DEPARTAMENTAL
CAJA PETROLERA DE SALUD - SANTA CRUZ

REDUTEM®

METAMIZOL SÓDICO 500 MG/ML

Rapidez y potencia contra el dolor y la fiebre



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA
CERTIFICACIÓN GMP | BPM

CERTIFICACIÓN GMP | BPM

ifa

Prólogo

Hace dos años escribí el primer libro de una serie de cuatro obras, presentando ahora “Apuntes de Endocrinología Pediátrica”, esperando sea de utilidad para todos ustedes, apreciados colegas.

Es un pequeño libro con capítulos de la especialidad, cuyo objetivo es describir de manera concreta y didáctica, temas importantes en la atención de niños que acuden a consulta por presentar diversas patologías endocrinas.

De manera similar a los anteriores libros, expone los diferentes contenidos, con conceptos actualizados, permitiendo que con una lectura ágil se comprendan los enunciados científicos de los diversos temas explicados.

Para ser más práctica en su uso, la publicación presenta dimensiones que permiten cargarla fácilmente y de esa manera cumplir su objetivo con mayor facilidad, el de servir de guía para la atención de niños con diferentes patologías endocrinas. Agradezco infinitamente la colaboración de Laboratorios IFA S.A., por permitir llegue a ustedes esta pequeña obra, esperando sea interesante, amena y principalmente útil para todos, estimados amigos.

Bendiciones.

Juan Pablo Hayes Dorado

1. HIPOCRECIMIENTO: ETIOLOGÍA - HISTORIA CLÍNICA

Definiciones:

El hipocrecimiento comprende las siguientes situaciones:

* Talla baja: Estatura inferior a -2 desviaciones estándar (DE) o inferior al percentil 3 (< p3), para la edad y sexo.

* Talla inferior a -2 DE respecto a su talla diana (talla media parental), estando dentro de ± 2 DE de la población a la que pertenece (niño con talla normal, estando situado por debajo de su talla diana).

* Velocidad de crecimiento inferior a -1 DE (< p25) para su edad y sexo, mantenida durante 2 o más años, independientemente de la talla actual.

* Predicción de la talla adulta por debajo de - 2DE respecto a su talla diana.

La talla en los pacientes pediátricos es mejor evaluada cuando se utilizan tablas de crecimiento nacionales o del grupo poblacional que se estudia, ya que se evidencian diferencias cuando se aplican las tablas de crecimiento de la OMS.

Crecimiento normal:

Proceso continuo y complejo en el que intervienen diversos factores (genéticos, hormonales, metabólicos, nutricionales, afectivos).

Se diferencian 4 fases de crecimiento:

1) Intrauterina: La longitud está condicionada sobre todo por factores placentarios.

2) Lactancia: 25 cm en el primer año y 12 cm en el segundo, según el potencial genético.

3) Infancia: De los 2 a los 6 años se crece 5-8.5 cm/año.
De los 6 años hasta pubertad se crece 4-6.5 cm/año.

4) Adolescencia: Tiene lugar el estirón puberal potenciado por la hormona de crecimiento y esteroides sexuales (8-14 cm anuales, con una ganancia total en este período de 20-25 cm en la mujer y 25-30 cm en el varón).

Etiología del hipocrecimiento:

Las causas del hipocrecimiento son variadas; pueden afectar a cualquiera de las fases mencionadas. Pese a ello, hasta el 80% de los hipocrecimientos corresponde a talla baja idiopática.

I.- Talla baja Idiopática

Diagnóstico de exclusión; comprende el 60 a 80% de los casos:

a) Talla baja idiopática con antecedentes de talla baja familiar.
b) Talla baja idiopática con antecedentes de retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD).
c) Talla baja idiopática con antecedentes de RCCD y talla baja familiar.
d) Talla baja idiopática sin antecedentes de RCCD ni talla baja familiar.

La talla humana es un rasgo poligénico, heredable, bajo una compleja regulación genética de múltiples loci. La talla baja familiar o talla baja genética es el tipo más común de talla baja, siendo hasta la fecha insuficientemente conocida.

II.- Talla baja patológica

Comprende el 20 a 40% de los casos:

a. Con proporciones corporales normales:

1) Inicio prenatal:
Restricción del crecimiento intrauterino / Pequeño para la edad gestacional:
- Idiopático.
- Origen fetal (adquiridos / genéticos-sindrómicos):

* Alteraciones cromosómicas: Síndrome de Turner, síndrome de Down, trisomía 18.
El síndrome de Turner es el conjunto de anomalías congénitas múltiples resultantes de la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma X. En todos los grupos poblacionales las características más frecuentes son la talla baja,el cúbito valgo y la implantación baja del cuero cabelludo.

* Síndromes genéticos: Noonan, Silver-Russell, Cornelia de Lange, DiGeorge, Aarskog-Scott, Rubinstein-Taybi, Williams-Beuren, etc.
- Origen materno: Tóxicos, drogas, alcohol, infecciones TORCH.
- Origen placentario: Insuficiencia placentaria.

Se ha evidenciado talla baja a los 10 años de edad, en el 7% de los niños que presentaron muy bajo peso de nacimiento (1.000 a 1.500 g) y 35% de los que fueron neonatos con extremadamente bajo peso al nacer (< 1.000 g).

2) Inicio postnatal:
- Malnutrición y déficit de micronutrientes (déficit de hierro, zinc).
- Enfermedades sistémicas crónicas o recurrentes: Cardiopatías, neumopatías (fibrosis quística, asma crónica severa), hepatopatías, gastrointestinales (celiaquía, enfermedad inflamatoria, enfermedades malabsortivas, síndrome de intestino corto), nefropatías, anemia crónica, neuromusculares, reumatológicas, etc.
- Endocrinopatías: Hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipercortisolismo, déficit de GH, hiperaldosteronismo, exceso de hormonas sexuales, pseudohipoparatiroidismo.
- Enfermedades metabólicas: Errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas, lípidos.
- Psicosocial: Deprivación emocional, anorexia nerviosa, depresión.
- Iatrogénicas: Tratamiento con glucocorticoides, quimioterapia, radioterapia.

b. Con desproporción de segmentos corporales:

1) Displasias esqueléticas / osteocondrodisplasias:

* Acondroplasia, hipocondroplasia.
* Colagenopatías tipo II, displasia espondiloepifisaria.
* Displasias mesomélicas (discondrosteosis de Leri-Weill, displasia mesomélica de Langer y otros defectos en el gen SHOX/PAR1).
* Enfermedades de depósito (mucopolisacaridosis, mucolipidosis).
* Displasias con disminución de densidad ósea (osteogénesis imperfecta I-IV).
* Hipofosfatasia.

2) Enfermedades óseas metabólicas:

Raquitismo.

3) Alteraciones vertebrales congénitas o adquiridas.

A**) Anamnesis:**

I) Antecedentes personales:

* Embarazo: Noxas o enfermedades maternas que puedan explicar un bajo peso al nacimiento - PEG -, como preeclampsia, tabaquismo, alcohol, etc. y parto (distocias, Apgar muy reducido).

* Antropometría al nacer según edad gestacional: Peso y/o longitud < percentil 3 define al pequeño para la edad gestacional - PEG -.

* Periodo neonatal: - Presencia de hipoglucemias ± ictericia: Pensar en hipopituitarismo.
- Déficit de GH al nacimiento: No causa baja longitud ni bajo peso al nacimiento (no PEG).

* Enfermedades crónicas (digestivas, renales, cardiopulmonares, infecciosas, hematológicas, etc.), tratamientos (corticoides) y hábitos de vida (alimenticios, deportivos, etc.).

* El antecedente de traumatismo cráneo encefálico (TCE) grave o lesión del sistema nervioso central puede ser causa de déficit hipofisario (déficit de GH y/o TSH).

* Tratamientos: El tratamiento con corticoides afecta de forma muy importante al crecimiento si es a altas dosis y de forma prolongada (síndrome de Cushing: descenso de la velocidad de crecimiento con ganancia de peso, y otros efectos deletéreos que pueden ser graves: osteoporosis, etc.).

* La terapia con derivados anfetamínicos (metilfenidato o equivalentes) puede afectar a la ganancia de peso y, secundariamente, a la talla, si bien, los estudios son discrepantes en lo que respecta a la afectación de la talla adulta.

* Tiempo de evolución de la talla (evolución antropométrica y velocidad de crecimiento)

y desencadenantes posibles (TCE severo, inicio de tratamientos). Además de constatarse si la talla baja ya estaba presente al nacimiento (PEG), debe comprobarse si hubo recuperación posterior o catch-up (parcial o completa).

* Evolución del desarrollo puberal: - Cuando existe retraso puberal se demora el estirón puberal (sobre todo en retraso constitucional de crecimiento y desarrollo) y, por tanto, afecta a la talla de forma temporal (desaceleración peripuberal).
- Por otro lado, la pubertad precoz puede deteriorar la talla final.

* Desarrollo psicomotor (determinados cuadros sindrómicos con retraso psicomotor son causa de talla baja) y entorno psicosocial (talla baja psicosocial).

II) Antecedentes familiares:

- Etnia, consanguinidad, enfermedades hereditarias/genéticas.
- Se debe incluir la talla de los progenitores y el ritmo de maduración de los padres y hermanos (edad de la menarquia de la madre y el estirón puberal del padre).

- Calcular la talla diana o genética (TD) representa una estimación del potencial genético de altura; se obtiene de la estatura media de los padres, y se ajusta para el sexo:

* TD niño = (talla padre + talla madre) /2 + 6.5 cm (± 8.5 cm representa del percentil 3 al 97).

* TD niña = (talla padre + talla madre) /2 - 6.5 cm (± 8.5 cm representa del percentil 3 al 97).

III) Síntomas asociados:

* Síntomas gastrointestinales (aftas, úlceras rectales, hiporexia, dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal) pueden sugerir enfermedad de Crohn o celiaquía.

* Síntomas respiratorios (asma, infecciones recurrentes) pueden sugerir fibrosis quística o inmunodeficiencia.

* Infecciones recurrentes sugieren posible inmunodeficiencia.

* La otitis media aguda con miringotomía y colocación de drenajes timpánicos se puede asociar al Síndrome de Turner.

* Artralgias o artritis pueden asociarse a enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal o celiaquía.

* Pérdida de peso, escasa ganancia ponderal, bajo peso para la altura o retraso puberal pueden asociarse a muchas enfermedades subyacentes, a deprivación psicosocial o restricción alimenticia.

* La mayoría de causas endocrinológicas como déficit de GH, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y pseudohipoparatiroidismo son causas de sobrepeso y talla baja (asociada a descenso de la velocidad de crecimiento, los tres primeros).

* Letargia, astenia, intolerancia al frío son síntomas asociados a hipotiroidismo.

B) Exploración física:

I) Inspección general:

* Fenotipo.- Síndromes:
Cursan con talla baja y deben considerarse en el diagnóstico diferencial.
Es importante conocer los signos característicos de cada uno.

II) Estado nutricional:

Una afectación importante de peso puede afectar a la talla, aunque esta última será menos significativa que la del peso.

III) Exploración por aparatos:

* Piel: - Ictericia y piel seca propias del hipotiroidismo.
- Eccema en defectos del STAT5b (transductor de señales y activador transcripcional 5b).
- Manchas café con leche de las rasopatías (Noonan, neurofibromatosis tipo 1, etc.).

* Cabeza: - Hipoplasia mediofacial con frente prominente, en el déficit de GH.
- Baja implantación de orejas, típica del síndrome de Noonan y del síndrome de Turner.
- Baja implantación del cabello en una niña, típica del síndrome de Turner.
- Implantación de pelo a nivel frontomedial en pico de viuda, en el síndrome de Aarskog.
- Facies de luna llena en el síndrome de Cushing y en el pseudohipoparatiroidismo.

* Cuello: - Bocio en el hipotiroidismo.
- Cuello alado en el síndrome de Turner.

* Tórax: - Distancia intermamilar aumentada en el síndrome de Noonan y de Turner.
- Soplo en cardiopatías aisladas o asociadas a síndrome: estenosis pulmonar en el síndrome de Noonan; estenosis aórtica en síndrome de Williams; anomalía aórtica y otros en el síndrome de Turner, etc.
- Auscultación pulmonar patológica en el asma crónica y en la fibrosis quística.

* Abdomen: - Distensión abdominal en síndromes malabsortivos (enfermedad celiaca).
- Visceromegalia en anemia crónica, infecciones y metabolopatías.

* Miembros: - Acortamiento del 4º metacarpiano en el síndrome de Turner.
- Acortamiento de metacarpianos, falanges en el pseudohipoparatiroidismo y acrodisostosis.
- Deformidad de Madelung en alteraciones del gen SHOX / región PAR1 y en el síndrome de Turner.

* Morfología de genitales externos: - Micropene, criptorquidia e hipoplasia de escroto en la deficiencia de GH, en anomalías de la sensibilidad a la GH y en cromosomopatías (45X0/XY), escroto en alforja en el síndrome de Aarskog. Debe estadiarse la pubertad (según la escala de Tanner):
Pubertad retrasada en: - Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo.
- Deficiencia de ALS (subunidad ácido lábil); deficiencias severas de IGF-I e IGFBP-3, con
niveles de ALS no detectables o cerca del límite de detección.

* Neurológico: - Si asocia retraso psicomotor, pensar en pseudohipoparatiroidismo y pseudopseudohipoparatirodismo, además de otras causas sindrómicas.
- Signos y comportamientos sugestivos de deprivación afectiva (talla baja psicosocial).

IV) Evaluación auxológica:

*** Peso:**
Se debe percentilar, incluyendo el DE (desvío estándar).
Se deben anotar los puntos en la tabla correspondiente a su edad y sexo.

*** Talla:**
- Utilizando el infantómetro para longitud en decúbito supino, en menores de 2 años.
- Con el estadiómetro para talla en bipedestación, en mayores de 2 años.
- Se debe percentilar, incluyendo el DE.
- Se calcula la talla proyectada (TP), mediante la extrapolación de la talla del niño en el momento actual hasta su edad adulta, siguiendo el mismo canal de crecimiento en la gráfica.
- La TP debe compararse con la talla diana para comprobar si el crecimiento del niño está dentro de lo esperable para su familia.

*** Índice de masa corporal (IMC).**
Se debe percentilar, incluyendo el DE.

*** Velocidad de crecimiento**
Calculada entre dos tallas de al menos 6 meses (hasta 15 meses); extrapolada a cm/año.
Se debe percentilar según el estadio puberal.

*** Perímetro cefálico.**
Se debe percentilar, incluyendo el DE.

*** Proporciones corporales.**
Permiten diferenciar entre una talla proporcionada y una desproporcionada; por tanto, sospechar una displasia ósea:

- Envergadura o braza: Distancia entre las puntas de los dedos medios con los brazos en extensión completa y abducción de 90 grados:
* En el recién nacido está reducida unos 2.5 cm respecto a la longitud.
* En la infancia suelen coincidir.
* En la adolescencia está unos 2 cm (varones) o 4 cm (mujeres) por encima de la talla.

- Talla sentado (distancia vértex-cóccix) y relación con la talla (ratio talla sentado/talla): Existen tablas percentiladas. Un índice elevado (> p97) indica acortamiento de miembros (gen SHOX / región PAR1 y displasias óseas).

- Segmentos: Inferior (SI = Distancia entre sínfisis pubis y suelo) y superior (SS = Talla - SI).
* Debe calcularse su cociente: SS/SI normal de 1.7 en el recién nacido.
* SS/SI normal, algo por encima de 1 en los primeros años; de 1 alrededor de los 10 años.
* SS/SI normal, ligeramente < 1 en los siguientes años (entre 0.9 y 1).

* Un cociente SS/SI reducido es indicativo de cortedad de columna: Displasia espondilar o antecedente de radiación espinal.
* Cociente aumentado: En el acortamiento de miembros (SHOX / PAR1 y displasias óseas).

- Proporcionalidad entre las partes de los miembros:
* Descartar acortamiento proximal o rizomelia, típico de acondro-hipocondroplasias.
* Mesomelia, con/sin deformidad de Madelung, en la haploinsuficiencia del gen SHOX.
* Distal o acromelia.

*** Presión arterial:**
Aumentada en el síndrome de Cushing.

Referencias bibliográficas:

1) Alassaf A, Gharaibeh L, Ibrahim S, Odeh R. Etiologies, profile patterns and characteristics of children with short stature. J Pediatr Endocrinol Metab 2021.
2) Grigoletto V, Occhipinti A, Pellegrin M, Sirchia F, Barbi E, Tornese G. Definition and prevalence of familial short stature. Ital J Pediatr 2021; 47 (1): 56
3) Rani D, Shrestha R, Kanchan T. Short Stature. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
4) Savage M, Storr H, Backeljauw P. The continuum between GH deficiency and GH insensitivity in children. Rev Endocr Metab Disord 2021; 22 (1): 91-99.
5) Rajkumar V, Waseem M. Familial Short Stature. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
6) Sasidharan S, Topor L. 50 Years ago in The Journal of Pediatrics: 50 Years of Growth in the Assessment of Short Stature. J Pediatr 2021; 232:94.
7) Costantini A, Muurinen M, Mäkitie O. New gene discoveries in skeletal diseases with short stature. Endocr Connect 2021: EC-21-0083.
8) Park E, Lee H, Choi H, Ahn Y, Han K, Kim S et al. Incidence of and risk factors for short stature in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2021.
9) Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, Petruzelkova L, Elblova L, Kolouskova S. Familial short stature - a novel phenotype of growth plate collagenopathies. J Clin Endocrinol Metab 2021.
10) Faienza M, Chiarito M, Brunetti G, D'Amato G. Growth plate gene involment and isolated short stature. Endocrine 2021; 71 (1): 28-34.
11) Patel R, Dave C, Agarwal N. Predictive Value of IAP 2015, IAP 2007 and WHO Growth Charts in Identifying Pathological Short Stature. Indian Pediatr 2021; 58 (2): 149-151.
12) Lohiya N, Krishna Prasad H, Narayanasamy K. Factors influencing growth in children with growth hormone deficiency. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab 2021; 27 (1): 19-25.
13) Singh P, Gandhi S, Malhotra R, Seth A. Impact of Using Different Growth References on Interpretation of Anthropometric Parameters of Children Aged 8-15 Years. Indian Pediatr 2020; 57 (2): 124-128.
14) Lin Y, Cheng C, Wang C, Liang W, Tang C, Tsai L et al. Genetic architecture associated with familial short stature. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105 (6): 131.

2. HIPOCRECIMIENTO: EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Edad ósea:

- Radiografía simple de mano y muñeca izquierdas en mayores de un año.
- Radiografía de pie y tobillo izquierdos en menores de esa edad.

Permite interpretar lo siguiente:

1) Valora el grado de maduración ósea del niño, comparando con estándares existentes como el atlas de Greulich & Pyle. Otro atlas útil es el de Tanner - Whitehouse que permite un cálculo más preciso, aunque más laborioso, al valorar hueso por hueso.

En niños de 1 a 2 años, la valoración del carpo es poco fiable debiendo mirarse el número de epífisis visibles en los huesos largos o realizando una radiografía del pie-tobillo izquierdo. En menores de 13-14 años debe valorarse el tamaño de las epífisis fundamentalmente y en mayores el grado de fusión de las mismas.

La normalidad de la edad ósea comparada con la edad cronológica varía según esta última:
- Entre los 2 y 4 años, una diferencia de hasta 12 meses es considerada normal.
- Entre los 4 y 12 años, la diferencia normal es de 18 meses.
- En mayores de 12 años, la diferencia puede llegar a ser de hasta 24 meses.

Con la estimación de la maduración ósea es posible calcular el pronóstico de talla adulta: Mediante el grado de maduración ósea es más preciso que el uso de la talla proyectada (talla adulta correspondiente al percentil de la talla actual). Para ello se usan algoritmos matemáticos como el método de Bayley-Pinneau.

2) Valorar patologías probables según la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica:
- La edad ósea se retrasa de forma importante en el hipotiroidismo, en el déficit de GH, en el retraso constitucional de crecimiento y desarrollo y en algunas anomalías del eje GH - IGF-1.
- En el síndrome de Cushing la edad ósea está retrasada, acorde o adelantada.
- Se adelanta en la talla baja derivada de una pubertad precoz.
- El resto de entidades suelen tener una edad ósea acorde a la edad cronológica.

Además de valorar el grado de maduración ósea, una simple radiografía de mano-muñeca que incluya la parte distal del antebrazo permitirá ver signos radiológicos propios de un raquitismo incipiente, de posibles anomalías del gen SHOX/región PAR1, así como de algunos tipos de displasia ósea, todos ellos causas de talla baja.

Exámenes de sangre y orina:

1) Hemograma con velocidad de sedimentación globular (VSG): Descartan anemia crónica, enfermedades hematológicas y patología orgánica de larga evolución. La elevación de la VSG constituye un resultado inespecífico que requiere una historia clínica exhaustiva en busca de signos sugerentes de enfermedad inflamatoria crónica: Enfermedad inflamatoria intestinal, artritis crónica idiopática, etc.; sin olvidar otras causas frecuentes no relacionadas con talla baja, como infecciones (ej. tuberculosis) y otras no inflamatorias como anemia, hemorragia aguda, insuficiencia renal, neoplasias, etc.

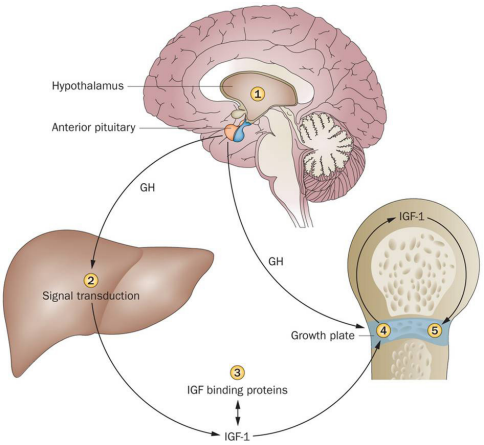
2) Bioquímica general con perfil férrico, calcio, fósforo, función hepática y renal.

3) Perfil tiroideo: TSH, T4 libre.

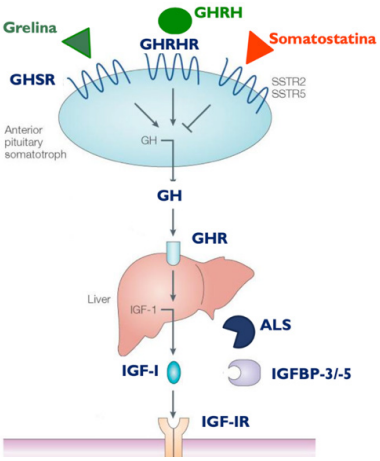
4) Despistaje de enfermedad celiaca (IgA antitransglutaminasa, incluyéndose IgA total para descartar deficiencia de IgA que invalide su interpretación; en tal caso, solicitar IgG).

5) Factores de crecimiento (IGF-I y IGFBP-3): Estiman de forma indirecta la efectividad de la GH, con variaciones según edad, función hepática y estado nutricional (habitualmente incrementados en obesos y reducidos en niños con bajo peso). La IGFBP-3 es más específica pero menos sensible que la IGF-1 para el diagnóstico de deficiencia de GH.

Eje hipotalámico hipofisario somatotropo:



Sistema de la hormona de crecimiento y factores de crecimiento:



Estudios condicionados:

1) Cariotipo: En todas las niñas con talla baja, y en varones con alteraciones genitales o rasgos dismórficos/retraso psicomotor.

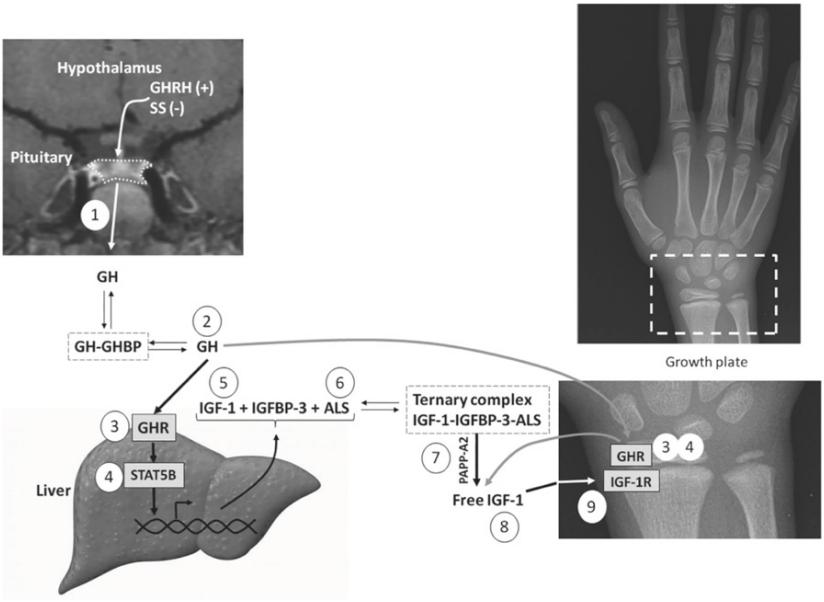
2) En niños con retraso ponderal asociado: - Gasometría venosa para descartar acidosis tubular renal, así como niveles de zinc, urocultivo, coprocultivo y coproparasitológico.
- Si hay patología respiratoria recurrente: Realizar test del sudor (fibrosis quística).
- Para valorar el grado nutricional: Prealbúmina, transportadora de retinol y ácido fólico.

3) Si se evidencia obesidad/sobrepeso: - Con descenso de la velocidad de crecimiento, descartar hipercortisolismo (cortisol libre urinario / 24 h), hipotiroidismo y déficit de GH.
- Si la obesidad/sobrepeso se asocia a retraso psicomotor: Solicitar paratohormona, Ca y P (pseudohipoparatiroidismo).

4) Serie ósea en el caso que exista desproporción, para descartar alteraciones esqueléticas. Descartar raquitismo si hay datos sugestivos (ensanchamiento metafisario) a través de un estudio del metabolismo fosfo-cálcico (calcio y fosforo en sangre y orina, fosfatasa alcalina, 25-OH vitamina D y paratohormona).

5) El pequeño para edad gestacional (PEG) requiere seguimiento hasta los 4 años de edad, para objetivar si realiza catch-up de talla, o debe valorarse terapia con GHrh.

Representación esquemática de los principales trastornos del eje GH - IGF1:



1) Deficiencia de GH.
2) GH bioinactiva.
3) Insensibilidad a la GH por defectos del GHR (receptor de GH).
4) Insensibilidad a la GH por defectos de STAT5b (transductor de señal y activador de transcripción 5b).
5) Deficiencia de IGF-1 (factor de crecimiento insulino-símil de tipo 1).
6) Deficiencia de ALS (subunidad ácido lábil).
7) Defectos en la escisión proteolítica de IGFBPs (proteínas de unión a IGF) por deficiencia de PAPPA2 (complejos trimoleculares circulantes).
8) IGF-1 bioinactivo.
9) Insensibilidad a la IGF-1 por defectos del IGF-1R (receptor de IGF-1).

Exámenes de 2º y 3º nivel:

Según la sospecha, si no se ha llegado a un diagnóstico, deben ampliarse los estudios:

I) Si la velocidad de crecimiento es anormal o los factores de crecimiento IGF-1/BP3 están disminuidos, debe valorarse el eje somatotropo en busca de una deficiencia de GH, resistencia o insensibilidad a la misma, deficiencia primaria de IGF-1 o defectos de la subunidad ácido lábil (ALS):

Se realizan tests de estímulos de secreción de GH, entre los cuales se encuentran:

1) Test con clonidina: Dosis oral en < 10 años: 0.075 mg/m2; en >10 años: 0.125 mg/m2. Determinación de GH en los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. sospechosas (radiolucencia en la epífisis distal de radio, triangularización del carpo) exigen el estudio del gen SHOX (Xp22.33) y regiones flanqueantes del PAR1.
2) Test con arginina: Clorhidrato de arginina endovenosa al 5-10%, diluido en solución fisiológica, en infusión de 30 minutos: 0.5 g/Kg de peso. Determinación de GH en los tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

Los niveles de GH considerados normales en respuesta a los tests de estímulos son controvertidos y están sujetos a discusión:
- Una respuesta es normal si es > 10 ng/ml (>7 ng/ml con los nuevos inmunoensayos).
- Si la respuesta es < 5 ng/ml (< 3 ng/mL) apunta a déficit total de GH.
- Si está entre 5-10 ng/ml (3-7 ng/mL) se sospecha déficit parcial de GH.

Si se sospecha el déficit de GH, se solicitan:
- RMN cerebral centrada en hipófisis.
- El estudio del resto de ejes hipotálamo-hipofisarios (T4L, TSH, ACTH, cortisol, prolactina y en ausencia de pubertad, FSH, LH y el esteroide sexual) para descartar hipopituitarismo.
- El estudio genético según sea aislado o combinado el déficit de GH.
- Si los niveles de GH resultan normales o elevados (10-20 ng/mL) pero los de IGF-1, IGFBP3 y ALS son bajos, se estudiará la secreción de IGF-1 y BP3 post estímulo con GH.

II) La elevación del cortisol libre urinario / orina de 24 horas exige la confirmación de hipercortisolismo y la detección de su origen.

III) El despistaje de enfermedad celiaca en toda talla baja es obligatorio, dado que puede constituir el único signo. La positividad de la serología exige derivación a gastroenterología.

IV) En casos de elevación de VSG se investigarán signos sospechosos de patología de base.

V) Una disminución del bicarbonato sérico puede significar acidosis tubular renal.

VI) El PEG debe ser estudiado: - Si no se evidencian alteraciones asociadas, el PEG requerirá seguimiento hasta los 4 años de edad para objetivar si realiza catch-up de talla o se valorará la terapia con rhGH.
- Si se sospecha un cuadro sindrómico, debe procederse a una valoración dismorfológica teniendo en cuenta algunos signos característicos:

* La asociación con sordera, microcefalia y/o retraso psicomotor son sugestivas de alteraciones moleculares en IGF1R e IGF1.
* La macrocefalia relativa en el PEG grave puede ser un signo de síndrome de Silver-Russell.

VII) Raquitismo: Se estudiará el metabolismo fosfo-cálcico (Ca, P y creatinina en sangre y orina); fosfatasa alcalina, 25-OH vitamina D y paratohormona.

VIII) Displasia ósea: Evaluación de la serie ósea que oriente el estudio molecular.
Las formas más frecuentes son:
- La presencia de hipocrecimiento mesomélico, deformidad de Madelung o alteraciones sospechosas (radiolucencia en la epífisis distal de radio, triangularización del carpo) exigen el estudio del gen SHOX (Xp22.33) y regiones flanqueantes del PAR1.

Por orden de severidad, estas mutaciones determinan talla baja sutilmente mesomélica, discondrosteosis de Léri-Weill y displasia mesomélica de Langer; el síndrome de Turner cursa con deformidad de Madelung en el 8% de los casos.
- La presencia de rizomelia y otros signos radiológicos hacen probables los diagnósticos de hipocondroplasia y acondroplasia, que obligan al estudio del gen FGFR3 (4p16.3).

IX) Cuadro sindrómico: Es importante la evaluación por el especialista en dismorfología, que oriente el estudio molecular. Los síndromes más frecuentes que cursan con talla baja son: Síndrome de Noonan, síndrome de Turner, síndrome de Williams, síndrome de Down, síndrome de Aarskog (PEG leve) y síndrome de Silver-Russell (PEG severo).

X) Diversas enfermedades crónicas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia y otras) pueden ser causa de talla baja, aunque rara vez constituye el signo de presentación.

Referencias bibliográficas:

1) Bogarín R, Richmond E, Rogol A. A new approach to the diagnosis of short stature. Minerva Pediatr 2020; 72 (4): 250-262
2) Chiarelli F, Primavera M, Mastromauro C. Evaluation and management of a child with short stature. Minerva Pediatr 2020; 72 (6): 452-461.

3) Cong M, Qiu S, Li R, Sun H, Cong L, Hou Z. Development of a predictive model of growth hormone deficiency and idiopathic short stature in children. Exp Ther Med 2021; 21 (5): 494.
4) Rapaport R, Wit J, Savage M. Growth failure: 'idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation. Endocr Connect 2021; 10 (3): 125-138.
5) Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. Horm Res Paediatr. 2019; 92 (2): 71-83.
6) Sasidharan S, Topor L. 50 Years ago in The Journal of Pediatrics: 50 Years of Growth in the Assessment of Short Stature. J Pediatr 2021; 232:94.
7) Erbaş I, Ölmez Z, Paketci A, Demir K. Comparison of the Effectiveness of Adult Height Prediction Methods in Children with Growth Hormone Deficiency. Endocr Res 2021: 1-8.
8) Capkova P, Capkova Z, Rohon P, Adamová K, Zapletalova J. Short stature and SHOX (Short stature homeobox) variants-efficacy of screening using various strategies. PeerJ; 8: e10236.
9) Mahzari M, Al Joufi F, Al Otaibi S, Hassan E, Masuadi E. Use of the Growth Hormone Stimulation Test Result in the Management of Patients with a Short Stature. Cureus 2020; 12 (10): e10988.
10) Hawkes C, Gunturi H, Dauber A, Hirschhorn J, Grimberg A. Racial/Ethnic Disparities in the Investigation and Treatment of Growth Hormone Deficiency. J Pediatr 2021.

3. HIPOCRECIMIENTO: TRATAMIENTO

Terapia de la talla baja:

El tratamiento depende de la causa.
- En el caso de patología subyacente será necesario el tratamiento etiológico.
- Para el déficit de GH y algunas entidades con hipocrecimiento sin déficit está considerado el tratamiento con GH recombinante humana (somatropina o rhGH).

El tratamiento con hormona de crecimiento inició en 1958 cuando Raben utilizó hormona de crecimiento purificada de glándulas pituitarias obtenidas de autopsias.
En 1985 se suspendió la terapia con hormona de crecimiento cadavérica por el riesgo de adquirir la enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

Posteriormente se inició la terapia con hormona de crecimiento recombinante humana, de administración diaria, subcutánea. Los primeros en recibirla fueron los niños con deficiencia de hormona de crecimiento; posteriormente se indicó también en el síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, niños PEG sin crecimiento recuperador, talla baja idiopática y otras condiciones.

La rhGH estimula el crecimiento longitudinal de los huesos largos de manera dosis dependiente y es el tratamiento específico del déficit de GH.
En los otros pacientes, sin deficiencia de GH, los resultados obtenidos con rhGH son discretos; mejorías medias de 1 a 1.5 cm/año en la talla adulta.

La rhGH se administra por vía subcutánea, una dosis diaria, habitualmente antes de acostarse, de 0.025-0.035 mg/kg/día en los pacientes deficitarios, variando entre 0.035 y 0.05 mg/kg/día en el resto de indicaciones.

La equivalencia en UI es 1 UI = 0.33 mg.

Los padres que acuden a consulta endocrinológica por la talla baja de sus hijos, tienen una mayor expectativa de ganancia de talla y mejora en la calidad de vida de los niños, con la terapia con rhGH, en comparación a los padres que llevan a sus hijos a consulta pediátrica general.

Indicaciones de GHrh:

1) Déficit de GH:
Dosis: 0.025 a 0.035 mg/Kg/día.

El tratamiento con rhGH mejora la talla final de los niños con deficiencia de GH, siendo mayor la ganancia de talla en los que presentan deficiencia permanente de GH (persistente después de alcanzar la talla de adulto), en comparación a aquellos con deficiencia transitoria de GH; por otro lado, la respuesta a la terapia con rhGH es más significativa en los niños con niveles más bajos de GH al momento del diagnóstico.

2) Síndrome de Turner:
Dosis: 1.4 mg/m2/día (0.045 a 0.050 mg/Kg/día).

La terapia con rhGH en las niñas con síndrome de Turner, incrementa la talla final entre 7 a 15 cm, dependiendo la edad en la que se inició y la duración del tratamiento, además de la talla media parental.

3) Insuficiencia renal crónica en prepuberales:
Dosis: 0.040 a 0.050 mg/Kg/día.

4) Síndrome de Prader-Willi:
Dosis: 0.5 a 1.0 mg/m2/día (0.035 mg/kg/día).

5) Niños PEG / CIR (crecimiento intrauterino restringido) sin crecimiento recuperador:
Dosis: 0.035 a 0.050 mg/Kg/día.

6) Haploinsuficiencia del gen SHOX:
Dosis: 0.040 a 0.050 mg/Kg/día.

7) Talla baja idiopática:
Dosis: 0.035 a 0.050 mg/Kg/día.

Las indicaciones más frecuentes de rhGH son la deficiencia de GH y la talla baja idiopática.
El tratamiento de la deficiencia clásica de GH no presenta controversias, a diferencia de la terapia de la deficiencia parcial de GH y de la talla baja idiopática, indicaciones que requieren una cuidadosa evaluación de los pacientes y evidencia que apoye el uso de rhGH.

La FDA (Food and Drug Administration) autorizó el 2003 el uso de la rhGH en niños con talla baja idiopática; la EMA (European Medicines Agency) no aprobó esta indicación el 2007.
La FDA asume que la talla baja representa una desventaja y que la normalización de la misma es clínicamente significativa, lo que justifica el uso de la rhGH. La EMA argumenta que la talla baja idiopática es una condición saludable, por lo que la terapia con rhGH sólo brinda algunos beneficios psicosociales, además de la ganancia de talla.

La ganancia de talla evidenciada con el tratamiento con rhGH en los niños con talla baja idiopática es similar a la observada en los niños con deficiencia de GH que reciben rhGH.
El perfil de seguridad y eficacia son similares en los niños tratados por talla baja idiopática y los que reciben rhGH por presentar deficiencia de GH.

La ganancia de talla con el tratamiento con rhGH en niños con talla baja idiopática, se ha evidenciado, incluso cuando se inicia la terapia después de los 10 años de edad, alcanzando la mayoría de los pacientes, la talla media parental, cuando el tratamiento es mantenido por más de dos años, tanto en niñas como en niños.

Existe consenso general respecto a tratar con rhGH a los niños con talla baja que presenten deficiencia de GH y cuando la talla baja es signo de una condición patológica, como síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader Willi, antecedente de pequeño para la edad gestacional.
Sin embargo, es controversial el uso de la rhGH en los niños con talla baja idiopática, siendo importante considerar factores socioculturales y éticos, decidiendo con los padres de los pacientes, si el tratamiento es conveniente en cada caso en particular.

8) Síndrome de Noonan:
Dosis: Hasta 0.066 mg/kg/día.

En los niños con síndrome de Noonan, la ganancia de talla se ha evidenciado tanto con la administración de rhGH a dosis de 0.033 mg/kg/día como a dosis de 0.066 mg/kg/día.
Ambos esquemas terapéuticos fueron bien tolerados, con cambios mínimos en los niveles de HbA1c y sin modificaciones en el electrocardiograma ni en el ecocardiograma de los pacientes.

Contraindicaciones:

La rhGH está contraindicada si existe hipersensibilidad a la misma, neoplasia activa, embarazo, lactancia o si la maduración ósea está completa.

Finalización de la terapia:

* Edad ósea de 15 a 16 años en los varones.
* Edad ósea de 14 años en las mujeres.
* Velocidad de crecimiento < 2 cm/año.

Beneficios:

La eficacia es variable y depende de varios factores:
* Indicación.
* Momento del inicio.
* Niveles de IGF-1 al comienzo.
El primer año de tratamiento es el periodo en el que es mayor la ganancia con rhGH.

Efectos secundarios:

Los riesgos conocidos del tratamiento con rhGH en los pacientes con déficit de GH son escasos, siendo los más frecuentes la epifisiolisis de la cabeza femoral y la hipertensión intracraneal benigna (cefalea, náuseas, vómitos y edema de papila), con una frecuencia aproximada, en ambos casos, de 1:1.000 niños tratados.

A dosis más altas y mantenidas (otras indicaciones, sin déficit de GH), puede haber disminución de la sensibilidad a la insulina (hiperglucemia), desarrollo de rasgos acromegaloides y elevación suprafisiológica de los niveles séricos de IGF-1.

También se han descrito artralgias, mialgias, parestesias, reacciones locales en lugar de la inyección, escoliosis y disfunción tiroidea transitoria.
El riesgo de nuevos tumores o reactivación de un tumor no está elevado en niños tratados con rhGH que no tienen algún factor de riesgo aumentado.

Respecto a la seguridad a largo plazo de la terapia con rhGH, que generó controversia hace algunos años, se evidenció (Short Stature International Study, 2017) que la mortalidad de las niñas que recibieron rhGH fue similar a la registrada en las que no fueron tratadas.

Seguimiento:

* Auxológico cada 6 meses: Se recomienda suspender la terapia si la velocidad de crecimiento alcanzada en un año es menor de + 0.5 DE.
* Edad ósea anual (o semestral si se acerca el momento de finalizar el tratamiento).

* Analítico anual:
- IGF-1, BP3: Si se excede el percentil 97 de IGF-1, se recomienda reducir la dosis.
- TSH y T4 libre.
- HbA1c y otros según indicación, como insulina y glucemia.

Mecasermina:

Para la deficiencia primaria de IGF-I o la insensibilidad a GH (talla inferior a -3 DE, IGF-1 basal inferior al percentil 2.5, con niveles normales de GH) está indicado el tratamiento con IGF-1 recombinante humano (Mecasermina) a dosis individualizadas desde 0.04 mg/kg cada 12 horas hasta 0.12 mg/kg cada 12 horas. Por su efecto similar al de la insulina debe administrarse con una comida para evitar hipoglucemias.

La eficacia y la seguridad de la terapia con IGF-1 recombinante ha sido evaluada por más de dos décadas, en niños con deficiencia primaria de IGF-1.
El IGF-1 recombinante se ha utilizado principalmente en niños con deficiencia del receptor de GH o síndrome de Laron.
En general los pacientes mejoran su talla en forma significativa, pero no alcanzan el rango normal.
La utilización de IGF-1 ha aumentado en los últimos años, por su uso en niños catalogados inicialmente como talla baja idiopática, en los que después se diagnosticó un defecto molecular específico en el eje GH/IGF-1.

rhGH de acción prolongada:

En los últimos años, para mejorar la adherencia al tratamiento, han sido desarrollados, productos de hormona de crecimiento recombinante humana de acción prolongada:
* Declage, de BioPartners, aprobado para niños con deficiencia de GH, en Corea del Sur.
Su aplicación es semanal, dosis: 0.7 mg/kg/semana.
* Jintrolong, de GeneScience, aprobado para niños con deficiencia de GH, en China.
De aplicación semanal, la dosis es de 0.2 mg/kg/semana.

Hace más de 30 años se utiliza la rhGH de aplicación diaria, en niños con talla baja; sólo en algunos países, se está indicando rhGH de acción prolongada, siendo su aplicación semanal. Por otro lado, se ha desarrollado el IGF-1 recombinante humano como tratamiento en niños que lo requieran.

Comparando la eficacia de la rhGH de uso diario y la rhGH de acción prolongada, se evidenció que es similar en ambos productos. También se confirmó la eficacia del IGF-1 recombinante humano.

Faltan estudios que analicen la adherencia a estos nuevos esquemas de tratamiento y los efectos a largo plazo de los mismos (rhGH de uso semanal e IGF-1 recombinante humano).

El sistema GH: IGF-1 forma un circuito continuo de señales, donde la GH estimula la producción de IGF-1 y el IGF-1 inhibe la producción de GH.

Por otro lado, la rhGH y el IGF-1 recombinante son polipéptidos distintos, con diferentes receptores de superficie, señales intracelulares, capacidad de amplificación, patrones de replicación genética, síntesis proteica y actividades metabólicas, por lo que la administración de rhGH o IGF-1 recombinante, como monoterapia, no replica las actividades combinadas del sistema GH: IGF-1, razón por la cual el uso de ambos en forma simultánea, tiene lógica, como tratamiento de los niños con talla baja.

Otros fármacos:

No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de análogos del factor liberador de gonadotropinas (triptorelina, leuprolida) para frenar desarrollo puberal en pacientes con talla baja, ni el uso de inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol) o de esteroides anabolizantes (oxandrolona), para estimular el crecimiento.

La talla final de las niñas con síndrome de Turner cuando no son tratadas con rhGH es aproximadamente 20 cm inferior a la de una mujer adulta sana. Para aumentar la talla está indicada la administración de rhGH; la adición de oxandrolona a la terapia con rhGH, incrementa modestamente la talla final, pudiendo provocar además virilización como efecto adverso, el uso de este andrógeno.

Referencias bibliográficas:

1) Hodax J, DiVall S. Update on methods to enhance growth. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2020; 27 (1): 82-86
2) Pfäffle R, Kiess W. GH and IGF-1 Replacement in Children. Handb Exp Pharmacol 2020; 261: 67-86.
3) Paltoglou G, Dimitropoulos I, Kourlaba G, Charmandari E. The effect of treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) on linear growth and adult height in children with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Endocrinol Metab 2020; 33 (12): 1577-1588.
4) Collett P, Jorge A, Boguszewski M, Miller B, Choong C, Cohen P. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. Growth Horm IGF Res 2019; 44: 20-32.
5) Lee B, Kwon C. Review of economic analysis of available interventions on idiopathic short stature: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021; 100 (7): e24871.
6) Nwosu B, Jasmin G, Parajuli S, Rogol A, Wallace E, Lee A. Long-term GH Therapy Does Not Advance Skeletal Maturation in Children and Adolescents. J Endocr Soc 2021; 5 (5).
7) Tamaro G, Pizzul M, Gaeta G, Servello R, Trevisan M, Böhm P et al. Prevalence of children born small for gestational age with short stature who qualify for growth hormone treatment. Ital J Pediatr 2021; 47 (1): 82.
8) Backeljauw P, Miller B, Levy R, McCormick K, Zouater H, Zabransky M et al. PATRO children, a multi-center, non-interventional study of the safety and effectiveness of somatropin treatment in children. J Pediatr Endocrinol Metab 2021; 34 (4): 431-440.
9) Tavares A, Collett P. Growth hormone deficiency and the transition from pediatric to adult care. J Pediatr (Rio J) 2021.
10) Halas J, Grimberg A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing and deciding. Minerva Pediatr 2020.
11) Wu D, Chen R, Chen S, Liu G, Chen L, Yang Y et al. Final adult height of children with idiopathic short stature: a multicenter study on GH therapy alone started during peri-puberty. BMC Pediatr 2020; 20 (1): 138.
12) Bright G, Fierro J. A rationale for the treatment of short stature in children with the combination of recombinant human growth hormone (rhGH) and recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I). Growth Horm IGF Res 2020; 52: 101318.

4. PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG)

Definiciones:

*** Pequeño para la edad gestacional (PEG).-** Recién nacido con longitud y/o peso al nacimiento menor de dos desviaciones estándar (percentil 3) para su edad gestacional, sexo y población.

*** Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR).-** Refleja una disminución del potencial de crecimiento del feto, de su velocidad de crecimiento durante el embarazo; es un concepto dinámico; el recién nacido puede tener o no un peso y/o longitud por debajo de dos desviaciones estándar para su edad gestacional, sexo y población.

Epidemiología:

La prevalencia de PEG es de 3-10% de la población. Aproximadamente 8-10% de los PEG finaliza con talla adulta baja (sin recuperación o catch-up de crecimiento).

Clasificación:

*** Simétrico o armónico.-** Con peso y longitud afectados. El factor que determina la falta de crecimiento generalmente comienza en el primer trimestre. Tienen un índice ponderal normal.

*** Asimétrico o disarmónico.-** Con peso o longitud afectados. El factor desencadenante suele ocurrir en el tercer trimestre. Tienen un índice ponderal disminuido.

Fisiopatología:

Disminución del flujo sanguíneo en el feto, con el desarrollo de hipoxia generalizada y falta de nutrientes; por lo tanto, restricción del crecimiento. Presenta mecanismos adaptativos para preservar el desarrollo de órganos fundamentales, como el cerebro, en detrimento de otros órganos y tejidos.

Etiología:

*** Causas fetales.-** Defectos genéticos (síndrome de Bloom y otros), cromosomopatías (trisomía 13, 18, 21, síndrome de Turner, etc.), malformaciones congénitas (cardíacas, renales, otras), gestación múltiple.

*** Causas maternas.-** Enfermedades médicas (diabetes, hipertensión arterial, nefropatía, colagenopatía, anemia crónica, etc.), infecciones (toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes, rubeola, etc.), defectos nutricionales (desnutrición en la gestación, bajo peso materno, etc.), abuso de sustancias (tabaco, alcohol, drogas, ciertos medicamentos).

*** Causas útero-placentarias.-** Placenta previa, placenta baja, alteración de la inserción del cordón, arteria umbilical única, placenta bilobular, infartos o lesiones focales; desprendimiento placentario.

*** Causas ambientales y demográficas.-** Talla baja familiar, edad materna extrema (menor de 16 años o mayor de 35 años), nulípara o gran multípara, hijo previo PEG.

Clínica:

*** Neonatal.-** Policitemia (la hipoxia aumenta la eritropoyetina), mayor riesgo de enterocolitis necrotizante, mala tolerancia digestiva, hiperbilirrubinemia secundaria, hipoglucemia (escaso depósito de glucógeno hepático), depresión neonatal (mala tolerancia al trabajo de parto).

*** Crecimiento.-** El crecimiento compensador o catch up se evidencia en el 85% de los niños PEG.

*** Neurodesarrollo.-** Hiperactividad, déficit de atención en más del 50% de los niños.

*** Metabolismo.-** Mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico: Niveles altos de colesterol total y LDL, hipertensión arterial, resistencia a la insulina.

*** Pubertad.-** La resistencia a la insulina y consiguiente hiperinsulinemia puede asociarse a pubarquia precoz, pubertad precoz, menarquia temprana e hiperandrogenismo ovárico funcional (síndrome de ovario poliquístico); el estirón puberal puede ser escaso.

Evolución del niño PEG:

Crecimiento.- En general el crecimiento recuperador (catch-up) espontáneo se evidencia en los primeros dos años de vida. Si a los 2 años (EEUU y otros países) a 4 años de edad (Europa), la talla es inferior a -2.5 desviaciones estándar o inferior a < 1 desviación estándar respecto a la talla diana familiar, se aconseja la terapia con hormona de crecimiento recombinante, 0.035 a 0.050 mg/kg/día, SC; no indicándose en los niños con trastornos genéticos o sindrómicos (síndrome de Bloom, de Dubowitz, de Mulibrey, de Seckel, etc.), ni en los que ya presentan pubertad o diabetes mellitus.

Nutrición.- Es importante la lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses y después una dieta normocalórica, variada y equilibrada. La alimentación de un niño PEG debe ser normal. Se favorecerá la práctica de ejercicio físico regular de forma precoz.

Composición corporal.- Se debe vigilar la ganancia de peso y el perímetro abdominal, por la ganancia excesiva de grasa.

Pubertad.- Pubarquia precoz en ambos sexos; menarquia adelantada; crecimiento puberal menor en los niños.

Riesgo cardiovascular.- Mayor riesgo de resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión arterial y diabetes tipo 2.

Disfunción endotelial.- Aumento del índice íntima-media carotídeo, precursor del desarrollo de placa de ateroma.

Desarrollo neurocognitivo.- Frecuencia elevada de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Es importante evaluar la función motriz gruesa y fina en los lactantes y explorar el cociente intelectual en los niños mayores.

Referencias bibliográficas:

1) Rapaport R, Wit J, Savage M. Growth failure: 'idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation. Endocr Connect 2021; 10 (3): 125-138.
2) Young M, Ramakrishnan U. Maternal Undernutrition before and during Pregnancy and Offspring Health and Development. Ann Nutr Metab 2021: 1-13.
3) Jensen E, Foglia E, Dysart K, Simmons R, Aghai Z, Cook A et al. Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019; 104 (2): 192-198.
4) Osuchukwu O, Reed D. Small for Gestational Age. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
5) Blankenship S, Brown K, Simon L, Stout M, Tuuli M. Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM 2020; 2 (4): 100215.
6) Keats E, Das J, Salam R, Lassi Z, Imdad, Black R. Effective interventions to address maternal and child malnutrition. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5 (5): 367-384.

5. PUBERTAD PRECOZ EN NIÑAS

Definición:

La pubertad precoz en la niña se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad cronológica inferior a -2.5 DE de la media para la población de referencia, que corresponde a una edad inferior a 8 años. Es la aparición de caracteres sexuales secundarios como telarquia (uni o bilateral) o metrorragia, asociada o no, a adrenarquia (pubarquia y/o axilarquia) en una niña menor de 8 años de edad.

Epidemiología:

La prevalencia en niñas es de unos 20 casos por 10.000, siendo hasta 10 veces más frecuente que en el varón. Según sea dependiente o no de gonadotropinas se clasifica en pubertad precoz central o periférica respectivamente.

Etiología:

1) Pubertad precoz central o dependiente de gonadotropinas:
Con activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

a.- Idiopática: Más del 80% de los casos.

b.- Secundaria a lesiones del sistema nervioso central: 8-30%, según diferentes series:

I) Hamartoma del tuber cinereum.
II) Astrocitoma, ependimoma, pinealoma, glioma óptico e hipotalámico.
III) Traumatismo craneoencefálico, irradiación del sistema nervioso central.
IV) Hidrocefalia, quiste aracnoideo, defectos de línea media, abscesos, encefalitis, etc.
V) Neurofibromatosis tipo 1 (con o sin glioma óptico).

c.- Genética o familiar: Mutaciones activadoras del gen de la Kisspeptina 1 (KISS1), su receptor (GPR54) o mutaciones en MKRN3.

d.- Secundaria a exposición previa a dosis altas de esteroides sexuales: En contexto de hiperplasia suprarrenal congénita o síndrome de McCune Albright, por ejemplo.

2) Pubertad precoz periférica o independiente de gonadotropinas:
Secundaria al exceso de estrógenos de origen ovárico, adrenal o exógeno.

a. De origen ovárico:
I) Quistes ováricos productores de estradiol.
II) Tumores ováricos de células de la granulosa.
III) Síndrome de McCune Albright producido por mutaciones somáticas activadoras del gen GNAS1 (20q12.34), que codifica la subunidad α de la proteína G estimuladora; cursa con pubertad precoz, mancha café con leche unilateral y displasia fibrosa poliostótica.

b. De origen adrenal:
I) Hiperplasia adrenal congénita (pubertad precoz heterosexual).
II) Tumores productores de estrógenos y de andrógenos (por su aromatización).

c. De origen exógeno:
I) Cremas o lociones que contienen estrógenos.
II) Contaminantes alimentarios.
III) Aceite de lavanda o árbol del té.

3) Pubertad precoz incompleta o pseudopubertad precoz:
Hipotiroidismo primario: Síndrome de Van Wyk-Grumbach.

Clínica:

1) Clínica dependiente del exceso de estrógenos:
El desarrollo puberal sigue la cronología normal en el caso de la pubertad precoz central, no teniendo que ser así en la pubertad precoz periférica.
a. Estadio puberal de Tanner: Desarrollo mamario o telarquia (telarquia II).
b. Aceleración de la velocidad de crecimiento.
c. Menarquia.
d. Puede asociarse a pubarquia y axilarquia, acné y/o cambio en el olor corporal.

2) Clínica relacionada con la etiología:
a. Cefalea, alteraciones visuales, convulsiones, nistagmus, diabetes insípida, macrocefalia (pubertad precoz central).
b. Dolor abdominal, masas abdominales (pubertad precoz periférica).
c. Mancha café con leche unilateral, displasia fibrosa poliostótica (sind. de McCune Albright).
d. Nódulos de Lisch, neurofibromas cutáneos (neurofibromatosis tipo 1).
e. Bocio o clínica compatible con hipotiroidismo (síndrome de Van Wyk-Grumbach).

Algoritmo - Sospecha de pubertad precoz en niñas:

Telarquia / menarquia en niñas menores de 8 años:

I) Se debe solicitar la edad ósea:
* Si la edad ósea no está adelantada, se controla periódicamente a la paciente y se debe descartar hipotiroidismo primario.
* Si la edad ósea está adelantada se solicitan otros exámenes complementarios:
- LH, FSH y estradiol basal; DHEA-S, testosterona, 17-hidroxiprogesterona y androstenediona si hay signos de hiperandrogenismo; T4L y TSH; si la LH basal no está elevada, se solicita el test de LHRH/GnRH.
- Ecografía abdominal-pélvica.

II) Diagnóstico de pubertad precoz central:
LH elevada, estradiol elevado.
* Si hay clínica sugestiva de lesión del SNC o la niña es menor de 7 años, se solicita la RMN cerebral, para descartar una patología específica del SNC o diagnosticar PPC idiopática.

III) Diagnóstico de pubertad precoz periférica:
LH y FSH disminuidas; estradiol muy elevado.
* Si la niña presenta mancha café con leche, se debe descartar diplasia fibrosa poliostótica / síndrome de McCune Albright.
* Si la niña no presenta mancha café con leche, se debe solicitar ecografía abdominal-pélvica / RMN abdominal pélvica, para excluir quistes ováricos, tumores ováricos y adrenales.

Diagnóstico diferencial:

1. Telarquia neonatal.
2. Minipubertad: Activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal antes de los dos años.
3. Telarquia precoz idiopática: Desarrollo mamario uni o bilateral antes de los 8 años de edad, con ausencia de otros caracteres sexuales secundarios, crecimiento lineal normal y edad ósea acorde a la edad cronológica. Las gonadotropinas (LH y FSH) y el estradiol se encuentran en rango prepuberal.
4. Menarquia precoz idiopática.
5. Adrenarquia precoz idiopática.

Tratamiento de la pubertad precoz central en la niña:

El tratamiento es médico con análogos de la GnRH.
El acetato de triptorelina es el más empleado, intramuscular, cada 28 días, depot de 3.75 mg (80-100 ug/kg). En caso de falta de respuesta (LH elevada a los 3 meses de terapia) se puede acortar la dosis mensual cada 21-25 días o incrementar dosis hasta 160 ug/kg/28 días.
Alternativas: El acetato de triptorelina, intramuscular, depot de 11.25 mg cada 3 meses; también hay preparados semestrales de triptorelina (22.5 mg IM cada 6 meses).

Tratamiento de la pubertad precoz periférica en la niña:

El tratamiento de la pubertad precoz periférica secundaria a procesos adquiridos debe ir dirigido a resolver la causa que la origina: Quistes o tumores ováricos o suprarrenales o esteroides exógenos.
Muchos de los quistes ováricos se desarrollan y regresan espontáneamente por lo que por lo general se prefiere un manejo conservador. Sin embargo, si son mayores de 20 mL (3.2 cm de diámetro) está indicada la realización de una punción-aspiración mediante laparoscopia para evitar el riesgo importante de torsión ovárica, que ocurre especialmente en quistes mayores de 75 ml (5.2 cm de diámetro) y en niñas afectas de síndrome de McCune-Albright.

El tratamiento del síndrome de Mc Cune-Albright requiere un abordaje a base de medicación que inhiba la síntesis de estrógenos con inhibidores de la aromatasa (testolactona, fadrozol, letrozol o anastrazol), o su acción con inhibidores del receptor de estrógenos (tamoxifeno o fulvestrant). El objetivo del tratamiento en este tipo de pacientes es evitar los problemas psicosociales derivados de aparición precoz de la pubertad, frenar la metrorragia cíclica y conseguir un adecuado pronóstico de talla final preservando la función ovárica a largo plazo. No existe, sin embargo, ningún tratamiento que haya demostrado ser eficaz en conseguir estos objetivos.

Referencias bibliográficas:

1) Elchuri S, Momen J. Disorders of Pubertal Onset. Prim Care 2020; 47 (2): 189-216.
2) Bradley S, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. BMJ 2020; 368: l6597.
3) Soriano L, Tena M, Seraphim C, Latronico A, Argente J. Precocious sexual maturation: Unravelling the mechanisms of pubertal onset through clinical observations. J Neuroendocrinol 2021: e12979.
4) Cheuiche A, da Silveira L, de Paula L, Lucena I, Silveiro S. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. Eur J Pediatr 2021.
5) Hansen A, Wøjdemann D, Renault C, Pedersen A, Main K, Raket L et al. Diagnosis of endocrine disease: Sex steroid action in adolescence: too much, too little; too early, too late. Eur J Endocrinol 2021; 184 (1): 17-28
6) Kota A, Ejaz S. Precocious Puberty. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
7) Maione L, Bouvattier C, Kaiser U. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. Clin Endocrinol (Oxf) 2021.
8) Roberts S, Kaiser U. Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. Eur J Endocrinol 2020; 183 (4): 107-117.
9) Kaplowitz P. Update on Precocious Puberty: Who Should Be Treated? Adv Pediatr 2020; 67: 93-104.
10) Gohil A, Eugster E. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. Endocrinol Metab Clin North Am 2020; 49 (4): 741-757.
11) Qudsiya Z, Gupta V. Precocious Pseudopuberty. StatPearls. Treasure Island (FL). 2021.

6. PUBERTAD PRECOZ EN NIÑOS

Definición:

La pubertad precoz en el niño está definida por la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 9 años de edad: Volumen testicular ≥ 4 mL, aumento del tamaño del pene, aparición de pubarquia / axilarquia, acné, exceso de vello corporal.

Epidemiología:

Prevalencia < 5 casos/10.000, siendo hasta 10 veces menos frecuente que en niñas.
Según sea dependiente o no de gonadotropinas, se clasifica en pubertad precoz central o periférica respectivamente.

Etiología:

1) Pubertad precoz central o dependiente de gonadotropinas:

Activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal; cursa con aumento simétrico del volumen testicular.

a.- Idiopática: 20% de los casos.

b.- Secundaria a lesiones del sistema nervioso central: 33-90%, según diferentes series.

I) Hamartoma del tuber cinereum.
II) Astrocitoma, ependimoma, pinealoma, glioma óptico e hipotalámico.
III) Traumatismo craneoencefálico, irradiación del sistema nervioso central.
IV) Hidrocefalia, quiste aracnoideo, defectos de línea media, abscesos, encefalitis, etc.
V) Neurofibromatosis (con o sin glioma óptico).

c.- Genética o familiar: Mutaciones activadoras del gen de la Kisspeptina 1 (KISS1) o su receptor (GPR54) o mutaciones en MKRN3.

d.- Secundaria a exposición previa a dosis altas de esteroides sexuales: En contexto de hiperplasia suprarrenal congénita o síndrome de McCune Albright, por ejemplo.

2) Pubertad precoz periférica o independiente de gonadotropinas:

Secundaria a exceso de andrógenos de origen testicular, suprarrenal o exógeno. Por lo general cursa sin aumento simétrico del volumen testicular (≤ 3ml).

a. De origen testicular:

I) Tumor de células de Leydig: Productor de testosterona.
II) Tumor germinal productor de β-hCG (disgerminoma, carcinoma embrionario o coriocarcinoma): La β-HCG estimula el receptor de LH de las células de Leydig, produciendo un cierto aumento del tamaño testicular y de testosterona.
III) Testotoxicosis o pubertad precoz familiar limitada a varones: Mutación activadora en el gen del receptor de LH. Herencia autosómica dominante.
IV) Síndrome de McCune Albright: Por mutaciones somáticas activadoras del gen GNAS1, que codifica la subunidad α de la proteína G estimuladora. Cursa con pubertad precoz, mancha café con leche y displasia fibrosa poliostótica.

b. De origen adrenal:

I) Hiperplasia adrenal congénita.
II) Tumor adrenal productor de andrógenos o estrógenos (pubertad heterosexual).

c. De origen exógeno:
Tratamiento con testosterona.

3) Pubertad precoz incompleta o pseudopubertad precoz:
Hipotiroidismo primario: Síndrome de Van Wyk-Grumbach.

Clínica:

1) Clínica dependiente del exceso de andrógenos:
El desarrollo puberal seguirá la cronología normal en el caso de la pubertad precoz central, no teniendo que ser así en la pubertad precoz periférica.
a. Estadio puberal de Tanner: Aumento del volumen testicular (≥ 4 cc) en la pubertad precoz central o el tumor productor de β-hCG.
b. Aumento del tamaño del pene.
c. Aceleración de la velocidad de crecimiento.
d. Pubarquia, axilarquia, acné, cambio en el olor corporal.
e. Cambios en la voz, desarrollo del cartílago tiroides.

2) Clínica relacionada con la etiología:
a. Cefalea, alteraciones visuales, convulsiones, nistagmus, diabetes insípida, macrocefalia (pubertad precoz central).
b. Dolor abdominal, masas abdominales (pubertad precoz periférica).
c. Masa testicular.
d. Mancha café con leche unilateral, displasia fibrosa poliostótica (síndrome de McCune Albright).
e. Nódulos de Lisch, neurofibromas cutáneos (neurofibromatosis tipo 1).
f. Bocio o clínica compatible con hipotiroidismo (síndrome de Van Wyk-Grumbach).

Algoritmo - Sospecha de pubertad precoz en niños:

Volumen testicular ≥ 4 cc y/o aumento del tamaño del pene en niño < 9 años:

I) Se debe solicitar la edad ósea:
* Si la edad ósea no está adelantada, se controla periódicamente al paciente y se debe descartar hipotiroidismo primario.
* Si la edad ósea está adelantada se solicitan otros exámenes complementarios: LH, FSH y testosterona basal; DHEA-S, 17-hidroxiprogesterona y androstenediona; estradiol si hay feminización; T4L y TSH; test de LHRH/GnRH si la LH basal no está elevada.

II) Diagnóstico de pubertad precoz central:
LH elevada, testosterona elevada.
* Se debe solicitar RMN cerebral, para descartar una patología específica del SNC o diagnosticar PPC idiopática.

III) Diagnóstico de pubertad precoz periférica:
LH y FSH disminuidas; testosterona muy elevada.
* DHEAS y 17 OH-Progesterona elevadas (basales o post estímulo con ACTH): Hiperplasia adrenal congénita (ecografía abdominal normal) o tumor adrenal (ecografía anormal).

* β-HCG elevada: Con RMN cerebral, torácica y abdominal, se descarta tumor germinal productor de β-HCG.
* Masa/asimetría testicular: Con una ecografía testicular, se excluye tumor de células de Leydig o productor de β-HCG.
* Antecedentes familiares de pubertad precoz periférica: Testotoxicosis.
* Mancha café con leche, pubertad precoz periférica y displasia fibrosa poliostótica: Síndrome de McCune Albright.
* Feminización, estradiol elevado: Con una ecografía abdominal, se excluye tumor adrenal.

Diagnóstico diferencial:

Macroorquidismo: Volumen testicular mayor al percentil 95 para la edad. Causas:
1) Trastornos endocrinológicos: Pubertad precoz central, hipotiroidismo primario de larga evolución, mutaciones en IGSF-1 (asocia hipotiroidismo central y otros déficits hipofisarios), déficit de aromatasa (mutaciones en CYP19A1), restos adrenales testiculares en hiperplasia adrenal congénita, síndrome de McCune-Albright, complejo Carney.
2) Síndromes genéticos que pueden cursar con macroorquidismo: Síndrome de X frágil, retraso mental ligado a cromosoma X con hábito marfanoide, síndrome de Atkin-Flaitz-Patil-Smith, síndrome de PPM-X (psicosis, piramidalismo y macroorquidismo ligado al X), síndrome de Clark-Baraitser, síndrome de Peutz-Jeghers.
3) Macroorquidismo secundario: Tumores testiculares primarios (aislados o formando parte del complejo Carney o el síndrome de Peutz-Jeghers) o infiltrativos (leucemias/linfomas); torsión testicular, hidrocele, hernia inguinal, etc.
4) Displasia quística del testículo.
5) Microlitiasis testicular.
6) Macroorquidismo benigno idiopático.

Tratamiento de la pubertad precoz central en el niño:

El tratamiento es médico con análogos de la GnRH. El acetato de triptorelina es el más empleado, intramuscular, cada 28 días, depot de 3.75 mg (80-100 ug/kg). En caso de falta de respuesta (LH elevada a los 3 meses de terapia) se puede acortar la dosis mensual cada 21-25 días o incrementar dosis hasta 160 ug/kg/28 días. Alternativas: El acetato de triptorelina, intramuscular, depot de 11.25 mg cada 3 meses; también hay preparados semestrales de triptorelina (22.5 mg IM cada 6 meses).

Tratamiento de la pubertad precoz periférica en el niño:

* El tratamiento de la pubertad precoz periférica secundaria a procesos adquiridos debe ir, igual que en la niña, dirigido a resolver la causa que la origina: tumores testiculares o suprarrenales, tumores productores de β-HCG o exposición a fuentes exógenas de andrógenos.

Otras causas son:
* Hiperplasia suprarrenal congénita: Tratamiento con glucocorticoides.
* Testotoxicosis: El tratamiento debe ir dirigido a actuar sobre el exceso de andrógenos inhibiendo su síntesis o bloqueando la acción sobre su receptor.
* Síndrome de McCune Albright: Entidad rara en varones; algunos artículos describen resultados satisfactorios con tratamientos con un antiandrógeno combinado con un inhibidor de la aromatasa.

Referencias bibliográficas:

1) Soriano L, Tena M, Seraphim C, Latronico A, Argente J. Precocious sexual maturation: Unravelling the mechanisms of pubertal onset through clinical observations. J Neuroendocrinol 2021: e12979.
2) Elchuri S, Momen J. Disorders of Pubertal Onset. Prim Care 2020; 47 (2): 189-216.
3) Hansen A, Wøjdemann D, Renault C, Pedersen A, Main K, Raket L et al. Diagnosis of endocrine disease: Sex steroid action in adolescence: too much, too little; too early, too late. Eur J Endocrinol 2021; 184 (1): 17-28
4) Bradley S, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. BMJ 2020; 368: l6597.
5) Kota A, Ejaz S. Precocious Puberty. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
6) Maione L, Bouvattier C, Kaiser U. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. Clin Endocrinol (Oxf) 2021.
7) Roberts S, Kaiser U. Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. Eur J Endocrinol 2020; 183 (4): 107-117.
8) Cheuiche A, da Silveira L, de Paula L, Lucena I, Silveiro S. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. Eur J Pediatr 2021.
9) Gohil A, Eugster E. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. Endocrinol Metab Clin North Am 2020; 49 (4): 741-757.
10) Qudsiya Z, Gupta V. Precocious Pseudopuberty. StatPearls. Treasure Island (FL). 2021.
11) Kaplowitz P. Update on Precocious Puberty: Who Should Be Treated? Adv Pediatr 2020; 67: 93-104.

7. ADRENARQUIA Y PUBARQUIA PRECOCES

Conceptos:

Pubarquia significa aparición de vello púbico; puede ser un hecho aislado o acompañarse de vello axilar, piel grasa, acné y aumento del olor corporal de origen apocrino.

La elevación de los niveles de andrógenos adrenales antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños, se denomina adrenarquia precoz; la aparición concomitante de vello púbico se llama pubarquia precoz.
La pubarquia precoz se caracteriza por la aparición prematura de vello púbico en niñas menores de 8 años y niños menores de 9 años de edad, sin ningún signo de pubertad o virilización.

La pubarquia precoz es considerada una forma incompleta de pubertad, caracterizada por la presencia de vello púbico en niñas menores de 8 años y niños menores de 9 años de edad.
Puede ocurrir como evento aislado dentro del fenómeno fisiológico de la adrenarquia, la cual comienza alrededor de los 6 a 8 años de edad. Adrenarquia precoz hace referencia a la producción prematura de andrógenos adrenales y es la causa más frecuente de pubarquia.

La adrenarquia precoz no es exactamente equivalente a pubarquia precoz; está definida como una condición caracterizada por el incremento de los niveles de andrógenos adrenales, asociado con acciones androgénicas como piel grasa y el olor corporal tipo adulto, antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños.
La adrenarquia precoz está definida por la aparición de signos clínicos de acción androgénica, asociada con niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) $\geq$ 40 ug/dL, en niñas menores de 8 años y niños menores de 9 años de edad, sin desarrollo mamario o testicular.

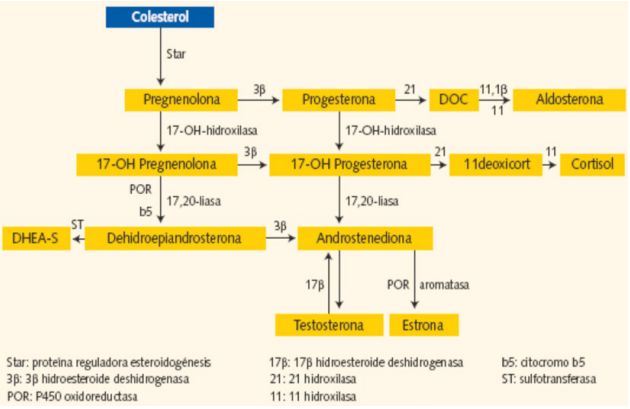
Epidemiología:

La incidencia de pubarquia precoz es de 3%, siendo más frecuente en los países del Mediterráneo.
La aparición de las características puberales presenta diferencias interindividuales y étnicas; por ejemplo, el origen indígena en Chile es un factor de riesgo independiente para la pubarquia precoz en niños, pero no en niñas.

Se ha reportado que hasta al 40% de los pacientes con pubarquia precoz puede presentar hiperplasia adrenal congénita no clásica.

La relación niña/niño es de 9-10/1 en los pacientes con pubarquia precoz.
Por otro lado, el 10-20% de los casos de pubarquia precoz es evidenciado en niñas obesas con resistencia a la insulina.

Biosíntesis de hormonas esteroideas en las glándulas adrenales:



Fisiopatología:

Se desconocen los mecanismos exactos de este fenómeno, pero parece que tanto el tejido adiposo como la hipersensibilidad del folículo piloso a las hormonas esteroideas juegan un papel destacado en la etiología presumiblemente multifactorial.

Las causas de adrenarquia y pubarquia precoz aún no han sido clarificadas; podría ser la maduración precoz de la zona reticular de las glándulas adrenales, que provoca un pico en los niveles de andrógenos, en forma similar a lo acontecido en el inicio de la pubertad y consecuentemente el crecimiento de vello púbico. Se ha descrito la hipersensibilidad de los folículos pilosos a los esteroides, por una función alterada del receptor androgénico, asociada al desarrollo prematuro de vello púbico.

La pubarquia precoz está asociada con diversas condiciones, como la hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos y exposición exógena a productos con andrógenos.

Se ha reportado la asociación entre el bajo peso de nacimiento y el exceso prematuro de andrógenos (adrenarquia precoz), síndrome metabólico y síndrome de ovarios poliquísticos, especialmente cuando el bajo peso de nacimiento evoluciona con un aumento excesivo de peso del lactante.
El bajo peso de nacimiento es un factor predisponente para la activación prematura de las glándulas adrenales (adrenarquia precoz); el incremento del índice de masa corporal (IMC) durante los primeros 4 años, se asocia con una aceleración de la edad ósea y pubarquia precoz (vello púbico antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños), por lo que se ha recomendado prevenir la ganancia excesiva de peso en los niños, por las diversas consecuencias metabólicas.

Los niños con adrenarquia precoz y sobrepeso u obesidad tienden a presentar una edad ósea más avanzada y mayores niveles de andrógenos, en comparación a los niños con pubarquia precoz e IMC normal.
La adrenarquia constituye un período de respuesta adaptativa al estrés, desde la prepubertad hasta el inicio puberal, asociada con la maduración del eje hipotalámico hipofisario adrenal, relacionada a los caracteres sexuales secundarios; el rápido aumento de peso en la infancia se ha asociado a adrenarquia precoz, la cual representa un factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico en los siguientes años de vida.

Normalmente, la sulfotransferasa de dehidroepiandrosterona (DHEA) o SULT2A convierte la DHEA a sulfato de DHEA (DHEA-S), previniendo el exceso de andrógeno bioactivo; la reacción enzimática requiere la biosíntesis de PAPS (3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato), mediada por PAPS sintasa tipo 2 (PAPSS2). Se han descrito algunos pacientes con pubarquia precoz por deficiencia de PAPSS2, causada por una mutación en el gen PAPSS2.
Existe la teoría unificada de adrenarquia, síndrome de ovarios poliquísticos e hiperinsulinemia; el mecanismo subyacente puede ser una regulación anormal o la expresión incrementada del CYP17A1, provocando una mayor síntesis de andrógenos en las glándulas adrenales y en los ovarios.

Clínica:

La pubarquia precoz es considerada una variante de la normalidad, que no se acompaña de otro signo de pubertad, virilización o avance de la edad ósea (≥ 2 años).
El crecimiento y la maduración esquelética pueden estar ligeramente acelerados, con una buena correlación entre la edad ósea y edad cronológica.
La pubarquia precoz, caracterizada por la aparición de vello púbico, generalmente incluye vello axilar, acné, cabello graso, secreción apocrina de adulto; con frecuencia, edad ósea ligeramente avanzada e incremento de la velocidad de crecimiento.

La adrenarquia precoz idiopática está definida por algunos autores, según criterios clínicos: aparición de vello púbico y/o axilar y/o aumento del olor corporal de origen apocrino, antes de los 8 años en niñas y de los 9 en niños, una vez excluidas otras patologías causantes de hiperandrogenismo (tumores adrenales, hiperplasia adrenal congénita).

Para otros autores, la adrenarquia precoz idiopática es aquella que cumple criterios clínicos junto con criterios bioquímicos (valores elevados de DHEA-S), considerando la pubarquia precoz idiopática como la aparición de pubarquia antes de los 8 años en niñas y de los 9 en niños, después de excluir otras causas de hiperandrogenismo.

La pubarquia precoz en las niñas se asocia con ovarios poliquísticos y con un grado considerable de resistencia a la insulina, incrementando la prevalencia de prediabetes.
En los pacientes con hiperplasia adrenal congénita no clásica, el signo clínico más frecuente es la pubarquia precoz, siendo variable su frecuencia, entre 45 y 88% de los casos.
La hiperplasia adrenal congénita comprende enfermedades genéticas transmitidas de manera autosómica recesiva, afectando diversos aspectos de la salud humana; generalmente los pacientes presentan deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa, resultado de mutaciones en ambos alelos del gen CYP21A2, siendo más frecuentes las formas leves, no clásicas de la enfermedad, asociadas a la elevación de la secreción de andrógenos, síndromes virilizantes (incluyendo ambigüedad genital), pubertad precoz, pubarquia precoz e hirsutismo.

Por otro lado, la elevación de los niveles de DHEA-S en niñas menores de 8 años se ha asociado a telarquia, pubarquia y menarquia precoces, además de un ligero incremento de los andrógenos androstenediona y testosterona, en la pubertad.

Diagnóstico:

El diagnóstico de pubarquia precoz está basado en la exclusión de las diversas causas de pubertad precoz, de hiperplasia adrenal congénita no clásica y de los raros tumores adrenales virilizantes.
Como la pubarquia precoz puede ser un signo de hiperplasia adrenal congénita, el diagnóstico de pubarquia precoz se basa en la exclusión de pubertad precoz y de hiperplasia adrenal congénita no clásica.

Los cambios morfológicos y funcionales en las glándulas adrenales causan la elevación de precursores androgénicos adrenales, provocando la manifestación clínica de pubarquia.

El mejor indicador de adrenarquia es el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), cuyos niveles altos se consideran indicadores de su inicio.
La evaluación de laboratorio comprende los valores de DHEA, DHEA-S y androstenediona, los cuales se encuentran elevados en los pacientes con pubarquia precoz, en concentraciones similares a las evidenciadas en niños con inicio puberal, estadio Tanner II. Normalmente, el valor basal de 17 hidroxiprogesterona (17 OHP) es inferior a 1 ng/mL; si se evidencia que es mayor a 1 ng/mL debe realizarse el test de estimulación con ACTH, para excluir hiperplasia adrenal.

Los niveles basales de FSH y LH y después del test de estimulación con GnRH, deben encontrarse en rango prepuberal; por otro lado, la edad ósea (radiografía de mano izquierda) debe ser similar a la edad cronológica, excluyendo pubertad precoz.
Las niñas con pubarquia precoz pueden presentar hiperplasia adrenal congénita no clásica, siendo portadoras de mutaciones en el gen CYP21A2, clínicamente relevantes; es importante para su diagnóstico la determinación de los niveles de 17 OHP, a los 60 minutos del test de estimulación con ACTH, considerándose diagnóstico un valor superior a 10 ug/dL.

En pacientes con hiperplasia adrenal congénita y pubarquia precoz, se recomienda la detección de las variantes genéticas del gen CYP21A2, para caracterizar los diversos fenotipos de los portadores y el respectivo asesoramiento genético - a pacientes con pubarquia precoz e hiperplasia adrenal congénita -.
Algunos sugieren el estudio del gen CYP21A2 y otros genes relacionados, en los pacientes con pubarquia precoz, por la posibilidad de hiperplasia adrenal congénita.

Tratamiento:

Aunque la pubarquia precoz es una entidad que no requiere tratamiento endocrinológico específico, es recomendable el seguimiento evolutivo por el riesgo de desarrollar pubertad precoz y en años posteriores, síndrome metabólico.
Por otro lado, no es infrecuente el diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita no clásica, en niños con pubarquia precoz.

Se ha reportado en pacientes con pubarquia precoz, que la administración de metformina, agente sensibilizante de insulina, ya sea como monoterapia o en combinación con el antiandrógeno flutamida a dosis bajas, tiene efectos beneficiosos en la adiposidad abdominal, niveles de andrógenos e índices de resistencia a la insulina de estos pacientes.

Pronóstico:

En la mayoría de los casos la pubarquia precoz es una entidad benigna; los pacientes suelen presentar características clínicas definidas, como el adelanto en el inicio puberal y de la edad de menarquia, edad ósea ligeramente acelerada, crecimiento adecuado que les permitirá alcanzar una talla próxima a su talla genética y la presencia de alteraciones analíticas de riesgo metabólico (elevación de los niveles de glucemia y colesterol LDL) asociadas a sobrepeso y obesidad.

El 40% de las niñas con pubarquia precoz presenta hiperandrogenismo funcional durante la adolescencia y mayor riesgo de desarrollar hiperinsulinemia.

La activación prematura de la zona reticular de las glándulas adrenales, causante de secreción de andrógenos, especialmente DHEA-S, denominada adrenarquia precoz, se ha asociado a un mayor riesgo cardiovascular en el sexo femenino (hiperandrogenismo adrenal en mujeres), siendo por esa razón importante el seguimiento adecuado de las pacientes.

Las niñas con adrenarquia y pubarquia precoces tienen un perfil hormonal desfavorable (en comparación a las niñas que no presentan esos fenómenos), el cual incrementa el riesgo de desarrollar síndrome de ovarios poliquísticos y manifestaciones psicológicas asociadas (depresión, ansiedad, trastornos del comportamiento alimentario), siendo importante el óptimo seguimiento de las pacientes.

Referencias bibliográficas:

1) Sancho M, Bueno G, Labarta J, de Arriba A. Natural progression of premature pubarche and underlying diseases. An Pediatr 2018; 89 (4): 238-245.
2) Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. Front Pediatr 2019; 7: 147.
3) Soveizi M, Mahdieh N, Setoodeh A, Sayarifard F, Abbasi F, Bose H et al. Gln318X and Val281Leu as the Major Variants of CYP21A2 Gene in Children with Idiopathic Premature Pubarche. Int J Endocrinol 2020: 4329791.
4) Livadas S, Bothou C, Kanaka C, Chiotis D, Angelopoulos N, Macut D et al. Unfavorable Hormonal and Psychologic Profile in Adult Women with a History of Premature Adrenarche and Pubarche, Compared to Women with Polycystic Ovary Syndrome. Horm Metab Res 2020; 52 (3): 179-185.
5) Santos R, Costa C, Castro C, Fontoura M. Clinical, biochemical and gender characteristics of 97 prepubertal children with premature adrenarche. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019; 32 (11): 1247-1252.

6) Fernández M, Pereira A, Corvalán C, Mericq V. Precocious pubertal events in Chilean children: ethnic disparities. J Endocrinol Invest 2019; 42 (4): 385-395.
7) Ramos C, Macedo D, Bachega T, Nascimento M, Madureira G, Latronico A et al. Premature Pubarche due to Exogenous Testosterone Gel or Intense Diaper Rash Prevention Cream Use: A Case Series. Horm Res Paediatr 2019; 91 (6): 411-415.
8) Cavarzere P, Mauro M, Gaudino R, Micciolo R, Piacentini G, Antoniazzi F. Role of Body Weight in the Onset and the Progression of Idiopathic Premature Pubarche. Horm Res Paediatr 2020; 1-10.
9) Nunes S, Silveira M, Mendes M, Nagashima S, de Paula C, Silva çg et al. From adrenarche to aging of adrenal zona reticularis: precocious female adrenopause onset. Endocr Connect 2020; 9 (12): 1212-1220.
10) Eltan M, Yavas Z, Arslan E, Kirkgoz T, Kaygusuz S, Türkyılmaz A et al. Low DHEAS Concentration in a Girl Presenting with Short Stature and Premature Pubarche: A Novel PAPSS2 Gene Mutation. Horm Res Paediatr 2019; 92 (4): 262-268.
11) Soliman A, De Sanctis V, Alaaraj N, Hamed N. The clinical application of metformin in children and adolescents. Acta Biomed 2020; 91 (3): 2020086.
12) Dörr H, Schulze N, Bettendorf M, Binder G, Bonfig W, Denzer C et al. Genotype-phenotype correlations in children and adolescents with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Mol Cell Pediatr 2020; 7 (1): 8.
13) Pignatelli D, Pereira S, Pasquali R. Androgens in Congenital Adrenal Hyperplasia. Front Horm Res 2019; 53: 65-76.
14) Merino P, Pereira A, Iñiguez G, Corvalan C, Mericq V. High DHEAS Level in Girls Is Associated with Earlier Pubertal Maturation and Mild Increase in Androgens throughout Puberty without Affecting Postmenarche Ovarian Morphology. Horm Res Paediatr 2019; 92 (6): 357-364.
15) Meinel J, Haverkamp T, Wünsche F, Richter A. Establishment of Clinical and Lab Algorithms for the Identification of Carriers of Mutations in CYP21A2 - A Study of 365 Children and Adolescents. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2020. doi: 10.1055/a-1217-7169.
16) Livadas S, Bothou C, Macut D. Premature Adrenarche and its Association with Cardiovascular Risk in Females. Curr Pharm Des 2020; 26 (43): 5609-5616.

8. MENARQUIA PRECOZ

Definiciones:

La menarquia precoz está definida por un sangrado vaginal en ausencia de signos puberales. Deben diferenciarse dos periodos bien delimitados:

* Menarquia precoz del periodo neonatal.- Sangrado vaginal que se presenta entre los 3 y 5 días de vida y puede prolongarse hasta 5 días.
* Menarquia precoz del "segundo periodo".- Se evidencia después de los 10 días del nacimiento y en cualquier momento del periodo prepuberal, es decir en ausencia de signos de pubertad (antes de los 8 años de edad). Muy rara vez constituye una menarquia verdadera, variante de una pubertad central en la que no existe desarrollo mamario ni pubarquia.

Epidemiología:

La incidencia de menarquia precoz es desconocida, se considera una entidad infrecuente, con excepción de la forma neonatal (hasta un 30-50% de los recién nacidos).

Etiología:

Las causas son diversas.

1) Menarquia del periodo neonatal.- Proceso benigno, se considera fisiológico.

2) Menarquia precoz del segundo periodo (prepuberal):

a. Causas infecciosas:
* Vulvovaginitis hemorrágica.
* Cuerpo extraño.
* Parasitosis (oxiurasis).

b. Causas traumáticas:
* Traumatismo genital.
* Abuso sexual.

c. Causas tumorales:
* Benignos: Pólipos vaginales, verrugas, hemangiomas, granulomas, liquen plano.
* Malignos: Rabdomiosarcoma (sarcoma botrioides), tumor del seno endodérmico.

d. Causas genitourinarias.- Falsa menarquia:
* Prolapso de la mucosa uretral.
* Cistitis hemorrágica.

e. Causas endocrinas.- Menarquia verdadera por pubertad, sin telarquia ni pubarquia:
* Pubertad precoz periférica: Síndrome de McCune-Albright, ingesta de estrógenos (ej. anticonceptivos) y síndrome de Van Wyk–Grumbach (hipotiroidismo primario).
* Pubertad precoz central (raro).

f. Menarquia precoz idiopática.

Algoritmo de menarquia precoz:

Hemorragia de probable origen genital:

1) Menarquia neonatal:
Proceso benigno. No precisa estudio.

2) Inicio puberal (telarquia, pubarquia):
Pubertad precoz en < 8 años; pubertad adelantada/normal en > 8 años.

I) Causa conocida:
* Vulvovaginitis.- Suele haber más secreción maloliente que sangrado.
* Traumatismo.- Caída a horcajadas en bicicleta, golpes con aparatos de gimnasia, lesiones por objetos punzantes/cortantes o por chorros de agua a presión. No olvidar la posibilidad de abuso sexual.
* Prolapso uretral.- Causa excepcional de sangrado, pero fácilmente identificable ante la existencia de una tumoración roja o púrpura oscura entre ambos labios mayores y que sale del meato urinario.

II) Causa desconocida:
Se solicitarán exámenes complementarios:

a) Analítica: Estudio de coagulación básico y plaquetas (aunque la diátesis hemorrágica es un origen excepcional de sangrado vaginal); FSH, LH y estradiol; T4L y TSH (en busca de hipotiroidismo primario como causa excepcional de pubertad precoz central - síndrome de Van Wyk-Grumbach -).

b) Microbiología:
* Frotis vulvo-introital para para búsqueda de bacterias (vulvovaginitis).
Valorar la posibilidad de abuso sexual en caso de microbiología sospechosa de enfermedades de transmisión sexual: Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrea, Trichomona vaginalis y herpes virus.
* Sedimento y cultivo/Gram urinario en busca de cistitis/uretritis hemorrágica.

c) Imagen:
* La ecografía pélvica es útil para ver el endometrio; también debe realizarse ante la presencia de niveles altos de estrógenos en busca de tumores productores de estrógenos.
* La edad ósea se debe solicitar ante la sospecha de pubertad precoz.

Con los exámenes complementarios se puede diagnosticar pubertad precoz, tumoraciones, lesiones traumáticas y cuerpos extraños (éstos suelen ser de papel higiénico, juguetes, tejido, algodón, etc.; deben considerarse en presencia de secreción vaginal fétida).

Si los resultados de los diferentes exámenes son normales, incluyendo la vaginoscopia, se diagnostica menarquia precoz idiopática.

La vaginoscopia es una prueba esencial que debe ser realizada por un cirujano o ginecólogo pediátrico experimentado, en caso de que los estudios complementarios previos sean normales y si el sangrado es repetido.

Menarquia precoz idiopática:

Entidad benigna y autolimitada de origen poco conocido cuyo diagnóstico es de exclusión.

Aunque se postula un incremento en la sensibilidad del endometrio a niveles prepuberales de estradiol, no se ha constatado la existencia de engrosamiento endometrial en la ecografía rutinaria. Otros autores sugieren activaciones transitorias y parciales del eje hipófiso-gonadal.

Cursa con menarquia aislada en ausencia de signos puberales (sin telarquia, pubarquia, aceleración de la velocidad de crecimiento ni de la edad ósea), pero frecuentemente es cíclica, con características que pueden asemejar a un ciclo normal de una mujer y que pueden durar meses o incluso años; el comienzo y evolución ulterior de la pubertad es normal. No precisa tratamiento, pero es importante el seguimiento.

Referencias bibliográficas:

1) Ng S, Apperley L, Upradrasta S, Natarajan A. Vaginal Bleeding in Pre-pubertal Females. J Pediatr Adolesc Gynecol 2020; 33 (4): 339-342.
2) Blackburn J, Didi M, Avula S, Senniappan S. Isolated premature menarche in two siblings with Neurofibromatosis type 1. J Pediatr Endocrinol Metab 2020; 33 (6): 813-816.
3) Collins J, Maney J, Livingstone A. Fifteen-minute consultation: Apparent vaginal bleeding in the pre-pubertal girl. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2020.
4) Wang X, Zeng W, Xu S, Huang L, Lai Y, Yu Y. A case report and literature review of vaginal bleeding in prepubertal girl. Acta Paediatr 2020; 109 (10): 1944-1947.
5) Hadley J, Moore J, Goldberg A. Sexual Abuse as a Cause of Prepubertal Genital Bleeding: Understanding the Role of Routine Physical Examination. J Pediatr Adolesc Gynecol 2021.
6) Ganti A, Ray J, Mooney K, Zambrano E, Hillard P, Fok W. Unusual Cause of Pediatric Vaginal Bleeding: Infantile Capillary Hemangioma of the Cervix. J Pediatr Adolesc Gynecol 2019; 32 (1): 80-82.
7) Chambers C, Adeyemi O. Prepubertal Bleeding as a Presenting Symptom of von Willebrand Disease: A Case Report. J Pediatr Adolesc Gynecol 2020; 33 (2): 167-169

9. GINECOMASTIA

Definiciones:

Ginecomastia es el crecimiento de la glándula mamaria en el varón, resultado de un aumento concéntrico del tejido ductal y del estroma mamario; lo habitual es considerarla ante la mínima detección de glándula mamaria (al tacto a partir de 0.5 cm) y relevante si es visible a simple vista (a partir de 2 cm).
El término macromastia se utiliza ante tamaños superiores a 5 cm, e indica irreversibilidad del proceso.

Epidemiología:

La prevalencia de ginecomastia es variable (de 4 a 70%), según el tamaño que se considere para definirla.

Clasificación fisiopatológica:

Actualmente se establece como causa fisiopatológica fundamental "el desequilibrio a favor de la acción estrogénica sobre la androgénica".

1) Exceso real de estrógenos plasmáticos:
- a. Ginecomastia neonatal.
- b. Tumores secretores de estrógenos.
- c. Tumores secretores de β-hCG.
- d. Aumento de la actividad de la aromatasa.
- e. Hipertiroidismo.
- f. Hiperplasia suprarrenal congénita (conversión periférica).
- g. Alteración hepática.
- h. Administración exógena de estrógenos.

2) Exceso relativo de estrógenos plasmáticos (niveles normales de los mismos con descenso de andrógenos):
- a. Hipogonadismo hipogonadotropo.
- b. Hipogonadismo hipergonadotropo.
- c. Insensibilidad a los andrógenos.
- d. Insuficiencia renal crónica.

3) Alteración de la acción periférica (aumento de la sensibilidad estrogénica o disminución de la androgénica):
- a. Ginecomastia puberal.

Clínica:

Clínicamente se consideran ginecomastias fisiológicas, las de aparición en época neonatal y puberal. Las particularidades clínicas de cada una de ellas deben tenerse en cuenta para decidir si se requiere o no de estudio diagnóstico.

A) Ginecomastia fisiológica:

1. Ginecomastia neonatal:

* Puede verse hasta en el 60% o más de los recién nacidos varones y se considera transitoria, aunque puede durar meses.
* En algunos casos puede haber secreción mamaria ("leche de brujas").

2. Ginecomastia puberal:

* Suele iniciarse en varones con testes mayores de 6 cc (Tanner III-IV) y con pubarquia ya iniciada, en torno a los 13-14 años de edad. Rara vez aparece después de los 16 años.
* El incremento del tamaño es unilateral, progresivo y autolimitado, menor de 4 cm (similar a Tanner II en la mujer); el botón es subareolar, móvil e indoloro o levemente doloroso a la presión superficial. Se hace bilateral en el 75% de los casos.
* Regresiona en 1 a 2 años; si no desaparece antes de este período o supera los 5 cm (macroginecomastia) es excepcional que involucione.

B) Ginecomastia patológica:

Suele progresar rápidamente y ser dolorosa; en este grupo deben incluirse todas las de comienzo prepuberal, con excepción de la neonatal. Particularidades clínicas:

- El grado de ginecomastia en los hipogonadismos es mayor en los primarios (síndrome de Klinefelter) que en los secundarios.
- Hasta un 30% de los casos con enfermedad de Graves presentan, e incluso debutan, con ginecomastia. El hipotiroidismo no produce ginecomastia salvo los casos graves con hiperprolactinemia secundaria.
- Los tumores testiculares pueden producir ginecomastia antes de que sean palpables. Ante un síndrome de Peutz-Jeghers (pigmentación mucocutánea, pólipos gastrointestinales y diversos tipos de neoplasias), la presencia de ginecomastia debe hacer pensar en un tumor de células de Sertoli.

Patología asociada a ginecomastia:

- Enfermedad sistémica.
- Neoplasias (Hodgkin y LLA).
- Hepatopatía crónica (cirrosis).
- Insuficiencia renal crónica.
- Desnutrición.
- Obesidad.
- Lesión de nervios intercostales.
- Estrés.
- Enfermedades del sistema nervioso: distrofia miotónica de Steinert, lesión medular, atrofia muscular espinal.
- Enfermedades inmunitarias.
- Hipertensión arterial (descartar que no sea la medicación antihipertensiva).

Fármacos y otras sustancias responsables de ginecomastia:

* Hormonas: Análogos de la LHRH, antiandrógenos (ciproterona, flutamida, espironolactona), clomifeno, derivados estrogénicos (cosméticos, alimentos, fitoestrógenos, fármacos), desoxicorticosterona, esteroides anabólicos y andrógenos aromatizables, finasteride, fludrocortisona, rhGH, insulina, beta-HCG.
* Antibióticos, antimicóticos, metronidazol, antituberculosos (isoniacida, etionamida).
* Antiulcerosos, cimetidina, ranitidina, omeprazol.
* Fármacos cardiovasculares: Amiodarona, antagonistas del calcio (nifedipino, verapamilo, diltiazem), antihipertensivos (metildopa, reserpina), digitoxina, inhibidores de la ECA (captopril, enalapril).
* Quimioterápicos: Bleomicina, busulfan, ciclofosfamida, cisplatino, clorambucilo, metrotexato, procarbacina, vincristina.
* Fármacos que actúan sobre el SNC: Antidepresivos tricíclicos, diazepam, fenitoina, fenotiazinas, haloperidol, sulpiride.
* Antidopaminérgicos, domperidona, metoclopramida.
* Drogas: Alcohol, anfetaminas, heroína, marihuana, metadona.
* Otros: Antirretrovirales, Ginseng, griseofulvina, lovastatina, penicilamina, provastatina, sales de oro, sulindaco, teofilina, vitaminas E y D.

Algoritmo - Diagnóstico de ginecomastia:

* Anamnesis y exploración física:
  Antecedentes, uso de fármacos, estadio puberal, tamaño testicular.
  Diferenciar de pseudoginecomastia.

* ¿Ginecomastia farmacológica?
  Se suspenderá el tratamiento.

* ¿Enfermedad crónica?
  Se tratará la enfermedad de base.

* ¿Ginecomastia en época puberal?
  - Si el diámetro es < 4 cm: Apoyo psicológico y se valorará la necesidad de tratamiento.
  - Si es de 4-5 cm y con evolución < 1-2 años, se valorará la necesidad de tratamiento.
  - Si el diámetro es > 5 cm o la evolución es > 1-2 años, se valorará la necesidad de cirugía.

* ¿Origen patológico, tamaño > 4 cm o duración > 3 años?
  Se solicitarán exámenes complementarios:
  - Laboratorio: Hemograma, VSG, bioquímica con función hepática y renal, T4L, TSH, PRL, FSH, LH, testosterona, estradiol, 17-OH-Progesterona, beta-HCG.
  - Ecografía mamaria si se sospecha de patología local.

Diagnósticos: Niveles hormonales en pacientes con ginecomastia:

* Prolactina elevada: Hiperprolactinemia.
* TSH baja y T4 elevada: Hipertiroidismo.
* LH y testosterona elevadas: Resistencia androgénica.
* LH elevada y testosterona baja: Hipogonadismo primario. Se solicitará cariotipo.
* LH y testosterona bajas: Hipogonadismo secundario. Se solicitará RMN selar.

* Estradiol elevado: Tumor adrenal o testicular. Se solicitará eco testicular y TAC adrenal.
  Si las imágenes son normales, se considera una actividad incrementada de aromatasa.
* LH elevada: Pubertad precoz: Adenoma LH. Se solicitará RMN selar.
* DHEA-S elevado: Tumor adrenal. Se solicitará eco/TAC adrenal.
  Si las imágenes son normales, se considera hiperplasia adrenal congénita.
* Beta-HCG elevada: Tumor testicular. Se solicitará eco testicular.
  Si la eco testicular es normal, se considera tumor extragonadal. Se solicitará TAC cráneo- tóraco-abdominal.

Tratamiento:

* Las formas secundarias suelen responder al tratamiento de la causa desencadenante.

* En la ginecomastia farmacológica, la supresión o disminución del fármaco responsable resuelve completa o casi completamente el proceso en aproximadamente 1 mes, de modo que en ausencia de respuesta deberán descartarse otras causas. En caso de no poder retirarse el tratamiento puede optarse por tratamiento médico (inhibidores de la aromatasa o antiestrógenos).

* La ginecomastia por exceso de actividad de la aromatasa podría beneficiarse de un tratamiento farmacológico específico (inhibidores de la aromatasa: anastrozol 1 mg/día VO o letrozol 2.5 mg/día), aunque su eficacia y régimen terapéutico aún no están definidos.

* Las formas idiopática y puberal representan las dos causas más frecuentes de ginecomastia; no suelen requerir tratamiento ya que pueden ser transitorias (la mayor parte de las puberales), si bien, debe valorarse en caso de ginecomastias de gran tamaño (> 4-5 cm), de más de dos años de evolución (irreversible) y siempre que lo solicite el paciente:
  - Tratamiento de elección: El tratamiento quirúrgico (mamoplastia periareolar o transareolar, con o sin lipectomía por succión) representa la alternativa más eficaz y se recomienda realizarla una vez finalizada la pubertad. La liposucción aislada guiada por ecografía representa una alternativa igualmente efectiva en centros experimentados.
  - Alternativa: El empleo de fármacos no se recomienda de entrada ya que, además de sus posibles efectos secundarios, no está aprobado ni ha podido demostrarse su eficacia en niños. Indicado en ginecomastias con una evolución inferior a 2 años (preferiblemente inferior a 1 año) y diámetros menores de 4-5 cm. El antiestrógeno tamoxifeno (20 mg/dia VO distribuido en 10 mg cada 12 horas - máximo 40 mg - durante 3 a 12 meses) es el único fármaco que ha demostrado eficacia en comparación con anastrazol y placebo.

Referencias bibliográficas:

1) Koch T, Bräuner E, Busch A, Hickey M, Juul A. Marked Increase in Incident Gynecomastia: A 20-Year National Registry Study, 1998 to 2017. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105.
2) Zampieri N, Camoglio F. Pediatric-adolescent andrology. Arch Ital Urol Androl 2020; 92.
3) Walls C, Smith W, Draus J, Wagner L. Gynecomastia in a 15-year-old Boy. Pediatr Rev 2020; 41 (4): 206-209.
4) Reinehr T, Kulle A, Barth A, Ackermann J, Lass N. Sex Hormone Profile in Pubertal Boys with Gynecomastia and Pseudogynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105.
5) Fiorini A, Sepich M, Pontrelli M, Sangriso G, Cosci O Di Coscio M et al. Adolescent Gynecomastia due to Minimal Androgen Resistance Syndrome. Sex Dev 2021: 1-6.
6) Al Jabr F, Zakaria O, Al Mulhim M, Alsuwailim A, AlBurshaid H. Gynecomastia: a study to assess how students perceive this disease. GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW 2021.
7) Leon A, Way A, Sharma S, Letter H. It's Not Always Gynecomastia: A Case of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Presenting as Breast Mass in a Male Patient. Cureus 2021; 13.
8) Klinger M, Bandi V, Giannasi S, Caviggioli F, Veronesi A. Gynecomastia: Ultrasound-Confirmed Classification Pertainent to Surgical Correction. Aesthetic Plast Surg 2021.

10. DIABETES MELLITUS

Definiciones:

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica, en la cual los niveles de glucemia son inapropiadamente elevados.Comprende varias categorías, incluyendo la diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes tipo MODY, diabetes gestacional, diabetes neonatal y diabetes secundaria (por endocrinopatías, uso de esteroides, etc.).

Los principales subtipos son la diabetes mellitus tipo 1 (por secreción defectuosa de insulina) y la diabetes mellitus tipo 2 (por secreción y acción defectuosas de insulina). En niños y adolescentes la más frecuente es la diabetes mellitus tipo 1.

Importancia:

A nivel global, 600.900 niños y adolescentes menores de 15 años de edad presentan diabetes mellitus tipo 1; 98.200 niños y adolescentes del mismo grupo etario son diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 cada año. Las complicaciones causadas por la diabetes mellitus tipo 1 afectan la calidad de vida de los pacientes y pueden ser causa de mortalidad, principalmente en países en vías de desarrollo, con insuficientes servicios de salud.

Historia:

Diabetes mellitus deriva del griego diabetes (sifón) y del latín mellitus (dulce). El término fue utilizado por Apolonio de Menfis, 250 a 300 años antes de Cristo. En las civilizaciones antiguas de Grecia, India y Egipto se descubrió la naturaleza dulce de la orina en esta condición.

Mering y Minkowski, en 1.889, identificaron el rol del páncreas en la patogénesis de la diabetes. Banting, Best y Collip, en 1.922, purificaron la hormona insulina del páncreas.

Clasificación etiológica:

I) Diabetes tipo 1.- Destrucción de células beta; deficiencia completa de insulina.
* Autoinmune.
* Idiopática.

II) Diabetes tipo 2.- Combinación de resistencia y deficiencia de insulina.
* Típica.
* Atípica.

III) Defectos genéticos de la función de las células beta:
* Síndromes MODY.
* Mutaciones del DNA mitocondrial.
* Síndrome de Wolfram (DIDMOAD).
* Anemia megaloblástica sensible a tiamina y diabetes.

IV) Diabetes inducida por fármacos o químicos:
Inmunosupresores, L-Asparginasa, glucocorticoides, beta bloqueantes, fenitoína, otros.

V) Enfermedades del páncreas exocrino:
* Diabetes relacionada a fibrosis quística.

* Trauma-pancreatectomía.
* Pancreatitis-radiación ionizante.
* Otros.

VI) Infecciones:

* Rubeola congénita.
* Citomegalovirus.
* Síndrome urémico hemolítico.

VII) Variantes de diabetes tipo 2:

* Defectos genéticos de la acción de la insulina (leprechaunismo, síndrome de Rabson- Mendenhall, síndromes de diabetes lipoatrófica).
* Defectos adquiridos de la acción de la insulina (tumores endocrinos; raros).
* Feocromocitoma.
* Síndrome de Cushing.
* Otros (anticuerpos anti-receptor de insulina).

VIII) Síndromes genéticos con diabetes:

Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, otros - Bardet Biedl, Alstrom, Werner -).

IX) Diabetes gestacional.

X) Diabetes neonatal:

* Transitoria.
* Permanente.

Etiología:

Hay dos subclases principales de células endocrinas en los islotes de Langerhans, las células beta que producen insulina y las células alfa que secretan glucagón.
La secreción es variable según los niveles de glucemia.
Si la insulina y el glucagón no mantienen el balance adecuado, los niveles de glucemia se alteran.
En la diabetes mellitus la ausencia de insulina o su acción alterada (resistencia a la insulina), provocan hiperglucemia.

La diabetes mellitus tipo 1 está caracterizada por la destrucción de las células beta del páncreas, generalmente por un proceso autoinmune, causante de la ausencia o niveles muy bajos de insulina.
La diabetes mellitus tipo 2 presenta un inicio más insidioso; se altera el balance entre los niveles de insulina y la sensibilidad a la misma, lo que provoca un déficit funcional de insulina. La resistencia a la insulina es multifactorial, pero usualmente desarrolla en individuos obesos y de mayor edad.

Epidemiología:

El debut de la diabetes mellitus tipo 1 aumenta gradualmente desde el nacimiento, alcanzando sus picos a los 4 a 6 años y a los 10 a 14 años de edad.
El 45% de los niños con diabetes mellitus tipo 1 tiene menos de 10 años de vida.
La prevalencia en menores de 20 años es de aproximadamente 2.3/1.000.
No existen diferencias de género en el grupo pediátrico (DM tipo 1).

Por otro lado, a nivel global, 1 de cada 11 adultos tiene diabetes mellitus, siendo 90% la diabetes mellitus tipo 2, con mayor frecuencia en individuos con sobrepeso, habiéndose evidenciado su aumento en adolescentes obesos.

DIPROFEN® FLU

FUERTE

IBUPROFENO 200 MG - PSEUDOEFEDRINA HCL 30 MG



Controla la FIEBRE y la inflamación... pero sobre todo elimina la CONGESTIÓN

Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

La mayoría de los niños y adolescentes con diabetes mellitus presenta diabetes mellitus tipo 1 (causada por destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas) o diabetes mellitus tipo 2 (de etiología multifactorial).

La diabetes monogénica, incluyendo la diabetes tipo MODY (maturity-onset diabetes of the young) es una rara forma de diabetes causada por mutaciones en uno de los más de 20 genes que controlan la secreción/acción de la insulina.
La prevalencia de la diabetes monogénica es de 1.1 a 6.3% en niños y adolescentes de Europa.

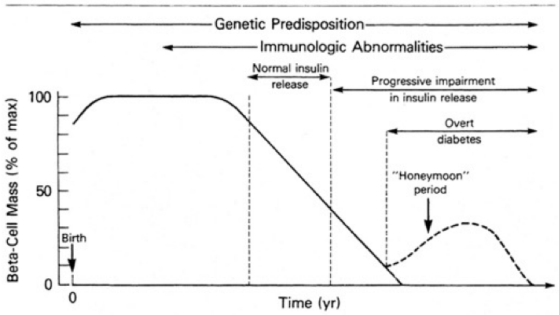
Fisiopatología:

La hiperglucemia altera la función de las células beta pancreáticas, disminuyendo la secreción de insulina, provocando un círculo vicioso, causante de un estado metabólico alterado.

Niveles de glucemia superiores a 180 mg/dL se relacionan con diuresis osmótica, por la saturación de los transportadores de glucosa en la nefrona. Cuando los valores de glucemia son mayores a 250 mg/dL, se evidencian los síntomas de poliuria y polidipsia.

La hiperglucemia crónica causa la glicación no enzimática de proteínas y lípidos, relacionada al daño a nivel de vasos sanguíneos pequeños, en las retinas, riñones y nervios periféricos (complicaciones diabéticas).
Los niveles elevados de glucosa aceleran el proceso de glicación.

Diabetes tipo 1 - Historia natural:

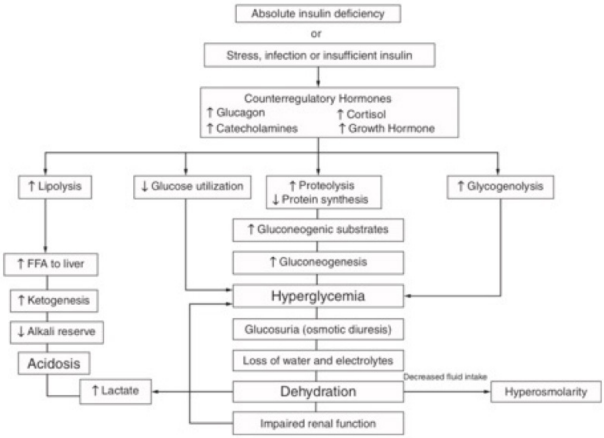


Diabetes tipo 1 - Riesgo genético (HLA de clase II):

High-Risk Genotypes	Risk in an Individual With This Genotype
DQB1p0302 (DQ3.2)	1 in 60
DQ3.2/DQ2 (DR3)	1 in 25
DQB1p03021 family history of IDDM	1 in 10
DQ3.2/DQ2 (DR3)1 family history of IDDM	1 in 4

Diabetes tipo 1 - Fisiopatología:

Fisiopatología de la diabetes tipo 1 descompensada - cetoacidosis diabética:
La deficiencia absoluta de insulina o la insuficiencia de la misma en presencia de estrés (ejemplo, infección) que incrementa las concentraciones de hormonas contrarreguladoras, aumentan la producción de glucosa vía glucogenólisis y gluconeogénesis, provocando hiperglucemia, diuresis osmótica y deshidratación.
Simultáneamente incrementa la lipólisis, aumentando la producción de cuerpos cetónicos y acidosis, en combinación con el incremento de ácido láctico por la deshidratación.



Diabetes tipo 1 - clínica:

Hallazgos clínicos típicos de diabetes: Poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso.
Los hallazgos clínicos más frecuentes, asociados a hiperglucemia - cetoacidosis diabética, son: Náuseas, vómitos, cefalea, respiración de Kussmaul, aliento cetónico (a frutas), alteración del estado mental.

Diagnóstico de diabetes mellitus:

I) Tolerancia normal a la glucosa:
* Glucemia basal: < 100 mg/dL.
* Glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral (PTOG): < 140 mg/dL.
* HbA1c: < 5.7 %.

II) Tolerancia anormal a la glucosa:
* Glucemia basal: 100-125 mg/dL.
* Glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral (PTOG): 140-199 mg/dL.
* HbA1c: 5.7-6.4 %.

III) Diabetes mellitus:
* Glucemia basal: > 126 mg/dL.
* Glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral (PTOG): > 200 mg/dL.
* HbA1c: > 6.5 %.

Una glucemia basal > 126 mg/dL o HbA1c > 6.5 % requiere repetir el hallazgo para diagnosticar diabetes mellitus.
Una glucemia basal > 126 mg/dL y HbA1c > 6.5 % en la misma muestra es diagnóstico de diabetes mellitus.

Diagnóstico diferencial:

* Hiperglucemia: Inducida por estrés, por glucocorticoides, por fármacos (antipsicóticos, hormona de crecimiento, beta bloqueantes, quimioterápicos).
* Polidipsia: Psicogénica, diabetes insípida (central o nefrogénica).
* Poliuria: Consumo excesivo de agua o cafeína, infección urinaria, diabetes insípida (central o nefrogénica), hipercalcemia, inducida por fármacos (litio), compromiso renal en enfermedades sistémicas).
* Pérdida de peso: De causa dietética, metabólica, infecciosa, oncológica.

Errores de diagnóstico:

Se ha evidenciado una correlación positiva entre el diagnóstico errado de diabetes mellitus tipo 1 y cetoacidosis diabética. Los hallazgos clínicos de la diabetes mellitus tipo 1 son similares a los observados en enfermedades más frecuentes en pediatría, respiratorias, gastrointestinales y quirúrgicas, lo que se asocia a un diagnóstico errado de diabetes mellitus tipo 1, especialmente si no se consideran síntomas osmóticos.

Cetoacidosis diabética:

La cetoacidosis diabética (DKA) es un trastorno metabólico amenazante para la vida que puede ocurrir al momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

Aproximadamente el 20% de los niños y adolescentes presenta DKA cuando se diagnostica diabetes mellitus tipo 1, representando la DKA grave el 6% de los casos. La frecuencia de DKA no ha disminuido entre el año 2000 y el 2019, presentando un mayor riesgo de desarrollarla los menores de 6 años de edad, migrantes y de sexo femenino. El diagnóstico oportuno de diabetes mellitus tipo 1 es esencial para iniciar rápidamente el tratamiento, evitando la progresión a DKA, que se diagnostica hasta en el 70% de los niños.

La incidencia de DKA al momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 es mayor en niños de menos de 5 años de edad, nivel socio-económico bajo, menor nivel de educación parental, acceso limitado a un seguro de salud y en regiones con baja prevalencia de diabetes mellitus tipo 1.

La DKA es una condición amenazante para la vida caracterizada por poliuria, polidipsia y polifagia que rápidamente progresa a deshidratación severa y alteración del estado mental por edema cerebral.

La DKA es una complicación aguda frecuente al momento del diagnóstico de diabetes mellitus, especialmente en menores de tres años de edad.

Diagnóstico de DKA:

* Glucemia > 200 mg/dL.
* Cetonemia (beta hidroxibutirato ≥ 3 mmol/L) o cetonuria (≥ 2+).
* Acidosis (pH < 7.3 o bicarbonato < 15 mmol/L).

Tratamiento Tipos de insulina:

INSULINA	INICIO DE ACCIÓN	PICO DE ACCIÓN	DURACIÓN - ACCIÓN
Acción ultra rápida (faster aspart: Fiasp)	8-10 min	1 hora	3-5 horas
Análogos de acción rápida (lispro - Humalog, aspart - Novolog, glulisine - Apidra)	15-20 min	1-2 horas	3-6 horas
Insulina de acción rápida (regular)	30-60 min	2-4 horas	6-10 horas
Insulina de acción intermedia (NPH)	2-4 horas	4-8 horas	10-18 horas
Análogos de acción prolongada (glargine - Lantus, detemir - Levemir, degludec - Tresiba)	1-2 horas	Mínimo	12-24 horas 42-48 horas (degludec)

Bomba de infusión continua de insulina:

La bomba de infusión subcutánea continua de insulina se asocia con un mejor control glucémico, crecimiento y desarrollo de los niños diabéticos.

No se relaciona con un riesgo mayor de complicaciones diabéticas a largo plazo.
La ADA (Asociación Americana de Diabetes) recomienda el uso de bomba de insulina en los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.

Respecto a los niños con DM tipo 1, algunos estudios reportan que la bomba de insulina constituye la terapia más efectiva; otros indican que su eficacia es similar al tratamiento con múltiples inyecciones diarias de insulina.

Terapia complementaria - Meformina:

Se administró metformina, como terapia complementaria, a adolescentes con diabetes mellitus tipo 1:
* Los niveles de HbA1C disminuyeron cuando se adicionó metformina al tratamiento con insulina, en los adolescentes diabéticos.
* La metformina presentó un buen perfil de seguridad, siendo bien tolerada.

Es prometedor el rol de la metformina como terapia complementaria en el manejo de la diabetes mellitus tipo 1 y prevención de sus complicaciones.
Dosis de metformina: 1.000 ± 500 mg/día.

Hipoglucemia - Glucagón:

La hipoglucemia (glucemia ≤ 70 mg/dL) es una complicación común en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

Los síntomas de hipoglucemia incluyen temblores, sudoración, palpitaciones, sensación de hambre, ansiedad, náuseas, cefalea, somnolencia, fatiga y dificultad de atención, pudiendo tener consecuencias graves como convulsiones, coma y alteraciones motoras o sensoriales.
Los síntomas de hipoglucemia causan temor a los familiares; por otro lado, la administración intramuscular de glucagón (tratamiento de hipoglucemia severa) genera ansiedad, siendo importante el que sepan cómo utilizarlo.

Diabetes tipo 1 - Pesquisa de complicaciones vasculares:

	Inicio de la pesquisa	Método de pesquisa
Nefropatía	11 años con 2-5 de diabetes	Índice urinario albúmina/ creatinina
Retinopatía	11 años con 2-5 de diabetes	Fondo de ojo
Neuropatía	11 años con 2-5 de diabetes	Historia, examen físico
Enfermedad macrovascular	11 años con 2-5 de diabetes	Perfil lipídico cada 2 años, presión arterial cada año

Compromiso cardiovascular:

Los índices de presión del ventrículo izquierdo están alterados en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, a pesar de la ausencia de insuficiencia cardíaca manifiesta y fracción de eyección normal.
La detección precoz de disfunción miocárdica subclínica, mediante el análisis de deformación, presión, puede ser útil en la población diabética asintomática. En niños diabéticos se ha descrito disfunción endotelial (alteración del flujo sanguíneo, vasodilatación).

Dislipidemia:

Diversos estudios demuestran que los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 presentan enfermedad cardiovascular subclínica, después de 10 años de duración de la diabetes.
La enfermedad cardiovascular es una complicación importante en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, provocando una elevada incidencia de morbilidad y mortalidad que la evidenciada en la población general.
Alteraciones en las concentraciones de lípidos son frecuentes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, contribuyendo al mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Función tiroidea:

Los niveles de hormonas tiroideas están estrechamente relacionados con el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, razón por la cual es importante investigar la función tiroidea en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, para diagnosticar oportunamente una disfunción tiroidea y mejorar el trastorno del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, previniendo las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1.

Síndrome de Down:

Entre las características clínicas más frecuentes de los pacientes con síndrome de Down se reporta la susceptibilidad a diversas enfermedades autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves,

diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celíaca, alopecia, vitíligo y artritis idiopática.
La mayoría de las manifestaciones clínicas ocurren en las primeras décadas de la vida, siendo importante su identificación precoz para iniciar el tratamiento oportuno.

Calidad de vida:

La diabetes mellitus tipo 1 no es sólo un cambio médico, afecta todas las áreas de la vida del niño diabético y la funcionalidad familiar. Las nuevas formas de terapia facilitan el manejo diario de la enfermedad, pero su disponibilidad está limitada y es dependiente del estado socioeconómico.

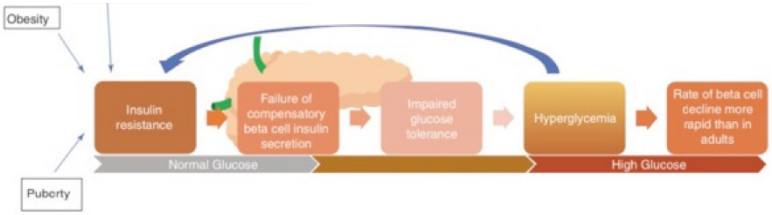
Los niveles de ingresos familiares se asocian con el tipo de insulina utilizado. Las restricciones de las actividades infantiles son menos frecuentes en familias con mayor nivel de ingresos. Los cuidados y la educación diabetológica son mejores en los niños diabéticos que viven en zonas urbanas, en comparación a los de áreas rurales.

Diabetes tipo 2 - Factores de riesgo:

* Diabetes materna gestacional.
* Familiar de 1º o 2º grado con diabetes tipo 2.
* Indígena americano, afroamericano, latino/hispano, estadounidense de origen asiático, nativos de Hawai y otros isleños del Pacífico.
* Pequeño para la edad gestacional.
* Condiciones asociadas con resistencia a la insulina: Acantosis nigricans, hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome de ovarios poliquísticos.

Diabetes tipo 2 - Fisiopatología:

La obesidad y la pubertad, en presencia de factores de riesgo de diabetes tipo 2, provocan resistencia a la insulina, causante de falla en la secreción compensatoria de insulina por las células beta pancreáticas, responsable a su vez de tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, provocando la disminución de las células beta. Por otro lado, la hiperglucemia provoca una mayor resistencia a la insulina.



Mecanismos fisiopatológicos del "síndrome diabetes":

Los "once atroces" mecanismos de hiperglucemia:
1) Menor función y masa de las células beta, con disminución de la insulina.
2) Descenso de las incretinas (polipéptido inhibidor gástrico -GIP- y el péptido similar al glucagón tipo 1 -GLP1-), estimuladoras de la secreción de insulina.
3) Reducción de las células alfa, productoras de glucagón.
4) Mayor producción hepática de glucosa.
5) Aumento de la lipólisis a nivel del tejido adiposo.
6) Menor captación periférica de insulina por el músculo.
7) A nivel cerebral, aumento del apetito y disminución de la secreción de dopamina.
8) Disbiosis a nivel del colon y menor secreción de GLP-1 (hormona intestinal que aumenta la secreción de insulina y suprime la de glucagón).
9) Alteración de la regulación del sistema inmune e inflamación.
10) Aumento de la absorción de glucosa en el intestino delgado.
11) Menor reabsorción renal de glucosa.

Diabetes tipo 2 - Acantosis nigricans:



Acantosis nigricans: Piel oscura, gruesa y aterciopelada; es una dermatosis caracterizada por la presencia de hiperqueratosis e hiperpigmentación de la piel.

Beneficios de la metformina:

* En la diabetes:
  - A nivel hepático: Disminución de la gluconeogénesis.
  - A nivel intestinal: Aumento de GLP-1 y corrección de la disbiosis intestinal.
  - A nivel muscular: Aumento de la captación de glucosa.
* En la obesidad:
Aumento del factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), de la lipólisis, termogénesis y microbiota.
* En las enfermedades cardiovasculares:
Disminución del colesterol LDL, estrés oxidativo e inflamación.
Aumento del transporte de colesterol.

* En las enfermedades hepáticas:
  Disminución de PI3K/AKT/mTOR, ACC, SREBP1c y síntesis de adipocinas.
* En las enfermedades renales:
  Menor nivel de glucosa, inflamación y estrés oxidativo.
* En los procesos malignos:
  - Acción directa: Disminución de mTor, mTORC1, ROS; aumento de p53, autofagia y apoptosis.
  - Acción indirecta: Menor nivel de glucemia, NF-kB, citocinas proinflamatorias; mayor respuesta inmune.

Diabetes tipo 2 - Síndrome hiperosmolar hiperglucémico:

El síndrome hiperosmolar hiperglucémico (HHS) es una condición amenazante de vida caracterizada por la elevación de los niveles séricos de glucosa e hiperosmolaridad sin cetosis significativa; se ha descrito frecuentemente en adultos obesos con diabetes mellitus tipo 2, es raro en jóvenes.

En niños, el trastorno metabólico más frecuente asociado a la hiperglucemia es la cetoacidosis diabética (DKA), en la diabetes mellitus tipo 1. El HHS y la DKA pueden combinarse, siendo diferente su manejo.

Diagnóstico de HHS:

* Osmolaridad >320 mOsm/kg.
* Hipernatremia.
* Hiperglucemia > 600 mg/dL.
* Cetonemia ausente.

Manejo del HHS:

* Resucitación con solución salina al 0.9%.
* Historia clínica: Historia familiar de diabetes tipo 2, poliuria de larga data, obesidad, signos clínicos de resistencia a la insulina, síntomas neurológicos y disnea.
* Posteriormente se continúa con solución salina al 0.9-0.45% e insulinoterapia a dosis bajas.

Control glucémico durante la pandemia de COVID-19:

La infección por SARS-CoV-2 puede comprometer diversos órganos; se han descrito casos de pancreatitis, en adultos y en niños.

No se ha determinado si los casos nuevos de diabetes mellitus tipo 1 se deben a una acción directa viral o por una alteración en la respuesta inmune, inducida por la infección por el SARS-CoV-2.

Por un lado la diabetes mellitus es un factor de riego para la COVID-19 grave; por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar la diabetes mellitus tipo 1: Esta relación bidireccional se ha establecido en adultos y en pacientes de menor edad, siendo un riesgo el desarrollo de DKA.

Se pensó que el aislamiento por COVID-19, con sus efectos sobre el estilo de vida, afectaría adversamente el control glucémico a largo plazo, en los niños con diabetes mellitus tipo 1.

Por otro lado, los niños diabéticos que permanecen en casa podrían tener una administración más regular de insulina y un mejor control glucémico por los padres o cuidantes.

Se evidenció que el control glucémico mejoró en los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, después de tres meses de aislamiento por COVID-19.

El control glucémico de niños y adolescentes durante el confinamiento se mantiene estable o mejora en pacientes bien controlados, mientras que la mejoría es especialmente relevante en aquellos con peor control previo. El temor inicial a un posible deterioro glucémico durante la cuarentena no solo no se confirma, sino que incluso se puede afirmar que, llegado de nuevo el caso, se podría hacer frente a una situación similar con una menor preocupación en lo que se refiere a control glucémico de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.

Referencias bibliográficas:

1) Desai S, Bhonde R, Parekh S. Polyvaccine: joining the links in the cascade of type 1 diabetes. Clin Exp Vaccine Res 2021; 10 (1): 1-5.
2) Leroux M, Boutchueng M, Faure R. Insulin's Discovery: New Insights on Its Hundredth Birthday. Int J Mol Sci 2021; 22 (3): 1030.
3) Kim J, Lee Y, Choi Y, Kim G, Yoo H. Etiologic distribution and clinical characteristics of pediatric diabetes in children and adolescents with diabetes. BMC Pediatr 2021; 21 (1): 108.
4) Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
5) Mavinkurve M, Jalaludin M, Chan E, Noordin M, Samingan N, Leong A. Is Misdiagnosis of Type 1 Diabetes Mellitus in Children a Common Phenomenon? Front Endocrinol 2021; 12.
6) Segerer H, Wurm M, Grimsmann J, Karges B, Neu A. Diabetic Ketoacidosis at Manifestation of Type 1 Diabetes in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int 2021; 118.
7) Roberts C, Keilman A, Pearce J, Roberts A, Ching K, Kingsley J et al. PEMDAS: Pediatric Diabetic Ketoacidosis. MedEdPORTAL 2021; 17: 11098.
8) Kawamura T, Kikuchi T, Horio H, Rathor N. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. Endocr J 2021.
9) Wang X, Zhao X, Chen D, Zhang M, Gu W. Comparison of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections in Pediatric Type 1 Diabetes. Front Endocrinol 2021.
10) Sikorskaya K, Zarzecka I. The use of metformin as an add-on therapy to insulin in the treatment of poorly controlled type 1 diabetes mellitus in adolescents. Metabol Open 2021.
11) Tuomaala A, Hero M, Tuomisto M, Lähteenmäki M, Miettinen P, Laine T et al. Motivational Interviewing and Glycemic Control in Adolescents with Poorly Controlled Type 1 Diabetes. Front Endocrinol 2021; 12: 639507.
12) Muradoglu S, Yesiltepe G, Gökce T, Can E, Hatun Ş. An Evaluation of Glucagon Injection Anxiety and its Association with the Fear of Hypoglycemia among the Parents of Children with Type 1 Diabetes. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2021.

MUCOLITIC®

HEDERA HELIX 36,5 MG

Elimina la tos naturalmente



Línea PEDIÁTRICA

ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

13) Kaushik A, Kapoor A, Dabadghao P, Khanna R, Kumar S, Garg N et al. Use of strain, strain rate, tissue velocity imaging, and endothelial function for early detection of cardiovascular involvement in young diabetics. Ann Pediatr Cardiol 2021; 14 (1): 1-9.
14) Krepel S, Shalitin S, Fridman E, Yackobovitch M, Lazar L, Bello R et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk factors in patients with type 1 diabetes. World J Diabetes 2021; 12 (1): 56-68.
15) Yuan C, Sun X, Liu Y, Wu J. The thyroid hormone levels and glucose and lipid metabolism in children with type 1 diabetes. Transl Pediatr 2021; 10 (2): 276-282.
16) Ferrari M, Stagi S. Autoimmunity and Genetic Syndromes: A Focus on Down Syndrome. Genes 2021; 12 (2): 268.
17) Grudziąż J, Zamarlik M, Sękowski K. Assessment of Selected Aspects of the Quality of Life of Children with Type 1 Diabetes Mellitus. Int J Environ Res Public Health 2021; 18 (4): 2107.
18) Rachfal A, Grant S, Schwartz S. The Diabetes Syndrome - A Collection of Conditions with Common, Interrelated Pathophysiologic Mechanisms. Int J Gen Med 2021; 14: 923-936.
19) Mohn A, Polidori N, Castorani V, Comegna L, Giannini C et al. Hyperglycaemic hyperosmolar state in obese prepubertal girl with type 2 diabetes. Ital J Pediatr 2021; 47: 38.
20) Nielsen K, Li E, Olivera A, Martin R, Bulut Y. Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Diabetic Keto-Acidosis in a Child With COVID-19. Front Pediatr 2021.
21) Marigliano M, Maffeis C. Glycemic control of children and adolescents with type 1 diabetes improved after COVID-19 lockdown in Italy. Acta Diabetol 2021: 1-4.
22) Boscari F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes. Rev Endocr Metab Disord 2021: 1-24.

11. OBESIDAD

Introducción:

La obesidad es un serio problema de salud que afecta a todas las edades. Las comorbilidades de la obesidad del adulto, incluyendo la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2, actualmente son frecuentes en niños. Por otro lado, la obesidad incrementa los problemas de conducta y salud mental, frecuentemente con efectos a largo plazo en el desarrollo de los niños y adolescentes.

En gran parte del mundo la obesidad en niños y adolescentes constituye un problema de salud pública, asociándose con factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia y síndrome metabólico.

La obesidad infantil, la cual representa un serio problema de salud pública, se relaciona con enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y trastornos metabólicos.

Definiciones:

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad está definida por un índice de masa corporal (IMC) mayor a dos desviaciones estándar respecto al IMC normal para la edad y sexo, de las tablas de crecimiento. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) define obesidad cuando el IMC es igual o mayor al percentil 95, para la edad y el sexo.

El sobrepeso en un niño está definido por un IMC entre los percentiles 85 y 95, para la edad y sexo; la obesidad está definida por un IMC mayor al percentil 95 y la obesidad grave por un IMC superior al percentil 99, para la edad y sexo.

Epidemiología:

La obesidad infantil constituye uno de los principales cambios en la salud pública en la era moderna; su prevalencia ha duplicado en la última década.
Se estima que la prevalencia de obesidad infantil es del 5.6% en niñas y 7.8% en niños, a nivel mundial, siendo su crecimiento mayor en los países en vías de desarrollo. Aproximadamente uno de cada cinco niños y adolescentes presenta sobrepeso u obesidad; se estima una prevalencia del 18.5% en niños mayores de dos años de edad en USA. La obesidad es una enfermedad multifactorial que constituye un gran problema de salud en nuestro tiempo; la prevalencia de obesidad severa en niños y adolescentes varía entre 1.7 y 6.3% en los diferentes países.La prevalencia de obesidad infantil ha incrementado rápidamente en las últimas décadas (8); sin un manejo adecuado se estima que serán 268 millones de niños afectados con obesidad en 2025, con el aumento consecuente de las comorbilidades asociadas.

En niños y adolescentes mexicanos de 5 a 19 años de edad, la prevalencia de sobrepeso y obesidad varía entre 33 y 39%; en Chile, la prevalencia es 36% en niños y 25% en niñas; en Brasil, es 27% en niños y 24% en niñas. La prevalencia de obesidad en niños y adolescentes en USA es diferente en los distintos grupos etarios: 13.9% en niños de 2 a 5 años de edad; 18.4% en niños de 6 a 11 años; 20.6% en el grupo de 6 a 19 años y 30.4% en niños con capacidades diferentes (por ejemplo, trastorno del espectro autista).

Clasificación según el IMC:

* Bajo peso: IMC inferior al percentil 5, para la edad y sexo.
* Peso normal: IMC entre los percentiles 5 y 84, para la edad y sexo.
* Sobrepeso: IMC entre los percentiles 85 y 95, para la edad y sexo.
* Obesidad: IMC superior al percentil 95, para la edad y sexo.

Etiología:

El IMC está fuertemente influenciado por la susceptibilidad genética, con una heredabilidad estimada de 40 a 70%. La mayoría de los niños y adolescentes con obesidad no presentan un solo trastorno de base causante de la obesidad, como algunas endocrinopatías, trastornos genéticos, causas cerebrales y otras asociadas al consumo de fármacos.

Obesidad parental.- La obesidad parental se asocia con la gravedad de la obesidad infantil y de sus comorbilidades; constituye un factor de riesgo independiente de síndrome metabólico, especialmente cuando ambos padres presentan obesidad.

Estilo de vida.- La evidencia indica que factores modificables del estilo de vida, como el sedentarismo y el consumir alimentos ricos en grasas, calorías y carbohidratos refinados, son los responsables del incremento de la prevalencia de obesidad y sus comorbilidades.
En los últimos años han cambiado los hábitos alimentarios y el estilo de vida, habiendo disminuido el consumo de verduras, frutas y cereales integrales, aumentado la ingesta de comidas rápidas y bebidas azucaradas, al igual que el sedentarismo, en todas las edades.

Patrones de alimentación.- Los patrones actuales de alimentación de los niños y adolescentes reflejan la evolución de las economías modernas, con el consumo reducido de frutas, verduras, grasa no saturada y la ingesta excesiva de alimentos que aportan calorías vacías (con muy pocos o ningún nutriente - ni proteínas, ni vitaminas ni minerales -).
Las dietas ricas en carbohidratos y especialmente aquellas ricas en grasas se han relacionado con el incremento de la prevalencia de obesidad; los carbohidratos constituyen la parte activa (el "conductor"), promoviendo el depósito de grasas, las cuales representan la parte pasiva (el "pasajero") en la vía hacia la obesidad.

Tiempo frente a la pantalla.- La mayoría de los niños y adolescentes pasan más de dos horas diarias frente a una pantalla (televisión, juegos electrónicos, computadora), habiéndose evidenciado una asociación inversa entre los valores del peso e IMC con el tiempo frente a una pantalla.

Nivel socioeconómico.- El nivel socioeconómico representa un factor de riesgo importante para la obesidad infantil, cuya prevalencia presentó en las últimas décadas un incremento mayor en niños y adolescentes con niveles socioeconómicos más bajos. En un estudio realizado en Alemania, los niños y adolescentes de familias con menor educación e ingresos, presentaron 3 a 4 veces mayor frecuencia de obesidad, en comparación a los niños de familias con nivel socioeconómico alto.

Vulnerabilidad social.- Los niños de familias con nivel socioeconómico bajo presentan una mayor probabilidad de tener sobrepeso, obesidad, problemas cardiometabólicos relacionados y riesgo de cáncer en los siguientes años. La vulnerabilidad social está definida por las características sociales y económicas o experiencias que afectan negativamente a los niños, mediante factores biológicos y conductuales; incluye también la percepción de una baja posición social. La mayor ingesta alimentaria, menor actividad física, conducta

sedentaria y un patrón alterado del sueño, son influidos por el estrés y problemas de salud mental derivados de la vulnerabilidad social.

Peso de nacimiento.- El peso de nacimiento influye en la ganancia ponderal del niño; los neonatos macrosómicos presentarán una prevalencia incrementada de sobrepeso y obesidad (aproximadamente 70%) en comparación a los recién nacidos no macrosómicos.

Inseguridad alimentaria en los primeros años de vida.- Se ha asociado la inseguridad alimentaria en los primeros meses de vida con obesidad en los siguientes años, habiéndose observado el aumento del IMC (0.92 kg/m2 en niños de 3.5 a 5 años) en los niños, incremento no evidenciado en lactantes y en niñas. La relación entre inseguridad alimentaria temprana e IMC es diferente, según la edad y sexo del paciente.

Se han identificado varios factores en los primeros años de vida relacionados con el desarrollo de obesidad en etapas posteriores de la vida, como el elevado peso materno, diabetes gestacional, macrosomía neonatal, alimentación con diversas fórmulas infantiles, introducción precoz de la alimentación complementaria, ganancia acelerada de peso en los primeros meses de vida y tabaquismo materno durante la gestación.

Crecimiento rápido.- Se ha investigado la relación entre diversos factores de riesgo en las etapas tempranas de la vida y el nivel socioeconómico con el IMC de los niños. Los estudios reportan que los niños con desventajas socioeconómicas y aquellos que experimentan un crecimiento rápido en los primeros 12 meses de vida, presentan un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad.

Cesárea.- El parto por cesárea ha sido asociado a obesidad infantil; la cesárea está relacionada con valores más altos de IMC y en menor grado, con el incremento del perímetro abdominal y pliegues cutáneos subescapular y del tríceps.

Sueño.- Es amplia la evidencia de la asociación entre la reducción del sueño (dormir poco) y la obesidad infantil. Estudios recientes han demostrado la relación entre el dormir tarde y obesidad infantil, ya que se asocia a conductas obesogénicas, como el mayor tiempo frente
a la pantalla y la menor actividad física moderada a vigorosa.

Victimización por bullying.- En países de ingreso bajo y mediano, se ha observado la relación entre la victimización por bullying y varias conductas obesogénicas (ansiedad, insomnio, consumo de comida rápida, ingesta de bebidas carbonatadas y sedentarismo) en los adolescentes.

Antibioticoterapia en lactantes.- Los antibióticos alteran la composición de la microbiota intestinal, disminuyendo su diversidad, lo que se asocia a obesidad. La administración reiterada de antibióticos en menores de tres años de edad incrementa el riesgo de sobrepeso y obesidad, especialmente cuando son indicados en lactantes menores de seis meses.

Sobrevivientes de cáncer.- Con los actuales protocolos de tratamiento de cáncer infantil, han incrementado los sobrevivientes, los cuales frecuentemente presentan efectos adversos metabólicos y cardiovasculares, a largo plazo, como los cambios en la composición corporal, especialmente el aumento de masa grasa y disminución de masa muscular, siendo importante la identificación de la adiposidad y de la sarcopenia en este grupo poblacional.

Inflamación y activación del sistema inmune:
La obesidad está asociada con inflamación sistémica y se caracteriza por la infiltración de células CD4 y CD8

y alteración de la homeostasis inmune. Comparado al tejido adiposo subcutáneo, el tejido adiposo visceral presenta niveles más altos de proteínas (reactantes) de fase aguda.
La inflamación crónica de bajo grado y la activación del sistema inmune son mecanismos patogénicos participantes en la disfunción metabólica, asociados con la obesidad. En especial, las subpoblaciones linfocitarias proinflamatorias y reguladoras, el balance entre linfocitos Th17 y Treg, participan en la homeostasis glucémica y el control de la presión arterial; los niños y adolescentes obesos tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

Hipersecreción de insulina / Hiperinsulinemia / Resistencia a la insulina:

La hipersecreción de insulina, de causa genética / epigenética o inducida por la dieta, es un factor importante para la ganancia de peso, al igual que la respuesta postprandial de la insulina. Por un lado se ha descrito que la obesidad visceral es causa de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria; por otro lado, evidencia reciente sugiere que la hipersecreción de insulina e hiperinsulinemia preceden al desarrollo de resistencia a la insulina y obesidad.

Comorbilidades:

La obesidad se relaciona con diversos problemas de salud, considerados tradicionalmente propios de adultos; pero, que se ha evidenciado su desarrollo en niños y adolescentes, como la diabetes mellitus, enfermedad de las arterias coronarias, apnea obstructiva de sueño y osteoartritis, entre otras.

Ateroesclerosis.- Se ha considerado la obesidad como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ateroesclerosis; las anormalidades arteriales asociadas con ateroesclerosis pueden manifestarse en niños obesos, sin el desarrollo de ningún síntoma ni signo clínico; se ha descrito que el aumento de una desviación estándar del IMC, respecto a la media, aumenta un 28% el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias.

Hipertensión primaria.- Denominada también hipertensión esencial, definida como la presión arterial mayor al percentil 95, para la edad, sexo y talla, sin causa identificable. Los niños generalmente son mayores de 6 años, con sobrepeso u obesidad y antecedentes familiares de hipertensión arterial.

Dislipidemia.- El incremento del IMC y especialmente del perímetro abdominal, se asocia al aumento de los niveles de los triglicéridos y la disminución de los valores de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad). Se ha reportado que los estudiantes con obesidad central (perímetro abdominal aumentado) e IMC inferior al percentil 95 para la edad y sexo, presentan un mayor riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol HDL.

Relación entre obesidad y enfermedades cardiovasculares: Estilo de vida sedentario, alimentación no saludable y factores genéticos -> Obesidad -> Dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión arterial -> Coronariopatía.

Esteatosis hepática no alcohólica.- La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) tiene una prevalencia de 36.1% en niños y adolescentes obesos. Lo preocupante de la NAFLD en niños es su persistencia en el adulto, siendo peligrosa por su contribución a diversas morbilidades hepáticas y extrahepáticas.

Síndrome metabólico.- La prevalencia de síndrome metabólico varía entre 0.3 y 26.4%, según la definición utilizada (de la Federacion Internacional de Diabetes, de Cook, Ford, Ferranti, etc), no habiéndose consensuado aún cual de ellas es más adecuada para evaluar los diversos factores de riesgo cardiovascular - obesidad

BROXILIN® DUO
FUERTE
AMOXICILINA 800 MG - ACIDO CLAVULÁNICO 57 MG

El dúo dinámico en las infecciones pediátricas



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA CERTIFICACIÓN GMP BPM

CERTIFICACIÓN GMP | BPM

ifa

abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemia -.

Obesidad en la edad adulta.- Los niños obesos tienen un riesgo elevado de presentar obesidad en la edad adulta; se ha reportado que el 80% de los adolescentes obesos permanecen obesos en la adultez, siendo la prevalencia de obesidad del 70% después de los 30 años de edad.

Se ha reportado que las comorbilidades en la adultez derivan de la obesidad infantil, la cual representa un riesgo elevado de trastornos metabólicos y cardiovasculares como la diabetes tipo 2, hipertensión arterial, ateroesclerosis, enfermedad coronaria y algunos tipos de cáncer en el adulto. Por otro lado, la obesidad en las etapas tempranas de la vida aumenta el riesgo de irregularidad de los ciclos menstruales, infertilidad, complicaciones del embarazo, trastornos autoinmunes, mayor gravedad del asma y alteraciones psiquiátricas.

Habilidades académicas.- Se ha estudiado la relación entre la obesidad infantil y las habilidades académicas y estrategias de superación, en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad. Se evidenció que la obesidad infantil se asocia a habilidades académicas y estrategias de superación deficientes, las cuales derivan en peores resultados individuales y de salud pública.

Trastornos mentales.- La obesidad se ha asociado a trastornos mentales; ambos han aumentado su prevalencia en los adolescentes, en las últimas décadas, siendo las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes, en los adolescentes obesos, la depresión, los trastornos del comportamiento alimentario y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Se ha descrito que dos terceras partes de adolescentes con obesidad severa presentan problemas de salud mental, reportados por ellos mismos o por sus padres.

Capital humano: El capital humano es una medida del valor económico de las habilidades profesionales de una persona. El sobrepeso y obesidad infantil entorpecen los resultados educativos, principalmente evidenciados en mayores de 12 años de edad, siendo los efectos negativos más intensos y frecuentes en el sexo femenino.

Obesidad y COVID-19.- La obesidad incrementa el riesgo de hospitalización, admisión a Cuidados Intensivos, la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad en los pacientes con COVID-19; la adiposidad visceral excesiva se asocia con COVID-19 grave.

Evaluación:

Después de una anamnesis detallada y un examen físico minucioso, los pasos adicionales específicos para el diagnóstico, dependen de los hallazgos en el paciente.

Primera evaluación del niño obeso:

***** Anamnesis: Desarrollo, hiperfagia, medicamentos que recibe, estilo de vida, tratamientos previos. Cuestionario: Actividad física, conducta alimentaria, sueño, estrés, calidad de vida.
* Examen físico: Signos vitales, peso, estatura, perímetro abdominal, hallazgos dismórficos.
* Análisis minucioso de las tablas de crecimiento: Inicio de la obesidad, cambios en el peso.
* Familia: Consanguinidad, historia de obesidad y comorbilidades, nivel socioeconómico.

Exámenes complementarios:

* Pesquisa de comorbilidades: Glucemia - PTOG, perfil lipídico, ALT, AST y vitamina D.
* Hormonas: Tiroideas, cortisol, IGF-1, andrógenos, leptina.
* Radiología: Edad ósea (radiografía de mano izquierda).
* Pruebas genéticas: Análisis de genes asociados con obesidad.

Generalmente la evaluación endocrina se recomienda en los niños obesos con disminución de la velocidad de crecimiento; la obesidad hipotalámica se pesquisa en pacientes con lesiones del sistema nervioso central; por otro lado, deben reevaluarse el esquema terapéutico en niños obesos que reciben antipsicóticos.

Las pruebas genéticas son recomendadas en los niños con obesidad severa de inicio en los primeros años de vida, con hiperfagia intensa, características sugerentes de obesidad de causa genética, que constituye el 2 a 5% de los casos de obesidad severa.

Tratamiento:

El manejo es multidisciplinario. Los programas multidisciplinarios se consideran el patrón oro del tratamiento de la obesidad; la dieta saludable y una rutina de ejercicios físicos aeróbicos, facilitan un estilo de vida saludable, siendo importante la participación de la familia del niño con obesidad.

Las intervenciones en el estilo de vida, orientación dietética, actividad física y modificaciones conductuales constituyen el tratamiento de primera línea; la alimentación comprende la restricción calórica mediante una dieta baja en calorías, baja en carbohidratos.

Plan personalizado:

* Debe incluir al paciente y sus padres.
* Alimentación saludable.
* Actividad física adecuada.
* Tratamiento médico de comorbilidades.
* Apoyo psicológico o terapia psiquiátrica.
* Cambios en el estilo de vida.
* Seguimiento y controles oportunos.

Orientación dietética.- Las dietas bajas en carbohidratos, bajo supervisión médica semanal o como mínimo mensualmente, son seguras y eficaces en el tratamiento de los componentes del síndrome metabólico, pudiendo representar una solución para disminuir el riesgo cardiovascular.

No se ha evidenciado la superioridad de la dieta alta en proteínas respecto a la caracterizada por una ingesta proteica moderada, al comparar la resistencia a la insulina en ambos grupos de adolescentes obesos, al segundo año de seguimiento.

Actividad física.- La actividad física aumenta la calidad de vida y el estado cardiometabólico; para mantener un buen estado de salud, los niños deben realizar por lo menos 60 minutos diarios de actividad física moderada a intensa. Se ha reportado que la actividad física moderada a vigorosa, ≥60 minutos/día, disminuye el exceso de grasa (aproximadamente el 75%) en los niños que ganaron rápidamente peso en los primeros meses de vida.

Tiempo frente a la pantalla.- Tanto la Academia Americana de Pediatría como la OMS han recomendado que los lactantes menores de dos años de edad no permanezcan frente a una pantalla y que los niños de dos a cinco años estén máximo una a dos horas diarias frente a ella, ya que un tiempo mayor se asocia a sobrepeso, obesidad, alteración del sueño y retraso del lenguaje.

Intervenciones escolares.- Se ha evidenciado que las intervenciones en el ámbito escolar son importantes en el tratamiento y la prevención de obesidad infantil, tanto en países con ingresos bajos como en los que presentan ingresos altos.

Tratamiento farmacológico.- Los cambios de estilo de vida y conductuales comprenden las medidas terapéuticas más indicadas en la práctica clínica; sin embargo, en niños y adolescentes con obesidad establecida, representan intervenciones con beneficios modestos. La farmacoterapia usada en adultos obesos, se indica rara vez en pediatría; dos medicamentos están aprobados por la FDA en adolescentes obesos con comorbilidades, para bajar de peso, la fentermina y el orlistat.

Prevención:

Considerando la prevalencia elevada de sobrepeso y obesidad, se recomienda establecer un programa nacional de prevención y control de la obesidad en niños y adolescentes, incorporando un manejo dietético adecuado, la promoción de la actividad física y campañas de educación sanitaria.

Se consideran cruciales las interacciones de alta calidad entre la madre y el niño, durante los primeros 2.000 días, desde la concepción hasta los 5 años de edad, para prevenir el desarrollo de obesidad durante las etapas iniciales de la vida. Se ha observado la coexistencia de bajo peso y de obesidad, en niños pertenecientes a grupos pobres y con inseguridad alimentaria. Se aconseja ampliar el foco de atención de los actuales 1.000 a 2.000 días (desde la concepción hasta los 5 años).

La prevención de la obesidad infantil incluye programas escolares, en niños de 5 a 10 años edad, además de una dieta saludable y la práctica de actividad física diaria.

La adolescencia es un período de transición en el cual desarrollan los patrones conductuales de alimentación que tienen impacto en el riesgo cardiovascular, siendo por eso importantes el control de la cantidad y calidad de carbohidratos ingeridos y el mayor consumo de frutas y verduras, para disminuir el riesgo cardiovascular.
La obesidad y sus comorbilidades pueden causar problemas de salud en los niños de madres obesas, considerándose un fenómeno transgeneracional. Es muy importante disminuir, retrasar o incluso resolver los diversos riesgos asociados a la obesidad infantil, previniendo o tratando el sobrepeso desde las etapas tempranas de la vida, controlando el IMC de los niños. La identificación precoz y el manejo adecuado y oportuno de la obesidad infantil son muy importantes en la prevención de comorbilidades graves en la adultez.

Referencias bibliográficas:

1) Davis R, Quinn M, Thompson M, Kilanowski J, Polfuss M. Childhood Obesity: Evidence-Based Guidelines for Clinical Practice. J Pediatr Health Care 2021; 35 (1): 120-131.
2) Aliss E, Sutaih R, Kamfar H, Alagha A. Physical activity pattern and its relationship with overweight and obesity in children. Int J Pediatr Adolesc Med 2020; 7 (4): 181-185.
3) Taghizadeh S, Farhangi M. The effectiveness of pediatric obesity prevention policies: a comprehensive systematic review and dose-response meta-analysis of controlled clinical trials. J Transl Med 2020; 18 (1): 480.
4) Bashir A, Doreswamy S, Narra L, Patel P, Guarecuco J. Childhood Obesity as a Predictor of Coronary Artery Disease in Adults: A Literature Review. Cureus 2020; 12 (11): e11473.
5) Kim T, Kwon J, Lee C, Jang C. Longitudinal analysis of Socioecological obesogenic factors in a National Sample of U.S. children. Arch Public Health 2020; 78 (1): 116.

6) Chavez R, Nam E. School-based obesity prevention interventions in Latin America: A systematic review. Rev Saude Publica 2020; 54: 110
7) Kleinendorst L, Abawi O, van der Voorn B, Jongejan M, Brandsma A, Visser J et al. Identifying underlying medical causes of pediatric obesity: Results of a systematic diagnostic approach in a pediatric obesity center. PLoS One 2020; 15 (5): e0232990.
8) González M, Lázaro A, Simón M. Global Trends in Child Obesity: Are Figures Converging? Int J Environ Res Public Health 2020; 17 (24): 9252.
9) Dorenbos E, Drummen M, Adam T, Rijks J, Winkens B, Martínez J et al. Effect of a high protein/low glycaemic index diet on insulin resistance in adolescents with overweight / obesity-A PREVIEW randomized clinical trial. Pediatr Obes 2021; 16 (1): 12702.
10) Yang Z, Li Y, Dong B, Gao D, Wen B, Ma J. Relationship between parental overweight and obesity and childhood metabolic syndrome in their offspring: result from a cross-sectional analysis of parent-offspring trios in China. BMJ Open 2020; 10 (12): e036332.
11) Stoica R, Diaconu C, Rizzo M, Toth P, Stefan S, Serafinceanu C et al. Weight loss programmes using low carbohydrate diets to control the cardiovascular risk in adolescents. Exp Ther Med 2021; 21 (1): 90.
12) Kopp W. Development of Obesity: The Driver and the Passenger. Diabetes Metab Syndr Obes 2020 13: 4631-4642.
13) Gätjens I, Hasler M, di Giuseppe R, Bosy A. Family and Lifestyle Factors Mediate the Relationship between Socioeconomic Status and Fat Mass in Children and Adolescents. Obes Facts 2020; 13 (6): 596-607.
14) Iguacel I, Gasch Á, Ayala A, De Miguel P, Moreno L. Social vulnerabilities as risk factor of childhood obesity development and their role in prevention programs. Int J Obes (Lond) 2021; 45 (1): 1-11.
15) Pereyra I, Gómez A, Jaramillo K, Ferreira A. Birth weight, weight gain, and obesity among children in Uruguay. Rev Paul Pediatr 2021; 39: 2019088.
16) Gamba R, Eskenazi B, Madsen K, Hubbard A, Harley K, Laraia B. Early Life Exposure to Food Insecurity is Associated with Changes in BMI During Childhood Among Latinos from CHAMACOS. J Immigr Minor Health 2021. PMID: 33389393.
17) Robinson N, McKay J, Pearce M, Albani V, Wright C, Adamson A et al. The Biological and Social Determinants of Childhood Obesity: Comparison of 2 Cohorts 50 Years Apart. J Pediatr 2021; 228: 138-146.
18) Mueller N, Zhang M, Rifas S, Oken E, Hivert M, Chavarro J. Mode of delivery, type of labor, and measures of adiposity from childhood to teenage: Project Viva. Int J Obes (Lond) 2021; 45 (1): 36-44.
19) Skjåkødegård H, Danielsen Y, Frisk B, Hystad S, Roelants M. Beyond sleep duration: Sleep timing as a risk factor for childhood obesity. Pediatr Obes 2021; 16 (1): 12698.
20) Smith L, Jacob L, Shin J, Tully M, Pizzol D. Bullying victimization and obesogenic behaviour among adolescents aged 12 to 15 years from 54 low- and middle-income countries. Pediatr Obes 2021; 16 (1): 12700.
21) Tian J, Liu H, Guo H, Han W, Ding H. Application of antibiotics before 3 years of age increases the risk of childhood overweight and obesity. Exp Ther Med 2021; 21 (1): 56.
22) Guolla L, Morrison KM, Barr RD. Adiposity in Survivors of Cancer in Childhood: How is it Measured and Why Does it Matter? J Pediatr Hematol Oncol 2021; 43 (1): 1-11.
23) Calcaterra V, Croce S, Vinci F, De Silvestri A, Cordaro E. Th17 and Treg Balance in Children with Obesity and Metabolically Altered Status. Front Pediatr 2020; 8: 591012.
24) Ashraf M, Irshad M, Parry N. Pediatric hypertension: an updated review. Clin Hypertens 2020; 26 (1): 22.
25) Shaunak M, Byrne C, Davis N, Afolabi P, Faust S, Davies J. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. Arch Dis Child 2021; 106 (1): 3-8.
26) Reisinger C, Nkeh B, Fredriksen P, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome-a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. Int J Obes (Lond) 2021; 45 (1): 12-24.
27) Malhotra S, Sivasubramanian R, Singhal V. Adult obesity and its complications: a pediatric disease? **Curr** Opin Endocrinol Diabetes Obes 2021; 28 (1): 46-54.

28) Gill N, Gjelsvik A, Mercurio L, Amanullah S. Childhood Obesity Is Associated with Poor Academic Skills and Coping Mechanisms. J Pediatr 2021; 228: 278-284.
29) Björk A, Dahlgren J, Gronowitz E, Henriksson F, Janson A, Engström M et al. High prevalence of neurodevelopmental problems in adolescents eligible for bariatric surgery for severe obesity. Acta Paediatr 2020. doi: 10.1111/apa.15702.
30) Segal A, Huerta M, Aurino E, Sassi F. The impact of childhood obesity on human capital in high-income countries: A systematic review. Obes Rev 2021; 22 (1): 13104.
31) Huang Y, Lu Y, Huang Y, Wang M, Ling W, Sui Y et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Metabolism 2020; 113: 154378.
32) Alman K, Lister N, Garnett S, Gow M, Aldwell K, Jebeile H. Dietetic management of obesity and severe obesity in children and adolescents: A scoping review of guidelines. Obes Rev 2021; 22 (1): 13132.
33) Johnson W, Norris T, De Freitas R, Pearson N, Hamer M, Costa S. Is the positive relationship of infant weight gain with adolescent adiposity attenuated by moderate-to-vigorous physical activity in childhood? Int J Obes (Lond) 2021; 45 (1): 84-94.
34) Li C, Cheng G, Sha T, Cheng W, Yan Y. The Relationships between Screen Use and Health Indicators among Infants, Toddlers, and Preschoolers: A Meta-Analysis and Systematic Review. Int J Environ Res Public Health 2020; 17 (19): 7324.
35) Singhal J, Herd C, Adab P, Pallan M. Effectiveness of school-based interventions to prevent obesity among children aged 4 to 12 years old in middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2021; 22 (1): 13105.
36) Singhal V, Sella A, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2021; 28 (1): 55-63.
37) Skouteris H, Bergmeier H, Berns S, Betancourt J, Boynton R, Davis M et al. Reframing the early childhood obesity prevention narrative through an equitable nurturing approach. Matern Child Nutr 2021; 17 (1): 13094.
10) Sneck S, Viholainen H, Syväoja H, Kankaapää A, Hakonen H, Poikkeus A et al. Effects of school-based physical activity on mathematics performance in children: a systematic review. Int J Behav Nutr Phys Act 2019; 16 (1): 109.
11) Herazo Y, Sánchez L, Vidarte J, Pinillos Y, Siza K, de Alba M et al. Influence of daily and weekly activities in the physical activity levels of school children: a cross-sectional study. Nutr Hosp 2019; 15: 2567.

12. ANOREXIA NERVIOSA

Trastornos de la conducta alimentaria:

Son cuatro los trastornos de la conducta alimentaria, según el DSM-5 (Feeding and Eating Disorders - FEDs. 5th revision. American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013) y el ICD-11 (WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 2019):

1) Anorexia nerviosa (AN).
2) Bulimia nerviosa.
3) Trastorno por atracones.
4) Trastorno de la ingesta de alimentación selectiva.

Epidemiología:

En los últimos años, los trastornos de la conducta alimentaria han aumentado un 25%. Se ha reportado que los niños afectados acuden a consulta médica después de 9 meses en promedio y los adolescentes después de 34 meses de iniciado el cuadro clínico.

Factores etiológicos:

*** Factores biológicos:**
- Predisposición genética.
- Relación sexo femenino-masculino: 10-1.
- Rasgos obsesivo-compulsivos o autistas.
- Conducta susceptible a la desregulación del apetito.
- Vulnerabilidad metabólica.
- Influencias perinatales.

*** Factores psicológicos:**
- Rasgos de personalidad: Rígida, detallista, intolerante al error, perfeccionista.
- Rigidez cognitiva.
- Expresividad facial disminuida.
- Teoría de la mente reducida.
- Alta sensibilidad al ranking social.
- Habilidad disminuida para la reciprocidad en la interacción social.
- Trastorno de la imagen corporal.

*** Factores psicosociales:**
- Padres con problemas de alimentación.
- Estrés por los compañeros, bullying.
- Trauma.
- Cultura occidental, industrializada.
- Idealización de la delgadez.
- Nivel socioeconómico elevado.

*** Factores conductuales:**
- Control excesivo de peso y de la alimentación.
- Conductas de control de peso.
- Preocupación excesiva por el IMC.
- Evasión o perfeccionismo.
- Aislamiento social.
- Calidad de vida disminuida.

Comorbilidades de los trastornos de la conducta alimentaria:

Los trastornos de la conducta alimentaria son trastornos psiquiátricos serios caracterizados por alimentación anormal o conductas de control de peso.

Diversas comorbilidades psiquiátricas son comunes en las personas con trastornos de la conducta alimentaria, diagnosticándose en más del 70% de las mismas, incluyendo trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, trastornos del neurodesarrollo, trastornos por uso de alcohol, por consumo de sustancias y trastornos de la personalidad.

Por otro lado, las personas con diabetes presentan una elevada prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria, lo que aumenta el riesgo de complicaciones diabéticas.
Asimismo se ha descrito la asociación entre los trastornos de la conducta alimentaria y trastornos autoinmunes como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn.

Anorexia nerviosa:

Introducción:

La anorexia nerviosa AN es un trastorno de la conducta alimentaria relativamente común, observado con frecuencia en mujeres de 10 a 20 años; asociándose con niveles elevados de estrés psicológico o ansiedad relacionada a la búsqueda de la delgadez y miedo a la gordura.

Importancia:

La enfermedad presenta una gran tendencia a la cronicidad, pudiendo producir complicaciones médicas severas, interfiriendo con el desarrollo psicológico y social; incluso puede causar el óbito del paciente.

Criterios de diagnóstico de AN:

1) Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conducen a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física.
   Peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado.

2) Miedo intenso a ganar peso o engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo.

3) Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad

del bajo peso corporal actual.

Las consecuencias físicas de la inanición, como la amenorrea y la osteopenia, no son criterios de diagnóstico de anorexia.

En las personas que presentan un índice de masa corporal (IMC) normal, pero con características clínicas de AN, se considerará el diagnóstico de "anorexia nerviosa atípica", un tipo de "otros trastornos específicos de alimentación".

Epidemiología:

Se estima que la prevalencia de AN a lo largo de la vida es de 1.4% (0.1 a 3.6%) para las mujeres y de 0.2% (0 a 0.3%) para los hombres.
La relación mujer: hombre es de 9: 1, iniciando generalmente en la adolescencia o juventud, aunque algunos casos se presentan después de los 40 años e inclusive en la infancia.

La incidencia verdadera de AN en la comunidad es desconocida; varios estudios sugieren que ha incrementado la frecuencia de los trastornos de la conducta alimentaria, especialmente de bulimia nerviosa y trastorno por atracones. La AN ha aumentado en mujeres jóvenes, asociándose a problemas psicosociales y laborales.

Etiología:

La etiología es multifactorial, incluyendo factores biológicos, psicológicos y culturales. Estudios en familias y gemelos sugieren un fuerte componente genético.
Entre los factores biológicos, se han reportado alteraciones neuroquímicas.
La desregulación de la serotonina explicaría también la gran incidencia de comorbilidades psiquiátricas, como la depresión, ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo.

También se han descrito alteraciones en genes asociados a neurotransmisores, como el gen del receptor de serotonina 5HT2A, el gen de la MAOA, el gen del transportador de serotonina SERT y el gen del transportador de noradrenalina NET y otro.

Por otro lado frecuentemente hay problemas psicológicos y en la dinámica familiar.
Los pacientes son ansiosos, depresivos, perfeccionistas y con baja autoestima.

Las influencias culturales también son importantes, como el énfasis en la delgadez en nuestra sociedad, exacerbada por los medios de comunicación.

Todos los factores mencionados provocan la aparición de la AN en adolescentes vulnerables.

Hallazgos físicos en la AN:

Todos los sistemas corporales están afectados por la inanición y el daño se va acumulando a través de los años:

*** Aparato cardiovascular:**
- Bradicardia e hipotensión por alteraciones en el sistema nervioso autónomo.
- ECG: Arritmias atriales y ventriculares; alteraciones en el intervalo QTc.
- Miocardio: Disminución en la masa cardíaca, prolapso mitral, derrame pericárdico.

*** Aparato gastrointestinal:**
- Vaciamiento gástrico lento.
- Alteraciones en los exámenes de función hepática.
- Hipertrofia paratiroidea, pérdida de esmalte dental.
- Reflujo gastroesofágico, esofagitis, síndrome de Mallory-Weiss.

*** Piel y faneras:**
- Xerosis.
- Lanugo.
- Hipercarotenemia.
- Signo de Russsell.

*** Aparato urinario:**
- Disminución de la filtración glomerular.
- Hipokalemia y alcalosis metabólica hipoclorémica (por vómitos).
- Acidosis metabólica (abuso de laxantes).
- Hiponatremia (por diuréticos, potomania).
- Hipofosfatemia, hipokalemia, hipomagnesemia (síndrome de realimentación).

*** Aparato endocrino:**
- Hipoglucemia.
- Hipotermia.
- Síndrome del enfermo eutiroideo.
- Hipercortisolemia.
- Amenorrea.
- Pubertad retrasada.
- Detención del crecimiento.
- Osteopenia, osteoporosis.

*** Sistema nervioso:**
- Neuropatía periférica.
- Disminución del volumen cerebral:
  * Agrandamiento ventricular, pseudoatrofia cerebral (corrige con la ganancia ponderal).
  * Alteraciones en los tests psicológicos y cognitivos.

*** Hematológico:**
- Anemia.
- Leucopenia.
- Trombocitopenia.

Factores de descompesación médica:

Los pacientes con AN presentan riesgo de descompensación médica por diversas razones: Alteración de la inmunidad celular, catabolismo proteico excesivo, hipovolemia, alteraciones metabólicas y electrolíticas. En casos severos, los factores estresores fisiológicos pueden culminar en un compromiso cardíaco grave.

Criterios de hospitalización:

*** Niños y adolescentes:**
- Bradicardia < 50 latidos/minuto.
- Hipotensión ortostática (caída de PA > 10-20 mmHg con ortostatismo).
- Rápida pérdida de peso, incluso si el peso es > 75% del peso ideal.
- Alteración de la conciencia.
- Hipoglucemia asintomática.
- Hipokalemia o hipofosfatemia.
- Elevación de transaminasas (AST > 500 UI/L).
- Hipoalbuminemia (< 3 g/dL).
- Empeoramiento con el tratamiento ambulatorio.

*** Indicaciones psiquiátricas:**
- Ideas suicidas.
- Enfermedad psiquiátrica grave concomitante.
- Ambiente familiar desfavorable.
- Falta de cooperación con el tratamiento ambulatorio.

Frecuentemente se internan los pacientes para tratar alteraciones electrolíticas o cardíacas. Años atrás se hospitalizaban hasta alcanzar más del 90% del peso ideal, o que requería entre dos a tres meses; actualmente los pacientes con AN se internan sólo para estabilizarse, lo cual demora días, hasta dos a tres semanas.

Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico de AN es sencillo si se tienen informantes.

Como diagnósticos diferenciales se considerarán:
- Tirotoxicosis.
- Diabetes.
- Malignidad.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Trastorno depresivo mayor.
- Esquizofrenia.

Tratamiento:

La terapia es multidisciplinaria, en la cual deben participar diversos especialistas: Médicos, enfermeras, nutricionistas, psiquiatras, psicólogos, entre otros.
El tratamiento consiste en la rehabilitación nutricional, manejo de las complicaciones, psicoterapia y uso de psicofármacos.

El tratamiento principal está descrito en las guías internacionales, constituyendo la terapia psico-conductual la base del tratamiento en los pacientes ambulatorios.
Las personas con síntomas más severos o aquellas que no mejoran con el tratamiento ambulatorio, se internan para someterse a un programa especializado.
Las terapias basadas en la evidencia son consideradas las más eficaces y más costo-efectivas, disminuyendo la frecuencia de hospitalizaciones.

Además del tratamiento psicológico específico, es importante la terapia nutricional y de las comorbilidades, por lo que el manejo es multidisciplinario.

La terapia psicológica específica usualmente requiere 40 sesiones. Es importante la participación de toda la familia de los niños y adolescentes con AN.

Respecto al tratamiento farmacológico, se han utilizado antipsicóticos de segunda generación, como la olanzapina, obteniéndose resultados mixtos. La ganancia de peso con el fármaco fue pequeña y similar a la reportada con placebo. Se han indicado también antidepresivos, con un efecto discreto sobre la AN, pero útil en el tratamiento de comorbilidades, como la depresión.

Tratamiento nutricional:

*** Días 1 a 3:**
- Se recomienda empezar con 15 Kcal/Kg/d.
- Suplementos profilácticos de electrolitos (P, K, Mg).
- Tiamina, 200-300 mg/d.
- Vitaminas (200% de la ingesta diaria recomendada - RDI).
- Minerales y elementos traza (100% de RDI).
- Restricción de fluidos para conseguir un balance neutro.
- Restricción de sodio a < 1 mmol/kg/d.
- La glucemia y los electrolitos se controlan, por el riesgo del síndrome de realimentación.

*** Días 4 a 10:**

La ingesta calórica va aumentando para incrementar el peso corporal, continuando con los suplementos de electrolitos, vitaminas y minerales; controlando la glucemia y electrolitos.

Realimentación:

El riesgo de una realimentación rápida es causar el "síndrome de realimentación", definido como el conjunto de alteraciones metabólicas desencadenadas tras la rápida reintroducción del soporte nutricional en pacientes desnutridos; su principal signo es la hipofosfatemia severa y las complicaciones asociadas.

Respecto a la osteopenia en personas con AN, la pérdida ósea puede ser irreversible, especialmente si ocurre durante el período crítico de crecimiento. Los pacientes con AN no alcanzan su pico de masa ósea, por lo que después presentan osteopenia, en años posteriores.

Síndrome de realimentación:

Es un trastorno electrolítico severo, definido por una o más de las siguientes alteraciones: hipofosfatemia, hipomagnesemia o hipokalemia.
Las alteraciones electrolíticas pueden ser leves, moderadas o severas.

El síndrome constituye un cuadro clínico complejo que ocurre como consecuencia de la reintroducción de la nutrición (oral, enteral o parenteral) en pacientes malnutridos con AN, involucrando principalmente deficiencias de minerales (hipofosfatemia, hipokalemia, hipomagnesemia) y de vitaminas (tiamina), además de sobrecarga de volumen.

Los pacientes afectados pueden ser sintomáticos o asintomáticos, por lo cual es importante controlar estos parámetros de laboratorio, especialmente durante la primera semana de realimentación.

Mortalidad:

La tasa de mortalidad reportada hace algunos años en los pacientes con AN era de 5.9%, a diferencia de los que presentaban bulimia, cuya tasa de mortalidad era de 1.9% y en aquellos con trastorno por atracones, del 2.3%. Actualmente la mortalidad es menor, por el manejo multidisciplinario de los pacientes.

La tasa de mortalidad evidenciada en pacientes hospitalizados con AN es del 3%, siendo el riesgo de mortalidad en el sexo masculino dos veces más frecuente que en el sexo femenino. Los factores de riesgo de mortalidad observados fueron el mayor grado de desnutrición, la presencia de comorbilidades y la hipotensión arterial.

Las principales causas de mortalidad son las alteraciones hidroelectrolíticas, arritmias cardíacas y el suicidio

Referencias bibliográficas:

1) Herpertz B. Intensive Treatments in Adolescent Anorexia Nervosa. Nutrients 2021; 13 (4): 1265.
2) Lantzouni E, Grady R. Eating Disorders in Children and Adolescents: A Practical Review and Update for Pediatric Gynecologists. J Pediatr Adolesc Gynecol 2021.
3) Muratore A, Attia E. Current Therapeutic Approaches to Anorexia Nervosa. Clin Ther 2021; 43 (1): 85-94.
4) Dalle R, Sartirana M, Sermattei S, Calugi S. Treatment of Eating Disorders in Adults Versus Adolescents: Similarities and Differences. Clin Ther 2021; 43 (1): 70-84.
5) Herpertz B, Bonin E, Dahmen B. Can you find the right support for children, adolescents and young adults with anorexia nervosa: Access to age-appropriate care systems in various healthcare systems. Eur Eat Disord Rev 2021; 29 (3): 316-328.
6) Nina K, France H, Anne S, Caroline H, Nathalie G. Early detection of eating disorders: a scoping review. Eat Weight Disord 2021.
7) Márquez M, Sánchez J, Salazar A, Martínez C, Valderrama F, Rojas D. Efficacy and Safety of Antipsychotics and Antidepressants in the Treatment of Anorexia Nervosa. Rev Colomb Psiquiatr 2021.
8) West M, McMaster C, Staudacher H, Hart S, Jacka F, Stewart T et al. Gastrointestinal symptoms following treatment for anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2021.
9) Qian J, Wu Y, Liu F, Zhu Y, Jin H, Zhang H, Wan Y, Li C, Yu D. An update on the prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review and meta-analysis. Eat Weight Disord 2021.

13. POLIURIA

Definición de poliuria:

La poliuria se define como diuresis excesiva por encima de 2 litros/m2/día o:
* Menores de 2 meses: Diuresis > 150 mL/kg/día.
* De 2 meses a 2 años: Diuresis > 100 mL/kg/día (>3 mL/kg/hora).
* Mayores de 2 años: Diuresis > 40 mL/kg/día (>2 mL/kg/hora).

Diuresis normal:

- Menores de 2 meses:
  * 1-2 días: 15-60 mL/día.
  * 4-12 días: 100-300 mL/día.
  * 15-60 días: 250-450 mL/día.

- De 2 meses a 2 años: 400-750 mL/día.

- Niños mayores:
  * 2-4 años: 500-750 mL/día.
  * 6-7 años: 650-1000 mL/día.
  * 8-18 años: 700-1500 mL/día.

Etiopatogenia de la poliuria:

A) Diuresis acuosa: Aumento de la eliminación urinaria de agua:

1) Déficit de resorción tubular renal de agua, por menor actividad de la ADH (antidiurética):
   - Déficit de producción (diabetes insípida central, congénita o adquirida).
   - Insensibilidad renal a la ADH (diabetes insípida nefrogénica, congénita o adquirida).
   - Disminución del gradiente de concentración corticomedular (nefropatías tubulointersticiales).

2) Ingesta excesiva de agua (polidipsia primaria):
   - Polidipsia dipsogénica, por alteración hipotalámica del umbral osmorreceptor (idiopática o secundaria a meningitis, esclerosis múltiple, esclerosis tuberosa, neurosarcoidosis).
   - Polidipsia psicogénica o potomanía, por trastorno psicológio o psiquiátrico.

3) Sobrecarga intravenosa de líquidos hipotónicos.

B) Diuresis osmótica: Aumento de la eliminación urinaria de solutos osmóticamente activos lo que produce un aumento del volumen urinario por pérdida aumentada de:

   - Solutos no electrolíticos: Glucosa (diabetes mellitus), urea (insuficiencia renal, hemorragia gastrointestinal), manitol, contrastes radiográficos, etc.
   - Solutos electrolíticos: Cloruro sódico (diuréticos, hipomineralocorticismo, nefropatía pierde sal), bicarbonato (exceso de aporte o aumento de pérdida en las tubulopatías), sulfato de sodio, amonio, potasio.

Clínica de poliuria:

* Poliuria, nicturia, enuresis nocturna, polidipsia.
* Deshidratación.
* En lactantes: Llanto, irritabilidad, fiebre.
* Pérdida de peso, fallo de medro.
* Manifestaciones clínicas relacionadas con la etiología.

Diagnóstico:

I) Poliuria: > 2-3 mL/Kg/h.

II) Laboratorio inicial:

* Sangre.- Glucemia, Na, K, Cl, creatinina, urea, osmolalidad plasmática.
* Orina de micción.- Densidad, creatinina, Na, K, Cl, osmolalidad urinaria.

III) Osmolalidad urinaria:

* Orina hiperosmolar: > 600 mOsm/kg.- Diuresis osmótica.
* Orina hipoosmolar: < 300 mOsm/kg.- Diuresis acuosa.
* Orina isoosmolar: 300-600 mOsm/kg:

Calcular el output osmolar diario total: Osm orina 24 horas x Volumen orina 24 horas (L):

I) > 1.000: Diuresis osmótica.

II) < 900: Diuresis acuosa.

Diuresis acuosa:

Es una poliuria hipostenúrica:

* Por patología hipotálamo-hipofisaria; afecta la síntesis de ADH (diabetes insípida central).
* Por problemas renales; alteran la respuesta a la ADH (diabetes insípida nefrogénica).
* Por ingesta excesiva de agua; produce orina abundante (polidipsia primaria).

Referencias bibliográficas:

1) Mahon M, Amaechi G, Slattery F, Sheridan A, Roche E. Fifteen-minute consultation: Polydipsia, polyuria or both. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2019; 104 (3): 141-145.
2) Driano J, Lteif A, Creo A. Vasopressin-Dependent Disorders: What Is New in Children? Pediatrics 2021.
3) Kotagiri R, Kutti G. Primary Polydipsia. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
4) Monaghan T, Weiss J, Everaert K, Wein A. Pharmacologic management of nocturnal polyuria: a contemporary assessment of efficacy, safety, and progress toward individualized treatment. Ther Adv Urol 2021.
5) Dasari T, Yusuf S. Polyuria and Polydipsia in an 11-year-old Boy. Pediatr Rev 2020; 41 (5): 252-255.

14. DIABETES INSÍPIDA

Enfermedad caracterizada por un defecto en la síntesis o acción de la hormona antidiurética (ADH); enfermedad poco frecuente con una prevalencia estimada de 1/25.000, siendo adquirida y de origen central en la mayor parte de los casos; menos de un 10% son formas genéticas hereditarias, de las cuales, el 90% son diabetes insípidas nefrogénicas con herencia ligada al X.

El mecanismo fisiopatológico es el déficit de resorción tubular renal de agua por acción insuficiente de la hormona vasopresina o antidiurética (ADH) por dos posibles causas:

I) Déficit de síntesis de dicha hormona (diabetes insípida central - DIC).
II) Por insensibilidad renal a su acción (diabetes insípida nefrogénica - DIN).

Causa de diuresis acuosa; el aumento de la eliminación urinaria de agua está causado por el déficit de resorción tubular renal de agua debida a la acción insuficiente de la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina por:

I) Déficit de producción.- Diabetes insípida central (DIC); puede ser congénita o adquirida.
I) Insensibilidad renal a la ADH.- Diabetes insípida nefrogénica (DIN); congénita o adquirida.

Poliuria: Exceso de diuresis, mayor a 2 litros/m2/día o superior a 3 ml/kg/hora en lactantes y a 2 ml/kg/hora en niños mayores de un año. La poliuria es hipostenúrica; poliuria hipo o isoosmolar (Osm urinaria < 600 mOsm/kg: diuresis acuosa o anormalmente diluida).

Etiología de la diabetes insípida:

1. Diabetes insípida central o neurogénica (DIC):

a. Adquirida:
I) Tumoral.- Causa más frecuente: craneofaringioma, tumor germinal, glioma óptico, adenoma hipofisario, pinealoma, infiltración por linfoma o leucemia, etc.
II) Traumática.- Posterior a neurocirugía o traumatismos craneales. La DI puede ser transitoria, permanente o seguir un curso trifásico (DI - SIADH - DI).
III) Infecciosa.- Encefalitis viral, infección congénita por CMV o toxoplasma, meningitis, sífilis, síndrome de Guillain Barré.
IV) Granulomatosa.- Tuberculosis, sarcoidosis, histiocitosis, granulomatosis de Wegener.
V) Vascular.- Aneurisma, malformaciones, accidente cerebral hipóxico-isquémico.
VI) Autoinmune.- Neurohipofisitis linfocitaria.
VII) Inflamatoria.- Lupus eritematoso, esclerodermia.
VIII) Tóxica.- Etanol, fenitoína, corticoides, agonistas alfa, veneno de serpiente, etc.
IX) Psiquiátrica.- Anorexia nerviosa.
X) Post-taquicardia supraventricular.- Disminución de ADH y aumento de péptido natriurético auricular de forma transitoria.
XI) Idiopática.

b. Congénita / Genética:
Poco frecuente, alrededor del 5% de todos los casos de DI.
I) Herencia autosómica dominante, rara vez recesiva.

II) Herencia ligada al X.
III) Síndrome de Wolfram tipo 1 o DIDMOAD (prevalencia 1-9 /1.000.000 de RN), de los que el 91% presentará DM, el 87% atrofia óptica y el 50% desarrollará DI y sordera, de forma que encontramos el fenotipo completo en un 65%.
IV) Síndrome de retraso mental-cuadriparesia espástica-distrofia retiniana y diabetes insípida ligado al X, causado por mutaciones del gen codificante de la enzima fosforribosil pirofosfato sintetasa (PRPS-1; Xq22.3).
V) Malformaciones congénitas del sistema nervioso central.- Displasia septo-óptica, hipogenesia hipofisaria, holoprosencefalia. Con DI desde las primeras semanas de vida en un 5-10% de los pacientes y hasta en un 50% en los casos de displasia septo-óptica.

2) Diabetes insípida nefrogénica (DIN):

a.- Adquirida:
Diferentes causas conducen a la insensibilidad del túbulo colector renal a la ADH.
I) Trastornos electrolíticos.- Hipercalcemia (puede provocar poliuria por los dos mecanismos: diuresis osmótica por hipercalciuria o diuresis acuosa por falta de respuesta a la ADH) e hipopotasemia (altera la respuesta tubular a la ADH).
II) Nefropatías.- Pielonefritis aguda, poliquistosis renal, necrosis tubular aguda.
III) Patología obstructiva de la vía urinaria.
IV) Fármacos.- Litio, anfotericina B, ofloxacino, prostaglandina E2, cidofovir.
V) Enfermedades infiltrativas.- Sarcoidosis, amiloidosis.
VI) Idiopática.

b.- Congénita:
I) Herencia autosómica recesiva y con menor frecuencia autosómica dominante.
II) Herencia ligada al X: 90% de los casos de DIN congénita; prevalencia: 4-8/1.000.000 RN.

Diferencias entre diabetes central (DIC), diabetes nefrogénica (DIN) y polidipsia primaria:

Característica	DIC (central)	DIN (nefrogénica)	Polidipsia primaria
Inicio de poliuria	Brusco	Variable	Variable
Edad de debut	Congénita/Adquirida	Congénita/Adquirida	Lactante/Púber
Volumen urinario	Elevado	Intermedio	Variable
Nicturia	Presente	Presente	Variable
Preferencia agua fría	Marcada	Indiferente	Indiferente
Osm plasmática	Aumentada	Aumentada	Disminuida
Osm urinaria	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Osm urinaria post restricción	<300	<300	<750
Osm urinaria post ADH (mOsm/kg)	>750	<300	<750

Diabetes insípida:

Natremia y Osm plasmáticas elevadas con Osm urinaria debajo de 300 mOsm/kg, inapropiadamente diluida para esa concentración del plasma (Osm urinaria inferior a Osm plasmática: hipostenuria):

Cuando estos valores son obtenidos de forma basal (sin restricción hídrica) el diagnóstico de diabetes insípida es prácticamente seguro y no es necesario realizar test de deshidratación. Si no existen datos clínicos que sugieran un claro origen, se les someterá a un test de desmopresina para conocer si es una diabetes insípida central o nefrogénica.

Cuando los valores compatibles con diabetes insípida son obtenidos con la prueba de deshidratación, el diagnóstico de diabetes insípida también es muy probable. Si no existen datos clínicos que sugieran un claro origen, se les someterá a un test de desmopresina para conocer si es una diabetes insípida central o nefrogénica

Sospecha de polidipsia primaria:

En pacientes con poliuria por ingesta excesiva de líquidos (polidipsia primaria o potomanía), el laboratorio revelará natremia y Osm plasmáticas normales o bajas por la sobrecarga hídrica (< 145-150 mEq/L y < 290 mOsm/kg, respectivamente) pero la Osm urinaria variará según la duración de la polidipsia:

* Polidipsia primaria de corta evolución: la capacidad para concentrar la orina está conservada por lo que la Osm urinaria es normal (en menores de 1 año es de 543 ± 50 mOsm/kg desde el nacimiento, mientras que en mayores de 1 año es 864 ± 148 mOsm/kg).

* Polidipsia primaria de larga evolución: la sobrecarga hídrica provoca una reducción de la Osm plasmática con la consiguiente supresión de la secreción de ADH, así como, si es prolongada, una pérdida del gradiente osmótico de la médula renal que supondrá una disminución de la actividad renal de la ADH. Esto último determinará una situación de "diabetes insípida nefrogénica" donde la Osm urinaria, incluso en situación de restricción hídrica, podrá ser < 300-600 mOsm/kg.

Test de deshidratación (prueba de Miller):

Si no se cumplen los criterios de diabetes insípida completa es difícil diferenciar entre polidipsia primaria prolongada y diabetes insípida parcial; esta situación se da cuando la natremia y la Osm plasmática son normales pero la capacidad de concentración urinaria es intermedia (Osm urinaria 300-600 mOsm/kg).

Para diferenciarlas hay que provocar que el riñón concentre la orina mediante restricción hídrica: test de deshidratación (de la sed o prueba de Miller). La prueba pretende evidenciar la capacidad renal para concentrar la orina en situaciones de hipertonicidad sanguínea como la lograda mediante restricción a la ingesta de agua y alimentos. En individuos sanos, ante la falta de agua y el consecuente aumento de la Osm plasmática, el riñón concentra la orina y la Osm plasmática se mantiene inferior a 300 mOsm/kg, lo que no es posible en casos de acción deficitaria de la ADH por su escasa síntesis (DIC) o falta de acción a nivel renal (DIN).

Técnica - Test de deshidratación:

* Duración (habitualmente, 7 horas):
  < 6 meses: 6 horas; 6 meses a 2 años: 8 horas; 2 años hasta adolescencia: 12-14 horas.
* Hora de inicio y precauciones:
  Se inicia en la media noche en niños mayores de 2 años; por la mañana después del desayuno (y después

de la primera micción) en menores de esa edad. El acceso libre al agua y líquidos sin cafeína se permite antes de la prueba.
* Descartar antes otros déficits hipofisarios; si existe insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo de base, éstos deben estar bien controlados.
* Constantes al inicio: peso, presión arterial, frecuencia cardiaca, natremia, Osm urinaria y Osm plasmática. Sondar a niños no continentes.
* Debe vigilarse que el paciente no tome nada durante la prueba.
* Controles: Analítica de natremia, Osm u y Osm p cada 2 horas (cada hora en lactantes). Presión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura, peso e hidratación cada 1-2 horas.

Suspensión de la prueba de restricción hídrica:

1) Pérdida de peso > 5% o signos de depleción de volumen (PA < p5 para edad y sexo).
2) Osm plasmática > 300 mOsm/kg o natremia > 150 mEq/L.
3) Osm urinaria ≥ 600 mOsm/kg o que varía menos de 30 mOsm/kg en 3 muestras horarias.
4) Sed incontrolable o temperatura > 38oC.

Interpretación (al finalizar la prueba de restricción hídrica):

* Osm urinaria > 600 mOsm/kg en 2 determinaciones seguidas o > 1000 mOsm/kg en 1 sola determinación, junto con Osm plasmática < 300 y Na plasmático < 150: polidipsia primaria. En estos pacientes con polidipsia primaria de corta evolución, la producción y acción de la ADH son normales por lo que al deshidratarse responden concentrando la orina.
* Osm urinaria entre 300-600 mOsm/kg, junto con Osm plasmática < 300 y Na plasmático < 150: Diabetes insípida (central o nefrogénica) parcial versus polidipisia primaria
prolongada. En ambas situaciones hay un efecto menor de la ADH por falta de producción (DIC parcial) o resistencia a su acción (DIN parcial o polididipsia primaria prolongada). En las polidipsias primarias de mayor evolución se produce un efecto de "lavado" de la médula renal (pérdida de los solutos en su intersticio que son los que crean un gradiente osmótico con el túbulo permitiendo la resorción de agua por la ADH) que ocasiona un cuadro de diabetes insípida nefrogénica parcial y transitoria donde, a diferencia de las diabetes insípidas verdaderas, las Osm urinarias están más próximas a 500-600 mOsm/kg.
* Osm urinaria < 300, Osm plasmática > 300 y Na plasmático > 150: Diabetes insípida central o nefrogénica. En estos pacientes la orina se mantiene inapropiadamente diluida a pesar de la restricción de líquidos y el aumento patológico de natremia y Osm plasmática (hay déficit de ADH, ya sea de producción o de acción -central o nefrogénica-).

Tratamiento de la DIC:

La desmopresina es un análogo sintético del acetato de vasopresina que provoca la reabsorción de agua en los túbulos renales distal y colector tras su unión con los receptores V2 en el túbulo colector; el inicio de esta terapia se recomienda se haga mediante ingreso hospitalario, empezando con una o dos dosis diarias; desmopresina nasal, 0.2-0.4 µg/kg/día(spray nasal, 10 µg/dosis o gotas nasales, 0.1 mL=10 µg).

* Neonatos y lactantes: 0.5-1 µg/día.
* De 2 a 12 años de edad: 5-10 µg/día (máximo 20 µg/día).
* Mayores de 12 años: 10-20 µg/día (máximo 40 µg/día).

Equivalencias:

Desmopresina IV (en solución salina fisiológica, 0.5 ug/mL), 1 ug = Desmopresina nasal, 10 ug = Desmopresina sublingual, 120 ug = Desmopresina oral, 200 ug.

Tratamiento de la DIN:

Etiológico en caso de DIN adquirida: Corrección de las alteraciones electrolíticas, tratamiento de la obstrucción urinaria o suspensión del fármaco causal.
En el resto de casos se debe garantizar un aporte hídrico que cubra las pérdidas, disminuir la diuresis mediante fármacos y reducir el aporte de sal y otros solutos.

Fármacos que pueden indicarse:
* Tiazidas: Hidroclorotiazida, 1 mg/kg/12 horas VO (máximo, 50 mg/12 horas), la cual requiere asociarse a amiloride (20 mg/1.73 m2/día cada 24 horas VO), como diurético ahorrador de potasio, para mejorar su eficacia y evitar la hipopotasemia.
* Indometacina: Reduce la diuresis al inhibir la producción de prostaglandinas (antagonistas de la acción de la ADH). Dosis: 1.5-3 mg/kg/día VO cada 8-12 horas.
* Desmopresina a altas dosis asociada a tiazida o indometacina, en formas parciales de DIN por mutación del receptor V2, con mal control con los anteriores tratamientos.

Referencias bibliográficas:

1) Driano J, Lteif A, Creo A. Vasopressin-Dependent Disorders: What Is New in Children? Pediatrics 2021.
2) Priya G, Kalra S, Dasgupta A, Grewal E. Diabetes Insipidus: A Pragmatic Approach to Management. Cureus 2021; 13 (1): 12498.
3) Patti G, Ibba A, Morana G, Napoli F, Fava D, di Iorgi N et al. Central diabetes insipidus in children. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2020; 34 (5): 101440.
4) Atmis B, Bayazit A, Melek E, Bisgin A, Anarat A. From infancy to adulthood: challenges in congenital nephrogenic diabetes insipidus. J Pediatr Endocrinol Metab 2020.
5) Christ M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus: an update. J Intern Med 2021.
6) Spiess M, Beuret N, Rutishauser J. Genetic forms of neurohypophyseal diabetes insipidus. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2020; 34 (5): 101432.
7) Verbalis J. Acquired forms of central diabetes insipidus: Mechanisms of disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2020; 34 (5): 101449.
8) Kavanagh C. Nephrogenic Diabetes Insipidus. Pediatr Clin North Am 2019; 66 (1): 227-234.
9) Gasthuys E, Dossche L, Michelet R, Nørgaard J, Devreese M, Croubels S et al. Pediatric Pharmacology of Desmopressin in Children with Enuresis: A Comprehensive Review. Paediatr Drugs 2020; 22 (4): 369-383.

15. SECRECIÓN INAPROPIADA DE ADH (SIADH)

Introducción:

SIADH.- Secreción excesiva de ADH para la osmolaridad plasmática existente.

La secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), producida fisiopatológicamente por incapacidad para suprimir la secreción de ADH, constituye la primera causa de hiponatremia, la cual representa el trastorno electrolítico más prevalente en el medio ambulatorio y hospitalario.

La retención de agua expande el espacio extracelular, que a nivel renal produce un aumento de la natriuria (> 20 mEq/L), lo cual agrava más la hiponatremia y una disminución de la secreción de renina-angiotensina-aldosterona.

Etiología:

* Trastornos del sistema nervioso central (SNC):
  Cualquier anormalidad del SNC puede aumentar la secreción de ADH, provocando SIADH, incluyendo hemorragias, infecciones, traumas, enfermedades mentales.
* Fármacos:
  Carbamacepina, oxcarbamacepina, clorpropamida, ciclofosfamida, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (antidepresivos). Con menor frecuencia: Antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos, metotrexato, vincristina, vinblastina, ciprofloxacina, haloperidol.
* Cirugía:
  Procedimientos quirúrgicos, probablemente el SIADH mediado por vías aferentes del dolor.
* Procesos malignos:
  Pulmonares, extrapulmonares, de cabeza, cuello, neuroblastomas olfatorios.
* Deficiencia hormonal:
  Hipotiroidismo, hipopituitarismo.
* SIADH hereditario:
  Mutación en el gen de los receptores renales V2 (localizado en el cromosoma X).

Clínica:

Los pacientes suelen estar asintomáticos.

A veces puede ser causa de hiponatremia aguda grave con vómitos, debilidad muscular con hiporreflexia, parálisis bulbar y pseudobulbar, hiperventilación, convulsiones y coma.

Aunque la oliguria (o diuresis normal) es lo habitual, a veces existe poliuria y el diagnóstico diferencial con el cerebro / riñón perdedor de sal (RSW) es complicado.

Diagnóstico:

* Hiponatremia (< 135 mEq/L) hipoosmolar.
* Hipernatriuria (> 40 mEq/L).
* Densidad urinaria elevada.

* Osmolaridad urinaria mayor que la plasmática.
* Sin signos de deshidratación.
* Función renal normal.

La presencia de hipouricemia con una elevada excreción fraccional de ácido úrico son datos que ayudan al diagnóstico.

Diagnóstico diferencial:

* RSW (cerebro / riñón perdedor de sal).- A diferencia del RSW, en el SIADH el ácido úrico en sangre está disminuido, así como el cociente plasmático BUN/creatinina. En el SIADH los niveles de ADH son anormalmente altos para el nivel de sodio plasmático.

Se evaluará la excreción fraccional de ácido úrico:
Al corregir la hiponatremia, si la excreción fraccional de ácido úrico disminuye a menos de 11%, es SIADH; cuando persiste mayor a 11%, es RSW.

* Se debe considerar también el hipotiroidismo y el déficit de glucocorticoides.

Tratamiento:

* Tratamiento etiológico.

* Tratamiento de la hiponatremia:
El SIADH es una causa común de hiponatremia crónica, constituyendo la primera línea de tratamiento la restricción hídrica; sin embargo, ésta no es práctica en todos los pacientes, ya que algunos no toleran la reducción de la ingesta de líquidos.

- Restricción hídrica: Aportes diarios en lactantes 40 mL/kg/día y en niños 30-40 mL/kg/día, con una solución que aporte 40 mEq/L de sodio (hipoosmolar) como la solución salina al 1/3 y furosemida (0.5 a 1 mg/kg/dosis, cada 6-8 horas VO o EV).

- Alternativa: Tolvaptán, un antagonista del receptor tipo 2 de la vasopresina (AVPR2), a una dosis inicial de 0.1 mg/kg/día VO una vez al día, aunque suele ser efectiva entre 0.5 y 1mg/kg/día. Cuando es utilizado, la ingesta de agua debe ser libre y se evitará el uso de diuréticos por el riesgo de deshidratación e hipernatremia.

El tolvaptán incrementa la depuración de agua libre, corrigiendo de esa manera los niveles bajos de sodio.
El uso a largo plazo de tolvaptán se relaciona con un descenso en los días de hospitalización por hiponatremia.
Entre los efectos adversos del tolvaptán se han reportado sed, micción excesiva, deshidratación y corrección rápida de la hiponatremia, según la dosis empleada, la cual debe evitarse (especialmente cuando son más bajos los niveles de sodio) por el riesgo de secuelas neurológicas, incluyendo desmielinización osmótica.

La dosis de tolvaptán debe ser individualizada y progresivamente reducida una vez que se alcanza un nivel plasmático adecuado de sodio.

Si la hiponatremia es severa (Na < 120 mEq/L) o el paciente presenta convulsiones o disminución del nivel de conciencia: Se debe aumentar rápidamente la natremia, mediante la administración de bolos de 3-5 mL/

Kg de solución salina al 3% (513 mEq/L de Na), hasta el control de las convulsiones o la mejoría del nivel de conciencia. Posteriormente se adecúan los aportes EV de sodio, evitando la elevación diaria de la natremia superior a 8-10 mEq/L (riesgo de mielinolisis).

No se debe olvidar que el elemento más importante en el tratamiento es el análisis de la situación clínica del paciente y no el valor aislado de laboratorio; "se trata al paciente, no los números".

Referencias bibliográficas:

1) Driano J, Lteif A, Creo A. Vasopressin-Dependent Disorders: What Is New in Children? Pediatrics 2021.
2) Hafer C. Hyponatremia-workflow for intensive care physicians. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020; 115 (1): 29-36.
3) Moritz M. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. Pediatr Clin North Am 2019; 66 (1): 209-226.
4) Piccica M, Basile G, Bartalesi F, Parenti G, Farese A, Buci L et al. Tolvaptan efficacy and drug-drug interactions. Minerva Endocrinol. 2020.
5) Barajas D, Vidal A, Gómez E, Guerra M. Clinical experience with Tolvaptan outpatient use.
Gac Med Mex 2020; 156 (1): 78-81.
6) Yuan X, Pan H, Zhu H, Li J, Miao H, Ke X et al. A new method of intermittent lower dose of tolvaptan combined with fluid restriction to treat the syndrome of inappropriate antidiuresis. Medicine (Baltimore) 2019; 98 (43): 17586.
7) Kim Y, Lee N, Lee K, Gwak H. Risk factors for sodium overcorrection in non-hypovolemic hyponatremia patients treated with tolvaptan. Eur J Clin Pharmacol 2020; 76 (5): 723-729.
8) Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X et al. Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. Front Neurosci 2019; 13: 1170.

16. CEREBRO / RIÑÓN PERDEDOR DE SAL

Introducción:

El cerebro perdedor de sal / riñón perdedor de sal (RSW) presenta características clínicas similares a la de la secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH):

- Hiponatremia (< 135 mEq/L).
- Hipernatriuria (> 40 mmol/L).
- Orina concentrada.
- Hipouricemia.
- Excreción fraccional aumentada de ácido úrico.
- Ausencia de edema.
- Funciones renal, tiroidea y adrenal normales.

Es importante la diferenciación entre el cerebro / riñón perdedor de sal y el SIADH, ya que el paciente con RSW requiere rehidratación con soluciones salinas, en cambio en el SIADH se restringe líquidos al paciente.

La única diferencia entre el RSW y el SIADH es el status de volumen.

Fisiopatología:

El RSW ocurre cuando una enfermedad intercurrente estimula de manera aguda o crónica la producción de factor natriurético, que inhibe el transporte renal del sodio.
La excreción de agua y sal excede su ingestión, lo que disminuye el líquido extracelular.

La etiología del RSW no está completamente comprendida; el RSW fue descrito inicialmente en pacientes con lesiones del sistema nervioso central (cerebro perdedor de sal), como hemorragia subaracnoidea, cirugía de tumores pituitarios, gliomas, meningitis tuberculosa o viral y traumatismo craneoencefálico.

La depleción de líquido extracelular presenta diferentes grados, desde uno de difícil diagnóstico por la leve depleción de LEC hasta el que provoca inestabilidad hemodinámica, por una depleción significativa de LEC.

Evaluación de la hiponatremia:

Evaluando la excreción fraccional de ácido úrico:
a) < 4%: Azoemia prerrenal, cirrosis, nefrosis, enfermedad de Addison.
b) 4-11%: Polidipsia psicogénica.
c) > 11%: Al corregir la hiponatremia: Si excreción fraccional de ácido úrico < 11%: SIADH.
Si excreción fraccional de ácido úrico > 11%: RSW.

Estado equilibrado - Escape natriurético:

El paciente con RSW alcanza un estado de equilibrio en el cual la excreción de sal y agua es similar a la de la ingesta, para prevenir la pérdida de sodio, si su excreción es mayor a su ingesta.

La disminución del LEC aumenta los niveles plasmáticos de renina - angiotensina - aldosterona; la ADH inhibe el péptido natriurético atrial / cerebral e induce factores hemodinámicos, neuronales y humorales que alcanzan un estado equilibrado, pero con un bajo líquido extracelular. Este fenómeno se denomina "escape natriurético".

Escape de la ADH:

Los pacientes con SIADH frecuentemente presentan un escape a la acción de la ADH, mediante una regulación a la baja del receptor V2 de ADH en la nefrona distal.
La orina permanece concentrada. En el SIADH es extremadamente rara la orina diluida.

ADH en el RSW:

Normalmente la ADH es estimulada por la depleción de volumen o la hiperosmolaridad y es inhibida por la hipoosmolaridad. El estímulo por la depleción de volumen es más potente que el estímulo por hiperosmolaridad, por lo que el paciente incrementa la secreción de ADH para aumentar la reabsorción renal de agua, además de anular el efecto inhibidor de la hipoosmolaridad coexistente.

Estas respuestas permiten diferenciar el RSW del SIADH:
Con la administración de solución salina EV, en un paciente con hiponatremia:
a) Si es RSW, la orina se diluye.
b) Si es SIADH, la orina se concentra.

Tratamiento del RSW:

- Tratar el desencadenante.
- Reponer las pérdidas hidrosalinas, hasta que desaparezca la poliuria.

Reponer horariamente las pérdidas urinarias de sodio y agua:
* Administración de fluidos: Solución salina fisiológica.
* En caso de hipovolemia: Solución fisiológica en bolo, 20 mL/kg.
* En caso de hiponatremia grave sintomática (convulsiones): Administrar solución salina hipertónica (3%) hasta conseguir una natremia > 125 mEq/L.
* Si el manejo es complicado o persistente: Administrar fludrocortisona, 0.05-0.4 mg/día, cada 12 horas, por vía oral: Reduce las pérdidas de sodio y agua, vigilando los niveles de potasio (riesgo de hipokalemia).

Diagnóstico diferencial entre el SIADH y el RSW:

	SIADH	RSW
Diuresis	Baja	Alta
Hipovolemia / Deshidratac.	No	Sí
Na plasmático	< 130 mEq/L	< 130 mEq/L
Na urinario	Alto (> 60 mEq/L)	Muy alto (120 mEq/L)
Na corporal total	Normal	Bajo
Densidad urinaria	> 1020	> 1.010
Osmolaridad plasmática	< 275 mOsm/kg	< 275 mOsm/kg
Osmolaridad urinaria	> 500 mOsm/kg	< 300 mOsm/kg
Cociente Osm u/ Osm p	> 1	> 1
Acido úrico en sangre	Muy bajo	Normal o bajo
Cociente BUN / creatinina	Bajo	Alto
K plasmático	Normal	Normal o alto
Hematocrito	Normal	Alto
Albúmina plasmática	Normal	Alto

“Riñón perdedor de sal” (RSW) redefine al “cerebro perdedor de sal”:

La prevalencia elevada de RSW sin lesión cerebral justifica la denominación de RSW.
El sodio urinario no es un parámetro confiable para evaluar al paciente con hiponatremia.
Es de gran utilidad determinar la excreción fraccional de ácido úrico.

Referencias bibliográficas:

1) Chendrasekhar A, Chow P, Cohen D, Akella K, Vadali V, Bapatla A et al. Cerebral salt wasting in traumatic brain injury is associated with increased morbidity and mortality. Neuropsychiatr Dis Treat 2020; 16: 801-806.
2) Maesaka J, Imbriano L. Evolution and evolving resolution of controversy over existence and prevalence of cerebral/renal salt wasting. Curr Opin Nephrol Hypertens 2020: 29.
3) Hafer C. Hyponatremia-workflow for intensive care physicians. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020; 115 (1): 29-36.
4) Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X et al. Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. Front Neurosci 2019; 13: 1170.
5) Gurnurkar S, Villacres S, Warner L, Chegondi M. Successful Use of Fludrocortisone in a Child with Refractory Cerebral Salt Wasting Syndrome. Cureus 2018; 10 (10): 3505.

17. BOCIO

Definición:

Bocio es el aumento de tamaño de la glándula tiroidea por hipertrofia o hiperplasia del tejido folicular.

Tipos de bocio:

* Bocio difuso.- Aumento generalizado de toda la glándula tiroides.
* Bocio nodular.- Aumento de la glándula debido a la presencia de nódulos.

Epidemiología:

En países en los que el uso de sales yodadas es habitual, la primera causa es la tiroiditis linfocitaria crónica o enfermedad de Hashimoto, mientras que en países en vías de desarrollo, especialmente en zonas montañosas, el bocio secundario a déficit de yodo es la causa principal.

Mecanismos fisiopatológicos:

1.- Interacción de TSH u otro factor mitógeno con su receptor de membrana (TSH-R, mediado por la proteína G), que estimula la hiperplasia/hipertrofia del tejido folicular:
   * Por aumento secundario de la TSH (hipotiroidismos primarios, déficits nutricionales de yodo, presencia de factores bociógenos - medicaciones o alimentos -, adenoma productor de TSH o resistencia periférica a las hormonas tiroideas).
   * Por la existencia de mutaciones activadoras del receptor de TSH o de la subunidad α de la proteína G (síndrome de Mc Cune Albright).
   * Por la unión de otros factores estimulantes al receptor: Ac anti-receptor TSH (TSI).

2.- Por acúmulo de factores inflamatorios como en las tiroiditis linfocitarias crónicas, agudas o subagudas. En estos casos, la hipertrofia o hiperplasia del tejido folicular no es la causa principal que subyace al aumento del tamaño.

Etiología del bocio:

I) Bocio congénito:

1.- Bocios de causa materna:

a) Paso transplacentario de anticuerpos maternos:
   * Ac antitiroideos (tiroiditis de Hashimoto).
   * Ac estimulantes del receptor de TSH (enfermedad de Graves materna).

b) Ingesta materna de fármacos bociógenos durante el embarazo: antitiroideos (metimazol), fármacos que contienen yodo, expectorantes, amiodarona, suplementos nutricionales con yodo, desinfectantes cutáneos yodados, sulfamidas, isoniazidas, salicilatos.

2.- Bocios asociados a alteraciones genéticas:

Los síntomas pueden no ser evidentes al nacimiento:

a) Dishormonogénesis: defectos en el transporte de yodo, defectos en las organificacion, síndrome de

Pendred, defectos en la síntesis de tiroglobulina, defectos desyodacion de las tirosinas.
b) Resistencia a hormonas tiroideas.
c) Mutaciones activadoras del receptor de TSH o de la subunidad α (síndrome de Mc Cune-Albright).

II) Bocio adquirido:

1.- Bocio por tiroiditis:
a) Tiroiditis crónica de Hashimoto (autoimmune).
b) Tiroiditis subaguda y aguda.
c) Infiltrativa o de otro tipo.
2.- Bocio simple o coloide (30% mutación y delecciones del gen de la tiroglobulina, TG).
3.- Bocio endémico (déficit de yodo).
4.- Ingesta de medicamentos bociógenos: expectorantes que contengan yodo, carbonato de litio, amiodarona, sulfamidas, isoniazidas, salicilatos y fenilbutazonas.
5.- Adenoma tóxico e hiperfuncionante (nódulo autónomo).

Clínica:

Desde un punto de vista clínico, el bocio suele ser eutiroideo.

Los síntomas asociados dependen de la causa que, a su vez, determinará la función tiroidea existente, y también del tamaño del bocio:
- Hipotiroidismo: astenia, constipación, aumento de peso, fontanela amplia, piel seca.
- Hipertiroidismo: taquicardia, temblor, pérdida de peso.
- En bocios de gran tamaño: disnea, disfagia, disfonía, voz bitonal.
- Sintomatología general (fiebre) junto con dolor local (en las tiroiditis agudas y subagudas).

Anamnesis:

* Antecedentes de fármacos: expectorantes que contengan yodo, carbonato de litio, amiodarona, sulfamidas, isoniazida, salicilatos y fenilbutazonas.
* Instauración de la clínica: lo más frecuente es el crecimiento lento con nódulos asociados. El crecimiento rápido sugiere malignidad.
* Sintomatología actual: el dolor orienta a hemorragia intraquística, tiroiditis (aguda o subaguda) y algunas formas de carcinoma. La presencia de disnea, disfagia, disfonía, voz bitonal o cianosis indica síntomas compresivos en bocios de gran tamaño.
* En el bocio de origen neonatal, es preciso anamnesis a la madre sobre la toma durante el embarazo de medicamentos que contengan yodo, uso de desinfectantes tópicos con yodo o si requirió pruebas diagnósticas con uso de contrastes yodados.

Exploración Física:

* Búsqueda de signos de disfunción tiroidea (hipo o hipertiroidismo).
* Exploración del cuello.- Constatación del bocio:
Visualizacion mediante la regla del pulgar: el tamaño normal de un lóbulo tiroideo es inferior a la falange distal del pulgar de la persona examinada.

Clasificación (OMS/UNICEF/ICCID):

Tamaño del bocio:

* Grado 0.- No hay bocio.
* Grado 1a.- Bocio palpable, no visible.
* Grado 1b.- Bocio palpable, y visible si el cuello está extendido.
* Grado 2.- Bocio palpable, y visible con el cuello en posición normal.
* Grado 3.- Bocio reconocible a distancia.

Palpación:

- En el niño: situándose de pie, a espaldas del paciente, se explora con el pulpejo del dedo índice y medio a la vez que se colocan los pulgares en la nuca primero con el cuello en posición normal y posteriormente en hiperextensión (técnica de Quervain).
- En el lactante y recién nacido: el explorador se coloca enfrente del niño situado en decúbito supino y en hiperextensión cervical. Inconvenientes: sobrevalora el tamaño del bocio y solo detecta nódulos mayores de 1 cm.

* Piel suprayacente: si hay rubor y calor ± fiebre, pensar en tiroiditis aguda o subaguda.
* Búsqueda de adenopatías regionales.



Técnica de Quervain

Analítica sanguínea:

* Hormonas tiroideas: TSH, T4 libre y T3.
* Anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa, positivos en la tiroiditis de Hashimoto y, a menor título, en la enfermedad de Graves-Basedow). Si se sospecha de tirotoxicosis, solicitar también anticuerpos anti receptor de TSH (TSI) para el diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow.
* Tiroglobulina: no constituye un marcador tumoral por su gran inespecificidad ya que se encuentra elevada en algunas tiroiditis, en muchas causas que cursan con hipertiroidismo, en nódulos benignos y malignos (carcinomas diferenciados) y también en algunas dishormonogénesis. Resulta útil en el seguimiento del carcinoma

diferenciado de tiroides cuando se ha realizado la tiroidectomía ± radioablación.

Ecografía tiroidea:

Valora el tamaño, la estructura, las características de los nódulos (a partir de 2-3 mm) y la presencia de estructuras extratiroideas adyacentes.
El volumen tiroideo varía con la edad, el peso, la talla y la ingesta de yodo; además, se precisan estándares de referencia en distintas áreas geográficas.
* Volumen de cada porción (mL) = 0.479 x alto (cm) x ancho (cm) x grosor (cm).
* Volumen total (mL) = Volumen de LTD + Volumen de LTI

Volumen tiroideo (mL) según edad y sexo:

Varones	***p3***	***p50***	***p95***	***p97***
3-4 años	1.12	1.95	3.64	3.64
5-6 años	1.64	2.40	4.10	4.10
7-8 años	1.61	3.05	4.97	5.00
9-10 años	2.04	4.00	6.29	6.30
11-12 años	3.62	5.35	7.89	7.89
13-14 años	3.38	5.95	9.66	9.66
Mujeres	***p3***	***p50***	***p95***	***p97***
3-4 años	1.19	1.98	2.84	2.90
5-6 años	1.30	2.30	3.84	3.86
7-8 años	1.40	3.50	4.40	4.40
9-10 años	1.40	3.50	7.47	7.47
11-12 años	2.46	3.70	7.70	7.70
13-14 años	4.30	7.00	12.50	12.50

Gammagrafía tiroidea:

- Fundamento:
Explora la funcionalidad tiroidea a través de la captación de yodo. Con ello se permite, además, definir la morfología y tamaño tiroideos.

- Indicaciones:
Útil en el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis y en la detección de nódulos hiper/iso/hipocaptantes (calientes o fríos) de más de 1 cm en bocios multinodulares.

- Técnica:
Los radiotrazadores utilizados son Tc99, I123 o I131. Se recomienda utilizar los dos primeros; el primero es el más utilizado al ser barato y rápido; el más recomendable es el segundo al ser más específico y poder utilizarse posteriormente el test de descarga con perclorato en el diagnostico de los defectos de organificación, mientras que el último (I131) no se recomienda al tener mayor vida media y tener mayor tasa de emisión fotónica.

- Interpretación:
* Hipercaptación difusa y uniforme: sugestivo de enfermedad de Graves. La tiroiditis crónica de Hashimoto puede cursar inicialmente con este patrón.
* Hipercaptación en placas junto a zonas de hipocaptación: tiroiditis de Hashimoto.

* Zona aislada de hipocaptación: nódulo frío (el 80%; mayor riesgo de malignidad).
* Zona aislada de hipercaptacion: nódulo caliente, mínimo riesgo de malignizar.
* Zona aislada isocaptante: < 5% pueden ser malignos.

- Limitaciones:

* La presencia de ac. antitiroideos maternos, las mutaciones inhibidoras del receptor de TSH y las del gen NIS pueden dar falsa imagen de ausencia de captación con tiroides in situ.
* Un nódulo caliente con Tc99 puede ser frío con I123-131.

Referencias bibliográficas:

1) Zheng R, Rios A, Thibault D, Crispo J, Willis A, Willis A. A contemporary analysis of goiters undergoing surgery in the United States. Am J Surg 2020; 220 (2):341-348.
2) Tekalegn Y, Bekele K, Sahiledengle B, Woldeyohannes D. Prevalence of Goiter Among School-Aged Children in Ethiopia. Glob Adv Health Med 2021.
3) Can A, Rehman A. Goiter. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
4) Hoang V, Trinh C. A Review of the Pathology, Diagnosis and Management of Colloid Goitre. Eur Endocrinol 2020; 16 (2): 131-135.
5) Dessie G, Amare D, Dagnew A, Mulugeta H, Haile D, Negesse A et al. Prevalence of goiter among children in Ethiopia and associated factors: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2019; 19 (1): 1191.
6) Alkabban F, Patel B. Nontoxic Goiter. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
7) Teti C, Panciroli M, Nazzari E, Pesce G, Mariotti S, Olivieri A et al. Iodoprophylaxis and thyroid autoimmunity: an update. Immunol Res 2021.
8) Herrera J, Forero A, Tamara M, Arriola M, Gómez E, Céspedes S et al. Prevalence of goiter and iodine deficiency in indigenous pregnant women from five nonmetropolitan areas of Colombia. Rev Colomb Obstet Ginecol 2021; 72 (1): 12-23.

18. SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO

Síndrome del enfermo eutiroideo (SEE):

Se conoce como SEE o síndrome de enfermedad no tiroidea a las alteraciones en las hormonas tiroideas que se observan en situaciones de enfermedad aguda.

Las anormalidades en los niveles de hormonas tiroideas en ausencia de una enfermedad tiroidea de base, pueden encontrarse en los casos de enfermedades agudas y severas, situación denominada SEE.

Se ha reportado en pacientes con infecciones, traumatismos, quemaduras, infarto e miocardio, cáncer y en los que se encuentran en ayuno.

El SEE se ha diagnosticado en el 63% de pacientes pediátricos críticos; en el 57% de niños con cetoacidosis diabética; 60.7% de recién nacidos a término con sepsis, 100% de niños con sepsis meningocócica y 100% de los niños sometidos a cirugía cardíaca.

En los casos leves de SEE, se observan solamente valores bajos de T3; en los casos graves, se registran además niveles reducidos de T4 e inclusive de TSH.
El hallazgo más frecuente es el nivel disminuido de T3, por lo que se conoce también al SEE como “síndrome de T3 baja”.

También se encuentran elevados los valores de T3 reversa (rT3) y en casos graves, los niveles bajos de T4.
La concentración de TSH se observa normal o baja, por la inhibición del eje hipotálamo hipofisario tiroideo (HHT).

Fisiopatología:

Se considera que la patogenia del SEE implica la inducción de la desyodasa tipo III, que degrada la T4 a rT3, en lugar de T3, además de la disminución en la expresión de la desyodasa tipo I, que transforma la T4 en T3.

También hay inhibición del eje HHT como resultado de una menor producción de leptina en ayunas o por la regulación positiva de la desyodasa tipo II en el tercer ventrículo, con el subsiguiente incremento en la transformación de T4 en T3 en el hipotálamo, lo que reduce la producción de TSH.

Teorías que explican el SEE:
1) Citocinas inflamatorias producen una diferencia en los efectos de las deiodinasas tipo I y tipo II.
2) Disminución de la respuesta hipotalámica e hipofisaria a los niveles de hormonas tiroideas.
3) Bajos niveles de T4 unida a proteína y captación celular.

SEE y enfermedad cardíaca:

Los efectos del hipertiroidismo y del hipotiroidismo sobre el corazón y el sistema cardiovascular están bien documentados. Por otro lado, diversas enfermedades cardíacas, incluyendo las cardiopatías congénitas, hipertensiva, isquémica y la cirugía cardíaca, causan alteraciones de la función tiroidea, especialmente la disminución de los niveles de T3.

La hormonas tiroideas tienen acciones regulatorias importantes en el aparato cardiovascular, particularmente en el corazón. Cambios en los niveles de hormonas tiroideas a nivel plasmático o a nivel tisular se asocian a alteraciones significativas en la función cardiovascular.

El síndrome de T3 baja se ha observado en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca.
Se altera la conversión de T4 en T3, por las deiodinasas periféricas, cuya actividad está afectada por la elevación de las catecolaminas, evidenciada en la insuficiencia cardíaca.
La hipercatecolaminemia es un mecanismo adaptativo, provocando alteraciones en varios sistemas; sus efectos se realizan a través del sistema de receptores beta adrenérgicos.

El SEE en pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia con una mayor mortalidad cardíaca y por todas las causas. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es similar tanto en los pacientes con insuficiencia cardiaca y SEE como en aquellos sin SEE, pero el pico de VO2 se registra más bajo en los que presentan SEE.

Estudios recientes sugieren que diferencias genéticas en las vías de los receptores beta adrenérgicos pueden asociarse con el desarrollo del síndrome de T3 baja en los pacientes con insuficiencia cardíaca.
El riesgo de SEE en pacientes con insuficiencia cardíaca aumenta con el genotipo homocigoto G/G del polimorfismo Gln27Glu del gen del receptor beta 2 adrenérgico y en la presencia del genotipo C/T del polimorfismo Ser275 del gen GNB3. Por otro lado, el riesgo de SEE disminuye con el genotipo C/G del polimorfismo Gln27Glu del receptor beta 2 adrenérgico.

Una gran proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca presenta alguna forma de disfunción tiroidea, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo o SEE. Por otro lado, las hormonas tiroideas pueden variar a nivel local, en forma independiente de las concentraciones séricas, lo cual puede provocar un hipotiroidismo local cardíaco en la insuficiencia cardíaca.

Analizando estos datos, la administración de hormonas tiroideas podría significar una terapia potencial en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Varios estudios han demostrado los efectos beneficiosos de la suplementación con hormonas tiroideas, ya que el pronóstico de la insuficiencia cardíaca es peor cuando son bajos los niveles de hormonas tiroideas.

Los pacientes con cardiopatía congénita presentan una mayor prevalencia de disfunción tiroidea, por la coexistencia embrionaria y genética. Por otro lado, cambios marcados en la función cardíaca ocurren por alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas.
La cirugía cardíaca puede causar anormalidades en las hormonas circulantes, en la ausencia de enfermedad tiroidea primaria, situación denominada SEE.

Por todo lo anterior es importante controlar los niveles de hormonas tiroideas, en forma rutinaria, en los niños con enfermedad cardíaca.
La suplementación con hormonas tiroideas se ha postulado como una opción terapéutica; sin embargo, la decisión debe ser individualizada, basada en los síntomas y la severidad de la disfunción tiroidea.

SEE y enfermedad renal:

El SEE ha incrementado su prevalencia en los pacientes con enfermedad renal crónica; se han evidenciado valores bajos de T3, que influyen en el pronóstico a corto plazo, más que a largo plazo, de los pacientes con enfermedad renal crónica.

Se ha reportado que el SEE es frecuente en los pacientes con síndrome nefrótico, especialmente los niveles bajos de T3, por la disminución de la actividad enzimática de la deiodinasa responsable de convertir la T4 en T3.

También se ha descrito que los pacientes con síndrome nefrótico y SEE presentan alteraciones en la activación plaquetaria y agregación plaquetaria, por lo que se recomienda controlar periódicamente la función plaquetaria en estos pacientes y tratar los trastornos de ser necesario.

SEE y cáncer:

El SEE se ha observado en pacientes con cáncer; evidenciándose un peor pronóstico cuando el síndrome es diagnosticado. La prevalencia de SEE al momento del diagnóstico de cáncer en pacientes pediátricos, varía del 11 al 17%, dependiendo de los criterios de diagnóstico del SEE.

El estrés oxidativo y el incremento de citocinas como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, son los factores que posiblemente contribuyan al desarrollo del SEE.

El SEE puede presentarse al momento del diagnóstico de cáncer, siendo importante la evaluación rutinaria de las hormonas tiroideas.

SEE y obesidad:

La obesidad es una enfermedad inflamatoria y la inflamación tiene efectos negativos en el metabolismo tiroideo, por lo que el SEE puede ser encontrado en pacientes obesos, sin ninguna comorbilidad. La obesidad puede degenerar las funciones tisulares a través del aumento de la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias.

Las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas en ausencia de enfermedad tiroidea de base puede encontrarse en los casos de enfermedades severas. La inflamación, asociada fuertemente con la obesidad, puede provocar SEE en estos pacientes.

Se recomienda que en los pacientes obesos sin ninguna comorbilidad, deben ser evaluados para descartar SEE, antes de tratar alguna disfunción tiroidea.

¿El SEE es una respuesta adaptativa o perjudicial?:

Aún no se ha definido si el SEE es una respuesta adaptativa (que no requiere tratamiento) para reducir el gasto energético del paciente o es una respuesta perjudicial, asociada a un pronóstico desfavorable, siendo necesaria la terapia.

La asociación del SEE con la mortalidad y con indicadores de gravedad de enfermedad sugiere que el síndrome representa una respuesta fisiológica perjudicial, aunque la cuestión de si debería o no tratarse no se ha esclarecido aún.

Se ha descrito la correlación negativa entre el nivel de TSH y la duración de la estancia de los pacientes en UCIP. El SEE se asoció a dos indicadores de gravedad de enfermedad, la duración de la estancia en la UCIP y la necesidad de perfusión de dopamina.

Se evidenció que las alteraciones de la función tiroidea en el SEE predicen la mortalidad en los pacientes; se

ha reportado que la prevalencia del SEE es mayor en los pacientes que fallecen en comparación con los que no fallecen; la probabilidad de fallecer fue 3.9 veces mayor en niños con SEE, y 16.9 veces mayor en niños con una disminución combinada de los niveles de T3L, T4L, y TSH.

El SEE se considera un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes con enfermedades graves; el síndrome se ha asociado de forma significativa con la severidad de diversas enfermedades, como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, falla hepática, falla renal aguda y neumonía adquirida en la comunidad, lo que se refleja en internaciones prolongadas en unidades de cuidado intensivo.

El tratamiento del SEE es controversial. En la mayoría de los pacientes, se ha evidenciado que la función tiroidea retorna a la normalidad, cuando remite la enfermedad de base.

El SEE es una manifestación de los mecanismos compensatorios en los pacientes con enfermedades graves. Si la enfermedad de base se agrava, el efecto compensatorio puede causar hipotiroidismo manifiesto, el cual provoca un estado hipometabólico, empeorando la enfermedad primaria, creando un círculo vicioso. En estos casos se sugiere el tratamiento del SEE con hormonas tiroideas, para romper el círculo vicioso.

Referencias bibliográficas:

1) De Luca R, Davis P, Lin H, Gionfra F, Percario Z, Affabris E et al. Thyroid Hormones Interaction with Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. Front Cell Dev Biol 2021.
2) Jacobs A, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Nonthyroidal illness in critically ill children. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2019; 26 (5): 241-249.
3) Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. J Endocrinol Invest 2020.
4) Maiden M. Thyroid Hormones in Critical Illness. Crit Care Clin 2019; 35 (2): 375-388.
5) El-Ella S, El-Mekkawy M, El-Dihemey M. Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children. An Pediatr 2019; 90 (4): 237-243.
6) Pyvovar S, Rudyk I, Kopytsya M, Lozyk T, Galchinskaya V, Bondar T. The association of polymorphisms of beta-adrenergic receptors genes with the low triiodothyronine syndrome in patients with a heart failure. Med J 2019; XLVII (281): 170-176.
7) Danzi S, Klein I. Thyroid Abnormalities in Heart Failure. Heart Fail Clin 2020; 16 (1): 1-9.
8) Lerner R, Gruber N, Pollak U. Congenital Heart Disease and Thyroid Dysfunction. World J Pediatr Congenit Heart Surg 2019;10 (5): 604-615.
9) Xiong H, Yan P, Huang Q, Shuai T, Liu J, Zhu L et al. A prognostic role for non-thyroidal illness syndrome in chronic renal failure. Int J Surg 2019; 70: 44-52.
10) Vale C, Neves J, von Hafe M, Borges M, Leite A. The Role of Thyroid Hormones in Heart Failure. Cardiovasc Drugs Ther 2019; 33 (2): 179-188.
11) Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y. Low T3 Syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure. J Card Fail 2019; 25 (3): 195-203.

19. RETIRADA DE LA TERAPIA CORTICOIDEA CRÓNICA

Indicaciones de suspensión del tratamiento corticoideo sistémico:

1.- Se obtuvo el efecto deseado.
2.- No se consiguió el efecto deseado a las dosis necesarias de corticoides.
3.- Aparición de efectos secundarios severos o incontrolables (hipertensión arterial, hipertensión intracraneal idiopática, diabetes mellitus de difícil control, inhibición acentuada del crecimiento, úlcera péptica, psicosis aguda inducida por esteroides, osteoporosis).

La retirada de corticoides debe seguir una pauta correcta que permita una transición adecuada de un estado de hiperadrenocorticismo tisular a otro de ausencia de corticoides exógenos, evitando la aparición de una situación de insuficiencia suprarrenal, de dependencia corticoidea o recidiva de la enfermedad de base.

Retirada brusca de corticoterapia:

Provoca una sintomatología dependiente del tipo de corticoide utilizado, de la dosis empleada y de su duración:

1.- Tipo de corticoide utilizado: Los corticoides de acción prolongada inducen un estado de hiperadrenocorticismo tisular más constante, favoreciendo la supresión del eje frente a dosis equivalentes de otros de menor vida media. Los corticoides inhalados y los tópicos excepcionalmente producen esa supresión.

2.- Dosis empleada: A mayor dosis mayor riesgo de supresión del eje.

3.- Duración: Es el factor más importante.

4.- Otros factores: Las dosis nocturnas, las divididas en el día y las administradas todos los días inducen mayor riesgo de supresión del eje que las dosis matutinas, las únicas en un día o las administradas en días alternos, respectivamente.

Cuando el tratamiento es prolongado y la retirada no se realiza adecuadamente, tenemos las tres posibilidades mencionadas:

A) Insuficiencia adrenal:

Por atrofia total o parcial de las glándulas adrenales inducida por la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; para su diagnóstico se precisa del cumplimiento de dos criterios:

1.- Criterio clínico: Síntomas y signos propios de insuficiencia adrenal sin hiperpigmentación (rara vez, alteraciones hidroelectrolíticas): anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, astenia, mialgias, artralgias, pérdida de peso, hipotensión postural, somnolencia, depresión, postración excesiva ante enfermedades banales e hipoglucemia en ayunas. La crisis adrenal puede aparecer antes situaciones de estrés y se añaden, a los síntomas anteriores, la presencia de hipotensión, hipoglucemia y, menos frecuentemente, hiponatremia (rara vez, hiperpotasemia), hasta shock y coma.

2.- Criterio analítico: La recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal sigue varios estadios, donde lo primero es la recuperación de la secreción basal de la ACTH (entre 2 y 5 meses), seguido del cortisol sérico

basal (en 6-9 meses) y, finalmente, una adecuada respuesta del cortisol al estímulo con ACTH (9 meses). Por este motivo, la determinación de ACTH y cortisol basal de manera aislada, no son métodos fiables para una constatación segura de recuperación de eje, requiriéndose tests de estímulo más específicos como el test de ACTH, el test de CRH o el test de metirapona.

B) Corticodependencia psíquica y/o física:

El diagnóstico se realiza por exclusión, cuando se demuestra que no hay supresión del eje con el test de ACTH ni recidiva de la enfermedad de base; todo esto en presencia de debilidad, letargia y cambios de humor o delirio se puede considerar como corticodependencia psíquica; la existencia de anorexia, náuseas, pérdida ponderal, descamación cutánea, mialgias, artralgias y fiebre, puede orientar hacia una corticodependencia física. En ambos casos, la clínica debe desaparecer al administrar corticoides a dosis farmacológicas.

C) Recidiva de la enfermedad subyacente:

El diagnóstico se establece ante la reaparición de los síntomas y signos de la enfermedad tratada con corticoides y tras excluirse la supresión del eje. No obstante, a veces resulta difícil diferenciarlo de la corticodependencia real.

Equivalencias entre los distintos corticoides

	Dosis equivalente en mg	Potencia glucocorticoidea*	Potencia Mineralocorticoidea	Vida media (h)**
Hidrocortisona (cortisol) v.o	20	**1**	1	8-12
Hidrocortisona iv	20	**1**	1	4-6
Acetato de cortisona	25	**0.8**	0.8	8-12
Deflazacort	6	**3.5**	1	18-36
Prednisona	5	**4**	1	18-36
Prednisolona	5	**4**	1	18-36
Metilprednisolona	4	**5**	0	18-36
Triamcinolona	4	**5**	0	18-36
Fludrocortisona	2	**-**	125	18-36
Dexametasona	0.75	**25**	0	36-54
Betametasona	0.6	**30**	0	36-54

** La tendencia a producir inhibición del eje hipófiso-adrenal depende exclusivamente de la potencia glucocorticoide.*
*** Referida a la vida media biológica (tisular), claramente superior a la vida media plasmática.*

Pauta de descenso de la corticoterapia crónica hasta su retirada:

Este descenso debe ser gradual; excepcionalmente puede requerirse una retirada rápida.
El descenso gradual deberá realizarse en dos etapas:

*** 1ª etapa:** descenso progresivo hasta dosis fisiológica (10-15mg/m2/día): no existe una manera establecida de disminuir la dosis de tratamiento corticoideo hasta esta dosis. Se recomienda un descenso de un 20% de la dosis (variable dependiendo de la situación clínica del paciente) cada 2-4 días en forma de hidrocortisona (cada 8 horas VO o cada 4-6 horas IV) o prednisona (cada 8 horas VO) hasta 10-15 mg/m2/día de hidrocortisona (o 2.5-3.5 mg/m2/día de prednisona).

*** 2ª etapa:** descenso desde dosis fisiológica: disminuir la dosis según duración previa de la terapia, a razón de 1 mg/m2 de hidrocortisona, pautada una vez al día (matutina):

- Cada día, si la duración previa de la corticoterapia era de ≤ 20 días.
- Cada dos días, si la duración previa de la corticoterapia era de 21-30 días.
- Dos veces por semana, si la duración previa de la corticoterapia era de 31-40 días.
- Cada semana, si la duración previa de la corticoterapia era ≥ 41 días.

Durante ambos periodos (1ª y 2ª etapa) deberá incrementarse las dosis de estrés.
La retirada tendrá lugar cuando la dosis de hidrocortisona alcance 2 mg/m2/día (o 1.25 mg/día). Después deberá valorarse el estado del eje para una suspensión definitiva.

Tests para evaluar la recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal:

La identificación de los pacientes con inhibición del eje es fundamental para evitar la aparición de una eventual crisis adrenal en presencia de situaciones de estrés.

Tests no provocativos como la medición sérica de ACTH y cortisol basal (8:00 am), la cuantificación de cortisol libre urinario de 24 horas o cortisol salivar, tienen sensibilidades y especificidades muy limitadas en la infancia que los hacen inservibles de manera aislada para este cometido.

La determinación aislada de cortisol sérico basal antes de las 9:00 am, 24-48 horas después de la suspensión de la corticoterapia puede tener cierto valor en valores extremos:
* Si éstos son inferiores a 3-5 ug/dL la probabilidad de inhibición del eje es bastante alta, mientras que si son superiores a 18 ug/dL resultarán indicativos de recuperación.
* Valores de cortisol basal a las 8:00 am, entre 5 y 18 ug/dL requieren de tests de estímulo para asegurar el estado del eje hipofisario-adrenal. El más utilizado es el test de dosis altas de ACTH por su sencillez, disponibilidad y ausencia de efectos secundarios; no obstante, existen ciertas controversias en su uso debido a su limitada sensibilidad y especificidad.

- Test de dosis altas de ACTH:

Se realiza una vez retirada la terapia corticoidea o cuando se quiera comprobar la funcionalidad del eje para sintetizar dosis de cortisol en situación de estrés.

La dosis de hidrocortisona debe ser igual o inferior a la dosis sustitutiva (≤ 10 mg/m2/día) y deben haber pasado, al menos, 24-48 horas de la última dosis.
* Procedimiento:
  - Determinación de cortisol basal a las 8:00 am, (minuto 0).
  - Administración de 250 ug (> 2 años) de ACTH por vía IV (neonatos: 15 ug/Kg; < 2 años de edad: 125 ug).
  - Determinación de cortisol a los 30 y 60 minutos.
* Interpretación:
  Existe recuperación del eje si el cortisol a los 60 minutos es 7-10 ug/dL mayor que el nivel basal y el pico máximo supera los 18 ug/dL.

Pauta de retirada de corticoterapia crónica:

* Si hay síntomas o signos de Cushing, se reduce la dosis de hidrocortisona (o su equivalente) a razón de 1 mg/m2/semana, hasta llegar a 2 mg/m2/d, suspendiendo a las 72 horas.
* A dosis fisiológica de hidrocortisona (6-15 mg/m2/d), ≤ 14 días, la retirada de la corticoterapia puede ser brusca.
* A dosis de hidrocortisona >20 mg/m2/d, ≤ 10 días, la retirada de la corticoterapia puede ser brusca.
* Si recibe hidrocortisona a 6-15 mg/m2/d, ≥ 14 días o >20 mg/m2/d, ≥ 10 días, se debe descender 20% de la dosis cada 2-4 días, hasta 10-15 mg/m2/día.

* Descenso de la dosis según la duración previa de la terapia:
  - De 11 a 20 días, reducir la dosis a razón de 1 mg/m2 cada día.
  - De 21 a 30 días, reducir la dosis a razón de 1 mg/m2 cada 2 días.
  - De 31 a 40 días, reducir la dosis a razón de 1 mg/m2, 2 veces por semana.
  - Más de 41 días, reducir la dosis a razón de 1 mg/m2 cada semana.

Evaluación de la recuperación del eje hipotálamo hipofisario adrenal:

Determinación del cortisol sérico a las 8:00 am:
a) < 5 ug/dL: Reiniciar hidrocortisona a mitad de dosis fisiológica (5-6 mg/m2/día).
b) 5-17 ug/dL: Solicitar test de estímulo (test de ACTH).
c) > 18 ug/dL: Recuperación del eje hipotálamo hipofisario adrenal.

Referencias bibliográficas:

1) Aldea M, Orillard E, Mansi L, Marabelle A, Scotte F. How to manage patients with corticosteroids in oncology in the era of immunotherapy? Eur J Cancer 2020; 141: 239-251.
2) Karaca Z, Grossman A, Kelestimur F. Investigation of the Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis: a contemporary synthesis. Rev Endocr Metab Disord 2021; 22 (2): 179-204.
3) Yasir M, Goyal A. Corticosteroid Adverse Effects. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
4) Husebye E, Pearce S, Krone N, Kämpe O. Adrenal insufficiency. Lancet 2021; 397 (10274): 613-629.
5) Khare S. Adrenocorticotropic Hormone Test. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.

20. COVID-19 Y OBESIDAD

Epidemiología:

En pacientes graves con COVID-19, en Unidades de Cuidados Intensivos y en aquellos que no sobreviven a la enfermedad, se han registrado valores más altos de IMC.

El 88.2% de los pacientes que no sobrevivió a la COVID-19, presentó sobrepeso u obesidad, en comparación al 81.1% de los pacientes que sobrevivió a la infección viral, presentando peso normal.

En Shenzhen y New York, los pacientes con sobrepeso y obesidad con COVID-19, presentaron un riesgo de neumonía grave, 86% mayor (sobrepeso) y 142% mayor (obesidad), respecto a los pacientes con peso normal.

La obesidad es un importante factor predictivo independiente de hospitalización y representa un factor asociado a la necesidad de ventilación mecánica.

Al comparar el grupo de pacientes con COVID-19 e IMC normal con el grupo de obesos, se evidenció que la ventilación mecánica fue indicada en 81.8% de los pacientes obesos mórbidos y sólo en el 41.9% de los pacientes con IMC normal y síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2).

La obesidad constituye un factor de riesgo de gravedad en los pacientes con COVID-19, por la disminución de la reserva cardiorrespiratoria protectora y la mayor desregulación inmune, mediando en la progresión de la enfermedad a la fase crítica y falla orgánica, en algunos casos. Los pacientes con COVID-19 y sobrepeso u obesidad, presentan 1.8 y 3.6 veces mayor probabilidad, respectivamente, de ser admitidos en unidades de cuidados intensivos, en comparación a los pacientes con peso normal.

Las enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad, son consideradas por la OMS como los principales factores de riesgo para COVID-19.
El 72% de los pacientes en cuidados intensivos por COVID-19 grave, en Reino Unido, presentó sobrepeso u obesidad; en Italia, el 99% de los pacientes que fallecieron con COVID-19 grave, presentaba una enfermedad crónica no transmisible: Obesidad, hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, nefropatía o cáncer.

El exceso de peso se asocia positivamente con: Asma bronquial, síndrome de apnea obstructiva de sueño, injuria pulmonar aguda y síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2).

Los niños con comorbilidades (enfermedad renal crónica, enfermedades pulmonares, procesos malignos, diabetes, trastornos inmunes, anormalidades cromosómicas, cardiopatías, malformaciones congénitas y obesidad) presentan una mayor probabilidad de desarrollar formas graves de COVID-19.

Fisiopatología:

Diversos mecanismos incrementan la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19, en los obesos: Inflamación crónica, trastornos respiratorios, deficiencia de vitamina D y de otros micronutrientes, disfunción endotelial, trastornos del sueño, esteatosis hepática no alcohólica, hipertensión arterial, alteración de la respuesta inmune a la infección viral, resistencia a la insulina, dislipidemia, estado protrombótico, disfunción renal y alteración de la microbiota.

Los tres principales factores de riesgo que asocian obesidad con COVID-19, evidenciados en adultos, también están presentes en niños y adolescentes: Inflamación crónica subclínica, alteración de la respuesta inmune y enfermedades cardiorrespiratorias subyacentes.

Las comorbilidades descritas en los adultos pueden observarse también en niños y adolescentes; los niños obesos presentan respuestas inmunes inadecuadas a otras infecciones, como la neumonía bacteriana, complicación frecuente de la COVID-19.

Por otro lado, la COVID-19 (los niños y adolescentes permanecen dentro de sus casas) incrementa el riesgo de obesidad, por varios factores: Estrés, trastornos del sueño, mayor consumo de comidas rápidas y bebidas azucaradas, sedentarismo y mayor tiempo de pantalla.

Por diversos mecanismos es mayor riesgo de neumonía grave, en los obesos:
Alteración de la mecánica respiratoria, aumento de la resistencia de las vías aéreas, alteración del intercambio gaseoso, menor fuerza de los músculos respiratorios y disminución de los volúmenes pulmonares.

El impacto de la obesidad en la función pulmonar de pacientes con COVID-19 se caracteriza por la disminución del volumen de reserva espiratorio, menor excursión diafragmática y ventilación más dificultosa.

La obesidad juega un rol importante en la patogénesis de COVID-19. El sistema inmune participa en la inflamación del tejido adiposo inducida por la obesidad. La inflamación del tejido adiposo causa disfunción metabólica que potencialmente provoca dislipidemia, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.

Al estudiar la respuesta inmune del paciente obeso con COVID-19, se ha asociado la obesidad con un estado inflamatorio basal caracterizado por niveles altos de interleucina 6 y proteína C reactiva; incrementan las concentraciones de citocinas, especialmente adipocinas; se altera la regulación de la expresión de los leucocitos a nivel tisular y macrófagos inflamatorios reemplazan subpoblaciones de células con fenotipo regulador (M2) en diferentes tejidos.

Algunos pacientes con COVID-19 desarrollan una tormenta de citocinas; la obesidad se asocia a la activación exagerada del sistema del complemento, potencialmente capaz de inducir una respuesta inflamatoria similar a esa tormenta de citocinas. El tejido adiposo visceral es capaz de secretar IL-6, cuyos niveles se encuentran elevados en la COVID-19.

El SARS-CoV-2 tiene una gran afinidad por la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2), la cual es un receptor putativo para el ingreso del virus en las células hospederas. Este receptor se expresa en diferentes tejidos (renal, cardíaco, pulmonar y otros); en el tejido adiposo, el nivel de expresión de ACE2 es mayor que el evidenciado en el tejido pulmonar, por lo que en el obeso aumenta la susceptibilidad al ingreso viral en las células hospederas.

Por otro lado, el tejido adiposo puede servir de revervorio para diversos virus como el adenovirus humano Ad-36, virus de la influenza A, HIV, citomegalovirus, además de Trypanosoma gondii y Mycobacterium tuberculosis. Por analogía, el SARS-CoV-2 puede infectar el tejido adiposo (abundante en el obeso) y propagar a otros órganos.

El exceso de grasa, observado en pacientes obesos, puede también provocar la presencia de adipocitos ectópicos en el espacio intersticial parenquimatoso, que puede sufrir una infección viral directa y agravar el

infiltrado inflamatorio, contribuyendo al edema intersticial masivo.

En los pacientes con COVID-19, los eventos trombóticos son agravantes de las causas de mortalidad. El riesgo tromboembólico es mayor en los pacientes con obesidad en comparación a la población general; la obesidad es un factor de riesgo agravante de mortalidad por COVID-19.

Tratamiento:

Las personas con obesidad presentan un mayor riesgo de complicaciones graves de la COVID-19. Por otro lado, se debe considerar en el manejo del obeso con COVID-19: Dificultades en la intubación, dificultades con la posición prona, dificultades con el transporte y una mayor frecuencia de depresión.

Los pacientes obesos con COVID-19 presentan un curso más grave de la enfermedad, por lo que se enfatiza la necesidad de incrementar la vigilancia, priorizar la detección, los exámenes complementarios y la terapia agresiva de los pacientes con obesidad y COVID-19.

Durante las enfermedades infecciosas, como la COVID-19, el tejido adiposo juega un rol importante. Es importante el tratamiento de la obesidad porque representa un factor de riesgo de gravedad y mayor frecuencia de complicaciones en COVID-19. Las acciones terapéuticas sobre el tejido adiposo excesivo se consideran útiles para reducir la gravedad de COVID-19.

Las medidas antropométricas, IMC y perímetro abdominal, deben evaluarse para estimar correctamente el riesgo de complicaciones en los pacientes con COVID-19.

Conclusiones:

La obesidad en los niños y adolescentes puede considerarse un factor de riesgo para una mayor susceptibilidad y gravedad de la COVID-19; se asocia a alteraciones nutricionales, cardíacas, respiratorias, renales e inmunológicas, las cuales agravan las complicaciones de la infección por SARS-CoV-2.

Referencias bibliográficas:

1) Caussy C, Wallet F, Laville M, Disse E. Obesity is Associated with Severe Forms of COVID-19. Obesity (Silver Spring) 2020; 28 (7): 1175.
2) Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero C, Manfrini S, Gnessi L Obesity and SARS-CoV-2: A population to safeguard. Diabetes Metab Res Rev 2020; e3325.
3) Sattar N, McInnes I, McMurray J. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. Circulation 2020; 142 (1): 4-6.
4) Malavazos A, Corsi M, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. Obesity (Silver Spring) 2020; 28 (7): 1178-1179.
5) Stefan N, Birkenfeld A, Schulze M, Ludwig D. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. Nat Rev Endocrinol 2020; 16 (7): 341-342.
6) Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. Obes Rev 2020; 21 (6): e13034.
7) Nogueira C, Ciampo L, Ferraz I, Ciampo I, Contini A, Ued F. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. J Pediatr (Rio J) 2020; S0021-7557(20)30191-1.
8) Ryan D, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity. Obesity (Silver Spring) 2020; 28 (5): 847.
9) Finer N, Garnett S, Bruun J. COVID-19 and obesity. Clin Obes 2020; 10: e12365.
10) Dietz W, Santos C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. Obesity (Silver Spring) 2020; 28 (6): 1005.

21. COVID-19 Y DIABETES

Enfermedades no transmisibles:

La OMS considera a las enfermedades crónicas no transmisibles como factores de riesgo principales para COVID-19. En Italia, el 99% de los pacientes que fallecieron con COVID-19 grave, presentaba una enfermedad crónica no transmisible: Obesidad, hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, nefropatía o cáncer.

Se han descrito diversas comorbilidades asociadas con un curso más grave de la COVID-19: enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, enfermedad respiratoria crónica, cáncer y diabetes mellitus.

Las comorbilidades más frecuentes en los afectados con COVID-19, son la diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial. La diabetes es un factor de riesgo primario para el desarrollo de neumonía severa y sepsis en el curso de infecciones virales. La diabetes fue el principal factor asociado a severidad y mortalidad en el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). El riesgo de muerte por COVID-19 es 50% mayor en la población diabética, en comparación a los no diabéticos.

Diabetes e infecciones respiratorias:

Los pacientes con diabetes constituyen un grupo de riesgo para las infecciones, especialmente influenza y neumonía. El riesgo disminuye con el buen control glucémico, pero no es completamente eliminado. Es importante que todos los diabéticos estén vacunados contra el neumococo y que reciban anualmente la vacuna contra la influenza.

La diabetes aumenta la morbimortalidad durante las infecciones agudas. Un valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 9% incrementa 60% las hospitalizaciones por neumonía. La diabetes representó un factor de riesgo de complicaciones y mortalidad por SARS-CoV-1 (2002-2003); triplicó el riesgo de internación y cuadriplicó el ingreso a UTI por H1N1 (2009); se evidenció una razón de oportunidades (odds ratio -OR-) de 7.2 a 15.7 en diabéticos respecto a los pacientes no diabéticos para MERS-CoV grave o crítico (2012).

En pacientes con hiperglucemia / diabetes, por la disfunción del sistema inmune (humoral y celular) y estado inflamatorio anormal, la susceptibilidad a las infecciones está incrementada. En pacientes diabéticos, la hiperglucemia es un importante factor que influye en la incidencia y evolución de la sepsis. La hiperglucemia es un importante factor pronóstico en los pacientes con sepsis, aunque no sean diabéticos.

Diabetes y COVID-19:

La diabetes constituye una comorbilidad frecuente en los pacientes con COVID-19; su prevalencia es de 5.7% en los pacientes con enfermedad no grave y 16.2% en aquellos con COVID-19 grave. Se ha evidenciado diabetes en 14% de los pacientes sobrevivientes de COVID-19 y en el 31% de aquellos que no sobrevivieron. La incidencia de diabetes en los pacientes internados en UCI con COVID-19, es dos veces mayor que la de los pacientes hospitalizados (no en UCI).

La incidencia de diabetes en pacientes con COVID-19 (CDC de USA) es del 6% de los pacientes no hospitalizados, 24% de los internados (no en UCI) y 32% de los pacientes con COVID-19 en UCI. La diabetes se asocia con un mayor riesgo de COVID-19 grave, necesidad de ventilación mecánica y muerte.

Diabetes y COVID-19 grave:

Algunos estudios epidemiológicos no demuestran que los pacientes diabéticos presentan un mayor riesgo que la población general, para la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, se ha observado que cuando la diabetes no está bien controlada, los pacientes se exponen a una COVID-19 más complicada y una mayor frecuencia de óbitos.

Las personas con diabetes presentan un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19, incluso la muerte. Se ha descrito como factores de riesgo: Las cancelaciones de los controles de salud, por cuarentena, el incremento del estrés por el aislamiento social y la suspensión de la práctica deportiva (ejercicios físicos). Los diabéticos son más susceptibles a presentar COVID-19 grave.

Entre los factores de riesgo para enfermedad grave por SARS-CoV-2, se han mencionado la hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cerebrovascular, diabetes, inmunosupresión y cáncer.

Los diabéticos no presentan un mayor riesgo de presentar COVID-19; sin embargo, la gravedad de la infección y la mortalidad son mayores en este grupo de pacientes, en comparación a los no diabéticos. Se ha reportado que glucemias superiores a 180 mg/dL se asocian con cuadros significativamente más graves y mayor mortalidad. Es importante que los diabéticos con COVID-19 presenten glucemias inferiores a 180 mg/dL, sin episodios de hipoglucemia.

Los niveles más elevados de los marcadores de inflamación se observan en los pacientes hospitalizados por presentar COVID-19, con valores altos de HbA1c. Se recomienda la determinación rutinaria de HbA1c en los pacientes hospitalizados con COVID-19, para considerarla como un factor de riesgo adicional de enfermedad grave.

En los pacientes diabéticos hospitalizados con COVID-19, el IMC (índice de masa corporal) se asocia de manera positiva e independiente, con la intubación endotraqueal y/o la muerte en los primeros siete días de internación. Algunos trabajos han reportado que ni el control de glucemia a largo plazo, evaluado por el nivel de HbA1c, ni el tratamiento rutinario de la diabetes, se asocian con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

Diabetes y COVID-19.- Relación bidireccional:

Existe una relación bidireccional entre la diabetes y la COVID-19. Por un lado, la diabetes se asocia con un riesgo alto de COVID-19 grave; por otro lado, se ha descrito en pacientes con COVID-19, debut de diabetes y complicaciones agudas de diabetes preexistente (cetoacidosis diabética).

El SARS-CoV-2 se une a los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), los cuales se expresan en diferentes órganos y tejidos, incluyendo las células beta pancreáticas, tejido adiposo, intestino delgado y riñones. El SARS-CoV-2, mediante efectos pleiotrópicos, puede causar alteraciones del metabolismo de la glucosa, que podrían complicar la evolución de la diabetes preexistente o provocar el debut diabético. Ya se reportaron debuts diabéticos en pacientes con síndrome respiratorio agudo grave SRAS (por SRAS-CoV).

El SARS-CoV-2 al igual que el SARS-CoV-1, utiliza el receptor ACE2 para ingresar a la célula. El receptor ACE2 no sólo se expresa en las células epiteliales alveolares tipo I y tipo II a nivel pulmonar y del tracto respiratorio, sino también a nivel cardíaco, endotelio, epitelio renal tubular, mucosa intestinal y páncreas.

Hiperglucemia aguda e hiperglucemia crónica:

La hiperglucemia aguda incrementa la expresión de ACE2 en las células, facilitando el ingreso viral. La hiperglucemia crónica reduce la expresión de ACE2, haciendo que las células sean más vulnerables a los efectos inflamatorios del SARS-CoV-2. Normalmente la ACE2 tiene efectos protectores contra la inflamación. La infección por SARS-CoV-2 disminuye la expresión de ACE2, induciendo daño celular, hiperinflamación y fallo respiratorio.

La enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) convierte la angiotensina II (vasoconstrictora, con propiedades inflamatorias) a angiotensina 1-7 (vasodilatadora, con propiedades antiinflamatorias). La proteína S del SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2, disminuyendo su expresión en los pulmones, lo que causa una mayor proporción de angiotensiona II respecto a la angiotensina 1-7. En los diabéticos está aumentada la expresión de ACE2 en las fases iniciales de la enfermedad; después disminuye esa expresión, lo que se asocia a una mayor lesión pulmonar.

La expresión de ACE2 en las células beta pancreáticas puede causar un efecto directo en la función de las células beta pancreáticas, lo que sugiere que la infección por SARS-CoV-2 puede inducir el debut de la diabetes. El potencial daño de las células beta causado por el virus provocaría deficiencia de insulina, lo que explicaría los frecuentes casos de cetoacidosis diabética, al tiempo de la admisión hospitalaria por COVID-19. Asimismo se ha evidenciado la necesidad de dosis elevadas de insulina en los pacientes diabéticos con COVID-19.

Los receptores ACE2 son expresados en los islotes pancreáticos. La infección por SARS-CoV-1 causó hiperglucemia en personas sin diabetes preexistente. La hiperglucemia persistió hasta tres años después de la infección por SARS-CoV-1, lo que indica el daño transitorio de las células pancreáticas. Es importante controlar la glucemia tanto en la fase aguda como durante el seguimiento.

SARS-CoV-2 y diabetes:

La glucoproteína S de la superficie del SARS-CoV-2 se acopla a los receptores ACE2, causando el cambio conformacional de la glucoproteína; siguiendo la digestión proteolítica por las proteasas de las células del huésped (TMPRSS2 y furina) y continuando con la internalización del virión.

Entre los mecanismos que predisponen a la gravedad de la COVID-19 en diabéticos, se han descrito: El incremento de la expresión de ACE2 (la mayor expresión de ACE2 predispone a los diabéticos a infectarse con el SARS-CoV-2) y el incremento de la furina (proteasa que participa en el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula; al estar incrementada en los diabéticos, facilita la replicación viral).

En los pacientes diabéticos se encuentran elevados los niveles circulantes de furina, proteasa que facilita el ingreso de SARS-CoV-2 a las células, al escindir los dominios S1 y S2 de la proteína S viral, haciendo que el paciente diabético sea más susceptible a la COVID-19 (figura 1). Por otro lado, se ha reportado que está disminuido el aclaramiento del SARS-CoV-2 en los pacientes diabéticos.

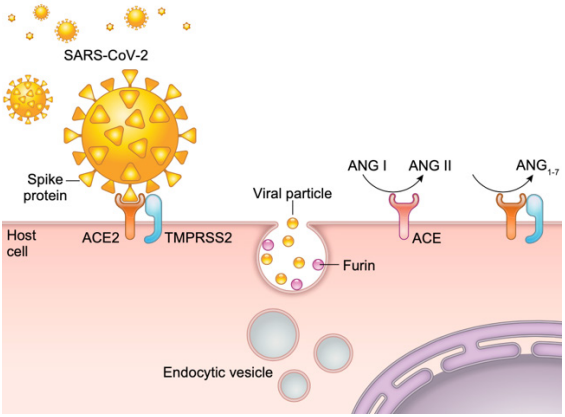


Figura 1: SARS-CoV-2, ACE2, TMPRSS2 y furina.

Se piensa que el SARS-CoV-2, como se evidenció con el MERS-CoV, se une al dominio de unión del receptor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), provocando en los pacientes diabéticos, una mayor severidad de la enfermedad, con inflamación pulmonar significativa, caracterizada por infiltrados de macrófagos.

Diabetes, inmunidad y COVID-19:

Son varios los mecanismos por los cuales los diabéticos son susceptibles a infecciones más severas: Hiperglucemia, inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos, disfunción fagocítica celular, producción alterada de citocinas, alteración de las respuestas inmunes mediadas por células T y aclaramiento microbiano inefectivo.

Cuando la diabetes no se encuentra controlada en forma óptima se inhibe la proliferación de linfocitos a diferentes tipos de estímulos y se alteran las funciones de los monocitos / macrófagos y neutrófilos (la reacción de hipersensibilidad retardada es anormal y se evidencia la disfunción de la activación del complemento).

Entre los mecanismos potenciales que incrementan la susceptibilidad de los pacientes diabéticos a presentar COVID-19, se ha descrito una mayor susceptibilidad a la hiperinflamación y tormenta de citocinas (disminución de la función de las células T y disminución del aclaramiento viral) y una mayor afinidad celular a la unión con el virus que ingresa con eficiencia.

La disfunción inmune en diabéticos e infección por SARS-CoV-2 está caracterizada por un menor reclutamiento de células T CD4, monocitos y macrófagos inflamatorios en el tejido pulmonar, una mayor respuesta de células colaboradoras Th17, con niveles elevados de IL-17a (citocina parcialmente responsable de la gravedad del cuadro) y la disminución de células T reguladoras (cascadas inflamatorias exageradas).

Son varios los mecanismos que predisponen a la gravedad de la COVID-19 en diabéticos:
- Incremento de la expresión de ACE-2.
- Alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos.
- Alteración de los mecanismos fagocitarios.
- Incremento de la furina.
- Reducción de la muerte intracelular del agente infeccioso.

- Alteración de la función de las células T.
- Reducción de los conteos periféricos de células CD4 y CD8.
- Aumento de las células proinflamatorias Th17 CD4 y de citocinas.
- Incremento de la interleucina 6 (IL-6).
- Bloqueo de las respuestas antivirales del interferón.
- Retraso de la activación de la inmunidad mediada por células Th1.
- Respuesta hiperinflamatoria tardía.

La alteración de la función de las células T predispone a la gravedad de la COVID-19 en pacientes diabéticos; la linfocitopenia se ha observado en diabéticos con COVID-19, asociándose con el pronóstico.

Síndrome hiperinflamatorio y tormenta de citocinas:

Algunos diabéticos con COVID-19 desarrollan un "síndrome hiperinflamatorio", mediado por citocinas proinflamatorias como las interleucinas IL-2, IL-6, IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

La entrada del SARS-CoV-2 a la célula desencadena una respuesta inflamatoria, con el reclutamiento de células T auxiliares y otras células inflamatorias que provocan la "tormenta de citosinas", pudiendo dañar al órgano y causar una falla multiorgánica, evidenciada en la COVID-19 grave.

Los pacientes con diabetes están afectados por un grado bajo de inflamación crónica, que facilita la tormenta de citocinas de la COVID-19, causante de las neumonías graves y eventualmente de la muerte. La IL-6 (interleucina-6) es el marcador de inflamación más elevado en los diabéticos con COVID-19. La IL-6 es una citocina pleiotrópica que participa en las respuestas inflamatorias de fase aguda, pero que también se encuentra aumentada en las condiciones de inflamación crónica (trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular).

Los pacientes diabéticos presentan niveles más elevados de leucocitos, neutrófilos, PCR, IL-2R, IL-6, IL-8, dímero D, LDH y linfocitopenia. A diferencia de lo observado en los pacientes sin diabetes, en los diabéticos con COVID-19 aumentan las citocinas proinflamatorias.

La neutrofilia relacionada a la tormenta de citocinas inducida por la invasión viral, activación de la coagulación relacionada a la respuesta inflamatoria mantenida e injuria renal aguda asociada a los efectos directos del virus, se asocian con el óbito de pacientes con COVID-19. Los diabéticos presentan cuadros más graves de COVID-19, neumonía por SARS-CoV-2, en comparación a la población general, evaluando factores inflamatorios e hipercoagulabilidad, siendo más probable que presenten un peor pronóstico.

Diabetes tipo 2 y COVID-19 grave:

La diabetes es una condición crónica inflamatoria caracterizada por múltiples alteraciones metabólicas y vasculares que afectan la respuesta a patógenos. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina incrementan la síntesis de productos finales de glicosilación, citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo, además de estimular la producción de moléculas de adhesión que median la inflamación tisular, causando una mayor susceptibilidad a la infección con evolución desfavorable.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad inflamatoria de bajo grado, crónica, causada por un desequilibrio del sistema inmune, síndrome metabólico o exceso de nutrientes asociado con obesidad. La inflamación asociada a la obesidad se caracteriza por un incremento del número y activación de las células de la inmunidad innata y adaptativa en el tejido adiposo, con la liberación aumentada de quimiocinas, a nivel local y sistémico.

El SARS-Cov-2 activa el sistema inmune - tormenta de citocinas, que media la insulinorresistencia y la activación adrenal y del sistema nervioso autónomo. El virus y la inflamación inducen endotelitis - figura 2 -.

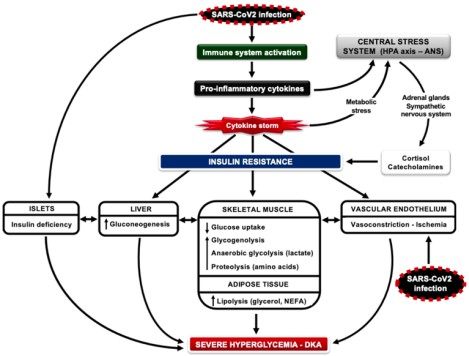


Figura 2: SARS-CoV-2 e insulinorresistencia.

En los pacientes con diabetes tipo 2, además del proceso inflamatorio, se evidencia el disbalance entre la coagulación y la fibrinolisis, con el incremento de los factores de coagulación e inhibición relativa del sistema fibrinolítico. La resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 se asocian con disfunción endotelial, aumento de la agregación y activación plaquetaria, anormalidades que favorecen el desarrollo de un estado hipercoagulable protrombótico.

La ACE2 además de constituir es el principal receptor que media el ingreso del SARS-CoV-2 a las células del huésped, metaboliza la angiotensina 2, tiene propiedades antiinflamatorias y protege contra el daño pulmonar severo. En las fases iniciales, la expresión de ACE2 a nivel pulmonar está aumentada en los diabéticos, incrementando el ingreso del SARS-CoV-2. En las fases tardías, la expresión de ACE2 está disminuida, predisponiendo a los pacientes a complicaciones severas y evoluciones desfavorables.

La hiperglucemia afecta el sistema inmune innato y adaptativo: Altera la función de los neutrófilos y macrófagos, además de disminuir la quimiotaxis, adherencia y fagocitosis de los neutrófilos; también altera la respuesta inmune mediada por células T y la depuración microbiana. Por otro lado, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina pueden alterar las defensas del huésped mediadas por surfactante, en los pulmones de los diabéticos.

Los pacientes con diabetes están caracterizados por un grado bajo de inflamación asociado con resistencia a la insulina y acumulación de grasa visceral, que predisponen al síndrome de tormenta de citocinas o hiperinflamatorio, agravando el curso de la COVID-19. Por otro lado, la hiperglucemia crónica combinada con la hiperinsulinemia y disfunción endotelial, se asocian con efectos protrombóticos, aumentando el riesgo de complicaciones trombóticas en la COVID-19 grave. Finalmente, las comorbildades de la diabetes empeoran el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2.

Diabetes y COVID-19.- Clínica:

La severidad de la COVID-19 en los diabéticos puede estar oculta por una presentación inicial de infección leve por SARS-CoV-2, caracterizada por fiebre, escalofríos, disnea / taquipnea. Por lo anterior, es importante no subestimar la severidad de la COVID-19 en los pacientes con diabetes, incluso en ausencia de signos de gravedad.

No se ha establecido si la presentación clínica de la COVID-19 es diferente en los diversos tipos de diabetes o con los diferentes esquemas terapéuticos.

Es importante evitar los episodios de hipoglucemia, ya que ésta debilita los mecanismos de defensa corporal contra las infecciones, por privar de su principal combustible a los leucocitos, además de alterar la función autonómica, causando vasoconstricción e isquemia; por otro lado, moviliza monocitos proinflamatorios e incrementa la reactividad plaquetaria, contribuyendo a una mayor mortalidad cardiovascular y prolonga el intervalo QT, predisponiendo a arritmias cardíacas fatales.

Diabetes y COVID-19.- Manejo:

No existen datos referentes a cual es el manejo más apropiado de los pacientes diabéticos con COVID-19; tampoco del mejor manejo de los pacientes con COVID-19 que presentan una descompensación glucémica. Es muy importante el control riguroso de la glucemia. Deben considerarse las interacciones medicamentosas y efectos adversos. La hiperglucemia no debe representar la única preocupación; también se debe evitar la hipoglucemia, por lo que el manejo debe ser multidisciplinario (infectólogo, endocrinólogo, neumólogo, etc.).

Los objetivos de la terapia en los diabéticos con COVID-19 son:
- Glucemias entre 72 y 144 mg/dL (hasta 180 mg/dL).
- HbA1c inferior a 7%.
- Más del 70% de las glucemias deben encontrarse entre 70 y 180 mg/dL.
- Menos del 4% de las glucemias < 70 mg/dL.

No se sabe con certeza si los diversos fármacos indicados en los pacientes diabéticos mejoran o empeoran la evolución del proceso infeccioso, exceptuando la insulina, cuya indicación ha demostrado disminuir la inflamación. Por otro lado, el control glucémico intenso puede ser deletéreo en los pacientes diabéticos internados en UCI. La hipoglucemia es perjudicial para los pacientes diabéticos en UCI; la hipoglucemia es un factor pronóstico negativo en pacientes críticos.

Se aconseja que los diabéticos con COVID-19 leve sean tratados en casa: Hidratación por vía oral, analgésico / antitérmico por vía oral y mantener la normoglucemia, con un mayor número de controles. En los casos de COVID-19 moderada o grave se recomienda la hospitalización, aplicando las “reglas de los días de enfermedad” (insulinoterapia).

En el paciente hospitalizado, se solicitará laboratorio (glucemia, electrolitos, pH, cetonas, beta hidroxibutirato) e iniciará insulina por vía endovenosa. Los controles de glucemia serán cada 2 a 4 horas y se modificará el tratamiento según la evolución.

En los pacientes con diabetes y COVID-19, se recomienda que la insulina sea la modalidad terapéutica elegida, independientemente de la disfunción hepática, renal o estadio de la COVID-19. La insulina subcutánea se indica en pacientes internados con COVID-19 leve a moderada. En los pacientes con COVID-19 grave se utiliza insulina endovenosa: Insulina regular (cristalina). Una opción es la infusión continua de insulina subcutánea (bomba).

La hiperglucemia es frecuentemente evidenciada en UCI, en pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes. Aún es motivo de debate el nivel óptimo de glucemia en los pacientes internados en UCI; se ha recomendado mantener las glucemias entre 140 y 180 mg/dL, por el riesgo de hipoglucemia, asociada a la terapia intensiva con insulina.

Se sugiere que los pacientes con COVID-19 y enfermedades preexistentes, como la diabetes, continúen con su terapia médica previa o modificarla según la condición clínica de cada paciente en particular.

En general, los antidiabéticos orales pueden usarse en diabéticos que presenten COVID-19 leve a moderado; no se indican en los casos de COVID-19 grave. Se recomienda suspender la metformina en pacientes internados e iniciar la terapia con insulina.

Prevención de la infección por SARS-CoV-2:

Los pacientes diabéticos deben evitar la infección por SARS-CoV-2:
- Medidas preventivas generales.
- Control adecuado de la glucemia.
- Se recomiendan controles vía telemedicina.
- Adecuada ingesta de proteínas, minerales y vitaminas.
- Práctica regular de ejercicio físico, evitando lugares concurridos.
- Vacunación contra el neumococo y la influenza.

Preguntas sin responder:

- ¿Las alteraciones del metabolismo de la glucosa persisten o remiten una vez superada la infección por SARS-CoV-2?
- ¿El debut diabético durante la COVID-19 es de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o un nuevo tipo de diabetes?
- ¿En estos pacientes es mayor el riesgo de cetoacidosis diabética?
- ¿En los pacientes con diabetes preexistente, la COVID-19 modifica la fisiopatología e historia natural de la diabetes?

Conclusiones:

No existen datos respecto al manejo más apropiado de los pacientes con diabetes infectados con SARS-CoV-2; como tampoco de los pacientes con COVID-19 que desarrollan una descompensación de la glucemia.
Los controles rigurosos de la glucemia atenúan el empeoramiento de los síntomas y las evoluciones desfavorables de los pacientes con COVID-19. Aunque la hiperglucemia es frecuentemente la principal preocupación, no debe olvidarse de los episodios de hipoglucemia en los pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV-2.

Recomendaciones:

* Pacientes ambulatorios con diabetes y COVID-19:
  - Es importante el control metabólico óptimo.
  - Si es necesario se optimiza el tratamiento de la diabetes.
  - Se aconseja la utilización de telemedicina, para los controles.
* Pacientes internados en hospital / unidad de cuidados intensivos (UCI):
  Monitorización en todos los nuevos casos de diabetes infectados con SARS-CoV-2, y en todos los pacientes diabéticos con COVID-19, en UCI:
  - Glucemia, electrolitos, pH, cetonas o beta hidroxibutirato.
  - Se aconseja la terapia con insulina endovenosa, para que las dosis sean exactas, ya que por vía subcutánea, la absorción puede ser variable.

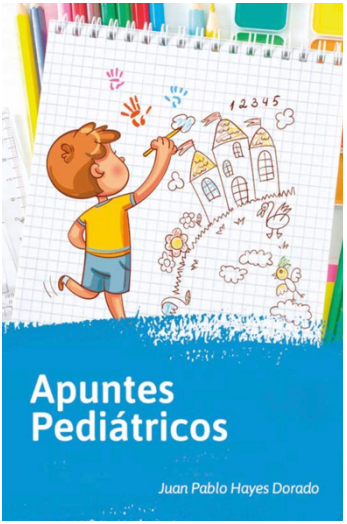
Referencias bibliográficas:

1) Malavazos A, Corsi M, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. Obesity (Silver Spring) 2020; 28 (7):1178-1179.
2) Stefan N, Birkenfeld A, Schulze M, Ludwig D. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. Nat Rev Endocrinol 2020; 16 (7): 341-342.
3) Bornstein S, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld A et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8 (6): 546-550.
4) Gupta R, Ghosh A, Singh A, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. Diabetes Metab Syndr 2020; 14 (3): 211-212.
5) Singh A, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. Diabetes Metab Syndr 2020; 14 (4): 303-310.
6) Villabona C. COVID-19 and diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2020; 162: 108138.
7) Shenoy A, Ismaily M, Bajaj M. Diabetes and covid-19: a global health challenge. BMJ Open Diabetes Res Care 2020; 8 (1): e001450.
8) Ceriello A, Stoian A, Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? Diabetes Res Clin Pract 2020; 163: 108151.
9) Hill M, Mantzoros C, Sowers J. COVID-19 in patients with diabetes. Metabolism 2020; 107: 154217.
10) World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Interim guidance. 2020.
11) Singh A, Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19. Diabetes Res Clin Pract 2020; 165: 108266.
12) Klein S, Fries D, Kaser S, Mathis S, Thomé C, Joannidis M. Unrecognized diabetes in critically ill COVID-19 patients. Crit Care 2020; 24 (1): 406.
13) Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes. Diabetologia 2020; 63: 1500-1515.
14) Rubino F, Amiel S, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel R et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. N Engl J Med 2020; 383 (8): 789-790.
15) Angelidi A, Belanger M, Mantzoros C. COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. Metabolism 2020; 107: 154245.
16) Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. Physiol Endocrinol Metab 2020; 318 (5): E736-E741.
17) Bloomgarden Z. Diabetes and COVID-19. J Diabetes 2020; 12 (4): 347-348.
18) Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes Res Clin Pract 2020; 162: 108142.
19) Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. Diabetes Metab Res Rev 2020; e33213321.
20) Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev 2020; e3319.
21) Koliaki C, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Melidonis A, Dimitriadis G, Tentolouris N et al. Clinical Management of Diabetes Mellitus in the Era of COVID-19: Practical Issues, Peculiarities and Concerns. J Clin Med 2020; 9 (7): 2288.
22) Ceriello A, Standl E, Catrinoiu D, Itzhak B, Lalic N, Rahelic D et al. Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU. Cardiovasc Diabetol 2020; 19:114.
23) Puig M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. Endocrine 2020; 68 (1): 2-5.

ANEXO
OTRAS OBRAS DEL AUTOR

Laboratorios IFA S.A. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

“Apuntes Pediátricos” (2019):



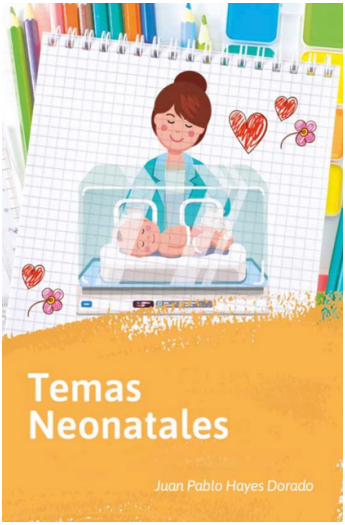
** Cetoacidosis diabética.*
** Crisis adrenal.*
** Hiponatremia.*
** Pubertad precoz.*
** Testículos no descendidos.*
** Síndrome de Down.*
** Acondroplasia.*
** Alimentación complementaria: Importancia.*
** Alimentación complementaria: Recomendaciones.*
** Uso de corticosteroides en pediatría.*
** Biogénicos.*
** Farmacogenética - Epigenética.*
** Metamizol.*

“Temas Pediátricos” (2020):



** El proceso de crecimiento.*
** Crecimiento y pubertad.*
** Prevención de las ENT en las primeras etapas de la vida.*
** Desventajas del consumo de leche de vaca en el primer año de vida.*
** Importancia de las proteínas en la alimentación del lactante.*
** Probióticos y sistema inmune.*
** Oligosacáridos de la leche humana.*
** La actividad física en la infancia y adolescencia.*
** Consejos para la práctica de actividad física en la edad pediátrica.*
** El sueño.*
** Resistencia a la insulina.*
** Diabetes tipo 2.*
** Uso de edulcorantes no nutritivos en niños.*
** Dislipidemia.*
** Síndrome de Turner.*
** Síndrome de Noonan.*
** Hipertirotropinemia: Hipotiroidismo subclínico.*
** Infección por Helicobacter pylori y sus asociaciones.*
** Azitromicina.*

“Temas Neonatales” (2020):



** Hijo de madre diabética.*
** Hiperglucemia del prematuro.*
** Diabetes neonatal.*
** Hipoglucemia neonatal.*
** Hipotiroidismo congénito.*
** Hijo de madre hipotiroidea.*
** Hijo de madre hipertiroidea.*
** Fenilcetonuria.*
** Diferenciación sexual normal.*
** Hiperplasia adrenal congénita.*
** Hipocalcemia neonatal.*
** Vitamina D y sepsis neonatal*

CEFABIOTIC®

CEFIXIMA 100 MG

Potencia Bactericida contra la resistencia





Línea PEDIÁTRICA

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM





Laboratorios Ifa S.A. obtuvo la **certificación ISO 9001,** acreditando que cumple con los requisitos de esta **norma internacional, en los sistemas de gestión de calidad para los procesos de producción y despacho de medicamentos.**

NB/ISO 9001 IBNORCA

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP|BPM

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

Dirección:
Av. Beni 2do Anillo
calle Achachairú # 19
Teléfono
3-437446 int. 2000