

Tabla 555.1 Tipos y causas de la obstrucción de las vías urinarias	
LOCALIZACIÓN	CAUSA
Infundíbulos	Congénita Cálculos Inflamatoria (tuberculosis) Traumática Posquirúrgica Neoplásica
Pelvis renal	Congénita (estenosis infundibulopélvica) Inflamatoria (tuberculosis) Cálculos Neoplasias (tumor de Wilms, neuroblastoma)
Unión pieloureteral	Estenosis congénita Cálculos Neoplásica Inflamatoria Posquirúrgica Traumática
Uréter	Megauréter obstructivo congénito Estenosis de la parte media del uréter Ectopia ureteral Ureterocele Uréter retrocavo Pólipos ureterales fibroepiteliales Válvulas ureterales Cálculos Posquirúrgica Compresión extrínseca Neoplasias (neuroblastoma, linfoma y otros tumores retroperitoneales o pélvicos) Inflamatoria (enfermedad de Crohn, enfermedad granulomatosa crónica) Hematoma, urinoma Linfocèle Fibrosis retroperitoneal
Salida de la vejiga y uretra	Disfunción vesical neurológica (obstrucción funcional) Válvulas uretrales posteriores Válvulas uretrales anteriores Divertículos Estenosis uretrales (congénitas, traumáticas o iatrogénicas) Atresia uretral Ureterocele ectópico Estenosis del meato (varones) Cálculos Cuerpos extraños Fimosis Compresión extrínseca por tumores Anomalías del seno urogenital

ETIOLOGÍA

La obstrucción ureteral grave de aparición temprana, durante la vida fetal, da lugar a displasia renal con cuadros que van desde el riñón multiquístico, asociado habitualmente a atresia ureteral o de la unión pieloureteral (UPU) (v. fig. 552.3 en el cap. 552), hasta los diferentes grados de displasia histológica renal cortical que se observan en las obstrucciones menos graves. La obstrucción ureteral crónica, al final de la vida fetal o después del nacimiento, da lugar a dilatación del uréter, pelvis renal y cálices. Se producen alteraciones del parénquima renal que van desde mínimos cambios tubulares hasta la dilatación del espacio de Bowman y la fibrosis glomerular e intersticial. Despues del nacimiento, las infecciones pueden complicar la obstrucción y empeorar el daño renal.

El cribado prenatal mediante **ecografía** puede detectar la hidronefrosis prenatal (HPN), que se clasifica según el trimestre y el diámetro anteroposterior de la pelvis renal —DAPPR— (tabla 555.2); la mayoría son leves. Las etiologías se exponen en la tabla 555.3. La estratificación del riesgo de la dilatación del tracto urinario prenatal (fig. 555.1) y posnatal (fig. 555.2) ayuda a dirigir los estudios posteriores y el tratamiento.

Tabla 555.2 Definición de la hidronefrosis prenatal en función del diámetro anteroposterior		
GRADO DE HIDRONEFROSIS PRENATAL	SEGUNDO TRIMESTRE	TERCER TRIMESTRE
Leve	4 a <7 mm	7 a <9 mm
Moderada	7 a ≤10 mm	9 a ≤15 mm
Grave	>10 mm	>15 mm

De Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al: The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 6:212–231, 2010, Table 2, p. 215.

Tabla 555.3 Etiología de la hidronefrosis prenatal	
ETIOLOGÍA	INCIDENCIA
Hidronefrosis transitoria	41-88%
Obstrucción de la unión pieloureteral	10-30%
Reflujo vesicoureteral	10-20%
Obstrucción de la unión ureterovesical/megaureteres	5-10%
Riñón displásico multiquístico	4-6%
Válvula uretral posterior/atresia uretral	1-2%
Ureterocele/uréter ectópico/sistema dúplex	5-7%
Otros: síndrome del abdomen en ciruela pasa, enfermedad quística renal, estenosis ureterales congénitas y megalouretra	Poco frecuente

De Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al: The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 6:212–231, 2010, Table 5, p. 217.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

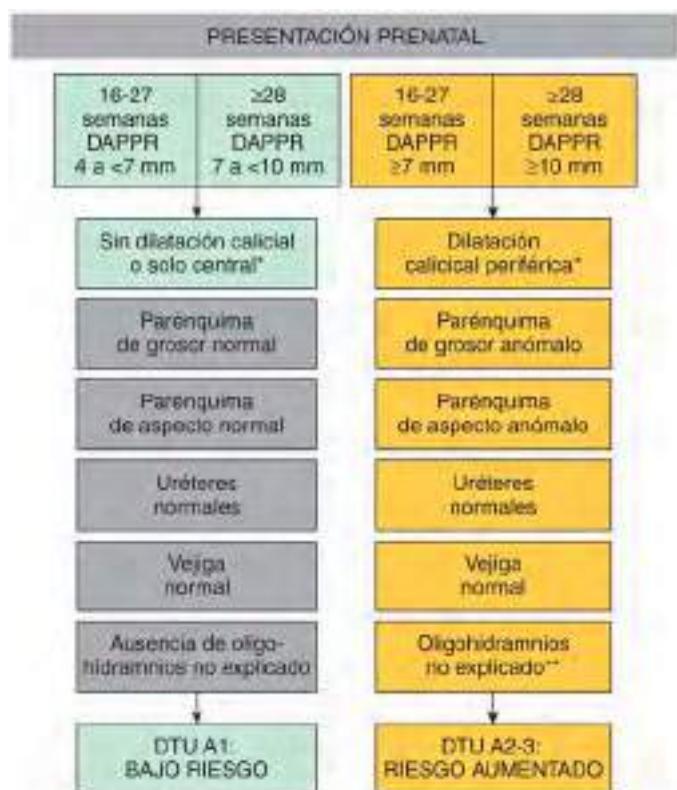
La obstrucción de las vías urinarias provoca generalmente una **hidronefrosis**, que suele ser asintomática en las primeras fases. Un riñón obstruido, secundario a una obstrucción de la **UPU** o **vesicoureteral**, puede manifestarse como una masa unilateral o causar dolor abdominal alto o en la fossa lumbar del lado afectado. Como consecuencia de la estasis urinaria, puede producirse una pielonefritis. En ocasiones aparece un cálculo en las vías urinarias altas que puede provocar dolor abdominal y en la fossa lumbar y hematuria. Cuando existe una obstrucción de la salida de la vejiga, el chorro miccional puede ser débil, y las infecciones del tracto urinario (ITU; v. cap. 553) son frecuentes. Muchas de estas lesiones se identifican en la ecografía prenatal; se sospecha una anomalía que afecta al aparato genitourinario en 1/10 fetos (v. tabla 555.3).

La insuficiencia renal obstructiva puede manifestarse como falta de medro, vómitos, diarrea u otros signos y síntomas inespecíficos. En niños mayores, la **obstrucción infravesical** puede asociarse a incontinencia urinaria por rebosamiento o chorro de orina débil. La **obstrucción ureteral aguda** provoca dolor abdominal o en la fossa lumbar y a veces náuseas y vómitos. La **obstrucción ureteral crónica** puede ser asintomática o provocar un dolor abdominal vago o un dolor típico en la fossa lumbar cuando hay un aumento de la ingesta de líquidos.

DIAGNÓSTICO

La obstrucción de las vías urinarias puede diagnosticarse de modo prenatal mediante ecografía, en la que suele observarse hidronefrosis y en ocasiones una vejiga distendida. En estos casos debe realizarse una evaluación más completa mediante estudios de imagen en el período prenatal.

En 2014, se reunió una conferencia de consenso multidisciplinar que incluía urólogos pediatras, nefrólogos pediatras, radiólogos pediatras y especialistas en medicina materno-fetal para estandarizar la evaluación fetal y el tratamiento posnatal temprano de los recién nacidos con HPN. Entre los parámetros ecográficos que se valoran están el diámetro anteroposterior de la pelvis renal (DAPPR), la **dilatación calicular**, la afectación o no de los cálices mayores y/o menores por la HPN, el grosor y el aspecto del parénquima,



*La dilatación calicial central y periférica puede ser difícil de evaluar al principio de la gestación.

**Se sospecha que el oligohidramnios se debe a una causa GU

Fig. 555.1 Estratificación del riesgo de la dilatación del tracto urinario (DTU): presentación prenatal de la DTU A1 (bajo riesgo) y la DTU A2-3 (riesgo aumentado). Nota: La clasificación se basa en la presencia del signo más desfavorable. Por ejemplo, un feto con una DAPPR dentro de los límites de la DTU A1 pero con dilatación calicial periférica se clasificaría como DTU A2-3. (De Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al: *Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation [UTD classification system]*. J Pediatr Urol 10:982-998, 2014, Fig. 3, p. 990.)

la normalidad o no del uréter y la normalidad o no de la vejiga. Los valores normales de dilatación del tractor urinario son:

Prenatal	16-27 semanas	<4 mm
	≥28 semanas	<7 mm
Posnatal	(>48 h)	<10 mm

Suponiendo que no haya dilatación calicial, si los riñones muestran un aspecto normal y el uréter y la vejiga son normales, el estudio se considera normal.

El grupo de consenso clasificó también la HPN en grupos de riesgo antenatales y posnatales. Para la HPN antenatal existen dos grupos de riesgo: bajo riesgo y alto riesgo (v. fig. 555.1). Para la HPN posnatal existen tres grupos de riesgo: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo (v. fig. 555.2). El panel recomendó que se describieran los siete parámetros del tracto urinario en un informe escrito.

En el caso de la presentación antenatal, si el DAPPR es de 4-7 mm a las 16-27 semanas o de 7-10 mm con ≥28 semanas y no hay dilatación calicial, el feto se clasifica como afectado por una dilatación del trato urinario (DTU) A1, **bajo riesgo**. Para el seguimiento de la DTU A1 el grupo de consenso recomendó una ecografía antenatal adicional a las ≥32 semanas y, después del nacimiento, una ecografía renal entre las 48 horas y el mes de edad, y una segunda ecografía renal 6 meses después. El cribado genético no está indicado salvo que existan malformaciones congénitas asociadas.

Si el DAPPR es ≥7 mm a las 16-27 semanas o ≥10 mm a las ≥28 semanas con cualquier grado de dilatación calicial o cualquier otra alteración del trato urinario superior, el feto se clasifica como afectado por una **DTU A2-3 o de riesgo aumentado**. El riesgo adscrito se basa en el signo más desfavorable. Para el seguimiento de la DTU A2-3, el grupo de consenso recomendó una ecografía a las 4 a 6 semanas, aunque en caso de sospecha de válvulas uretrales posteriores (VUP) o hidronefrosis grave bilateral se recomendó un seguimiento más estrecho hasta el parto. Después del parto se recomendaba una ecografía renal a partir de las 48 horas y antes de un mes, también con una evaluación más inmediata en caso de sospecha de VUP o presencia de hidronefrosis significativa bilateral. Además, se recomendaba la valoración por un urólogo o nefrólogo pediatra.

En la presentación posnatal, con >48 horas un DAPPR <10 mm es **normal**. Si el DAPPR es de 10-15 mm y hay dilatación calicial central, pero el resto de los parámetros son normales, el lactante se clasifica como afectado por una **DTU P1, bajo riesgo**. El grupo DTU P1 corresponde a la hidronefrosis de grados 1 y 2 de la Society of Fetal Urology (SFU). El grupo de consenso recomienda una ecografía renal de seguimiento en 1 a 6 meses. La CUMS y la profilaxis antibiótica son opcionales, a discreción del profesional clínico. No se recomienda la gammagráfia renal.



Fig. 555.2 Estratificación del riesgo de la dilatación del tracto urinario: presentación posnatal de la DTU P1 (bajo riesgo), DTU P2 (riesgo intermedio) y DTU P3 (alto riesgo). Nota: La estratificación se basa en la presencia del signo más desfavorable. Por ejemplo, si la DAPPR se sitúa dentro del rango de la DTU P1 pero existe dilatación calicial periférica, se clasifica como DTU P2. De modo similar, la presencia de alteraciones del parenquima indica un DTU P3, independientemente de la DAPPR. (De Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al: *Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation [UTD classification system]*. J Pediatr Urol 10:982-998, 2014, Fig. 6, p. 993.)

Si el DAPPR posnatal es >15 mm y hay dilatación calicial periférica y/o uréteres anómalos, el lactante se clasifica como afectado por **DTU.P2. Riesgo intermedio**. La DTU.P2 corresponde al grado 3 de hidronefrosis de la SFU. El grupo de consenso recomienda una ecografía renal de seguimiento en 1 a 3 meses. La CUMS, la profilaxis antibiótica y la gammagrafía renal funcional son opcionales, a discreción del profesional clínico.

Si el DAPPR es ≥ 15 mm y hay dilatación calicial periférica, grosor anormal del parénquima, aspecto anormal del parénquima, uréteres anormales y/o vejiga anormal, el lactante se clasifica como afectado por una **DTU P3, alto riesgo**. La DTU P3 corresponde al grado 4 de hidronefrosis de la SFU. El grupo de consenso recomienda una ecografía renal de seguimiento en el plazo de un mes. Se recomiendan una CUMS y la profilaxis antibiótica. La gammagrafía renal funcional es opcional, a discreción del profesional clínico (aunque se recomienda casi siempre).

EXPLORACIÓN FÍSICA

La obstrucción de las vías urinarias es a menudo asintomática. En el recién nacido, la palpación de una masa abdominal corresponde frecuentemente a un riñón hidronefrótico o displásico multiquístico. En los niños varones con obstrucción infravesical por VUP se puede palpar una masa del tamaño de una nuez, que corresponde a la vejiga, justo por encima de la sínfisis pública. La presencia de fuga de orina por un **uraco permeable** también puede sugerir una obstrucción uretral. La **ascitis urinaria** en el recién nacido suele ser consecuencia de una extravasación de orina vesical o renal secundaria a VUP. La infección y la sepsis pueden ser las primeras manifestaciones de una obstrucción de las vías urinarias. La combinación de infección y obstrucción supone una grave amenaza para los lactantes y niños, y suele requerir la administración parenteral de antibióticos y el drenaje del riñón obstruido. Debe practicarse una ecografía renal en todos los niños durante la fase aguda de una primera infección urinaria febril.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Ecoografía renal

La hidronefrosis es la característica más frecuente de las obstrucciones (fig. 555.3). La presencia de dilatación de las vías urinarias superiores no es diagnóstica de obstrucción, y con frecuencia persiste tras la corrección quirúrgica de una lesión obstructiva importante. La dilatación puede ser consecuencia de un reflujo vesicoureteral o ser una manifestación del desarrollo anómalo de las vías urinarias, incluso en ausencia de obstrucción. Debe valorarse el tamaño renal, el grado de estasis calicial, el grosor del parénquima y la presencia o ausencia de dilatación ureteral. Además del sistema DTU, la mayoría de los urólogos pediátricos también clasifican la gravedad de la hidronefrosis entre 1 y 4, según la escala de gradación de la Society for Fetal Urology (tabla 555.4). El especialista debe cerciorarse de la normalidad del riñón contralateral y deben obtenerse imágenes de la vejiga para descubrir si hay un aumento del grosor de la pared vesical o una dilatación de la parte inferior del uréter, y comprobar si el vaciado vesical es completo. En casos de obstrucción aguda o intermitente, la dilatación del sistema colector puede ser mínima y la ecografía engañosa.

Cistouretrografía miccional seriada

En los recién nacidos y los lactantes con hidronefrosis congénita de grado 3 o 4 y en todos los niños que presentan una dilatación ureteral, debe



Fig. 555.3 Ecografía del riñón izquierdo con una marcada dilatación calicial y pélvica (hidronefrosis de grado 4) en un recién nacido con una obstrucción de la unión pieloureteral.

practicarse una **cistouretrografía miccional seriada (CUMS)**, puesto que, en el 15% de los casos, la dilatación es secundaria a un reflujo vesicoureteral. En los varones, la CUMS también se lleva a cabo para descartar una obstrucción uretral, especialmente si existe la sospecha de unas VUP. En niños mayores puede determinarse la tasa de flujo urinario de una forma no agresiva mediante un flujómetro urinario. Un flujo disminuido con una contracción vesical normal sugiere una obstrucción infravesical (p. ej., VUP, estenosis uretral). Cuando no puede sondarse la uretra para practicar una CUMS, el especialista debe sospechar una estenosis uretral o una lesión uretral obstructiva. La uretrograma retrógrada, con un medio de contraste inyectado en el meato uretral, sirve para delinear la anatomía de la obstrucción uretral.

Estudios isotópicos

La **gammagrafía renal** se emplea para valorar la anatomía y la función renal. Los dos fármacos radiactivos más empleados son la mercaptoacetiltriglicina (MAG-3) y el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con tecnecio 99m. La MAG-3, que se excreta mediante secreción tubular renal, se emplea para evaluar la función renal diferencial y, si se administra furosemida, también permite medir el drenaje de orina. El DMSA proporciona imágenes de la corteza renal, y se emplea para evaluar la función renal diferencial y para demostrar la presencia de cicatrices renales. Se usa poco en niños con uropatía obstructiva.

En el renograma diurético con MAG-3 se inyecta por vía intravenosa una pequeña dosis de MAG-3 marcada con tecnecio (figs. 555.4 y 555.5). Durante los primeros 2-3 minutos se analiza y se compara la absorción del parénquima renal, lo que permite evaluar la función diferencial renal.

A continuación, se estima la excreción. Después de 20 minutos, se inyecta furosemida (1 mg/kg) por vía intravenosa y se analiza la velocidad y las características del drenaje de los riñones a la vejiga. Si no existe obstrucción, la mitad del fármaco radiactivo debe eliminarse de la pelvis renal en 10-15 minutos; es lo que se llama *semivida* ($t_{1/2}$). Si existe una obstrucción importante de las vías urinarias altas, generalmente la $t_{1/2}$ es mayor de 20 minutos. Una $t_{1/2}$ de 15-20 minutos es de interpretación dudosa. Una $t_{1/2}$ elevada es sugestiva de obstrucción, pero no diagnóstica. Las imágenes obtenidas suelen proporcionar una valoración precisa del nivel de la obstrucción. Existen numerosas variables que afectan al resultado del renograma diurético. Los riñones del recién nacido son inmaduros funcionalmente y, durante el primer mes de vida, unos riñones normales pueden no mostrar un drenaje normal tras la administración del diurético. La deshidratación del paciente prolonga el tránsito a través del parénquima y puede alterar la respuesta al diurético. Una dosis insuficiente de furosemida puede provocar un drenaje lento. Si existe reflujo vesicoureteral, se requiere un sondaje vesical permanente para evitar el reflujo del fármaco radiactivo desde la vejícula hasta las vías urinarias altas dilatadas, lo que prolongaría la fase de depuración.

Tabla 555.4 Escala de gradación de la hidronefrosis según la Society for Fetal Urology

GRADO DE HIDRONEFROSIS	IMAGEN RENAL		GROSOR DEL PARÉNQUIMA RENAL
	COMPLEJO RENAL CENTRAL		
0	Intacto		Normal
1	Con algunas divisiones		Normal
2	Divisiones evidentes, complejo confinado dentro del límite renal		Normal
3	Amplias divisiones, pelvis dilatada por fuera del límite renal, cálices dilatados uniformemente		Normal
4	Mayor dilatación de la pelvis y los cálices (estos pueden tener un aspecto convexo)		Delgado

De Maizels M, Mitchell B, Kass E, et al: Outcome of nonspecific hydronephrosis in the infant: a report from the registry of the Society for Fetal Urology, *J Urol* 152:2324-2327, 1994.

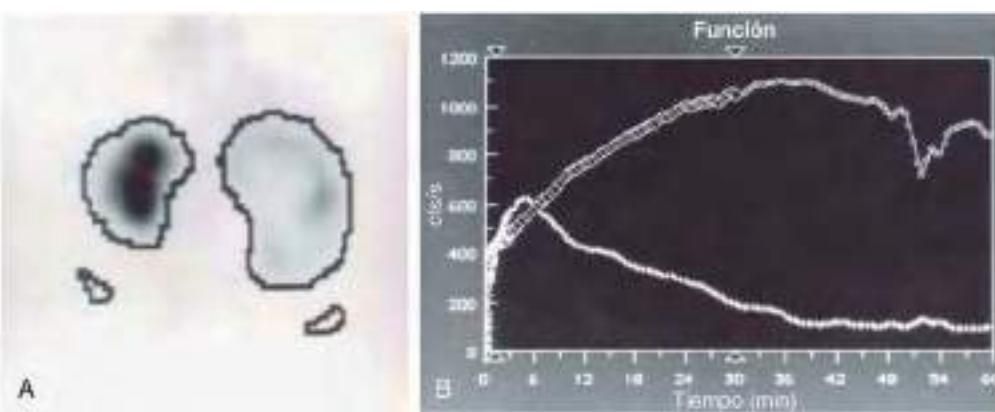


Fig. 555.4 Renograma diurético con MAG-3 en un lactante de 6 semanas con hidronefrosis derecha grave. El riñón derecho aparece en el lado derecho de la imagen. **A**, Función renal diferencial: riñón izquierdo, 70%; riñón derecho, 30%. **B**, Tras la administración de furosemida, el drenaje del riñón izquierdo era normal y el drenaje del riñón derecho estaba lentificado, lo que era compatible con una obstrucción de la unión pieloureteral derecha. Se practicó una pieloplastia del riñón derecho.

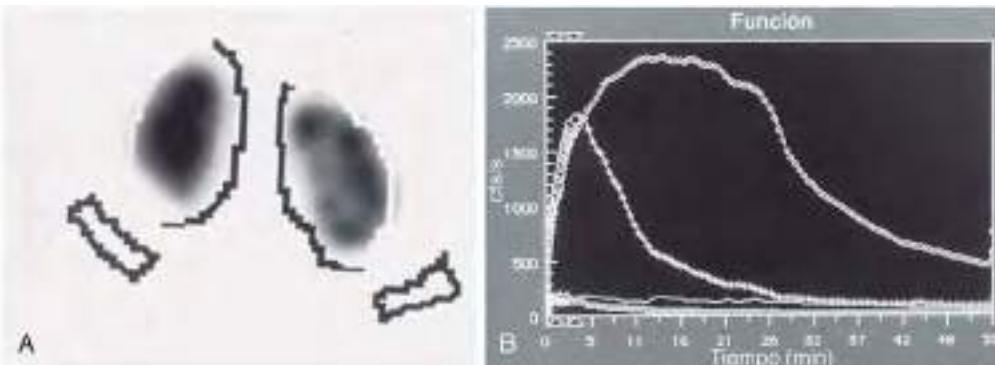


Fig. 555.5 **A**, El renograma diurético con MAG-3 a los 14 meses muestra una función equivalente en ambos riñones. **B**, Se observa un drenaje rápido tras la administración de furosemida.

Urografía por resonancia magnética

La urografía por resonancia magnética (RM) también se utiliza para evaluar los casos en los que se sospecha una patología de las vías urinarias altas. Tras la administración de líquidos, se administra furosemida intravenosa. Se inyecta ácido dietilentriaminopentacético marcado con gadolinio y se realiza una RM en T1 y en T2 con eco de espín rápido y supresión de grasa para valorar los riñones, los uréteres y la vejiga. Esta técnica proporciona imágenes excelentes de la patología y permite la valoración de la función renal diferencial y el drenaje (fig. 555.6). No se produce exposición a radiación; sin embargo, los niños pequeños necesitan sedación o anestesia. Se usa sobre todo cuando la ecografía o la gammagrafía no logran caracterizar un cuadro patológico complejo.

Tomografía computarizada

En los niños en los que se sospecha un cálculo ureteral (v. cap. 562), la tomografía computarizada helicoidal de baja dosis sin contraste del abdomen y la pelvis constituye un método excelente para demostrar la presencia de un cálculo y su ubicación y para determinar si existe una hidronefrosis proximal importante. Puede solicitarse este estudio cuando la ecografía renal/vesical no ha sido concluyente. El inconveniente de la TC es la importante exposición a la radiación, por lo que solamente debe utilizarse cuando el resultado vaya a influir directamente en el manejo de la patología.

Estudios auxiliares

En casos poco habituales puede realizarse una **pielografía anterógrada** (la inserción de una sonda de nefrostomía percutánea seguida de la inyección de contraste) para valorar la anatomía de las vías urinarias altas. Este



Fig. 555.6 Urografía por RM en un niño con obstrucción vesicoureteral.



Fig. 555.7 Pielografía retrógrada que muestra la desviación medial de un uréter dilatado en su porción alta, a la altura de la 3.^a vértebra lumbar (flecha), característica de un uréter retrocavo.

procedimiento suele requerir anestesia general. Por otra parte, puede realizarse un **estudio del flujo anterogrado de presión-perfusión** (prueba de Whitaker), en el que se procede a la infusión de líquido a un ritmo determinado, habitualmente 10 ml/min. Se hacen mediciones de las presiones en la pelvis renal y la vejiga durante la infusión; las diferencias de presión superiores a 20 cmH₂O sugieren una obstrucción. En otros casos, la cistoscopia con pielografía retrógrada proporciona unas imágenes excelentes de las vías urinarias altas (**fig. 555.7**).

FORMAS ESPECÍFICAS DE OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS Y SU TRATAMIENTO

Hidrocalicosis

Este término hace referencia a una dilatación localizada del cáliz causada por la obstrucción de su infundíbulo, denominada **estenosis infundibular**. Este trastorno puede ser de origen congénito o secundario a procesos inflamatorios, como las ITU. Suele descubrirse durante el estudio del dolor o de una ITU. El diagnóstico de la estenosis infundibular suele establecerse mediante ecografía o urografía por RM.

Obstrucción de la unión pieloureteral

La obstrucción de la UPU es la lesión obstructiva más frecuente en la infancia, y habitualmente está causada por una estenosis intrínseca (v. **figs. 555.3 a 555.5**). En ocasiones, una arteria accesoria en el polo inferior del riñón también puede causar una obstrucción extrínseca. El aspecto típico en la ecografía es el de una hidronefrosis de grado 3 o 4 sin dilatación ureteral. La obstrucción de la UPU se manifiesta con mayor frecuencia en la ecografía materna que muestra una hidronefrosis fetal; como una masa renal palpable en un recién nacido o lactante; como dolor abdominal, en la fossa lumbar o en la espalda; como una ITU febril, o como una hematuria tras un traumatismo mínimo. Aproximadamente, el 60% de los casos se produce en el lado izquierdo y la relación varón:mujer es de 2:1. *Solo el 10% de las obstrucciones de la UPU son bilaterales.* En los riñones con una obstrucción de la UPU, la función renal puede estar bastante disminuida como consecuencia de la atrofia por presión, pero aproximadamente la mitad de los riñones afectados presentan una función glomerular relativamente normal. La anomalía se corrige mediante pieloplastia, con escisión del segmento estenótico y nueva conexión del uréter normal con la pelvis renal. Los resultados son satisfactorios en el 91-98% de los casos. La pieloplastia

puede realizarse mediante técnicas laparoscópicas, a menudo robotizadas, utilizando el robot da Vinci.

Los grados menores de estrechamiento de la UPU pueden ocasionar una hidronefrosis leve, que no suele ser obstructiva. La función de estos riñones es habitualmente normal. Las diferentes alteraciones de la UPU se engloban en lo que se denomina **UPU anómala**. Otra causa de hidronefrosis leve son las acodaduras fetales en la parte alta del uréter, que tampoco son obstructivas.

Puede ser difícil el diagnóstico en un lactante asintomático en el que la dilatación de la pelvis renal se descubre fortuitamente en una ecografía prenatal. Después del nacimiento se repite la ecografía para confirmar el hallazgo prenatal. Es preciso realizar una CUMS, puesto que el 10-15% de los pacientes presenta un reflujo vesicoureteral ipsilateral. Como la oliguria neonatal puede producir la descompresión temporal de la pelvis renal dilatada, lo ideal es realizar la primera ecografía posnatal tras el tercer día de vida. No resulta práctico retrasar el momento de realizar la ecografía. Si en la primera ecografía renal no se observa ninguna dilatación, se debe repetir al mes de vida. Si el riñón presenta una hidronefrosis de grado 1 o 2 y el parénquima renal tiene un aspecto normal, suele recomendarse un período de observación con ecografías renales seriadas para controlar la gravedad de la hidronefrosis. Habitualmente, la hidronefrosis desaparece. La profilaxis antibiótica no está indicada en niños con hidronefrosis leve. Si la hidronefrosis es de grado 3 o 4, la resolución espontánea es menos probable, y suele haber obstrucción, en especial si el diámetro de la pelvis renal es de 3 cm. Se practica un renograma diurético con MAG-3 a las 4-6 semanas de vida. Si el drenaje de las vías urinarias altas o la función renal diferencial están reducidos, se recomienda la pieloplastia. Después de la pieloplastia, la función renal diferencial suele mejorar, y también mejora el drenaje tras la estimulación con furosemida.

Si la función diferencial en el renograma es normal y el drenaje es adecuado, el lactante puede ser controlado mediante ecografías seriadas, incluso en los casos de hidronefrosis de grado 4. Si la hidronefrosis sigue siendo grave, sin mejoría, un nuevo renograma diurético al cabo de 6-12 meses puede ayudar a decidir entre mantener la observación o reparar quirúrgicamente. Está indicada la reparación quirúrgica precoz en los lactantes con una masa abdominal, una hidronefrosis bilateral grave, un único riñón o una disminución de la función en el riñón afectado. En los casos poco frecuentes en los que la función renal diferencial es <10% pero el riñón mantiene, sin duda, alguna función, la inserción de una sonda de nefrostomía percutánea permite el drenaje del riñón hidronefrótico durante unas semanas, para efectuar una nueva evaluación de la función renal. En niños mayores sintomáticos, el diagnóstico de obstrucción de la UPU suele establecerse mediante ecografía y renograma diurético.

En el diagnóstico diferencial se deben considerar las siguientes entidades: megacalicosis, una dilatación congénita no obstructiva de los cálices sin dilatación pélvica ni ureteral; reflujo vesicoureteral con dilatación marcada y acodadura del uréter; obstrucción de la parte media o distal del uréter cuando este no se visualiza adecuadamente en la urografía, y uréter retrocavo.

Obstrucción de la parte media del uréter

La estenosis congénita del uréter o una válvula ureteral en su parte media son poco frecuentes, y se corrigen mediante la escisión del segmento estenosado y la reanastomosis de los segmentos ureterales normales superior e inferior. El **uréter retrocavo** es una anomalía en la que la parte alta del uréter derecho discurre por detrás de la vena cava inferior. En esta alteración, la vena cava puede provocar compresión extrínseca y obstrucción. La pielografía retrógrada o la urografía por RM muestran cómo el uréter derecho está desviado medialmente a la altura de la 3.^a vértebra lumbar (v. **fig. 555.7**). El tratamiento quirúrgico consiste en la transección de la parte alta del uréter, su desplazamiento por delante de la vena cava y la reanastomosis de los segmentos superior e inferior. La reparación solo es necesaria cuando existe obstrucción. Los tumores retroperitoneales, la fibrosis causada por procedimientos quirúrgicos, los procesos inflamatorios (como ocurre en la enfermedad granulomatosa crónica) y la radioterapia pueden causar obstrucción adquirida de la parte media del uréter.

Uréter ectópico

Un uréter ectópico es aquel que drena fuera de la vejiga. Esta anomalía es tres veces más frecuente en las niñas, y suele diagnosticarse de modo prenatal. El uréter ectópico suele drenar el polo superior de un sistema colector duplicado (es decir, con dos uréteres).

En las niñas, aproximadamente un 35% de estos uréteres se introducen en la uretra a la altura del cuello vesical, en un 35% en el tabique uretrog vaginal y en un 25% en la vagina, y en algunos casos drenan en el cérvix, el útero, el

conducto de Gartner o el divertículo uretral. El aspecto terminal del uréter a menudo se encuentra estrechado, lo que produce un cuadro de hidroureteronefrosis. A excepción de cuando el uréter ectópico se introduce en el cuello vesical, en las niñas el uréter ectópico siempre provoca incontinencia urinaria continua procedente de la mitad renal afectada. Además, son frecuentes las ITU debidas a la estasis urinaria.

En los niños, los uréteres ectópicos se introducen en un 47% de los casos en la uretra posterior (por encima del esfínter externo), en un 10% en el útriculo prostático, en un 33% en la vesícula seminal, en un 5% en el conducto eyaculador y en un 5% en el conducto deferente. Por tanto, en los niños un uréter ectópico no provoca incontinencia, y en la mayoría de los pacientes se manifiesta inicialmente como una ITU o una epididimitis.

El estudio debe incluir una ecografía renal, una CUMS y una gammagrafía renal para mostrar si el segmento afectado funciona mínimamente. La ecografía muestra el riñón afectado con hidronefrosis o una dilatación del polo superior y del uréter correspondiente en su descenso hasta la vejiga (fig. 555.8). Si el uréter ectópico drena en el cuello vesical (niñas), la CUMS suele mostrar un reflujo hacia el uréter. En otros casos, no existe reflujo en el uréter ectópico, pero puede aparecer en el uréter del polo inferior ipsilateral o en el sistema colector contralateral.

El tratamiento depende del estado del riñón drenado por el uréter ectópico. Si la función renal es adecuada, está indicada la reimplantación ureteral

en la vejiga o la ureteroureterostomía (anastomosis del uréter ectópico del polo superior y el uréter del polo inferior de inserción normal). Si la función es escasa, está indicada la nefrectomía parcial o total. En muchos centros este procedimiento se realiza mediante laparoscopia y a menudo con asistencia robótica mediante el robot da Vinci.

Ureterocele

El ureterocele es una dilatación quística del uréter terminal que tiene un carácter obstructivo como consecuencia de un orificio ureteral puntiforme. Los ureteroceles son mucho más frecuentes en el sexo femenino. En los niños afectados suelen descubrirse en una ecografía prenatal, pero algunos pueden manifestarse inicialmente como una ITU febril. Los ureteroceles pueden ser ectópicos, cuando la dilatación quística se extiende a través del cuello vesical hasta la uretra, u ortotópicos, cuando el ureterocele está por completo dentro de la vejiga. Tanto los ureteroceles ortotópicos como los ectópicos pueden ser bilaterales.

En las niñas, los ureteroceles están casi siempre asociados a una duplicación ureteral (fig. 555.9), mientras que en el 50% de los niños afectados solo suele haber un uréter. Cuando se asocian con una duplicación anómala, el ureterocele drena la mitad superior del riñón, que a menudo tiene una función escasa o presenta displasia como consecuencia de la obstrucción congénita. El uréter del polo inferior drena en la vejiga lateralmente y por encima del uréter del polo superior y puede existir reflujo.

Los **ureteroceles ectópicos** se extienden hacia la uretra submucosamente a través del cuello vesical. Raramente, los ureteroceles ectópicos voluminosos pueden causar obstrucción de la salida de la vejiga y retención de orina con hidronefrosis bilateral. En las niñas, el ureterocele puede prolapsar a través del meato uretral. La ecografía permite demostrar el ureterocele y distinguir si el sistema asociado obstruido está duplicado o no. La CUMS suele mostrar un defecto de repleción vesical, a veces voluminoso, que corresponde al ureterocele. A menudo, muestra la existencia de reflujo en el sistema colector adyacente del polo inferior, con hallazgos típicos de un riñón con aspecto de «lirio caído». La gammagrafía renal permite demostrar con la mayor precisión si la mitad renal afectada conserva una función suficiente.

El tratamiento de los ureteroceles varía en los diferentes centros médicos, y depende de si el polo superior se muestra funcional en la gammagrafía renal y de la existencia o no de reflujo en el uréter del polo inferior. Si el polo superior del riñón no conserva su función y no existe reflujo, el tratamiento suele consistir en la escisión laparoscópica, robótica o mediante cirugía abierta, del polo superior obstruido y de gran parte del uréter asociado. Si el polo superior funciona, si existe un reflujo importante en el uréter del polo inferior o si el paciente está séptico como consecuencia de una infección del riñón hidronefrótico, el tratamiento inicial más adecuado es la incisión transuretral con bisturí eléctrico para descomprimir el ureterocele. Sin embargo, es frecuente la aparición de reflujo en el ureterocele en el que se ha practicado la incisión, y suelen ser necesarias la escisión del ureterocele y la reimplantación del uréter. Un método alternativo es realizar una ureteroureterostomía superoinferior, que permite que el uréter obstruido del polo superior drene a través del uréter inferior normal; este

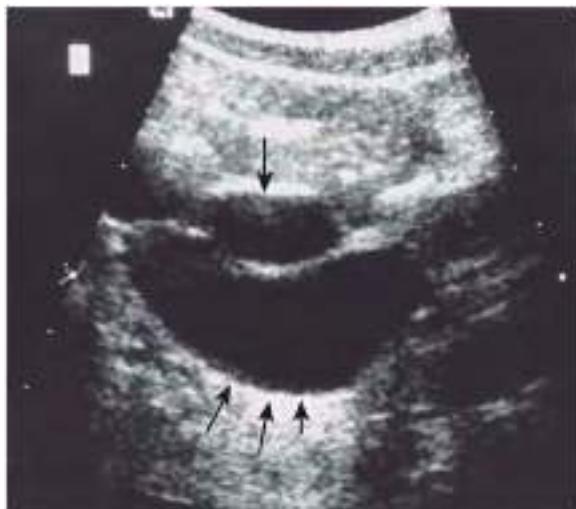


Fig. 555.8 Ecografía del uréter derecho dilatado (flechas inferiores) que se extiende por detrás y por debajo de una vejiga casi vacía (flecha superior) en una niña con incontinencia urinaria y un uréter ectópico que drena en la vagina.

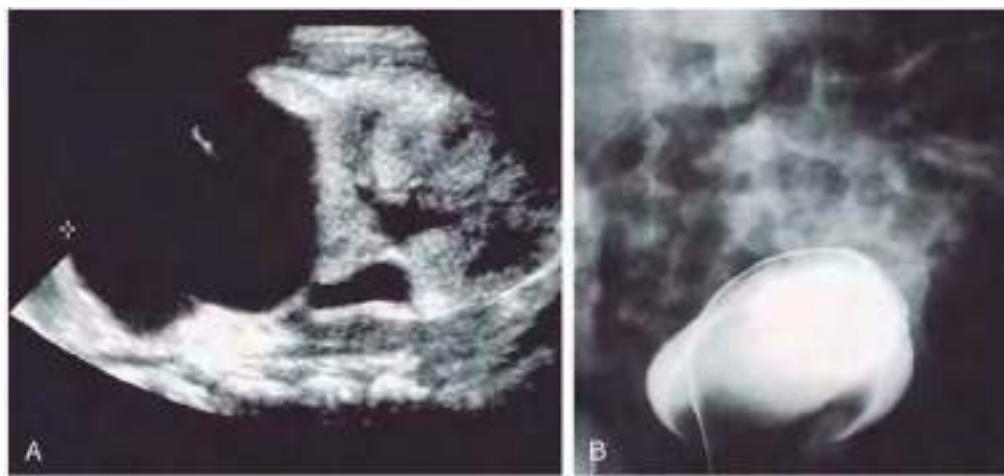


Fig. 555.9 A, Lactante con ureterocele ectópico. La ecografía del riñón izquierdo muestra una intensa dilatación del polo superior y un polo inferior normal. B, La CUMS muestra un amplio ureterocele que drena el polo superior izquierdo en la vejiga. No se observa reflujo.

procedimiento se realiza a menudo con cirugía laparoscópica (robótica) mínimamente invasiva o a través de una pequeña incisión.

Los **ureteroceles ortotópicos** se asocian a sistemas colectores con duplicación o sin ella; la ubicación de su orificio en la vejiga es la adecuada (fig. 555.10). Habitualmente, se descubren durante el estudio de una HPN o de una ITU. La ecografía permite detectar el ureterocele en la vejiga y la hidroureteronefrosis. La incisión del ureterocele se muestra eficaz para reducir la obstrucción, pero puede dar lugar a reflujo vesicoureteral y, más adelante, puede ser necesaria una reimplantación ureteral. Algunos autores, como tratamiento inicial, prefieren la escisión del ureterocele y la reimplantación mediante cirugía abierta. Los ureteroceles pequeños y simples, que se descubren fortuitamente sin que exista dilatación de las vías urinarias altas, generalmente no requieren tratamiento.



Fig. 555.10 Ureterocele intravesical simple. La urografía intravenosa muestra una hidronefrosis izquierda y un defecto de repleción redondo en el lado izquierdo de la vejiga que corresponde a un ureterocele simple y que provoca una obstrucción ureteral izquierda. Esta lesión se trató mediante una incisión transuretral y el drenaje del ureterocele.

Megaureter

En la tabla 555.5 se muestra una clasificación de los megaureteres (uréteres dilatados). Existen numerosos trastornos que pueden causar dilatación ureteral, muchos de ellos no obstructivos.

Los megaureteres suelen descubrirse durante una ecografía materna, una ITU posnatal o un episodio de hematuria o dolor abdominal. Una anamnesis minuciosa, la exploración física y la CUMS permiten identificar las causas de los megaureteres secundarios y de aquellos que se acompañan de reflujo, así como los casos de síndrome del «abdomen en ciruela pasa». Los megaureteres con obstrucción primaria y los que no están obstruidos probablemente representan diferentes grados de la misma anomalía.

El **megaureter con obstrucción primaria y sin reflujo** surge como consecuencia de un desarrollo anómalo del uréter distal, en el que la capa muscular es reemplazada por tejido colágeno. Hay una alteración del peristaltismo ureteral normal y dilatación proximal del uréter. En la mayoría de los casos no existe una auténtica estenosis. En la UIV o en la urografía por RM, el uréter distal está más dilatado en su segmento distal y se estrecha bruscamente en su unión con la vejiga o por encima de esta (fig. 555.11). La lesión puede ser unilateral o bilateral. Una hidroureteronefrosis significativa sugiere la presencia de obstrucción. El megaureter predispone a las ITU, a la litiasis, a la hematuria y al dolor en la fosa lumbar, como consecuencia de la estasis urinaria. En la mayoría de los casos, el renograma diurético y los estudios ecográficos seriados permiten diferenciar de forma fiable entre los megaureteres obstruidos y los no obstruidos. En la mayoría de los megaureteres



Fig. 555.11 Megaureter con obstrucción y sin reflujo. Urografía intravenosa en una niña con antecedentes de infección urinaria febril. El lado derecho es normal. El izquierdo muestra una hidroureteronefrosis con dilatación predominante en el uréter distal. Obsérvese el aspecto característico del uréter distal. No existía reflujo vesicoureteral. El diagnóstico de obstrucción se confirmó mediante renograma diurético.

Tabla 555.5 Clasificación de los megaureteres

CON REFLUJO		CON OBSTRUCCIÓN		SIN REFLUJO Y SIN OBSTRUCCIÓN	
PRIMARIOS	SECUNDARIOS	PRIMARIOS	SECUNDARIOS	PRIMARIOS	SECUNDARIOS
Reflujo primario	Vejiga neurógena	Intrínsecos (megaureter con obstrucción primaria)	Vejiga neurógena	Sin reflujo, sin obstrucción	Diabetes insípida
Síndrome megaureter-megavejiga	Síndrome de Hinman	Válvula ureteral	Síndrome de Hinman		Infección
Uréter ectópico	Válvulas uretrales posteriores	Uréter ectópico	Válvulas uretrales posteriores	Persistentes tras la corrección de la obstrucción	
Síndrome del abdomen en ciruela pasa	Divertículos vesicales Posquirúrgicos	Ureterocele ectópico	Cálculo ureteral Extrínsecos Posquirúrgicos		

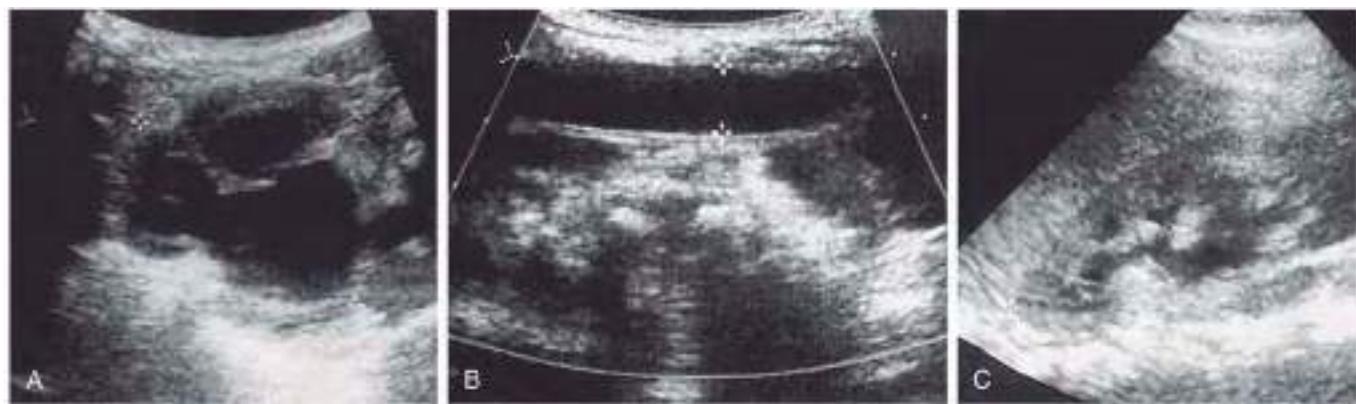


Fig. 555.12 Recién nacido con megaureter primario sin reflujo. **A**, La ecografía renal muestra una hidronefrosis de grado 4. **B**, Uréter dilatado. La gammagrafía renal mostró una función equivalente a la del riñón contralateral y un drenaje adecuado tras la estimulación de la diuresis. **C**, La ecografía de control a los 10 meses muestra la resolución total de la hidronefrosis.



Fig. 555.13 Fotografía de un recién nacido de 1.600 g con síndrome del abdomen en ciruela pasa. Obsérvense la hipotonía de la pared abdominal y el aspecto arrugado de la piel.

no obstruidos, la hidroureteronefrosis disminuye gradualmente (*fig. 555.12*). Los megaureteres realmente obstruidos requieren tratamiento quirúrgico, con escisión del segmento estenosado y estrechamiento y reimplantación del uréter. Los resultados de la reparación quirúrgica suelen ser favorables, pero el pronóstico depende de la función renal preexistente y de la posible aparición de complicaciones.

Si la función diferencial renal es normal (>45%) y el niño está asintomático, resulta seguro continuar el seguimiento del paciente con ecografías y renogramas diuréticos seriados periódicos para controlar la función y el drenaje renales. Los niños con hidroureteronefrosis de grado 4 deben recibir un tratamiento profiláctico con antibióticos, ya que son más propensos a sufrir ITU superiores. Si se deteriora la función renal, se identifica el drenaje de las vías urinarias altas o aparecen ITU, se recomienda la reimplantación ureteral. Aproximadamente el 25% de los niños con un megaureter sin reflujo se somete a una reimplantación ureteral.

Síndrome del abdomen en ciruela pasa

Este síndrome, también denominado síndrome de la tríada o síndrome de Eagle-Barrett, aparece aproximadamente en 1 de cada 40.000 nacimientos; el 95% de los niños afectados son varones. La asociación característica de hipotonía muscular abdominal, criptorquidia y anomalías de las vías urinarias se debe probablemente a una obstrucción uretral grave durante la vida fetal (*fig. 555.13*). En el período perinatal son frecuentes el oligohidramnios y la hipoplasia pulmonar. Muchos de los casos son mortinatos. Las anomalías de las vías urinarias comprenden la dilatación intensa de los uréteres y de las vías urinarias altas y una vejiga muy voluminosa, con un uraco evidente o un divertículo uracial. La mayoría de los pacientes

presenta reflujo vesicoureteral. La uretra prostática suele estar dilatada y la próstata es hipoplásica. La uretra anterior puede estar dilatada y dar lugar a una megalouretra. En raras ocasiones existe estenosis o atresia uretral. Los riñones suelen mostrar diferentes grados de displasia y los testículos suelen ser intraabdominales. A menudo existe una malrotación intestinal. En el 10% de los casos se observan anomalías cardíacas, y más del 50% presenta trastornos musculoesqueléticos, como alteraciones de los miembros y escoliosis. En las niñas suelen observarse anomalías de la uretra, el útero y la vagina.

Muchos recién nacidos con síndrome del abdomen en ciruela pasa presentan dificultades para una micción eficaz debido a que la musculatura vesical está poco desarrollada y la uretra puede estar estrechada. Cuando no existe obstrucción, el objetivo del tratamiento es la prevención de las ITU mediante profilaxis con antibióticos. Cuando se demuestra una obstrucción de los uréteres o de la uretra, los procedimientos de drenaje temporal, como la vesicostomía, pueden ayudar a preservar la función renal hasta que el niño tenga una edad suficiente para la reconstrucción quirúrgica. Algunos niños con síndrome del abdomen en ciruela pasa presentan VUP típicas o atípicas. Las ITU son frecuentes y deben tratarse de inmediato. La corrección de la criptorquidia mediante orquidopexia puede resultar difícil en estos niños debido a la localización abdominal alta de los testículos. La cirugía obtiene mejores resultados en los 6 primeros meses de vida. La reconstrucción de la pared abdominal proporciona beneficios estéticos y funcionales.

El pronóstico final depende del grado de hipoplasia pulmonar y displasia renal. Una tercera parte de los niños con síndrome del abdomen en ciruela pasa son mortinatos o fallecen en los primeros meses de vida como consecuencia de la hipoplasia pulmonar. De entre los que sobreviven a largo plazo, el 30% desarrolla una nefropatía terminal debido a la displasia o a las complicaciones de la infección o el reflujo y, finalmente, requiere un trasplante renal. Los resultados del trasplante renal en estos pacientes son favorables.

Obstrucción del cuello vesical

La obstrucción del cuello vesical suele ser secundaria a un ureterocele ectópico, cálculos vesicales o un tumor de la próstata (rhabdiosarcoma). Las manifestaciones comprenden dificultad miccional, retención urinaria, ITU y distensión vesical con incontinencia por rebosamiento. La obstrucción manifiesta del cuello vesical es frecuente en los casos de VUP, pero no suele tener importancia funcional. La obstrucción primaria del cuello vesical es muy rara.

Válvulas uretrales posteriores

La causa más frecuente de uropatía obstructiva grave en niños son las VUP, que afectan a 1 de cada 8.000 varones. Las válvulas uretrales son unas pequeñas láminas tisulares que se extienden distalmente desde la uretra prostática hasta el esfínter urinario externo. Habitualmente estas láminas están separadas por una especie de hendidura. Las válvulas tienen un origen embrionario incierto y provocan diferentes grados de obstrucción. Aproximadamente el 30% de los pacientes presenta una nefropatía terminal o una insuficiencia renal crónica. La uretra prostática se dilata y la

musculatura vesical se hipertrofia. El reflujo vesicoureteral aparece en el 50% de los pacientes y puede producirse una obstrucción ureteral distal como consecuencia de la distensión vesical crónica o la hipertrofia muscular de la vejiga. Los cambios renales van desde una hidronefrosis leve hasta una displasia renal grave; su gravedad probablemente depende del grado de obstrucción y del momento de aparición durante la vida fetal. Como en otros casos de obstrucción o displasia renal, puede producirse oligohidramnios e hipoplasia pulmonar.

Los varones con VUP se descubren a menudo antes de nacer, cuando la ecografía materna muestra una hidronefrosis bilateral, una distensión vesical y, si la obstrucción es grave, un oligohidramnios. Se han descrito casos de descompresión vesical prenatal mediante una derivación vesicoamniótica percutánea o cirugía fetal abierta. Faltan experiencia y datos clínicos sobre los posibles beneficios de la intervención fetal y son pocos los fetos afectados candidatos a esta. Las VUP diagnosticadas antes del nacimiento, particularmente si se descubren en el segundo trimestre, conllevan un peor pronóstico que las que se detectan en el tercer trimestre tras una ecografía fetal normal en el segundo trimestre. En el recién nacido varón se sospecha la presencia de VUP cuando se palpa una vejiga distendida y el chorro de orina es débil. Cuando la obstrucción es grave y pasa desapercibida durante el período neonatal, en los lactantes puede manifestarse más tarde como falta de medro secundaria a la uremia o sepsis causada por la infección de las vías urinarias obstruidas. Cuando hay grados menores de obstrucción, se manifiesta más tarde en los niños en forma de ITU o de dificultades para adquirir el control diurno de los esfínteres urinarios. Se llega al diagnóstico mediante una CUMS (fig. 555.14) o una ecografía perineal.

Tras establecer el diagnóstico debe evaluarse minuciosamente la función renal y la anatomía de las vías urinarias altas. En el recién nacido sano se inserta en la vejiga una pequeña sonda de alimentación de polietileno (French n.^o 5 o n.^o 8) y se mantiene durante varios días. El paso de la sonda de alimentación resulta a veces difícil debido a que la punta de la sonda puede enroscarse en la uretra prostática. Un indicio de ello es que la orina drena alrededor de la sonda en lugar de a su través. *No debe emplearse* una sonda tipo Foley (con globo) debido a que el globo puede provocar espasmos intensos de la vejiga y producir una obstrucción ureteral grave.

Si la creatinina sérica se mantiene normal o vuelve a la normalidad, el tratamiento consiste en la ablación transuretral de las láminas valvulares, endoscópicamente y con anestesia general. Si la uretra es demasiado pequeña para una ablación transuretral, es preferible una vesicostomía provisional en la que la cúpula de la vejiga se exterioriza sobre la parte inferior de la pared

abdominal. Cuando el niño crece pueden extirparse las válvulas y cerrarse la vesicostomía.

Si la creatinina sérica se mantiene alta o aumenta a pesar del drenaje vesical mediante una pequeña sonda, debe sospecharse una obstrucción ureteral secundaria, una lesión renal irreversible o una displasia renal. En tales casos debe practicarse una vesicostomía. La pielostomía cutánea no suele proporcionar un drenaje mejor que el que aporta la vesicostomía, y esta última permite un crecimiento mantenido de la vejiga y un aumento progresivo de la elasticidad de la pared vesical.

En el lactante con sepsis y uremia, las medidas de soporte vital deben incluir la inmediata corrección de los desequilibrios electrolíticos y el control de la infección mediante los antibióticos adecuados. Pueden ser necesarios la hemodiálisis y el drenaje de las vías urinarias altas mediante nefrostomía percutánea. Una vez que se estabiliza el estado del paciente, deben emprenderse la evaluación y el tratamiento. Las válvulas posteriores son diagnosticadas en algunos niños mayores debido a la presencia de un chorro miccional débil, incontinencia diurna o una ITU. Estos niños suelen tratarse mediante la ablación valvular primaria.

Los factores de buen pronóstico son una ecografía prenatal normal entre las semanas 18 y 24 de gestación, una creatinina sérica <0,8-1,0 mg/dl tras la descompresión vesical y la visualización de la unión corticomédula en la ecografía renal. Existen diferentes situaciones en las que puede establecerse una especie de «válvula reguladora de presión» durante el desarrollo de las vías urinarias, lo que preserva la integridad de uno o ambos riñones. Por ejemplo, el 15% de los varones con VUP presenta reflujo unilateral en un riñón displásico y sin función, lo que se denomina **síndrome VURD** (válvulas, reflujo unilateral, displasia). En estos niños, la alta presión vesical se dispersa en el riñón no funcionante, lo que permite el desarrollo normal del riñón contralateral. En los recién nacidos varones con ascitis urinaria, la orina se filtra generalmente desde el sistema colector obstruido a través de los fórnices renales, lo que permite el desarrollo normal del riñón. Los factores de mal pronóstico son la presencia de oligohidramnios intraútero, la detección de una hidronefrosis antes de las 24 semanas de gestación, una creatinina sérica >1,0 mg/dl tras la descompresión vesical, la observación de quistes corticales en ambos riñones y la persistencia de incontinencia diurna por encima de los 5 años.

El pronóstico en el recién nacido está relacionado con el grado de hipoplasia pulmonar y la capacidad de recuperación de la función renal. Los casos con afectación grave suelen ser mortinatos. De los que sobreviven al período neonatal, aproximadamente el 30% requiere un trasplante renal y el 15% padece insuficiencia renal. En algunas series, el trasplante renal en niños con VUP presenta una tasa de éxito inferior a la de los niños transplantados que tienen una vejiga normal, probablemente debido a la influencia adversa de la vejiga con función anómala sobre la función y supervivencia del riñón transplantado.

Tras la ablación de las válvulas es conveniente la profilaxis antibiótica para prevenir las ITU, puesto que a menudo persiste cierto grado de hidronefrosis durante muchos años. Estos niños deben controlarse anualmente con ecografía renal, exploración física, evaluación del crecimiento corporal y la presión arterial, análisis de orina y determinación de los niveles séricos de electrolíticos. Muchos varones presentan una poliuria importante debida a la deficiente función de concentración secundaria a la uropatía obstructiva prolongada. Cuando estos niños adquieren una enfermedad sistémica con vómitos y/o diarrea, la producción de orina no puede emplearse para evaluar el grado de hidratación. Pueden deshidratarse rápidamente y, por tanto, los criterios de ingreso hospitalario para su rehidratación intravenosa deben ser poco estrictos. Algunos de estos pacientes presentan una acidosis tubular renal y requieren tratamiento con bicarbonato oral. Si existe un grado importante de disfunción renal, alteración del crecimiento o hipertensión, deben ser controlados estrechamente por un nefrólogo pediátrico. Cuando existe un reflujo vesicoureteral se recomienda una actitud expectante y antibióticos a dosis profilácticas. Si aparecen ITU intercurrentes, debe procederse a la reparación quirúrgica.

Tras el tratamiento, los varones con válvulas uretrales no suelen adquirir el control diurno de los esfínteres urinarios tan pronto como los otros niños. La incontinencia puede deberse a varios factores, como las contracciones vesicales no inhibidas, la elasticidad vesical reducida, la atonía de la vejiga, la disinergería del cuello vesical o la poliuria. A menudo, estos niños requieren un estudio urodinámico o videourodinámico para planificar el tratamiento. Los varones con poca elasticidad vesical corren un riesgo importante de lesión renal, incluso en ausencia de infección. El empleo de una sonda permanente nocturna parece aportar beneficios en los varones con poliuria, y puede ayudar a proteger la función renal. La incontinencia urinaria suele mejorar con la edad, especialmente después de la pubertad. El cuidado minucioso



Fig. 555.14 Cistouretrografía miccional en un lactante con válvulas uretrales posteriores. Obsérvense la dilatación de la uretra prostática y el defecto lineal transverso de repleción que corresponde a las válvulas.

de la elasticidad y el vaciamiento vesical y de las infecciones pueden mejorar los resultados en el futuro.

Atresia uretral

La forma más grave de uropatía obstructiva en varones es la atresia uretral, una rara afección. Intraútero se produce distensión vesical, hidroureteronefrosis bilateral y oligohidramnios. En la mayoría de los casos, estos niños son mortinatos o fallecen por hipoplasia pulmonar. Algunos varones con síndrome del abdomen en ciruela pasa también presentan una atresia uretral. Si hay un uraco evidente, el oligohidramnios es poco probable y el lactante suele sobrevivir. La reconstrucción uretral es difícil, y la mayoría de los pacientes se tratan mediante una derivación urinaria continente.

Hipoplasia uretral

En los varones, la hipoplasia uretral es una forma poco frecuente de uropatía obstructiva, menos grave que la atresia uretral. En la hipoplasia uretral, la luz uretral está muy reducida. Los recién nacidos con hipoplasia uretral presentan típicamente una hidronefrosis bilateral y una distensión vesical. El paso de una pequeña sonda pediátrica de alimentación a través de la uretra es difícil o imposible. Habitualmente se debe practicar una vesicostomía cutánea para reducir la obstrucción de las vías urinarias altas. El grado de insuficiencia renal es variable. Los varones afectados por formas más graves presentan una nefropatía terminal. El tratamiento consiste en la reconstrucción uretral, las dilataciones uretrales progresivas o la derivación urinaria continente.

Estenosis uretral

Las estenosis uretrales en varones suelen deberse a traumatismos uretrales, ya sea iatrogénicos (sondaje, procedimientos endoscópicos o una reconstrucción uretral anterior) o por accidentes (lesiones en silla de montar o fracturas pélvicas). Puesto que estas lesiones pueden desarrollarse gradualmente, la reducción de la fuerza del chorro miccional no suele ser advertida por el niño o los padres. Más frecuentemente, la obstrucción provoca síntomas de inestabilidad vesical, hematuria o disuria. El sondaje vesical suele ser imposible. El diagnóstico se obtiene mediante uretrograma retrógrada, para la que se inyecta contraste hacia la vejiga a través de una sonda introducida en la uretra distal. También se ha empleado la ecografía en el diagnóstico de las estenosis uretrales. La endoscopia sirve para confirmar el diagnóstico. El tratamiento endoscópico de las estenosis cortas mediante uretrotomía bajo visualización directa suele ser eficaz inicialmente y se traduce en una gran mejoría del chorro miccional, pero con frecuencia la estenosis recurre. Las estenosis largas rodeadas de fibrosis periuretral suelen requerir una uretroplastia. Deben evitarse los procedimientos endoscópicos repetidos, puesto que pueden provocar lesiones uretrales añadidas. La determinación no invasiva de la tasa y las características del flujo urinario es útil para el diagnóstico y el seguimiento.

En las niñas, las auténticas estenosis uretrales son infrecuentes, puesto que la uretra femenina está protegida de los traumatismos, especialmente en la infancia. Antes se pensaba que la existencia de un anillo uretral distal era causa frecuente de obstrucción de la uretra femenina y de ITU, y que las niñas afectadas mejoraban con la dilatación uretral. Se sospechaba este diagnóstico cuando en la CUMS se observaba una deformidad de la uretra «en peonza» (v. fig. 558.3 en el cap. 558) y se confirmaba mediante calibración uretral. No existe ninguna correlación entre el aspecto radiológico de la uretra en la CUMS y el calibre uretral, y no hay diferencias significativas en el calibre uretral entre las niñas con cistitis recurrente y los casos controles normales para las mismas edades. Este hallazgo suele ser secundario a una descoordinación detrusor-esfínter. Por tanto, la dilatación uretral en las niñas pocas veces está indicada.

Válvulas uretrales anteriores y divertículos uretrales en varones

Las válvulas uretrales anteriores son poco frecuentes. La obstrucción no se debe a pequeñas láminas obstructivas, como ocurre en la uretra posterior. Más bien se debe a un divertículo uretral en la uretra peniana que se expande durante la micción. La expansión distal del divertículo provoca una compresión extrínseca de la uretra peniana distal, que causa la obstrucción uretral. Típicamente, se aprecia una masa blanda en la superficie ventral del pene, en la unión penoescrotal. Por otra parte, el chorro miccional suele ser débil, y a menudo se observan los mismos hallazgos físicos que aparecen asociados a los casos de VUP. El divertículo puede ser pequeño y escasamente obstructivo o, en otros casos, ser gravemente obstructivo y causar insuficiencia renal. Se sospecha el diagnóstico a partir de la exploración física, y se confirma mediante CUMS. El tratamiento consiste en la

escisión del divertículo mediante cirugía abierta o la escisión transuretral de la cúspide uretral distal. Los divertículos uretrales en ocasiones se producen tras la reparación amplia de un hipospadias.

La dilatación fusiforme de la uretra o **megalouretra** puede deberse a un desarrollo insuficiente del cuerpo esponjoso y de las estructuras de apoyo de la uretra. Es frecuente verla asociada al síndrome del abdomen en ciruela pasa.

Estenosis del meato uretral masculino

Véase el capítulo 559 para obtener información acerca de la estenosis del meato uretral masculino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 556

Anomalías de la vejiga

Jack S. Elder

EXTROFIA VESICAL

La extrofia vesical se produce en aproximadamente 1/35.000-40.000 nacimientos. La relación varón:mujer es de 2:1. Su gravedad puede ir desde un simple **epispadias** (varones) hasta la extrofia completa con exposición de la vejiga y de todas las estructuras derivadas del intestino posterior embrionario (denominada **extrofia cloacal**).

Manifestaciones clínicas

Se cree que estas anomalías de la vejiga se producen cuando el mesodermo fracasa en su invasión de la extensión céfálica de la membrana cloacal; la importancia de ese fracaso determina el grado de la anomalía. En la extrofia vesical clásica (fig. 556.1), la vejiga sobresale de la pared abdominal y su mucosa aparece expuesta. Se produce un desplazamiento del ombligo hacia abajo y una separación amplia de las ramas púbicas en la línea media y de los músculos rectos. En los niños se observa un epispadias completo con encordamiento dorsal y la longitud del pene es aproximadamente la mitad que en los niños sanos. El escroto suele encontrarse ligeramente separado del pene, y es ancho y superficial. Son frecuentes la criptorquidia y las hernias inguinales. Las niñas también presentan epispadias con separación de ambos lados del clítoris y amplia separación de los labios. El ano aparece desplazado hacia delante en ambos sexos y puede producirse un prolapsus rectal. Las ramas púbicas se encuentran muy separadas. Los individuos que padecen extrofia suelen ser de talla más baja que la normal.



Fig. 556.1 Extrofia vesical clásica en un recién nacido varón. La vejiga aparece expuesta en la línea media, el cordón umbilical está desplazado hacia abajo, el pene es epispádico y el escroto, ancho.

Las consecuencias de una extrofia vesical no tratada son la incontinencia urinaria total y una mayor incidencia de cáncer vesical, habitualmente adenocarcinoma. Las deformidades de los genitales externos e internos provocan discapacidad sexual en ambos性, pero especialmente en el varón. La amplia separación de las ramas púbicas provoca una marcha característica de base amplia pero sin discapacidad importante. En la extrofia vesical clásica, las vías urinarias altas suelen ser normales al nacer.

Tratamiento

El tratamiento de la extrofia vesical debe iniciarse al nacimiento. Debe cubrirse la vejiga con una envoltura plástica para mantener húmeda su mucosa. *Debe evitarse la aplicación de gasas con o sin vaselina sobre la mucosa vesical, dado que inducirían una reacción inflamatoria importante.* El lactante debe ser derivado inmediatamente a un centro que disponga del soporte urológico pediátrico y anestésico pediátrico necesario para recién nacidos con anomalías complejas. Estos niños son propensos a presentar *alerja al látex*, por lo que debe evitarse el látex en su cuidado desde el nacimiento, tanto en la sala de neonatología como en el quirófano.

Existen dos abordajes quirúrgicos: reconstrucción por etapas y reconstrucción completa en una sola etapa. La mayoría de los niños también son sometidos a una osteotomía ilíaca bilateral, que permite aproximar la síntesis pélvica, que soporta el cierre vesical. En una reconstrucción por etapas, la primera etapa es el cierre de la vejiga, la segunda (en varones) es la reparación del epispadias, y la etapa final es la reconstrucción del cuello vesical. La reconstrucción en una sola etapa intenta reconstruir toda la malformación en un solo procedimiento. Cuando esta intervención se realiza en el recién nacido, existe un mayor riesgo de lesión intraoperatoria del pene y de hidronefrosis postoperatoria en comparación con la reconstrucción por etapas. La tasa de complicaciones es alta con ambos métodos y no hay consenso sobre cuál es mejor.

Aunque el cierre de la vejiga en las primeras 48 horas ha sido el tratamiento estándar en el pasado, muchos centros de excelencia retrasan ahora la intervención durante 1-2 semanas para asegurar que se dispone del equipo multidisciplinar de cirujanos y anestesistas apropiados. Durante el cierre de la extrofia vesical, se desplaza la pared abdominal y se aproximan las ramas púbicas en la línea media tras realizar una osteotomía pélvica. Se puede realizar un cierre vesical precoz en casi todos los recién nacidos con extrofia vesical clásica. El tratamiento debe diferirse en determinadas situaciones en las que la cirugía comportaría un riesgo o una complejidad excesivos, como en el caso de los niños prematuros o cuando no se encuentren disponibles cirujanos con experiencia. En el enfoque por etapas, en los varones, la reparación del epispadias generalmente se realiza a la edad de 1-2 años. En este momento, el niño tiene incontinencia urinaria total porque no hay un esfínter urinario externo funcional. La mayoría de los lactantes con extrofia vesical presentan reflujo vesicoureteral y deben recibir profilaxis con antibióticos. Por regla general, la capacidad vesical se controla cada 12-24 meses mediante cistoscopia bajo anestesia. La última fase de la reconstrucción comprende la creación de un esfínter muscular para el control de la micción y la corrección del reflujo vesicoureteral. En este momento, el niño debe tener al menos 3-6 años, su capacidad vesical debe ser, como mínimo, de 80-90 ml y debe haber adquirido el control del esfínter anal.

La reconstrucción completa en una sola etapa comprende el cierre de la vejiga, el estrechamiento del cuello vesical, el cierre de la pared abdominal y, en los varones, la corrección del epispadias mediante una técnica de desmontaje del pene en la que los dos cuerpos cavernosos y la uretra se liberan por separado en tres partes. Después de la intervención deben controlarse estrechamente las vías urinarias altas del lactante ante la posible aparición de hidronefrosis e infección. Se están comparado los resultados de los enfoques en múltiples etapas y en una etapa.

En la pubertad, a menudo se distribuye el vello púbico a los lados de los genitales externos. Se puede practicar una plastia del monte de Venus para proporcionar un aspecto normal al vello público.

Pronóstico a largo plazo

La atención a largo plazo de los individuos nacidos con extrofia vesical incluye el control del aspecto y la función de las vías urinarias altas, las ITU, la continencia, la función eréctil y, en adultos, la función sexual y la fertilidad.

El plan terapéutico descrito ha logrado la continencia urinaria en el 60-70% de los casos en algunos centros, con un deterioro de las vías urinarias altas en <15% de los casos. Esta tasa de continencia refleja no solo una reconstrucción exitosa, sino también una vejiga de tamaño y

características adecuados. Desde el punto de vista funcional, el cuello vesical reconstruido no se relaja durante la micción como ocurre en los niños sanos, por lo que para orinar los pacientes deben utilizar maniobras de Valsalva.

Los niños que se mantienen con incontinencia durante más de un año después de la reconstrucción del cuello vesical o aquellos que no se someten a tal reparación debido a que su vejiga tiene poca capacidad son candidatos a un procedimiento de reconstrucción alternativo para lograr la continencia. En casos seleccionados, la inyección cistoscópica de microesferas de dextrano o de polidimetilsiloxano en el cuello vesical puede proporcionar el suficiente cierre del cuello vesical como para lograr la continencia. Si el niño no es candidato al tratamiento endoscópico, las opciones disponibles comprenden:

- Cistoplastia de ampliación, en la que la vejiga se amplía con un trozo de intestino delgado o grueso para aumentar su capacidad.
- Creación de una nueva vejiga con intestino delgado o grueso y disposición de un estoma abdominal continente que permita el sondaje estéril intermitente.
- Colocación de un esfínter urinario artificial, con una posible cistoplastia de ampliación.
- Ureterosigmoidostomía, en la que los uréteres se separan de la vejiga y se suturan al colon sigmoideo. Los niños a los que se les practica este último procedimiento eliminan las heces y la orina por el recto y la continencia depende del esfínter anal.
- Procedimiento de Mainz II, en el que se crea una «vejiga» a partir del colon sigmoideo a la que se conectan los uréteres. En este caso, los pacientes orinan de 3 a 6 veces al día a través del recto y las heces suelen ser más sólidas.

La ureterosigmoidostomía conlleva un riesgo importante de pielonefritis crónica (v. cap. 553), de lesión de las vías urinarias altas y de acidosis metabólica debidas a la absorción de hidrogeniones y cloruros en el intestino, y un riesgo a largo plazo de carcinoma de colon al menos en el 15% de los casos. El procedimiento de Mainz II se utiliza a menudo en los pacientes de países menos desarrollados, porque la tasa de continencia es elevada y la pielonefritis y los cambios de las vías urinarias altas son poco frecuentes.

El seguimiento a largo plazo ha mostrado que, aunque los varones adultos con extrofia presentan un pene con la mitad del tamaño normal, suelen disfrutar de una función sexual satisfactoria. La fertilidad es baja, posiblemente por lesión iatrogénica de los órganos sexuales secundarios durante la reparación. Mediante las técnicas de reproducción asistida, casi todos los varones afectados pueden ser fértiles. En las mujeres adultas la fertilidad es normal, pero el prolapsus uterino constituye un problema durante el embarazo. En las mujeres adultas que han sido sometidas a una derivación urinaria continente puede ser necesario practicar una cesárea.

OTRAS ALTERACIONES EXTRÓFICAS

Los casos más complejos de niños con **extrofia cloacal**, cuya incidencia es de 1/400.000, presentan un onfalocelo y graves alteraciones del colon y el recto, y a menudo un síndrome del intestino corto (v. cap. 364.7), la anomalía más devastadora de las tratadas por los urólogos pediátricos. Aproximadamente, el 50% de los pacientes presenta una anomalía de las vías urinarias altas, y también un 50% presenta espina bifida (v. cap. 609.2). Los niños con extrofia cloacal no logran una continencia urinaria o fecal normal. Las técnicas de reconstrucción actuales proporcionan resultados satisfactorios en la mayoría de los pacientes mediante una derivación urinaria permanente (ya sea un conducto ileal o una derivación urinaria continente) y una colostomía. Debido a que en los niños varones que presentan una extrofia cloacal el pene suele ser diminuto, la reconstrucción de los genitales en estos niños es generalmente poco satisfactoria. Hasta hace poco, muchos especialistas recomendaba asignar el sexo femenino a estos lactantes, pero actualmente es objeto de discusión si estos niños, con un cromotipo 46,XY y una impronta cerebral androgénica intraútero, pueden tener una identidad de sexo femenino satisfactoria (v. cap. 133). Muchos de ellos asumen las características del sexo masculino en la adolescencia. Las decisiones respecto al sexo asignado deben tomarse conjuntamente por parte de todo el personal médico que atiende al lactante (equipo quirúrgico, endocrinólogo pediátrico, psiquiatra infantil y eticista clínico) y su familia.

El **epispadias** forma parte de las anomalías extróficas y afecta aproximadamente a 1/117.000 niños y a 1/480.000 niñas. En los niños, el diagnóstico es obvio, pues el prepucio se extiende principalmente en la superficie ventral del pene y el meato uretral se ubica en su dorso. En los niños, el epispadias distal (fig. 556.2) suele acompañarse de un control miccional y unas vías urinarias altas normales, y debe corregirse a los 6-12 meses de



Fig. 556.2 Varón adolescente con epispadias penopubiano.



Fig. 556.3 Niña con epispadias completo. (De Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE, editors: Pediatric urology, ed 2, Philadelphia, 2010, WB Saunders.)

edad. En las niñas, el clítoris es bífido y la uretra presenta una abertura dorsal (fig. 556.3). En los casos más graves de epispadias en los varones y en todas las niñas con epispadias, el esfínter no está totalmente formado y estos niños y niñas padecen una incontinencia urinaria completa; además, existe una amplia separación de las ramas púbicas. Estos niños requieren unos procedimientos de reparación quirúrgica del cuello vesical similares a los realizados en la etapa final del manejo de los niños con extrofia vesical clásica.

DIVERTÍCULOS VESICALES

Los divertículos vesicales se desarrollan como herniaciones de la mucosa vesical a través de defectos en las fibras musculares lisas de la vejiga. Los divertículos vesicales primarios suelen aparecer en la unión vesicoureteral y se pueden acompañar de reflujo vesicoureteral, debido a que el divertículo interfiere en la conexión normal tipo válvula de charnela entre el uréter y la vejiga. En raras ocasiones el divertículo es tan grande que interfiere con la micción normal al obstruir el cuello vesical. Los divertículos vesicales también se asocian frecuentemente a obstrucciones de la uretra distal, como las válvulas uretrales posteriores, o a una disfunción vesical neurológica. Se ven comúnmente en niños con alteraciones del tejido conjuntivo como



Fig. 556.4 Varón de seis meses con una masa abdominal. La ecografía mostraba una gran masa llena de líquido y riñones normales. **A**, La TC muestra un gran divertículo vesical en el lado derecho, situándose el uréter entre el divertículo y la vejiga. **B**, La cistouretrografía miccional muestra ausencia de reflujo y un gran divertículo en el lado izquierdo. Se trató mediante diverticulectomía.



Fig. 556.5 Uraco permeable. Cistouretrografía que muestra un uraco permeable en un recién nacido. Relleno retrógrado del canal permeable con acumulación de contraste en el ombligo. (De Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA [eds]: Campbell-Walsh urology, 11th ed, Vol 4, 2016, Elsevier, Philadelphia, Fig. 138-4, p. 3177.)

el síndrome de Williams, el síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de Menkes (fig. 556.4). Los divertículos pequeños no requieren otro tratamiento que el de la enfermedad primaria, pero los grandes divertículos pueden provocar micción ineficaz, orina residual, estasis y infecciones urinarias, y deben extirparse.

ANOMALÍAS DEL URACO

El uraco es un conducto embriológico que conecta la cúpula de la vejiga fetal con el alantoides, una estructura que contribuye a la formación del cordón umbilical. La luz del uraco normalmente se oblitera durante el desarrollo embrionario, dando lugar a la transformación del uraco en un cordón sólido. Las anomalías uracales son más frecuentes en niños que en niñas. Un **uraco permeable** puede producirse como una anomalía aislada o puede asociarse al síndrome del abdomen en ciruela pasa o a válvulas uretrales posteriores (v. cap. 555) (fig. 556.5). Un uraco permeable provoca drenaje continuo de orina procedente del ombligo. Debe extirparse el conducto. El **quistíte de uraco** es otra anomalía uracial que puede infectarse. Los síntomas y signos típicos comprenden dolor hipogástrico, fiebre, síndrome miccional y una masa infraumbilical, en ocasiones eritematosa.

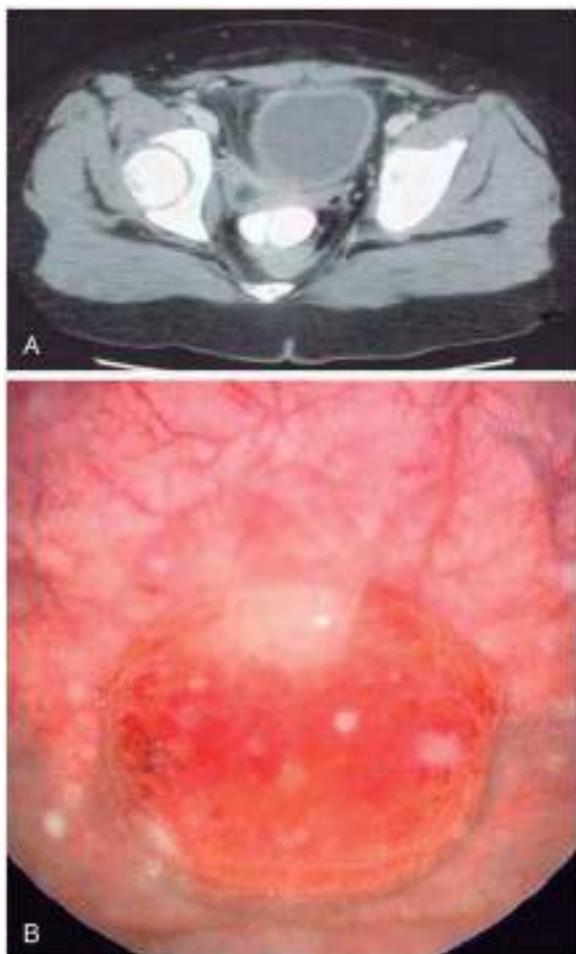


Fig. 556.6 A, TC en la que se observa un absceso del uraco infectado en una niña de 8 años. El absceso fue tratado mediante drenaje y escisión. B, Imagen cistoscópica de una niña de 10 años con polaquiria diaria e incontinencia de nueva aparición debido a un quiste de uraco infectado.

El diagnóstico se establece mediante una ecografía o una TC (fig. 556.6). El tratamiento consiste en antibioterapia intravenosa, drenaje y escisión. Otras anomalías uracales son el **divertículo vesicouracal**, que es un divertículo de la cúpula vesical, y el **seno umbilical uracal**, que es un seno externo ciego que se abre a la altura del ombligo. Estas lesiones deben extirparse.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 557 Vejiga neurógena

Jack S. Elder

La disfunción vesical neurógena infantil suele ser congénita y generalmente es consecuencia de defectos del tubo neural u otras anomalías de la columna. Las enfermedades adquiridas y las lesiones traumáticas de la médula espinal son causas menos frecuentes. Los tumores del sistema nervioso central, el teratoma sacrococígeo, las anomalías de la columna que se acompañan de un agujero imperforado (v. cap. 371) y los traumatismos vertebrales también pueden dar lugar a una inervación anómala de la vejiga y/o del esfínter (tabla 557.1).

Tabla 557.1

Causas de disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior

CONGÉNITAS

Defectos del tubo neural
Formas ocultas de defectos del tubo neural (lipomeningocele y otros mielodisrasias)
Agenesia sacra
Malformaciones anorrectales

ADQUIRIDAS

Cirugía pélvica extensa
Trastornos del sistema nervioso central
Parálisis cerebral infantil
Trastornos del cerebro (tumores, infartos, encefalopatías)
Trastornos de la médula espinal
Traumatismos
Mielitis transversa

De Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CW (eds): *Campbell-Walsh urology*, 11th ed, Vol 4, Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 142-1, p. 3273.

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los defectos del tubo neural, debidos a un error del tubo neural a la hora de cerrarse de forma espontánea entre las semanas 3.^a y 4.^a intraútero, dan lugar a anomalías de la columna vertebral que afectan a la función de la médula espinal, como el mielomeningocele y el meningocele (v. caps. 609.3 y 609.4). Algunos centros médicos especializados de Estados Unidos han llevado a cabo el cierre de mielomeningoceles prenatales. Los resultados a largo plazo de un ensayo clínico extenso (el ensayo «MOMS») no han mostrado una clara mejoría en la función del tracto urinario inferior, aunque en algunos niños se ha observado una función vesical casi normal, y en conjunto se ha observado una reducción importante de la necesidad de practicar una derivación ventriculoperitoneal.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las consecuencias urológicas más importantes de la disfunción vesical neurógena asociada a los defectos del tubo neural son la incontinencia urinaria (v. cap. 558), las infecciones del tracto urinario (ITU; v. cap. 553) y la hidronefrosis secundaria a reflujo vesicoureteral (v. cap. 554) o a disinergeria detrusor-esfínter (v. cap. 558). La pielonefritis y el deterioro de la función renal (v. cap. 553) son causas frecuentes de muerte prematura en los pacientes afectados.

En el neonato, tras el cierre del mielomeningocele, se realiza una ecografía renal, una comprobación de los volúmenes de orina residual posmictorial y una cistouretrografía miccional. Aproximadamente, el 10-15% de los recién nacidos con mielomeningocele presenta hidronefrosis, y las malformaciones renales son frecuentes; el 25% presenta reflujo vesicoureteral. También debe realizarse un estudio urodinámico. En este estudio, la vejiga se llena con una solución salina y se miden el volumen y la presión vesicales, la presión abdominal y el tono del esfínter hasta que el paciente procede a vaciar. Durante el llenado vesical, la vejiga puede presentar 1) contracciones no inhibidas (prematuras), o hiperreflexia, para volúmenes bajos, 2) un volumen vesical normal con contracción a partir de un volumen apropiado o 3) una atonía (ausencia de contracción vesical). La distensibilidad o elasticidad de la vejiga también puede ser anormal (p. ej., presión vesical anormalmente alta durante el llenado vesical). El esfínter puede presentar 1) un tono normal con relajación durante la contracción vesical, 2) un tono disminuido o ausente o 3) un tono normal o aumentado que se incrementa claramente durante la contracción de la vejiga (disinergeria detrusor-esfínter) (fig. 557.1).

Lesión renal

La lesión renal suele ser consecuencia de la disinergeria detrusor-esfínter. Esta disinergeria da lugar a una obstrucción funcional de la salida de la vejiga y conduce a una presión intravesical elevada, a la trabeculación e hipertrofia muscular vesical, y a la transmisión de la presión elevada hacia las vías urinarias altas, lo que provoca hidronefrosis (fig. 557.2). El reflujo vesicoureteral y la ITU agravan este problema, aunque puede producirse hidronefrosis grave sin reflujo. El tratamiento comprende la reducción de la presión vesical con anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina, 0,2 mg/kg/24 h en 2 o 3 dosis) y el sondaje estéril intermitente cada 3-4 horas. Si el niño

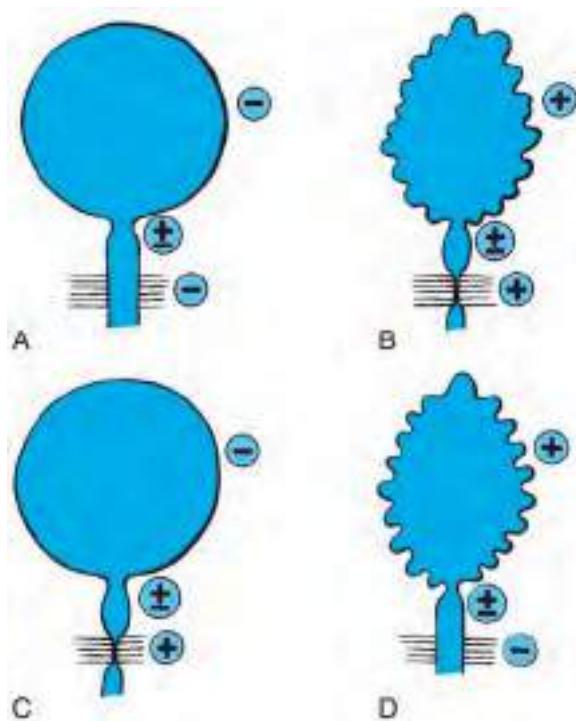


Fig. 557.1 Clasificación descrita por Guzman de la disfunción vesical neurógena según la inervación, el tono y la coordinación del detrusor y los esfínteres. Esta clasificación se basa en los datos obtenidos de estudios de imagen, cistometrografía y electromiografía de los esfínteres. Los pacientes del grupo B corren el riesgo de desarrollar reflujo e hidronefrosis. Como orientación en el tratamiento de la incontinencia, los pacientes del grupo A mejoran con los procedimientos que aumentan la resistencia de la salida vesical, los del grupo B con los anticolinérgicos o la cirugía de ampliación vesical, los del grupo C con sondaje intermitente, y los del grupo D requieren un incremento de la resistencia de la salida vesical y el aumento farmacológico o quirúrgico de la capacidad vesical. La mayoría de los pacientes requiere el sondaje intermitente para vaciar la vejiga. (Modificada de Gonzalez R: Urinary incontinence. En Kelalis PK, King LR, Belman AB, editors: Clinical pediatric urology, Philadelphia, 1992, WB Saunders, p. 387.)

presenta reflujo vesicoureteral o ITU, también se prescribe profilaxis con antibióticos.

En el recién nacido o en el lactante, si el sondaje intermitente resulta difícil o si no se tolera bien la medicación anticolinérgica, la derivación urinaria temporal mediante una vesicostomía cutánea constituye una alternativa adecuada ante un reflujo grave. Otra opción para el tratamiento de la vejiga gravemente trabeculada es la inyección transuretral de toxina botulínica en el músculo detrusor, que reduce la hipertonicidad de la vejiga durante aproximadamente 6 meses y a menudo debe ser repetida. Un enfoque diferente en estos niños es desactivar temporalmente el esfínter estrechado mediante dilatación uretral o inyección transuretral de toxina botulínica en el esfínter. En los niños con cambios en las vías urinarias altas, el sondaje nocturno continuo permite relajar la vejiga de modo significativo, y puede reducir el engrosamiento de la pared vesical y el riesgo de hidronefrosis.

El sondaje estéril intermitente y el tratamiento anticolinérgico curan el reflujo hasta en el 80% de los pacientes con reflujo de grado I o II. Los niños con un reflujo más grave requieren a menudo tratamiento con inyecciones endoscópicas suburetrales (v. cap. 539) o cirugía antirreflujo abierta, seguida de sondaje intermitente y tratamiento anticolinérgico. En niños mayores con mielomeningocele y reflujo de alto grado, ITU e hidronefrosis, puede ser necesario practicar una enterocistoplastia de ampliación (agrandando la vejiga con un parche de intestino) y el sondaje intermitente. Esta intervención permite una vejiga con una capacidad normal con una presión vesical baja y un drenaje vesical efectivo.



Fig. 557.2 La cistouretrografía miccional en un lactante con mielodisplasia muestra una vejiga intensamente trabeculada, con múltiples divertículos y un reflujo vesicoureteral derecho de grado V (de V). El estudio mostró una disinergia detrusor-esfínter grave.

Incontinencia urinaria

La incontinencia urinaria en el niño con vejiga neurógena puede ser consecuencia de la denervación total o parcial del esfínter, de la hiperreflexia vesical, de la escasa elasticidad de la vejiga, de la retención urinaria crónica o de una combinación de estos factores.

La incontinencia suele tratarse entre los 4 y 5 años de edad, adaptando el tratamiento a cada caso particular. Casi todos los niños requieren el sondaje estéril intermitente para mantenerse secos. Esta técnica permite un vaciado vesical eficaz con un riesgo mínimo de ITU sintomática. Deben evaluarse las vías urinarias mediante una ecografía renal, una cistouretrografía miccional y un estudio urodinámico que incluya la valoración de la capacidad vesical. Si el esfínter externo tiene suficiente tonicidad y la vejiga presenta una elasticidad adecuada, el sondaje intermitente cada 3-4 horas a menudo consigue mantener socialmente seco al niño. Si existe una inestabilidad vesical con contracciones, se prescribe un fármaco anticolinérgico como cloruro de oxibutinina, hiosciamina o tolterodina para aumentar la capacidad vesical. Si hay una insuficiencia esfinteriana, se prescriben fármacos α -adrenérgicos para aumentar la resistencia de la salida de la vejiga. Se detecta bacteriuria hasta en un 50% de los niños que emplean el autosondaje intermitente, pero raramente causa síntomas. En ausencia de reflujo parece que hay pocos motivos de preocupación. El uso de una sonda nueva (hidrofilica o de silicona estándar) cada vez que se realice el sondaje intermitente también resulta bastante efectivo en la prevención de la bacteriuria y evita la necesidad de tener que utilizar profilaxis antibiótica. Con este esquema de tratamiento, el 40-85% de los pacientes se mantiene seco, dependiendo de la propia definición de continencia; algunos niños llevan una compresa o un pañal, pero aseguran que se sienten secos.

Si hay una incontinencia persistente a pesar del tratamiento médico, la cirugía reparadora de las vías urinarias casi siempre suele proporcionar una continencia total o satisfactoria. Si la resistencia uretral es débil, la reconstrucción del cuello vesical a modo de cabestrillo periretral suele ser exitosa. De modo alternativo, la implantación de un esfínter artificial resulta habitualmente exitosa. Este esfínter consiste en un manguito hinchable que se coloca alrededor del cuello vesical, un globo regulador de presión implantado en el espacio extraperitoneal y un mecanismo de bomba que se implanta en el escroto masculino o en los labios mayores de las niñas. Al apretar la bomba 3 o 4 veces, el líquido sale del manguito uretral inflable, que luego se rellena de nuevo lentamente en los 2 o 3 minutos siguientes.

Si la capacidad o la elasticidad de la vejiga son escasas, o si existen contracciones no inhibidas persistentes a pesar del tratamiento anticolinérgico, resulta eficaz la ampliación de la vejiga con un trozo de intestino delgado o grueso, denominada cistoplastia de ampliación o enterocistoplastia. Estos pacientes siguen necesitando sondajes estériles intermitentes. Si el sondaje uretral resulta difícil, puede incorporarse un estoma urinario contínuo a la reparación de las vías urinarias. Es frecuente el procedimiento de Mitrofanoff (apendicovesicostomía), en el que se separa el apéndice del ciego sobre su pedículo vascular y se interpone entre la vejiga y la pared abdominal para permitir el sondaje intermitente a través de un estoma seco. En raras ocasiones, se utiliza un conducto ileal con una bolsa en la pared abdominal.

Complicaciones de la cistoplastia de ampliación

Infección del tracto urinario

La orina puede ser colonizada por bacterias gramnegativas, y los intentos de mantener la orina estéril durante largos períodos suelen fracasar. No existen datos que demuestren que la bacteriuria crónica de los pacientes sometidos a una enterocistoplastia se acompañe de lesión renal. Por tanto, solo deben tratarse las ITU sintomáticas.

Acidosis metabólica

La superficie de la mucosa intestinal en contacto con la orina absorbe amonio, cloruros e hidrogeniones, y pierde potasio. Esto puede provocar una acidosis metabólica hiperclorémica que probablemente requiera tratamiento médico (v. cap. 68). La acidosis crónica puede afectar al crecimiento esquelético. Esta situación es frecuente tras la colocistoplastia, pero raramente ocurre con la ileocistoplastia. La acidosis metabólica también es frecuente en los pacientes con una función renal alterada. Para vencer esta limitación de la enterocistoplastia en los pacientes con una insuficiencia renal crónica, se puede utilizar una composición con segmentos de estómago y de intestino delgado o grueso. El estómago segregá cloruros e hidrogeniones; de este modo, la acidosis metabólica preexistente se estabiliza o mejora.

Perforación espontánea

La perforación de la vejiga ampliada es una complicación grave, potencialmente mortal, que suele deberse a la distensión excesiva, aguda o crónica, de la vejiga ampliada. El dolor abdominal intenso con signos de peritonitis es la forma típica de presentación en estos pacientes. Es preciso el diagnóstico y tratamiento inmediatos mediante laparotomía exploradora y cierre de la vejiga. Es importante el cumplimiento estricto del programa de sondajes intermitentes prescrito para evitar la excesiva distensión vesical.

Cálculos vesicales

Se han desarrollado cálculos vesicales hasta en el 70% de los niños controlados durante 10 años después de la enterocistoplastia. Los cálculos aparecen como consecuencia del moco que se acumula en la vejiga y actúan como nido para la formación de cálculos. Esta complicación puede evitarse mediante la irrigación vesical diaria con solución salina estéril.

Neoplasia maligna

Casi en el 4-6% de los pacientes sometidos a una enterocistoplastia se ha descrito la aparición de un carcinoma invasivo de células transicionales (en comparación con el riesgo del 2,6% en los pacientes con espina bífida sin enterocistoplastia). La patogenia del mismo es desconocida, pero se cree que está relacionada con la bacteriuria y el contacto entre la vejiga y el intestino. El riesgo es mayor después de una gastrocistoplastia. El riesgo aumenta 10 años después de la enterocistoplastia. Aunque estos pacientes probablemente deberían seguir programas de cribado, no existen directrices ni recomendaciones sobre esta materia. Parece apropiado practicar una endoscopia o estudios citológicos urinarios, con una periodicidad anual, a partir del 10.º año después de la intervención.

Perspectivas terapéuticas

El desarrollo de una vejiga mediante ingeniería de tejidos utilizando una estructura que se podría unir a la cúpula vesical para aumentar la capacidad y la distensibilidad podría ayudar a los pacientes a lograr la continencia (fig. 557.3). Se están llevando a cabo ensayos clínicos.

ALTERACIONES ASOCIADAS

Estreñimiento

Muchos de los pacientes con espina bífida también tienen problemas intestinales que cursan con estreñimiento. Algunos pueden beneficiarse del método denominado procedimiento para enema de continencia anterógrado

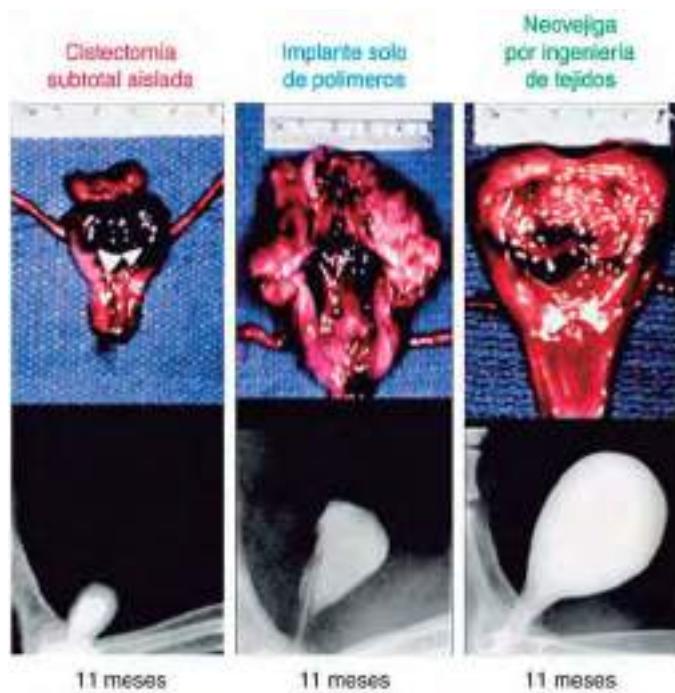


Fig. 557.3 Especímenes y cistogramas a los 11 meses de la cistectomía aislada en controles con células no cultivadas y tejido celular cultivado diseñado para sustitución de la vejiga en perros. La vejiga tras cistectomía aislada tenía una capacidad del 22% del valor preoperatorio y una disminución en la distensibilidad del 10% del valor preoperatorio. Los controles no cultivados mostraban cicatrices importantes y tenían una capacidad del 46% del valor preoperatorio y una disminución en la distensibilidad de la vejiga del 42% del valor preoperatorio. En los reemplazos con tejido celular cultivado diseñado para sustitución de la vejiga, se obtuvo una capacidad de la vejiga media del 95% del volumen original de precistectomía y la distensibilidad apenas mostró diferencias respecto a los valores preoperatorios que se midieron con la vejiga nativa (106%). (De Atala A: Bioengineered tissues for urogenital repair in children, Pediatr Res 63:569-575, 2008.)

de Malone, en el que el apéndice se exterioriza en la piel para permitir la inserción de una sonda hasta el ciego y poder realizar enemas anterógrados. El estoma es contínuo y el enema anterógrado puede realizarse a diario con agua corriente. Esta forma de tratamiento permite al paciente la continencia fecal y una mayor independencia. Una alternativa al procedimiento de Malone es una cecostomía percutánea, en la que se aplica un dispositivo de acceso al ciego que permite realizar irrigaciones anterógradas. Los procedimientos de enema de continencia anterógrado y de cecostomía percutánea se pueden realizar laparoscópicamente.

Alergia al látex

La alergia al látex es uno de los problemas más importantes que tienen que afrontar aproximadamente la mitad de los pacientes con espina bífida u otras alteraciones urológicas que requieren el sondaje estéril intermitente y la reparación quirúrgica de las vías urinarias. Esta alergia mediada por inmunoglobulina E es adquirida y secundaria a la exposición repetida al alérgeno del látex en ambientes médicos. La alergia al látex puede manifestarse como lagrimeo, estornudos, prurito, urticaria o anafilaxis al hinchar un globo o cuando un examinador emplea guantes de látex. Durante una operación, un paciente sensibilizado puede presentar un shock anafiláctico. Debe proporcionarse a todos los niños con espina bífida un entorno libre de látex en la consulta y durante la hospitalización y los procedimientos quirúrgicos. Los niños alérgicos al látex también deberían llevar puesta una pulsera que alerte de dicha alergia al personal médico.

Mielodisrafia oculta

Aproximadamente 1/4.000 pacientes presenta una mielodisrafia oculta, ya sea un lipomeningocele, un lipoma intradural, una diastematomielia, un filum terminal grueso, un quiste o fistula dermoide, unas raíces nerviosas aberrantes, un meningocele sacro anterior o un tumor de la cola de caballo.

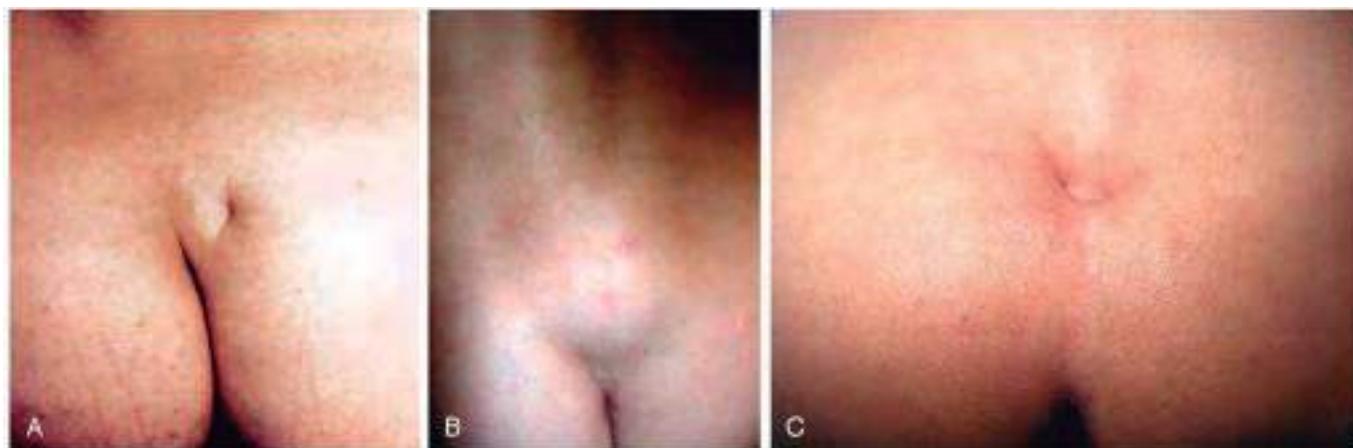


Fig. 557.4 A, Nalgas de un adolescente con una médula anclada secundaria a un lipomeningocele. Obsérvense la fosita sacra y la desviación del pliegue interglúteo hacia la izquierda. B, Acúmulo de grasa sobre el sacro de una niña con una médula anclada secundaria a un lipomeningocele. C, Fosita sacra profunda en un niño con vejiga neurógena.

Más del 90% de los pacientes presenta una anomalía cutánea que recubre la parte baja de la columna, como una fosita sacra, una placa de pelo, una malformación vascular dérmica o un lipoma subcutáneo (fig. 557.4). A menudo, estos niños presentan pies cavos, discrepancias en el tamaño y la fuerza muscular entre ambas piernas y alteraciones de la marcha. Los recién nacidos y lactantes pequeños presentan habitualmente una exploración neurológica normal. Los niños mayores presentan a menudo una falta de sensibilidad perineal y dolor lumbar. La función de las vías urinarias bajas está alterada en el 40% de los pacientes, que pueden presentar incontinencia, ITU recurrentes o pérdidas fecales. La probabilidad de una exploración normal está relacionada inversamente con la edad del niño en el momento de la corrección quirúrgica de la lesión de la columna. En los lactantes con un estudio urodinámico anómalo, este se normaliza en el 60% de los casos; en los niños mayores solo se normaliza en el 27%. En los otros niños, el manejo terapéutico de las vías urinarias es similar al descrito anteriormente en los defectos del tubo neural.

Agenesia sacra

La agenesia sacra se define como la ausencia total o parcial de ≥2 cuerpos vertebrales en la parte baja de la columna. Esta alteración es más frecuente en los hijos de mujeres diabéticas. Estos niños presentan unas nalgas aplanas y un pliegue interglúteo bajo y corto, pero habitualmente no presentan deformidades esqueléticas, a excepción de algunos casos de pies cavos. La palpación de la zona coccígea muestra la ausencia de vértebras. Aproximadamente el 20% de los casos no se detecta hasta la edad de 3-4 años; muchos se diagnostican cuando fracasa el aprendizaje del control de esfínteres. Los estudios urodinámicos en estos niños muestran diferentes situaciones; muchos de ellos requieren el sondaje estéril intermitente y un tratamiento farmacológico para mantenerse secos.

Ano imperforado

Aproximadamente el 30-45% de los niños con un ano imperforado alto presenta una vejiga neurógena, a menudo debido a una agenesia sacra. Los recién nacidos con un ano imperforado se han de someter a una ecografía de la columna en el estudio inicial, y, si estos niños presentan dificultades en el aprendizaje del control de esfínteres, debe practicarse una valoración urológica completa con estudio de imagen de las vías urinarias altas y bajas y una evaluación urodinámica. Para más detalles, véase el capítulo 371.

Parálisis cerebral infantil

Los niños con una parálisis cerebral (v. cap. 616.1) con frecuencia presentan un control vesical aceptable. Sin embargo, adquieren la continencia a una edad más avanzada que los niños sanos. En conjunto, el 25-50% presenta incontinencia, y el riesgo se relaciona directamente con la gravedad del defecto físico. Las vías urinarias altas de estos niños suelen ser normales. Los estudios urodinámicos muestran que la mayoría presenta contracciones vesicales no inhibidas. La micción a intervalos regulares y el tratamiento anticolinérgico suelen ser eficaces. El deterioro del tracto urinario superior es poco frecuente, por lo que el sondaje estéril intermitente no suele ser necesario.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 558 Enuresis y disfunción miccional

Jack S. Elder

MICCIÓN NORMAL Y APRENDIZAJE DEL CONTROL DE ESFÍNTERES

En el feto, la micción se produce por la contracción vesical refleja y por la contracción de la vejiga y la relajación simultánea del esfínter. Para el almacenamiento de orina se necesita la inhibición de la actividad contráctil del detrusor acompañada del cierre del cuello vesical y de la uretra proximal con aumento de la actividad del esfínter externo, todo ello bajo la regulación nerviosa simpática y pudenda. El lactante presenta un reflejo miccional coordinado unas 15-20 veces al día. Con el tiempo, la capacidad de la vejiga aumenta. En los niños de hasta 14 años, la capacidad vesical media en mililitros es igual a 60 más 30 mililitros por cada año de edad (es decir, la capacidad vesical a los 6 años debería ser $[6 + 2] \times 30$ o 240 ml).

A los 2-4 años, el niño está listo desde el punto de vista del desarrollo para comenzar el aprendizaje del control de esfínteres. Para poder adquirir un control vesical consciente, deben darse varias condiciones: percepción del llenado vesical, inhibición cortical (modulación suprapontina) de las contracciones vesicales reflejas (inestables), capacidad para contraer conscientemente el esfínter externo y evitar la incontinencia, crecimiento vesical normal y motivación por parte del niño para mantenerse seco. La fase miccional de transición hace referencia al período durante el cual el niño adquiere el control vesical. Las niñas suelen adquirir el control vesical antes que los niños y el control del esfínter anal suele adquirirse antes que el miccional.

La **disfunción vesical-intestinal (DVI)** es un trastorno frecuente en los niños. Este término hace referencia a trastornos de la función vesical y/o intestinal. El antiguo término para esta enfermedad era síndrome de eliminación disfuncional.

INCONTINENCIA DIURNA

La incontinencia diurna no secundaria a anomalías neurológicas es frecuente en los niños. La causa más frecuente de incontinencia diurna es una vejiga hiperactiva (incontinencia con tenesmo). A los 5 años, el 95% se ha mantenido seco durante el día en alguna ocasión y el 92% permanece seco. A los 7 años, el 96% se mantiene seco, aunque un 15% presenta a veces un tenesmo miccional importante. A los 12 años, el 99% se mantiene seco durante el día. Las causas más frecuentes de incontinencia diurna son la **vejiga hiperactiva (incontinencia de urgencia)** y la **disfunción vesical-intestinal**. En la tabla 558.1 se enumeran las causas de incontinencia diurna en niños.

En la anamnesis del patrón de la incontinencia se debe valorar la frecuencia miccional, la frecuencia de incontinencia urinaria nocturna diurna y

nocturna, el volumen de las pérdidas de orina en los episodios incontinentes, si la incontinencia se asocia con tenesmo miccional o con la risa, si se produce después de la micción y si la incontinencia es continua. Debe valorarse además si el paciente presenta un chorro de orina potente y continuo, o la sensación de vaciado vesical incompleto. Resulta útil mantener un diario en el que se registren las micciones del niño y si se había orinado o se encontraba seco. Se debe investigar la presencia de otros problemas urológicos como ITU, reflujo vescicoureteral, trastornos neurológicos o antecedentes familiares de duplicidad renal. También deben valorarse los hábitos intestinales, puesto que la incontinencia es frecuente en los niños con estreñimiento

y/o encopresis. La incontinencia diurna puede producirse en niñas o niños con antecedentes de abusos sexuales o de acoso escolar. La exploración física debe orientarse a la identificación de signos de causas orgánicas de incontinencia. Debe documentarse la presencia de talla baja, hipertensión, aumento del tamaño renal y/o vesical, estreñimiento, adherencias labiales, ectopia ureteral, anomalías en la espalda o en la región sacra (v. fig. 557.4 en cap. 557) y alteraciones neurológicas.

Entre los instrumentos de valoración están el análisis de orina, con cultivos en los casos indicados; un diario vesical (en el que se registre el número de veces y los volúmenes orinados, si estaba seco o mojado); el volumen de orina residual posmictorial (que se obtiene normalmente mediante gammagrafía vesical); y la **escala de síntomas de micción disfuncional** (fig. 558.1). El cuestionario sobre el **síndrome de eliminación disfuncional/disfunción del tracto urinario inferior no neurógena de Vancouver** es otra alternativa a la escala de síntomas de micción disfuncional. Este cuestionario es una herramienta validada que consta de 14 preguntas que hay que responder con una escala Likert de 5 puntos para valorar la disfunción intestinal y del tracto urinario inferior. En la mayoría de los casos está indicada la flujometría, con electromiografía (valoración no invasiva del patrón del flujo urinario y medición de la actividad del esfínter externo). Otro elemento que puede resultar útil en niños mayores de 5 años es la **lista de control de síntomas pediátricos (PSC)**, por sus siglas en inglés). La lista de control de síntomas pediátricos es un breve cuestionario de cribado que consta de 35 preguntas y es empleado por pediatras y otros profesionales sanitarios para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los problemas psicosociales infantiles.

La función intestinal también se debe estudiar, así como registrar la escala Bristol Stool Form (fig. 558.2). Además, el médico debe emplear los criterios diagnósticos de Roma III, que clasifican los trastornos gastrointestinales funcionales que carecen de causas estructurales o tisulares. El estreñimiento se diagnostica en los niños de 4 años o mayores si cumplen dos o más de los siguientes criterios durante un período de 2 meses: dos o menos defecaciones en el servicio por semana, al menos un episodio de incontinencia fecal a la semana, antecedentes de postura retentiva o retención fecal voluntaria excesiva, antecedentes de movimientos intestinales dolorosos o difíciles, presencia de una masa fecal de gran tamaño en el recto y antecedentes de heces de gran diámetro que obstruyen el servicio.

Tabla 558.1 Causas de incontinencia urinaria en la infancia

- Vejiga hiperactiva (incontinencia por tenesmo o síndrome de tenesmo diurno)
- Micción infrecuente (vejiga hipoactiva)
- Aplazamiento de la micción
- Disinergia detrusor-esfínter
- Vejiga neurogénica no neurógena (síndrome de Hinman)
- Micción vaginal
- Incontinencia por risa
- Cistitis
- Obstrucción del infundíbulo de salida vesical (válvulas uretrales posteriores)
- Uréter ectópico y fistula
- Anomalías del esfínter (epispadias, extrofia, anomalías del seno urogenital)
- Neuropática
- Incontinencia por rebosamiento
- Traumática
- Iatrogénica
- Conductual
- Asociaciones

Nombre del paciente: N.º de historia hospitalaria: Motivo de la remisión: Fecha:					
Durante el último mes	Casi nunca	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Casi todas las veces	No disponible
1. He tenido la ropa o la ropa interior húmeda durante el día	0	1	2	3	ND
2. Cuando me orino mi ropa interior está empapada	0	1	2	3	ND
3. Me obligo de ir al baño todos los días a hacer de viente	0	1	2	3	ND
4. Tengo que hacer mucha fuerza para que salga la deposición	0	1	2	3	ND
5. Solo voy al baño una o dos veces al día	0	1	2	3	ND
6. Puedo aguantarme la orina cruzando las piernas, poniéndome en cucullas o moviéndome constantemente	0	1	2	3	ND
7. Cuando siento que ir a orinar no puedo esperar	0	1	2	3	ND
8. Tengo que hacer fuerza para hacer pis	0	1	2	3	ND
9. Me duele al hacer pis	0	1	2	3	ND
10. Para los padres, ¿ha experimentado su hijo algún acontecimiento estresante como los enumerados a continuación?	No (0)			Sí (3)	
Total*					
<ul style="list-style-type: none"> * Nuevo hermano * Nueva casa * Nuevo colegio * Problemas escolares * Malos tratos (sexuales/físicos) * Problemas en casa (divorcio/muerte) * Acontecimientos especiales (cumplimientos) * Accidentes/lesiones * Otros 					
*Las niñas con una puntuación ≥6 y los varones con una puntuación ≥9 probablemente padecen una micción disfuncional.					

Fig. 558.1 Cuestionario para la puntuación de síntomas de micción disfuncional. (De Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G, et al: The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children, J Urol 164:1011-1015, 2000.)

Escala de heces de Bristol	
Tipo 1	Bolitas duras sueltas, como nueces (difíciles de eliminar)
Tipo 2	Con forma de salchicha pero grumosa
Tipo 3	Con forma de salchicha pero con superficie cuarteada
Tipo 4	Con forma de salchicha o de serpiente, lisa y blanda
Tipo 5	Bolas blandas con bordes definidos (se eliminan fácilmente)
Tipo 6	Masas esponjosas con bordes rasgados; deposición pastosa
Tipo 7	Deposición acuosa, no sólida. Enteramente líquida

Fig. 558.2 Escala de heces de Bristol para evaluar la función intestinal.

Los estudios de imagen se reservan para aquellos niños que presentan signos físicos importantes, antecedentes familiares de alteraciones de las vías urinarias o de ITU, o que no responden adecuadamente al tratamiento. En tales casos está indicada la realización de una ecografía renal/vesical, con o sin una cistouretrografía miccional. El estudio urodinámico debe realizarse si hay indicios de un trastorno neurológico y puede ser de utilidad si el tratamiento empírico no es eficaz. Si existe algún dato indicativo de un trastorno neurológico o alguna anomalía sacra en la exploración física, se debe obtener una RM de la columna vertebral inferior.

VEJIGA HIPERACTIVA (SÍNDROME DE TENESMO DIURNO)

Los niños con vejiga hiperactiva suelen presentar polaquiuria, tenesmo miccional e incontinencia de urgencia. Las niñas se sientan a menudo en cucillas sobre un pie para intentar evitar la incontinencia (*reverencia de Vincent*). La vejiga de estos niños es más pequeña de lo normal, desde un punto de vista funcional pero no anatómico, y presenta intensas contracciones no inhibidas. Estos síntomas también se observan en el 25% de los niños con enuresis nocturna. Muchos niños expresan que no tienen necesidad de orinar, incluso justo antes de un episodio de incontinencia. En las niñas son frecuentes los antecedentes de ITU recurrentes, pero la incontinencia puede persistir mucho después de que las infecciones se hayan resuelto. No está claro si la disfunción miccional es una secuela de las ITU o un factor predisponente de las ITU recurrentes. En algunas niñas, la cistouretrografía miccional muestra una uretra dilatada (**deformidad en peonza**, **fig. 558.3**) y un cuello vesical estrechado con hipertrofia de la pared de la vejiga. La imagen uretral se debe a una relajación inadecuada del esfínter urinario externo. El estreñimiento es frecuente y debe tratarse, sobre todo en cualquier niño con una puntuación de 1, 2 o 3 en la escala Bristol Stool Score.

La vejiga hiperactiva casi siempre se resuelve, pero el tiempo hasta la resolución del cuadro es muy variable, y en ocasiones no lo hace hasta la adolescencia. El tratamiento inicial consiste en la micción a intervalos regulares, cada 1,5-2 horas. También es importante tratar el estreñimiento y las ITU. Otro método terapéutico es la biorregulación; en ella se enseña al niño una serie de ejercicios del suelo pélvico (**ejercicios de Kegel**), puesto que la práctica diaria de estos ejercicios puede reducir o eliminar las contracciones vesicales inestables. La biorregulación suele consistir en 8-10 sesiones de 1 hora y puede incluir el uso de juegos de ordenador animados. La biorregulación también puede incluir la práctica de estudios periódicos de flujometría con electromiografía del esfínter para garantizar que el suelo pélvico se relaja durante la micción y la valoración del volumen de orina residual posmiccional mediante ecografía. El tratamiento con fármacos

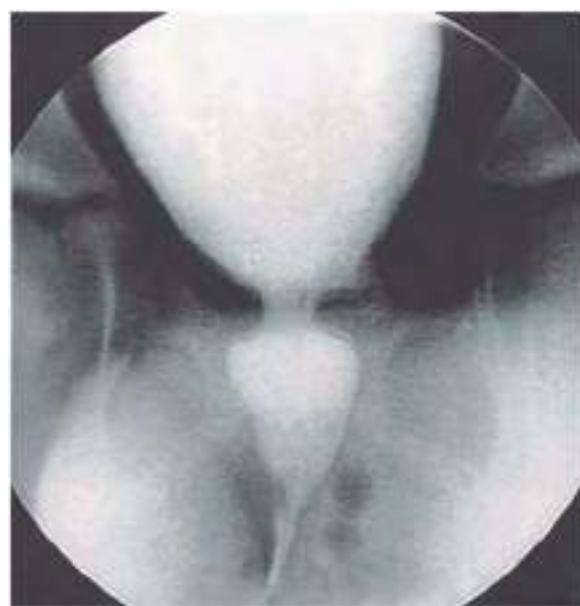


Fig. 558.3 Deformidad en peonza. Cistouretrografía miccional que muestra una dilatación de la uretra con estrechamiento de la uretra distal y contracción del cuello vesical.

anticolinérgicos suele ser útil si el funcionamiento intestinal es normal. El cloruro de oxibutinina es el único fármaco aprobado por la FDA para niños, aunque hiosciamina, tolterodina, trospio, solifenacina y mirabegron han demostrado ser seguros en niños: estos fármacos reducen la hiperactividad vesical y pueden ayudar al niño a mantenerse seco. El tratamiento con un antagonista α -adrenérgico, como terazosina o doxazosina, puede facilitar el vaciado vesical al favorecer la relajación del cuello vesical; estos fármacos también poseen propiedades anticolinérgicas leves. Si el tratamiento farmacológico resulta eficaz, debe reducirse periódicamente la dosis para determinar si es necesario mantenerlo. Los niños que no responden al tratamiento deben someterse a un estudio urodinámico para descartar otras posibles formas de disfunción vesical o esfinteriana. En los casos que no responden al tratamiento se ha demostrado que son eficaces en niños otros métodos, como la neuromodulación nerviosa sacra (InterStimTM), la estimulación percutánea del nervio tibial y la inyección intravesical de toxina botulínica.

Si el niño presenta un cuadro de estreñimiento que cumpla los criterios expuestos anteriormente, el tratamiento por lo general se inicia con polvos de polietilenglicol, que es seguro en los niños y por lo general es más eficaz que otros laxantes.

VEJIGA NEURÓGENA NO NEURÓGENA (SÍNDROME DE HINMAN)

El síndrome de Hinman es un trastorno muy grave, aunque poco frecuente, que se caracteriza por la incapacidad del esfínter externo para relajarse durante la micción en niños sin trastornos neurológicos. Los niños con este síndrome, también denominado vejiga neurógena no neurógena, presentan típicamente un chorro entrecortado, incontinencia diurna y nocturna, ITU recurrentes, estreñimiento y encopresis. El estudio de los niños afectados muestra a menudo reflujo vesicoureteral, una vejiga trabeculada y disminución del ritmo del flujo urinario con un patrón intermitente (**fig. 558.4**). En los casos graves puede producirse hidronefrosis, insuficiencia renal y una nefropatía terminal. Parece que la patogenia de este síndrome depende del aprendizaje de unos hábitos miccionales anómalos durante la adquisición del control del esfínter; este síndrome apenas se observa en lactantes. Para descartar una causa neurológica de la disfunción vesical están indicados los estudios urodinámicos y la resonancia magnética de la columna vertebral.

El tratamiento suele ser complejo y abarca la farmacoterapia con anticolinérgicos y antagonistas α -adrenérgicos, la micción a intervalos regulares, el tratamiento del estreñimiento, la modificación de la conducta y alejarse la relajación durante la micción. La biorregulación se ha empleado con éxito en niños mayores para enseñarles a relajar el esfínter externo. La inyección de toxina botulínica en el esfínter externo puede provocar una parálisis transitoria del mismo y, de este modo, disminuir la resistencia del infundíbulo de salida de la vejiga. En los casos graves es necesario el



Fig. 558.4 Cistouretrografía miccional que muestra una trabeculación vesical intensa con reflujo vesicoureteral en un niño de 12 años con síndrome de Hinman. El paciente presentaba incontinencia diurna y nocturna e insuficiencia renal crónica y se sometió a un trasplante renal.

sondaje intermitente para garantizar el vaciado vesical. En determinados pacientes se requiere la derivación urinaria externa para proteger las vías urinarias altas. Estos niños precisan un tratamiento a largo plazo y un seguimiento minucioso.

MICCIÓN INFRECUENTE (VEJIGA HIPOACTIVA)

La micción infrecuente es un trastorno habitual de la micción que suele asociarse a infecciones urinarias. Los niños afectados, habitualmente niñas, solo orinan dos veces al día en lugar de las 4-7 normales. Debido al exceso de distensión vesical y a la retención prolongada de orina, el crecimiento bacteriano puede dar lugar a ITU recurrentes. Algunos de estos niños padecen estreñimiento. Algunos presentan también episodios ocasionales de incontinencia debida a rebosamiento o a urgencia miccional. Se trata de un trastorno conductual. Cuando el niño presenta ITU, el tratamiento consiste en profilaxis antibacteriana y en alentar la micción frecuente y el vaciado vesical completo mediante una doble micción hasta que se vuelve a establecer un patrón de micción normal.

MICCIÓN VAGINAL

En las niñas que presentan micción vaginal, la incontinencia suele ser posmictorial, cuando la niña se pone en pie. Habitualmente, el volumen de orina es de 5-10 ml. Una de las causas más frecuentes son las adherencias labiales (fig. 558.5). Esta lesión se observa típicamente en niñas pequeñas y puede tratarse mediante la aplicación tópica de una crema de estrógenos en la zona de la adherencia o mediante su resección en la consulta. Algunas niñas presentan micción vaginal porque no separan suficientemente las piernas durante la micción. Suele tratarse de niñas con sobrepeso y/o que no bajan su ropa interior hasta los tobillos cuando orinan. El tratamiento consiste en alentar a la niña a separar las piernas tanto como pueda durante la micción. La forma más efectiva de conseguirlo es hacer que la niña se siente de espaldas en el váter mientras orina.

OTRAS CAUSAS DE INCONTINENCIA EN LAS NIÑAS

La **ectopia ureteral**, asociada habitualmente en las niñas a un sistema colector duplicado, consiste en el drenaje de la orina fuera de la vejiga, a menudo en la vagina o en la uretra distal. Puede ocasionar una incontinencia urinaria que se caracteriza por el goteo constante de orina de día y de noche, aunque orinen de forma regular. A veces, la producción de orina del segmento renal que drena en el uréter ectópico es escasa, y el drenaje de orina se confunde con un flujo vaginal acusado. Las niñas con antecedentes de flujo vaginal o incontinencia y un patrón miccional anormal requieren un estudio minucioso. Suele ser difícil localizar el orificio ectópico. Mediante una ecografía o una urografía intravenosa puede sospecharse una duplicación del sistema



Fig. 558.5 **A**, Adherencia de los labios. Obsérvese que no es posible visualizar el meato uretral y la vagina. **B**, Genitales externos femeninos tras la lisis de las adherencias labiales.



Fig. 558.6 Duplicación del sistema colector derecho asociada a un uréter ectópico. Urografía intravenosa en una niña que presentaba un goteo urinario constante con un patrón miccional normal. El riñón izquierdo es normal y en el lado derecho aparece una buena visualización del sistema colector inferior de un riñón con duplicación. En el polo superior, a la altura del primer y el segundo cuerpo vertebral, se observa la acumulación de material de contraste que corresponde a un polo superior de funcionamiento escaso drenado por un uréter que terminaba en el vestíbulo.

colector (fig. 558.6), aunque el sistema colector superior drenado por el uréter ectópico suele tener una función escasa o retrasada. La tomografía computarizada (TC) o la urorresonancia renal ayudan a descartar una duplicación sutil. Puede ser necesaria la exploración bajo anestesia en busca de un orificio ureteral ectópico en el vestíbulo o en la vagina (fig. 558.7). El tratamiento en estos casos es la nefrectomía parcial, con extirpación del segmento del polo superior del riñón con duplicación y de su uréter hasta el reborde pélvico, o la ureteroureterostomía homolateral, en la que el uréter ectópico del polo superior se anastomosa con el uréter del polo inferior de posición normal. Estos procedimientos suelen llevarse a cabo mediante laparoscopia mínimamente invasiva, con o sin ayuda robótica.

La **incontinencia por risa** suele afectar a niñas de entre 7 y 15 años. La incontinencia se produce repentinamente durante la risa, y se escapa todo el contenido vesical. Se cree que su patogenia está relacionada con la súbita relajación del esfínter urinario. La medicación anticolinérgica y la micción a intervalos regulares en ocasiones son eficaces. El tratamiento más eficaz es la administración de metilfenidato a dosis bajas, que parece estabilizar el esfínter externo.

La incontinencia total en las niñas puede ser secundaria a **epispadias** (v. fig. 556.2 en cap. 556). Este trastorno, que solo afecta a 1 de cada 480.000 mujeres, se caracteriza por la separación de la sínfisis púbica y de ambos



Fig. 558.7 La fotografía muestra un uréter ectópico que termina en el vestíbulo junto al meato uretral. En el uréter ectópico se ha introducido una sonda ureteral delgada con marcas transversales. Esta niña presentaba un goteo urinario constante con un patrón miccional normal.

lados del clítoris y por una uretra incompetente. El tratamiento consiste en la reconstrucción del cuello vesical; un tratamiento quirúrgico alternativo es la colocación de un esfínter urinario artificial para reparar la uretra incompetente.

Una uretra corta e incompetente puede asociarse a ciertas malformaciones del seno urogenital. El diagnóstico de estas malformaciones requiere un alto índice de sospecha y una exploración física minuciosa en todas las niñas incontinentes. En estos casos, la reconstrucción uretral y vaginal puede restablecer a menudo la continencia.

TRASTORNOS MICCIONALES SIN INCONTINENCIA

Algunos niños presentan la brusca aparición de un aumento marcado de la frecuencia miccional, con micciones cada 10-15 minutos durante el día, sin disuria, ITU, incontinencia diurna ni nocturna. La edad en la que suelen aparecer estos síntomas es a los 4-6 años, cuando el niño ya ha adquirido el control de esfínteres; la gran mayoría son varones. Este trastorno se denomina **síndrome de aumento de la frecuencia miccional diurna o polaquiuria de la infancia**. Se trata de un trastorno funcional en el que no se detecta ningún problema anatómico. A menudo, los síntomas se producen justo antes de que el niño empieze a ir a la guardería o si sufre problemas emocionales familiares relacionados con el estrés. Estos niños deben ser estudiados en busca de una ITU. El médico debe asegurarse de que el niño vacía convenientemente su vejiga. Otra causa que puede contribuir es el estreñimiento. En ocasiones, los oxiuros pueden causar estos síntomas. Se trata de un trastorno autolimitado cuyos síntomas generalmente se resuelven en 2-3 meses. Los anticolinérgicos raramente resultan eficaces.

Algunos niños presentan un **síndrome de hematuria-disuria** en el que existe disuria con hematuria microscópica o macroscópica total (sangre de principio a fin del chorro) pero sin ITU. Este trastorno afecta a niños que han adquirido el control de esfínteres, y a menudo es secundario a hipocalciuria. Debe obtenerse una muestra de orina de 24 horas y evaluar la excreción de calcio y creatinina. Una excreción de calcio en 24 horas superior a 4 mg/kg es patológica y requiere tratamiento con tiazidas, puesto que algunos de estos niños pueden presentar riesgo de urolitiasis. La **hematuria terminal** (sangre al final del chorro) aparece en varones y generalmente es secundaria a una disfunción vesical-intestinal o a un estenosis del meato uretral. No está indicada la cistoscopia y el trastorno se suele corregir con el tratamiento del estreñimiento.

ENURESIAS NOCTURNAS

A la edad de 5 años, el 90-95% de los niños ha adquirido casi por completo el control de esfínteres durante el día y el 80-85% también de noche. La enuresis nocturna es la micción involuntaria durante la noche a partir de los

Tabla 558.2 Enuresis nocturna

CAUSAS

- Retraso en la maduración de los mecanismos corticales que permiten el control voluntario del reflejo miccional
- Despertar del sueño defectuoso
- Disminución en la producción de hormona antidiurética por la noche, que da lugar a un aumento en la producción de orina (poliuria nocturna)
- Factores genéticos; los cromosomas 12 y 13q son los sitios probables de los genes de la enuresis
- Factores vesicales (falta de inhibición, capacidad disminuida, vejiga hiperactiva)
- Estreñimiento
- Factores orgánicos, como una infección del tracto urinario o una uropatía obstructiva o nefropatía por anemia drepanocítica
- Alteraciones del sueño
- Alteración de la respiración durante el sueño secundaria a hipertrofia adenoides
- Factores psicológicos, asociados más a menudo con la enuresis secundaria

OTRAS CARACTERÍSTICAS

- La enuresis puede producirse en cualquier fase del sueño (pero suele producirse en fases del sueño distintas a la fase de movimientos oculares rápidos)
- Todos los niños tienen más dificultades para despertarse en el primer tercio de la noche y más facilidad para despertarse en el último tercio, pero los niños enuréticos tienen más dificultades para despertarse que aquéllos con un control vesical normal
- Suele decirse que los niños enuréticos «empapan la cama»
- Los antecedentes familiares en niños enuréticos a menudo son positivos para enuresis
- El riesgo aumenta si existe retraso del desarrollo, trastorno de hiperactividad/déficit de atención o trastornos del espectro del autismo

5 años, cuando normalmente ya se ha adquirido el control voluntario de la micción. La enuresis puede ser primaria (75-90% de los casos de enuresis, cuando nunca se ha adquirido el control urinario nocturno) o secundaria (10-25%, cuando el niño presenta enuresis después de haber permanecido seco por las noches durante unos meses). En general, el 75% de los niños enuréticos solo se orina por la noche, mientras que el 25% lo hace de día y de noche. Esta distinción es importante, porque es más probable que los niños que presentan ambas formas sufran anomalías de las vías urinarias. La **enuresis monosintomática** es más frecuente que la enuresis **polisintomática** (que cursa con tenesmo, dificultad para iniciar la micción, polaquiuria, incontinencia diurna).

Epidemiología

Aproximadamente, el 60% de los niños con enuresis nocturna son varones. Los antecedentes familiares están presentes en el 50% de los casos. Aunque la enuresis nocturna primaria puede ser poligénica, se han identificado genes candidatos en los cromosomas 12 y 13. Si uno de los progenitores era enurético, cada hijo tiene un riesgo de enuresis del 44%; si los dos eran enuréticos, la probabilidad de enuresis es del 77%. La enuresis nocturna sin síntomas miccionales diurnos evidentes afecta hasta a un 20% de los niños a los 5 años y luego, cada año,cede espontáneamente en aproximadamente un 15% de los niños afectados. Su frecuencia en los adultos es inferior al 1%.

Patogenia

La patogenia de la enuresis nocturna primaria (con hábitos miccionales diurnos normales) es multifactorial ([tabla 558.2](#)).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Debe realizarse una anamnesis minuciosa, especialmente en lo que respecta a la ingesta de líquidos por la noche y a las características de la enuresis nocturna. Los niños con diabetes insípida (v. cap. 574), diabetes mellitus (v. cap. 607) o nefropatía crónica (v. cap. 550) pueden presentar una diuresis necesariamente alta y polidipsia compensadora. Debe preguntarse a la familia si el niño ronca ruidosamente por la noche. Muchos niños con enuresis nocturna presentan sonambulismo o hablan mientras duermen. La exploración física completa debe incluir la palpación abdominal

y eventualmente un tacto rectal posmictorial para valorar la posibilidad de una distensión vesical crónica y de estreñimiento. El niño con enuresis nocturna debe ser explorado minuciosamente en busca de alteraciones neurológicas o de la columna. En las niñas enuréticas hay una mayor incidencia de bacteriuria y, en su caso, debe estudiarse y tratarse (v. cap. 553), aunque ello no siempre consigue resolver la enuresis. Debe realizarse un análisis de orina de una muestra obtenida tras el ayuno nocturno y valorar la densidad y/o la osmolalidad para descartar una poliuria como causa de la polaquiuria o la incontinencia y para comprobar que la capacidad de concentración es normal. Debe confirmarse la ausencia de glucosuria. Si no existen síntomas diurnos, la exploración física y el análisis de orina son normales y el cultivo es negativo, generalmente no están justificados otros estudios en busca de alteraciones de las vías urinarias. Es recomendable realizar una ecografía renal en un niño mayor con enuresis o en aquellos que no responden adecuadamente al tratamiento.

Tratamiento

La mejor forma de enfocar el tratamiento es tranquilizar a los padres, asegurándoles que se trata de un cuadro pasajero, y evitar medidas excesivas que puedan afectar negativamente al desarrollo psicológico del niño. Debe limitarse la ingesta de líquidos a unos 60 ml después de las 6 o las 7 de la tarde. Los padres deben asegurarse de que el niño orina antes de acostarse. También resulta beneficioso limitar el consumo de azúcares y de cafeína después de las 5 de la tarde. Si el niño ronca y tiene hipertrofia adenoides, debe valorarse una consulta con un otorrinolaringólogo, puesto que la adenoidectomía puede solucionar la enuresis en algunos casos.

Debe evitarse el tratamiento activo en los niños menores de 6 años, puesto que la enuresis es muy frecuente por debajo de esta edad. El tratamiento tiene más probabilidades de ser eficaz en los niños próximos a la pubertad que en los niños más pequeños. Además, es más probable que el tratamiento sea efectivo en los niños motivados a mantenerse secos y menos probable que lo sea en niños con sobrepeso. El tratamiento debe considerarse un facilitador que requiere la participación activa del niño (p. ej., un entrenador y un atleta).

La medida inicial más sencilla es un **tratamiento motivacional**, y consiste en una gráfica con estrellas para las noches secas. Si se despierta al niño para orinar al cabo de unas horas después de acostarse a menudo se consigue que se despierte seco, aunque esta medida no es curativa. Algunos autores han recomendado que, durante el día, el niño trate de retener la orina durante períodos más prolongados, pero no hay pruebas de que este método aporte beneficios. La **terapia conductual** exige el empleo de una alarma acústica o vibratoria unida a sensores de humedad colocados en la ropa interior. La alarma se activa cuando se produce una micción con objeto de despertar al niño y alertarlo para que se levante a orinar. Esta forma de terapia se acompaña de una tasa de éxito del 30-60%, aunque la tasa de recidivas es notable. A menudo la alarma despierta a otros miembros de la familia pero no al niño enurético; con frecuencia es necesario mantener la alarma durante varios meses para determinar la eficacia del tratamiento. La terapia conductual suele ser más eficaz en niños mayores. La autohipnosis es otra forma de tratamiento a la que responden algunos niños. El objetivo principal del tratamiento psicológico es ayudar al niño a manejar psicológicamente su enuresis y motivarlo para que se levante a orinar por la noche cuando se despierte con la vejiga llena.

El **tratamiento farmacológico** tiene por objeto tratar sintomáticamente la enuresis, por lo que al no ser curativo es considerado un tratamiento de segunda línea. Las comparaciones directas entre la alarma de humedad y el tratamiento farmacológico favorecen al primer método, debido al menor índice de recaídas, aunque los índices de respuesta inicial son equivalentes.

Uno de los fármacos empleados es el **acetato de desmopresina**, un análogo sintético de la hormona antidiurética que reduce la producción de orina durante la noche. Este fármaco aprobado por la FDA en niños está disponible en comprimidos y se administra a una dosis de 0,2-0,6 mg dos horas antes de acostarse. Antes se administraba mediante un pulverizador nasal, pero algunos niños han padecido casos de hiponatremia y convulsiones con este tipo de formulación, por lo que ha dejado de emplearse para la enuresis nocturna. No se han descrito casos en niños que tomaban comprimidos por vía oral. La restricción de agua por la noche es importante, y el fármaco no debería utilizarse si el niño padece una enfermedad sistémica con vómitos o diarrea, o si presenta polidipsia. El acetato de desmopresina es eficaz en el 40% de los niños y es más eficaz en los que se aproximan a la pubertad. Cuando es eficaz, debe emplearse durante 3-6 meses, y después se debe intentar reducir la dosis. Algunas familias lo usan de forma intermitente (para dormir fuera, en viajes escolares, en vacaciones) con éxito. Si al reducir la dosis reaparece la enuresis, debe reiniciarse el tratamiento a una dosis

máxima. No se han descrito episodios adversos por el tratamiento a largo plazo con acetato de desmopresina.

El **tratamiento anticolinérgico** está indicado en los casos de enuresis resistente al tratamiento o en los niños con síntomas de vejiga hiperactiva. A menudo se prescribe oxibutinina, a una dosis de 5 mg, o tolterodina, a una dosis de 2 mg, a la hora de acostarse. Si la medicación es ineficaz, la dosis debería duplicarse. El médico debe monitorizar la aparición de estreñimiento como efecto adverso.

La **imipramina**, un antidepresivo tricíclico, es un fármaco de tercera línea. Este fármaco presenta leves efectos anticolinérgicos y α-adrenérgicos, reduce levemente la producción de orina y también puede alterar el patrón del sueño. La posología de la imipramina es de 25 mg en niños de 6-8 años, 50 mg en niños de 9-12 años y 75 mg en adolescentes. Los resultados son satisfactorios en el 30-60% de los casos. Los efectos secundarios consisten en ansiedad, insomnio, sequedad bucal y alteraciones del ritmo cardíaco. Debe descartarse la posibilidad de un síndrome de QT largo en caso de antecedentes de palpitaciones o de síncope en el niño o de muerte cardíaca súbita o de arritmia inestable en un familiar. Por otra parte, el fármaco es una de las causas más frecuentes de intoxicación por medicamentos de venta con receta en los hermanos más pequeños.

En los casos en los que el tratamiento no sea eficaz, la terapia combinada a menudo resulta efectiva. Por ejemplo, el tratamiento mediante alarmas y acetato de desmopresina es más eficaz que cada uno por separado. Del mismo modo, la combinación de cloruro de oxibutinina y acetato de desmopresina resulta más efectiva que cada fármaco administrado separadamente. También puede combinarse el acetato de desmopresina con la imipramina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 559

Anomalías del pene y la uretra

Jack S. Elder

HIPOSPADIAS

El hipospadias consiste en la desembocadura del meato uretral en la superficie ventral del pene. Afeta a 1 de cada 250 recién nacidos varones. Suele ser un defecto aislado, pero su incidencia está aumentada en muchos varones con alteraciones cromosómicas, malformaciones anorrectales y cardiopatías congénitas. Por lo general existe un desarrollo incompleto del prepucio, que aparece en las caras laterales y dorsal del pene, pero no en su superficie ventral, y constituye lo que se denomina un **capuchón dorsal**. Algunos niños, particularmente aquéllos con hipospadias proximal, presentan un **encordamiento** o incurvación ventral del pene durante la erección. La incidencia de hipospadias está aumentando, debido posiblemente a la exposición intrauterina a compuestos químicos estrogénicos o antiandrogénicos que causan perturbaciones endocrinas (p. ej., policlorobifenilos, fitoestrógenos).

Manifestaciones clínicas

Los hipospadias se clasifican según la posición del meato uretral teniendo en cuenta la presencia o ausencia de encordamiento (fig. 559.1). La deformidad se describe como glandeana (en el glande), coronal, subcoronal, en la parte media del pene, penoescrotal, escrotal o perineal. Aproximadamente el 65% de los casos son distales, el 25% subcoronales o en la parte media del pene, y el 10% proximales. En los casos más graves, el escroto es bifido, y en ocasiones hay una **transposición penoescrotal** moderada. Hasta un 10% de los niños afectados tiene una variante de **hipospadias con megameato** en la que el prepucio se ha desarrollado normalmente (variante con megameato y prepucio intacto), pero aparece un hipospadias distal o subcoronal con un meato en «boca de pez». Puede que estos casos no sean diagnosticados hasta que se realiza una circuncisión.

Aproximadamente el 10% de los niños con hipospadias presenta criptorquidia; también son frecuentes las hernias inguinales. En el recién nacido, el diagnóstico diferencial de un hipospadias proximal o en la parte media del pene asociado a criptorquidia debe incluir las diferentes formas de **trastornos del desarrollo sexual**, particularmente la disgenesia gonadal mixta,



Fig. 559.1 Distintas formas de hipospadias. **A**, Hipospadias glandeano. **B**, Hipospadias subcoronal. Obsérvese el capuchón dorsal del prepucio. **C**, Hipospadias penoescrotal con encordamiento. **D**, Hipospadias perineal con encordamiento y transposición penoescrotal parcial. **E**, Variante megameatal de hipospadias diagnosticada después de una circuncisión. Obsérvese la ausencia de capuchón dorsal. **F**, Transposición penoescrotal completa con hipospadias escrotal.

la insensibilidad androgénica parcial, el hermafroditismo verdadero y la hiperplasia suprarrenal congénita en las niñas (v. cap. 594). En este último trastorno, no se palpa ninguna gónada. En los pacientes con criptorquidia e hipospadias proximal o en la parte media del pene debe obtenerse un cariotipo (v. cap. 606). Los niños con hipospadias proximal se deben someter a una cistouretrografía miccional, puesto que el 5-10% de los mismos presenta un **utrículo prostático** dilatado, remanente del sistema mülleriano (v. cap. 569). La incidencia de anomalías de las vías urinarias altas es baja, a menos que haya trastornos en otros sistemas.

Las complicaciones de un hipospadias no tratado consisten en deformidad del chorro de orina con desviación ventral o dispersión marcada, disfunción sexual secundaria a la incurvación del pene, infertilidad cuando el meato uretral está en posición proximal, estenosis meatal (congénita), extremadamente rara, y el aspecto estético. El objetivo de la cirugía del hipospadias es la corrección de las alteraciones funcionales y estéticas. Se recomienda la reparación quirúrgica en los niños con hipospadias proximal o en la parte media del pene, pero no es necesaria en algunos niños con hipospadias distal y que no presentan anomalías funcionales.

Tratamiento

El tratamiento se inicia en el período neonatal. Debe evitarse la circuncisión, puesto que el prepucio se emplea a menudo en la reparación. En un lactante sano, la reparación debe efectuarse idealmente a los 6-12 meses, ya que a esta edad el riesgo debido a la anestesia general no es mayor que el que existe a los 2-3 años, el crecimiento del pene durante los años siguientes es lento, el niño no recuerda el procedimiento quirúrgico y las necesidades de analgesia postoperatoria son menores que en el niño mayor. Con la excepción del hipospadias proximal, prácticamente todos los casos se corregen en una sola intervención y en régimen ambulatorio. La técnica correctora empleada con mayor frecuencia es la técnica de incisión y tubularización de la placa, que consiste en la tubularización de la placa uretral distal al meato uretral y el recubrimiento con un colgajo vascularizado desde el prepucio. Los casos proximales a menudo requieren ser intervenidos en dos tiempos. La tasa de complicaciones es baja: el 5% en los hipospadias distales, el 10% en los de la parte media del pene y el 40% en los proximales. Las complicaciones más frecuentes son las fistulas uretrocutáneas y la estenosis meatal. Otras posibles complicaciones son las deformidades del chorro miccional, una incurvación persistente del pene y la dehiscencia de la reparación quirúrgica. El tratamiento de estas complicaciones suele ser sencillo. En los casos complejos se emplea un injerto de mucosa oral para crear la mucosa uretral. La reparación del hipospadias es una intervención técnicamente compleja que debe ser realizada por cirujanos con formación específica en urología pediátrica y con gran experiencia.

ENCORDAMIENTO SIN HIPOSPADIAS

En algunos niños existe una incurvación ventral del pene (**encordamiento**) leve o moderada y un desarrollo incompleto del prepucio (**capuchón dorsal**), pero el meato uretral aparece en la punta del glande (fig. 559.2). En la mayoría de estos niños la uretra es normal, pero la piel de la cara ventral del pene es insuficiente o existen bandas inelásticas prominentes y fibrosas de la aponeurosis ventral que impiden una erección recta normal. En algunos casos, sin embargo, la uretra es hipoplásica y se requiere la reparación mediante uretroplastía reglada. En el recién nacido, el único indicio de esta anomalía puede ser la presencia de un capuchón dorsal; se recomienda

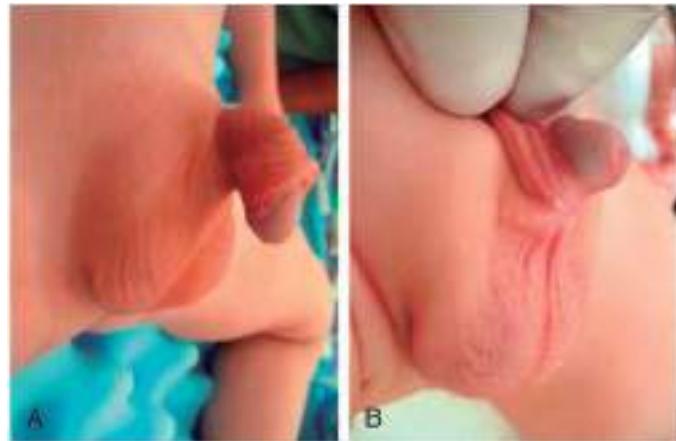


Fig. 559.2 **A** y **B**, Dos ejemplos de encordamiento sin hipospadias. Obsérvese el capuchón dorsal y la localización normal del meato uretral.

entonces la reparación diferida a partir de los 6 meses con anestesia general. La **incurvación lateral del pene** suele deberse a crecimiento excesivo o hipoplasia de un cuerpo cavernoso (eréctil) y generalmente es congénita. Se recomienda la reparación quirúrgica a los 6-12 meses.

FIMOSIS Y PARAFIMOSIS

La **fimosis** consiste en la incapacidad para retraer el prepucio. Al nacer, la fimosis es fisiológica. Con el tiempo, las adherencias entre el prepucio y el glande desaparecen y el anillo distal fílmico se afloja. En el 80% de los niños no circuncidados el prepucio puede ya retrajerse a los tres años de edad. La acumulación de residuos epiteliales bajo el prepucio del lactante es fisiológica y no requiere ser tratada mediante circuncisión. En los niños mayores, la fimosis puede ser fisiológica o patológica como consecuencia de un **líquen escleroso (balanitis xerótica oblitrante)** en la punta del prepucio (fig. 559.3A). Puede ser que se haya forzado la retracción del prepucio en una o dos ocasiones en el pasado y que esto haya provocado una lesión cicatricial que impida nuevas retracciones. En los niños con una fimosis fisiológica persistente o patológica, la aplicación en el borde del prepucio de una pomada de corticoides, dos veces al día durante un mes, afloja el anillo fílmico en dos tercios de los casos. Se recomienda la circuncisión cuando el prepucio se hincha durante la micción o si persiste la fimosis después de los 10 años de edad y el tratamiento con corticoides tópicos ha sido ineficaz.

La **parafimosis** se produce cuando se retrae el prepucio por detrás del surco coronal y no puede ser arrastrado de nuevo por encima del glande (fig. 559.4). Se produce una estasis venosa dolorosa en el prepucio retraído con el consiguiente edema, que provoca un dolor intenso y la imposibilidad de reducir el prepucio (arrastrarlo de nuevo por encima del glande). El tratamiento consiste en lubricar el prepucio y el glande y a continuación comprimir a la vez el glande, al tiempo que se aplica una tracción distal sobre el prepucio tratando de llevar el anillo fílmico por delante del surco

coronal. Se ha descrito que la aplicación tópica de azúcar granulado ayuda a disminuir el edema al crear un gradiente osmótico, lo que facilita la reducción de la parafimosis. También se ha descrito que la inyección de hialuronidasa en la piel edematosa resulta en la reducción inmediata de la tumefacción. En casos raros es necesaria una circuncisión de urgencia con anestesia general.



Fig. 559.3 A, Balanitis xerótica obliterante. Obsérvese la placa cicatricial blanquecina. B, La afectación del meato uretral requirió una meato-plastia.



Fig. 559.4 Parafimosis. El prepucio ha sido retraído por detrás del glande y se ha inflamado intensamente como consecuencia de la congestión venosa.

CIRCUNCISIÓN

En Estados Unidos, la circuncisión suele practicarse por motivos culturales. En 2012, un grupo de trabajo multidisciplinar de la American Academy of Pediatrics estableció que las pruebas indican que los beneficios para la salud de la circuncisión del varón recién nacido superan los riesgos y que los beneficios de la intervención justifican el acceso a esta cirugía a las familias que lo deseen. Los beneficios específicos identificados incluyeron la prevención de las infecciones del tracto urinario (ITU) y del cáncer de pene, y la reducción del riesgo y la transmisión de algunas infecciones de transmisión sexual, incluyendo el VIH. El American College of Obstetricians and Gynecologists refrendó dicha declaración. Por el contrario, los grupos de profesionales médicos europeos no la aprueban.

Cuando se realice una circuncisión en un recién nacido, se recomienda el empleo de analgesia local mediante el bloqueo del nervio dorsal o el bloqueo en anillo, o la aplicación de una crema anestésica EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales) de lidocaína al 2,5% y prilocaina al 2,5%.

Las ITU son entre 10 y 15 veces más frecuentes en los lactantes no circuncidados, dado que los patógenos urinarios surgen de la colonización bacteriana del espacio comprendido entre el prepucio y el glande. El riesgo de una ITU febril (v. cap. 553) es más elevado entre el nacimiento y los 6 meses, pero hay un mayor riesgo de ITU al menos hasta los 5 años de edad. Muchos autores recomiendan la circuncisión en los lactantes propensos a tener ITU, como los afectados por hidronefrosis congénita o reflujo vesicoureteral. La circuncisión reduce el riesgo de enfermedades de transmisión sexual en los adultos (v. cap. 146), particularmente el VIH (v. cap. 302). Solo se han descrito unos cuantos casos de adultos que fueron circuncidados al nacer y posteriormente desarrollaron un cáncer de pene, pero en los países escandinavos, donde se realizan pocas circuncisiones y existen buenas prácticas higiénicas, la incidencia de cáncer de pene es baja.

Las complicaciones precoces y tardías posteriores a una circuncisión neonatal consisten en hemorragias, infección de la herida, estenosis del meato, fimosis secundaria, extirpación insuficiente del prepucio y aparición de adherencias peneanas fibrosas (puentes de piel; fig. 559.5); el 0,2-3,0% de los pacientes requiere una intervención posterior. Los niños que presentan un hidrocele grande o una hernia tienen un riesgo especial de fimosis secundaria, ya que la tumefacción escrotal tiende a desplazar la piel del tallo del pene sobre el glande. Entre las complicaciones graves de la circuncisión neonatal se incluyen la sepsis, la amputación distal del glande, la extirpación de una excesiva cantidad de prepucio y las fistulas uretrocutáneas. No debe realizarse la circuncisión en los recién nacidos con hipospadias, encordamiento sin hipospadias o deformidad en capuchón dorsal (contraindicación relativa) o en aquéllos con un pene pequeño (v. fig. 559.6). En los niños con "rafe migratorio" (v. fig. 559.6), en los que el rafe mediano se desvía hacia un lado, puede haber una torsión del pene o un hipospadias subyacente, y se sugiere la evaluación por parte de un urólogo pediátrico antes de practicar la circuncisión.

TORSIÓN DEL PENE

La torsión del pene es un defecto rotacional del cuerpo peneano. Se produce habitualmente en sentido contrario al de las agujas del reloj, es decir, hacia la izquierda (v. fig. 559.6). En la mayoría de los casos el desarrollo del pene es normal y no se identifica la alteración hasta que se practica una circuncisión o se puede retraer el prepucio. En muchos casos está desviado el rafe de la línea media del cuerpo del pene. La torsión del pene también se produce en





Fig. 559.6 Ejemplos de deformidades congénitas en las que puede estar contraindicada la circuncisión neonatal. **A** y **B**, Pene escondido. **C**, Megaprepucio. **D**, Torsión peneana hacia la izquierda. Obsérvese el «rafte migratorio». **E**, Pene palmeado. Obsérvese la unión del escroto al cuerpo del pene. **F**, El mismo paciente que en **E** tras la reconstrucción a los 6 meses.

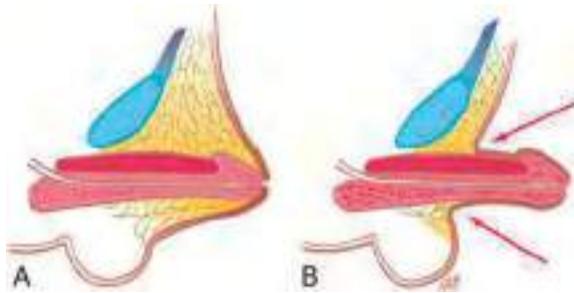


Fig. 559.7 Pene oculto (**A**), que puede visualizarse cuando se retrae la piel lateral que rodea el cuerpo del pene (**B**). (De Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., editors: Campbell-Walsh urology, ed 9, Philadelphia, 2007, WB Saunders, Fig. 126-4, p. 2339.)



algunos niños con hipospadias. Este defecto tiene una importancia sobre todo estética, y no requiere corrección si la rotación es inferior a 60 grados con respecto a la línea media. La gravedad de la torsión puede disminuir a lo largo de la primera infancia.

PENE INAPARENTE

El término *pene inaparente* hace referencia a un pene de aspecto pequeño. Un **pene palmeado** es un trastorno en el que la piel del escroto se extiende hasta la superficie ventral del pene. Esta deformidad constituye una anomalía de la unión entre el pene y el escroto. Aunque la deformidad pueda parecer leve, si se realiza una circuncisión rutinaria, el pene puede retrase en el escroto y puede dar lugar a una fimosis secundaria (**pene atrapado**). El pene oculto (**escondido o enterrado**) es un pene de desarrollo normal camuflado en la acumulación de grasa suprapública (fig. 559.7). Puede tratarse de una alteración congénita, iatrogénica como consecuencia de una circuncisión, o ser el resultado de un cuadro de obesidad. La corrección quirúrgica está

indicada por motivos estéticos o bien por existir anomalías funcionales con deformidad del chorro miccional.

El **pene atrapado** es una forma adquirida de pene inaparente que aparece cuando este queda incrustado en la grasa suprapública después de la circuncisión (fig. 559.8). Esta deformidad puede producirse después de una circuncisión neonatal en un lactante que presenta una importante tumefacción escrotal debida a un hidrocele voluminoso o a una hernia inguinal, o tras una circuncisión de rutina en un lactante con un pene palmeado. Esta complicación puede predisponer a ITU y puede causar

retención urinaria. El tratamiento inicial de un pene atrapado debe incluir la aplicación de una crema de corticoides, que a menudo afloja el anillo fílmico. En algunos casos debe realizarse una reparación secundaria a los 6-9 meses.

MICROPENE

El micropene se define como un pene de forma normal que está, como mínimo, 2,5 desviaciones estándar por debajo del tamaño medio (fig. 559.9). Habitualmente, la relación entre la longitud del pene y su perímetro es normal. La medición de la *longitud del pene estirado* es la más adecuada; se realiza estirando suavemente el pene y midiendo la distancia desde su base, bajo la sínfisis pública, hasta la punta del glande. La longitud media del pene de un recién nacido a término es de $3,5 \pm 0,7$ cm, y su diámetro, de $1,1 \pm 0,2$ cm. El diagnóstico de micropene en un recién nacido se establece si la longitud del pene estirado es menor de 1,9 cm.

El micropene se debe por lo general a alguna alteración hormonal producida después de la 14.^a semana de gestación. Son causas frecuentes el hipogonadismo hipogonadotropo, el hipogonadismo hipergonadotropo (insuficiencia testicular primaria) y el micropene idiopático. Si también existe una deficiencia de la hormona de crecimiento, puede presentarse hipoglucemia neonatal. La causa más frecuente de micropene es la falta de producción por parte del hipotálamo de una cantidad apropiada de hormona liberadora de gonadotropina, como suele ocurrir en el síndrome de Kallmann (v. cap. 601), el síndrome de Prader-Willi (v. cap. 98) y el síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. En algunos casos existe un déficit de hormona del crecimiento. La insuficiencia testicular primaria puede deberse a disgenesia gonadal o a un síndrome de testículos rudimentarios, y también se produce en el **síndrome de Robinow** (caracterizado por hipoplasia genital, acortamiento de los antebrazos, frontal sobresaliente, hipertelorismo, fisuras palpebrales amplias, puente nasal pequeño, filtrum largo, barbilla pequeña, braquidactilia y un cariotipo normal).

Todos los niños con estos síndromes deben ser examinados por un endocrinólogo, un genetista y un urólogo pediátrico, con la participación de un comité ético. El estudio comprende un cariotipo, la valoración de la función adenohipofisaria y testicular y una RM para comprobar la integridad anatómica del hipotálamo y la adenohipófisis, así como de la estructura de la línea media encefálica. Una de las cuestiones difíciles de resolver es si hay o no necesidad de un tratamiento androgénico durante la infancia, puesto que la estimulación androgénica del crecimiento peneano en un niño prepuberal puede limitar el crecimiento potencial del pene en la pubertad. Los estudios realizados con grupos reducidos de varones con micropene sugieren que muchos de ellos tienen una función sexual satisfactoria. Por tanto, raramente se decide una reasignación de género.



Fig. 559.9 Varón de 8 años con micropene secundario a hipopituitarismo. (De Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., editors: Campbell-Walsh urology, ed 9, Philadelphia, 2007, WB Saunders, Fig. 126-5a, p. 2341.)

PRIAPISMO

El priapismo es una erección persistente del pene de al menos 4 horas de duración que se mantiene más allá de la estimulación sexual o sin guardar relación con ella. Normalmente, solo se ven afectados los cuerpos cavernosos. Hay tres subtipos:

- El priapismo isquémico (venooclusivo, flujo bajo) se caracteriza por un flujo sanguíneo cavernoso escaso o nulo, y la gasometría cavernosa muestra hipoxia, hipercapnia y acidosis. Los cuerpos están rígidos y dolorosos a la palpación.
- El priapismo no isquémico (arterial, flujo alto) se debe a un flujo de entrada arterial cavernoso no regulado. Habitualmente, el pene no está completamente rígido ni doloroso. Suele haber un antecedente de traumatismo que provoca la creación de una fistula entre los cuerpos cavernosos y la arteria cavernosa.
- El priapismo intermitente es una forma recurrente de priapismo isquémico con erecciones dolorosas y períodos intermedios de disminución de la tumefacción.

La causa más frecuente de priapismo en los niños es la drepanocitosis, que se caracteriza por la predominancia de hemoglobina drepanocítica (v. cap. 489.1). Hasta un 27,5% de los niños con drepanocitosis desarrolla priapismo. Suele guardar relación con un estado de bajo flujo, secundario a la transformación drepanocítica de los eritrocitos en el interior de los sinusoides de los cuerpos cavernosos durante la erección normal, que da lugar a estasis venosa. Esta situación provoca una disminución de la tensión local de oxígeno y del pH, lo que potencia aún más la estasis y la transformación drepanocítica. El priapismo ocurre normalmente durante el sueño, cuando la acidosis hipoventilatoria leve disminuye la tensión de oxígeno y el pH en los cuerpos. Suele haber una congestión de los cuerpos que respeta el glande. La micción puede estar alterada si se ven afectados los cuerpos esponjosos. El estudio debe incluir un hemograma completo y una bioquímica sérica. Si se desconoce el estado de drepanocitosis, debe realizarse la electroforesis de la hemoglobina. En algunos casos se practica la aspiración de los cuerpos para distinguir entre un estado de flujo alto y bajo. Otras causas de priapismo de flujo bajo son la ingesta de sildenafilo y la leucemia.

En el priapismo secundario a drepanocitosis, el tratamiento médico consiste en exanguinotransfusión, hidratación intravenosa, alcalinización, medicación analgésica con morfina y oxígeno. La norma de la American Urological Association sobre el priapismo recomienda también un tratamiento intracavernoso simultáneo con aspiración e irrigación de los cuerpos cavernosos con un simpaticomimético, como la fenilefrina. Si el priapismo dura más de 48 horas, la isquemia y la acidosis deterioran la respuesta del músculo liso intracavernoso a los simpaticomiméticos. Cuando la irrigación y la terapia médica no son satisfactorias debería considerarse una derivación corporoglandeana. En el priapismo intermitente, el tratamiento de primera línea consiste en la administración de un α -adrenérgico (seudoefedrina) una o dos veces al día. Si este tratamiento no consigue resultados satisfactorios se recomienda administrar un β -agonista (terbutalina); la terapia de tercera línea estaría constituida por un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina más flutamida. El seguimiento a largo plazo de los adultos tratados de drepanocitosis durante la infancia muestra que la función eréctil satisfactoria guarda una relación inversa con la edad del paciente al comenzar con el priapismo y con su duración.

El priapismo no isquémico (flujo alto) suele aparecer después de un traumatismo perineal, como una lesión en silla de montar, que provoca laceración de la arteria cavernosa. Habitualmente, la sangre aspirada tiene un color rojo brillante y el aspirado es similar a la sangre arterial. La ecografía con Doppler color suele demostrar la presencia de una fistula. El priapismo puede resolverse espontáneamente. En caso contrario, estaría indicada la embolización angiográfica.

OTRAS MALFORMACIONES DEL PENE

La agenesia del pene afecta aproximadamente a 1 de cada 10 millones de niños. El cariotipo es casi siempre 46,XY y el aspecto habitual es el de un escroto bien desarrollado con testículos descendidos y ausencia del cuerpo del pene. Las anomalías de las vías urinarias altas son frecuentes. En la mayoría de los casos se recomienda una reasignación de género durante el período neonatal. La difalia abarca desde un pequeño pene accesorio hasta una duplicación completa.

ESTENOSIS DEL MEATO

La estenosis del meato es un trastorno casi siempre adquirido que se produce posteriormente a la circuncisión neonatal. Probablemente se deba a la inflamación intensa del glande denudado y es difícil de prevenir. Si el meato es puntiforme, los niños orinan con un chorro fuerte y delgado



Fig. 559.10 Prolapso uretral en una niña afroamericana de 4 años que presentaba manchas sanguinolentas en la ropa interior.

que alcanza una gran distancia. Estos niños pueden experimentar disuria, polaquiuria, hematuria o una combinación de las mismas entre los 3 y los 8 años de edad. Las ITU son infrecuentes. Otros niños presentan una desviación dorsal del chorro urinario. Aunque el meato sea estrecho, la hidronefrosis o la dificultad miccional son muy raras, a no ser que se asocien a una **balanitis xerótica obliterante** (v. fig. 559.3; una dermatitis crónica de etiología desconocida que suele afectar al glande y el prepucio, extendiéndose ocasionalmente hasta la uretra). El tratamiento consiste en meatoplastia, en la que el meato uretral se abre quirúrgicamente; esta intervención puede realizarse bajo anestesia en régimen ambulatorio o en la consulta mediante anestesia local (crema EMLA) con sedación o sin ella. No es necesaria una cistoscopia rutinaria.

OTRAS ANOMALÍAS URETRALES EN EL VARÓN

El **quiste uretral parametal** se manifiesta como un quiste pequeño y asintomático en uno de los lados del meato uretral. El tratamiento consiste en su resección bajo anestesia. La **fístula uretral congénita** es una deformidad rara en la que existe una fístula que se origina en la uretra peneana. Suele tratarse de una anomalía aislada. El tratamiento consiste en el cierre de la fístula. La **megalouretra** es una uretra ancha que suele asociarse a un desarrollo anómalo del cuerpo esponjoso. Lo más frecuente es verla asociada a un síndrome del abdomen en ciruela pasa (v. cap. 555). La **duplicación uretral** es un cuadro raro en el que los dos conductos uretrales se disponen en el mismo plano sagital. Hay numerosas variantes, con duplicaciones completas o incompletas. Los niños suelen tener un chorro doble. Lo más normal es que la uretra dorsal sea pequeña y la ventral de calibre normal. El tratamiento consiste en la resección de la uretra pequeña. La **hipoplasia uretral** es un trastorno raro en el que toda la uretra es sumamente pequeña pero permeable. En algunos casos es preciso practicar una vesicostomía cutánea temporal para permitir un drenaje urinario adecuado. Se requiere una dilatación progresiva de la uretra o una uretroplastia mayor. La **atresia uretral** hace referencia a la falta de desarrollo de la uretra, y casi siempre es mortal, a no ser que el uraco siga presente a lo largo de toda la gestación.

PROLAPSO URETRAL (NIÑAS)

El prolapso uretral se observa predominantemente en niñas negras de entre 1 y 9 años. El signo más frecuente es el manchado sanguinolento de la ropa interior o el pañal, aunque también pueden aparecer disuria o molestias perineales (fig. 559.10). Un examinador inexperto puede confundir este hallazgo con un caso de abusos sexuales. El tratamiento inicial consiste en la aplicación de una crema de estrógenos dos o tres veces



Fig. 559.11 Quiste parauretral en una recién nacida.



Fig. 559.12 Ureterocele ectópico prolapsado en una lactante. Presentaba un sistema colector del polo superior no funcional en conexión con el ureterocele.

al día durante 3-4 semanas y en baños de asiento. El tratamiento curativo consiste en la lisis manual y está indicado en las niñas que no responden al tratamiento médico. En algunos casos puede realizarse en la consulta bajo anestesia local.

OTRAS LESIONES URETRALES FEMENINAS

Los **quistes parauretrales** se deben a la retención de secreciones en las glándulas de Skene secundaria a la obstrucción del conducto (fig. 559.11). Estas lesiones están presentes al nacer y en la mayoría de ellas su tamaño se reduce durante las primeras 4-8 semanas, aunque en ocasiones es preciso practicar una incisión con drenaje. Un **ureterocele ectópico prolapsado** puede adquirir el aspecto de una masa quística que sobresale por la uretra y constituye el síntoma inicial en el 10% de las niñas con ureterocele o dilatación quística del uréter terminal (fig. 559.12). Debe realizarse una ecografía para visualizar las vías urinarias altas y confirmar el diagnóstico. Habitualmente se practica la incisión del ureterocele o un procedimiento de reconstrucción de las vías urinarias altas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 560

Trastornos y anomalías del contenido escrotal

Jack S. Elder

TESTÍCULO NO DESCENDIDO (CRYPTORQUIDIA)

La ausencia de un testículo palpable en el escroto indica que se trata de un testículo que no ha descendido (criptorquídico), ausente, atrófico o retráctil.

Epidemiología

La falta de descenso de un testículo (**criptorquidia**) es el trastorno de la diferenciación sexual más frecuente en los niños. Al nacer, aproximadamente el 4,5% de los niños presenta una **criptorquidia unilateral**. Como el descenso testicular se produce hacia el 7.^º-8.^º mes de gestación, el 30% de los lactantes varones prematuros presenta una criptorquidia unilateral; la incidencia en los recién nacidos a término es del 3,4%. Hasta el 50% de los testículos criptorquídicos congénitos descienden espontáneamente durante los primeros 3 meses de vida y, a los 6 meses, la incidencia de criptorquidia se reduce a un 1,5%. El descenso espontáneo es secundario a la elevación temporal de la testosterona durante los primeros dos meses (también llamada *minipubertad*), lo que también resulta en un crecimiento significativo del pene. Si el testículo no ha descendido a los 4 meses, ya no lo hará. La criptorquidia es bilateral en el 10% de los casos. Existen algunos indicios de que la incidencia de la criptorquidia está aumentando. Aunque suele considerarse un trastorno congénito, algunos niños mayores poseen un testículo escrotal que «asciende» hacia una posición inguinal baja, por lo que se hace necesaria la orquidopexia. El 1-2% de los recién nacidos y los niños pequeños que se someten a una reparación de hernia desarrollan una criptorquidia secundaria debido al tejido cicatricial a lo largo del cordón espermático.

Patogenia

El descenso testicular está regulado por la interacción de una serie de factores genéticos, hormonales y mecánicos como la testosterona, la dihidrotestosterona, el factor de inhibición mülleriano, el gubernaculum, la presión intraabdominal y el nervio genitofemoral. El testículo inicia su desarrollo en el abdomen a las 7-8 semanas de gestación. El factor insulínico 3 controla la fase transabdominal. A las 10-11 semanas, las células de Leydig ya producen testosterona, que estimula la diferenciación del conducto wolffiano (mesonéfrico) que da lugar al epidídimo, el conducto deferente, la vesícula seminal y el conducto eyaculador. A las 32-36 semanas, el testículo, que está anclado por el gubernaculum en el anillo inguinal interno, inicia el descenso, que es controlado en parte por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, producido por el nervio genitofemoral. El gubernaculum distiende el conducto inguinal y orienta el testículo hacia el interior del escroto. Tras el descenso testicular, el proceso vaginal permeable (saco herniario) normalmente involuciona.

Manifestaciones clínicas

Los testículos criptorquídicos pueden clasificarse en **abdominales** (no palpables), **escondidos** (abdominales, pero pueden descenderse hasta la porción superior del conducto inguinal), **inguinales, deslizantes** (pueden descenderse hasta el escroto, pero se retraen inmediatamente hasta el tubérculo púbico) y **ectópicos** (en el saco inguinal superficial o, más raramente, perineales). La mayoría de los testículos criptorquídicos se palpa inmediatamente distal al conducto inguinal sobre el tubérculo público.

Debería sospecharse un **trastorno del desarrollo sexual** en un recién nacido fenotípicamente masculino en el que no se palpa ninguno de los dos testículos, ya que el niño puede ser una niña con virilización secundaria a una hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594). En un niño con hipospadias proximal o en la parte media del pene y criptorquidia palpable, los trastornos del desarrollo sexual están presentes en el 15%, y el riesgo se eleva al 50% si no se palpan los testículos.

Las posibles **consecuencias de la criptorquidia** son crecimiento testicular escaso, infertilidad, tumores testiculares malignos, hernias asociadas, torsión del testículo criptorquídico y los posibles efectos psicológicos de un escroto vacío.

El testículo criptorquídico es histológicamente normal al nacer, con abundancia de células reproductoras, pero se producen cambios patológicos a los 6-12 meses. Suele observarse un retraso en la maduración de las células reproductoras y un menor número de estas, hialinización de los túbulos seminíferos y reducción del número de células de Leydig; estos cambios progresan con el tiempo si el testículo sigue sin descender. En la pubertad, el testículo criptorquídico no contiene componentes espermáticos viables. Al cabo de 4-7 años se pueden producir cambios similares, aunque menos graves, en el testículo contralateral no criptorquídico. Despues del tratamiento de la criptorquidia unilateral, el 85% de los pacientes son fértiles, un porcentaje ligeramente inferior a la tasa de fertilidad del 90% que se observa en una población no seleccionada de varones adultos. Por el contrario, tras la orquidopexia bilateral, solo el 50-65% de los pacientes son fértiles.

El riesgo de **tumor maligno de células germinales** (v. cap. 530) en un testículo criptorquídico es cuatro veces superior al existente en la población general, y aproximadamente, es de 1 por cada 80 casos de criptorquidia unilateral y de 1 por cada 40-50 casos de criptorquidia bilateral. Los tumores testiculares son menos frecuentes si la orquidopexia se practica antes de los 10 años, pero, como se pueden producir casos en adolescentes, hay que enseñarles a autoexplorarse. La edad de mayor incidencia de neoplasias malignas es entre los 15 y los 45 años. El tumor que se desarrolla con mayor frecuencia en un testículo criptorquídico en un adolescente o un adulto es el **seminoma** (65%); mientras que después de la orquidopexia, los tumores distintos al seminoma representan el 65% de los tumores testiculares. Parece que la orquidopexia disminuye el riesgo de seminoma. El hecho de que la orquidopexia reduzca el riesgo de desarrollar un tumor testicular es objeto de discusión, pero es poco frecuente que aparezca un tumor testicular si la orquidopexia se realiza antes de los 2 años de edad. El testículo escrotal contralateral no tiene mayor riesgo de desarrollar neoplasia.

Las hernias inguinales indirectas suelen acompañar a los testículos criptorquídicos congénitos, pero raramente provocan síntomas. La torsión y el infarto de los testículos criptorquídicos también son infrecuentes, pero pueden producirse como consecuencia de su excesiva movilidad. Así pues, la aparición de un cuadro de inflamación y/o dolor inguinal en un niño con criptorquidia debe alertar acerca de la posibilidad de una hernia inguinal o de una torsión testicular del testículo criptorquídico.

En la **criptorquidia adquirida** o **criptorquidia en ascensor** se observa el testículo al nacer en el escroto, pero durante la infancia, normalmente entre los 4 y los 10 años, el testículo desaparece del escroto. Estos niños poseen a menudo antecedentes de testículos retráctiles. En la exploración física de los niños con ascenso testicular, el testículo puede llevarse a veces hasta la parte alta del escroto, pero existe una tensión manifiesta del cordón espermático. Se cree que este trastorno se debe a una desaparición incompleta del proceso vaginal, que limita el crecimiento del cordón espermático, lo que hace que el testículo se desplace progresivamente fuera de su posición escrotal durante el crecimiento somático del niño.

Durante la exploración física del escroto es importante que el niño se encuentre totalmente desnudo para ayudar a que se relaje. El explorador debe explorar el escroto del paciente y el conducto inguinal con su mano dominante. La mano no dominante se coloca sobre el tubérculo púbico y presiona en dirección inferior hacia el escroto. La mano dominante del explorador se utiliza para palpar el testículo. Si es difícil palpar el testículo, a menudo resulta útil la «prueba del jabón», en la que se aplica jabón en el conducto inguinal y en la mano del explorador, lo que reduce significativamente la fricción y facilita la identificación del testículo inguinal. Además, la tracción del escroto podría traccionar un testículo inguinal alto hacia una posición palpable. Un signo «indirecto» de la ausencia de un testículo es la hipertrofia testicular contralateral, aunque este hallazgo no es diagnóstico al 100%. Los **testículos retráctiles** en ocasiones se diagnostican erróneamente como criptorquídicos. Los niños mayores de 1 año presentan con frecuencia un reflejo cremastérico muy vivo y, si el niño está nervioso o tiene cosquillas durante la exploración escrotal, puede resultar difícil manipular el testículo y llevarlo hasta el escroto. Debe explorarse al niño con las piernas relajadas en postura de rana; si el testículo puede ser llevado con facilidad hasta el escroto, se trata probablemente de un testículo retráctil. Debe efectuarse una exploración física de control cada 6-12 meses, puesto que podría tratarse de una criptorquidia adquirida. En conjunto, al menos un tercio de los niños con un testículo retráctil desarrollará una criptorquidia adquirida que requiera orquidopexia, y este riesgo es superior cuando el testículo retráctil se diagnostica en niños menores de 7 años. Aunque no existen datos definitivos, por lo general se acepta que los niños que presentan un testículo retráctil no tienen un mayor riesgo de infertilidad o de neoplasias malignas.

Aproximadamente el 10% de los testículos no descendidos son **testículos no palpables**. De ellos, un 50% son testículos viables en el abdomen o en la parte alta del conducto inguinal, y el otro 50% son testículos atróficos o ausentes, casi siempre en el escroto, secundarios a una torsión del cordón

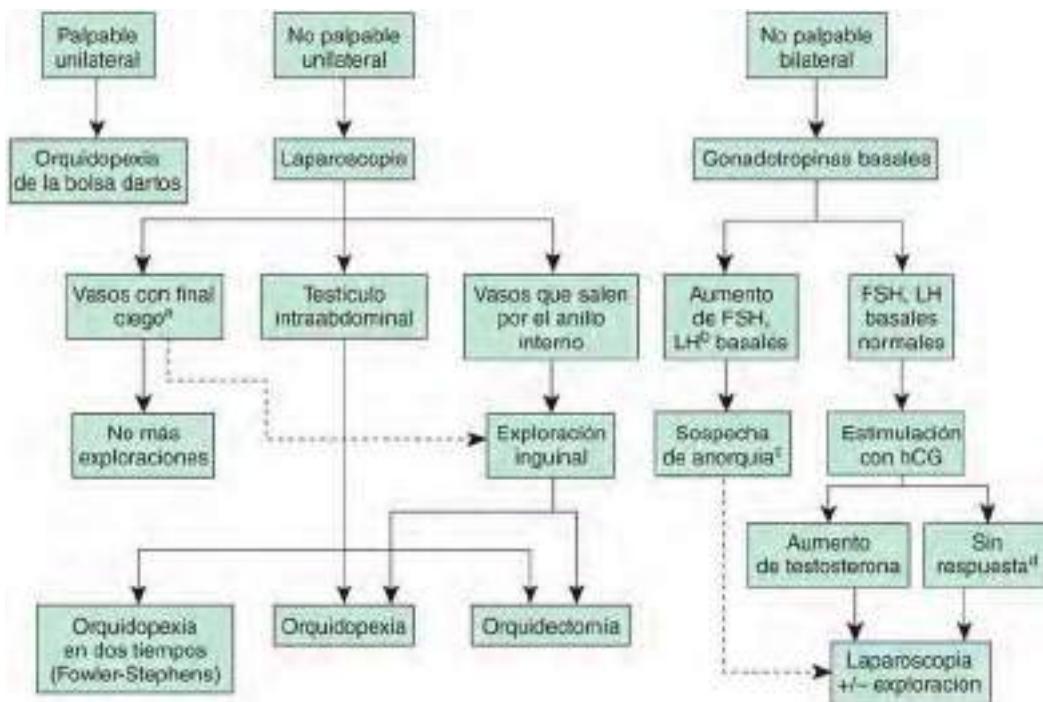


Fig. 560.1 Algoritmo de tratamiento del testículo criptorquídico. **a.** Si se identifican claramente vasos con final ciego, no es necesario explorar más. **b.** Las concentraciones basales de FSH y LH están elevadas si sus valores están 3 DT por encima de la media. **c.** Alta sospecha de anorquía con concentraciones basales elevadas de FSH y LH; sin embargo, aún es necesaria la exploración. **d.** Puede existir tejido testicular vestigial a pesar de una prueba de estimulación con hCG negativa; por ello es necesario explorar en busca del vestigio testicular. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; hCG, gonadotropina coriónica humana. (De Lee JJ, Dairiki Shortliffe LM: Undescended testes and testicular tumors. En Ashcraft's pediatric surgery, 6th ed, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 51-2, p. 692.)

espermático intrauterina (**testículo fugaz**). Si el testículo no palpable está en el abdomen, no descenderá después de los 3 meses de edad. Se puede utilizar la ecografía para intentar identificar la presencia de un testículo, pero rara vez modifica el tratamiento, ya que los testículos abdominales y los atróficos no se identifican en la ecografía. La ecografía inguinal/escrotal puede ser beneficiosa en los niños obesos con un testículo no palpable; en este contexto clínico, el testículo no descendido a menudo no es palpable, y la ecografía inguinal/escrotal puede ser beneficiosa para establecer el plan quirúrgico. La TC es una modalidad relativamente sensible para demostrar la presencia de los testículos, pero la exposición a radiación es importante. La RM tiene incluso una mayor exactitud diagnóstica, pero la desventaja es que requiere anestesia general o sedación en la mayoría de los niños pequeños. Ninguna de estas modalidades de imagen ha demostrado una fiabilidad del 100% y por lo general no aportan información importante para la toma de decisiones clínicas al urólogo pediátrico o al cirujano pediátrico. Por tanto, se desaconseja la realización rutinaria de pruebas de imagen. La figura 560.1 muestra un enfoque diagnóstico.

Tratamiento

La criptorquidia congénita debe tratarse quirúrgicamente a los 9-15 meses de edad. La corrección quirúrgica, con la asistencia de un anestesista pediátrico, está indicada a los 6 meses, ya que el descenso espontáneo del testículo no se produce pasados los 4 meses de edad. La mayoría de los testículos pueden llevarse hasta el escroto mediante una orquidopexia. Esta operación requiere una incisión inguinal, la movilización del testículo y del cordón espermático y la corrección de la hernia inguinal indirecta. El procedimiento suele realizarse en régimen ambulatorio y tiene una tasa de éxitos del 98%. En algunos niños con un testículo próximo al escroto puede realizarse una intervención de Bianchi u orquidopexia preescrotal. En esta intervención, toda la cirugía se realiza a través de una incisión escrotal alta. A menudo, la hernia inguinal asociada también puede corregirse a través de esta incisión. Las ventajas de esta técnica sobre la técnica inguinal son: menor tiempo quirúrgico y menores molestias postoperatorias.

En los niños con testículos no palpables suele realizarse en la mayoría de los centros una laparoscopia diagnóstica. Este procedimiento permite realizar una valoración rápida y segura de la existencia de un testículo intraabdominal. En la mayoría de los casos, la orquidopexia del testículo intraabdominal, ubicado adyacente al anillo inguinal interno, resulta exitosa, pero debe plantearse una orquiectomía en los casos más difíciles o cuando

el testículo tiene un aspecto atrófico. En los casos de testículos de ubicación abdominal alta, se requiere a veces una orquidopexia en dos etapas. El tratamiento de los niños con testículos intraabdominales se realiza en muchos centros mediante técnicas laparoscópicas. Existen prótesis testiculares para niños mayores y adolescentes, para cuando la ausencia de la gónada en el escroto pueda ocasionar efectos psicológicos indeseables. La FDA ha aprobado un implante testicular de solución salina. También se utilizan implantes sólidos de silicona («en bloque tallado») (fig. 560.2). En los niños con anorquía (ausencia de ambos testículos) se recomienda el implante de prótesis testiculares en los primeros años de la infancia.

La American Urological Association hizo públicas en 2014 una serie de directrices para el estudio y el tratamiento de los niños con un testículo no descendido. En la tabla 560.1 se resumen las principales recomendaciones.

TUMEFACCIÓN ESCROTAL

La tumefacción escrotal puede ser aguda o crónica y dolorosa o indolora (tabla 560.2). La aparición brusa de una tumefacción escrotal dolorosa requiere una valoración inmediata, ya que algunos trastornos, como la torsión testicular y la hernia inguinal incarcerada, requieren tratamiento quirúrgico urgente. El diagnóstico diferencial se muestra en las tablas 560.3 y 560.4.

Manifestaciones clínicas

Una anamnesis minuciosa puede ayudar a determinar la causa de la tumefacción y debe abarcar: el comienzo del dolor, ya que en la torsión testicular el dolor suele ser repentino y se asocia al ejercicio o a un traumatismo genital menor; la duración del dolor; la irradiación del dolor, ya que las molestias inguinales son frecuentes en una torsión testicular, una hernia inguinal o una epididimitis, y puede producirse un dolor asociado en la fosa lumbar por el paso de un cálculo ureteral; la existencia de episodios anteriores de un dolor similar, lo que es frecuente en niños con una torsión testicular o una hernia inguinal intermitentes; la presencia de náuseas o vómitos, que acompañan a la torsión testicular y a la hernia inguinal, y la aparición de síntomas miccionales irritativos, como disuria, tenesmo miccional o polaquiuria, que son indicativos de una infección urinaria, posible causa de epididimitis. Algunos niños refieren antecedentes recientes de un traumatismo escrotal. Existen numerosas publicaciones de casos familiares de torsión testicular. Los niños con trastornos de las vías urinarias bajas, como la vejiga neurógena o la estenosis uretral, pueden ser propensos a la epididimitis.



Fig. 560.2 A, Adolescente con un testículo izquierdo solitario. B, Aspecto tras la implantación de una prótesis en el testículo derecho.

Tabla 560.1 Directrices de la American Urological Association para la evaluación y el tratamiento de niños con un testículo no descendido

DIAGNÓSTICO

Los médicos de atención primaria deben palpar los testículos y valorar su calidad y posición en cada visita programada del niño sano. (Estándar)
Los médicos deben remitir a los lactantes con antecedentes de criptorquidia (detectada en el nacimiento) en los que no se haya producido el descenso testicular espontáneo a los 6 meses (corregidos para la edad gestacional) a un especialista quirúrgico apropiado para una valoración oportuna. (Estándar)
Los médicos deben remitir a los niños con criptorquidia de reciente diagnóstico pasados los 6 meses de vida. (Estándar)
Los médicos deben remitir de inmediato al especialista apropiado todos los casos de recién nacidos con fenotípico masculino con testículos no palpables bilateralmente, para descartar un posible trastorno del desarrollo sexual. (Estándar)
Los médicos no deben realizar un estudio ecográfico u otros estudios de imagen durante la evaluación de niños con criptorquidia antes de remitirlos al especialista, porque estos estudios raramente ayudan a la toma de decisiones. (Estándar)
Los médicos deben valorar la posibilidad de un trastorno del desarrollo sexual cuando existe criptorquidia y un hipospadias grave. (Recomendación)
En los niños con testículos retráctiles, los médicos deben evaluar la posición de los testículos al menos anualmente para descartar un ascenso secundario. (Estándar)

TRATAMIENTO

Los médicos no deben emplear tratamientos hormonales para inducir el descenso testicular, ya que la tasa de respuesta es baja y no existen datos acerca de la eficacia a largo plazo. (Estándar)
Si no se ha producido el descenso testicular espontáneo a los 6 meses (corregidos para la edad gestacional), los especialistas deben proceder a la corrección quirúrgica antes de un año. (Estándar)
En niños prepuberales con testículos no palpables, los cirujanos especialistas deben realizar una exploración bajo anestesia para reevaluar la palpabilidad de los testículos. Si no son palpables, se debe proceder a una exploración quirúrgica y, si está indicado, se debe realizar una orquidopexia abdominal. (Estándar)
En niños con un testículo contralateral normal, los cirujanos especialistas pueden realizar una orquiectomía (extracción del testículo no descendido) en caso de que el testículo contralateral sea normal y existan vasos testiculares y conducto deferente muy pequeños, testículo dismórfico o muy hipoplásico o edad pospuberal. (Principio clínico)
Los médicos deben informar a los niños con antecedentes de criptorquidia y/o monorquidia y a sus familias acerca de los riesgos potenciales a largo plazo, así como informar acerca del riesgo de infertilidad o de padecer un cáncer. (Principio clínico)

Tabla 560.2 Diagnóstico diferencial del dolor escrotal agudo en el adolescente

Torsión de apéndices
Apéndice testicular
Otros apéndices (epidídimo, paradídimo, vaso aberrante)
Torsión del cordón espermático
Intravaginal, aguda o intermitente
Extravaginal
Epididimitis
Infecciosa
Infección del tracto urinario
Enfermedad de transmisión sexual
Vírica
Estéril o traumática
Edema o eritema escrotal
Dermatitis del pañal, picadura de insecto y otras lesiones cutáneas
Edema escrotal idiopático
Púrpura de Henoch-Schönlein
Orquitis
Asociada a epididimitis con o sin absceso
Vasculitis (p. ej., púrpura de Henoch-Schönlein)
Enfermedad vírica (parotiditis)
Traumatismos
Hematocele o contusión escrotal o rotura testicular
Hernia o hidrocele
Hernia inguinal con o sin incarceración
Hidrocele comunicante
Hidrocele enquistado con o sin torsión
Asociado a patología agua abdominal (p. ej., apendicitis, peritonitis)
Varicocele
Masa intraescrotal
Displasia quística o tumor testicular
Quiste, espermatocèle o tumor epididimario
Otros tumores paratesticulares
Dolor musculoesquelético por tendinitis inguinal o distensión muscular
Neuropatía ilioinguinal
Atrapamiento del nervio genitofemoral
Dolor referido (p. ej., cálculo o anomalía ureteral)

Modificada de Palmer LS, Palmer JS: Management of abnormalities of the external genitalia in boys. En Wein AJ, Kavoussi LRR, Partin AW, Peters CA (eds): *Campbell-Walsh Urology*, 4th ed, Vol 4, Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 146-2, p. 3388.

Tabla 560.3 Diagnóstico diferencial de las masas escrotales en niños y adolescentes

DOLOROSAS	INDOLORAS
Torsión testicular	Hidrocele
Torsión del apéndice testicular	Hernia inguinal*
Epididimitis	Varicocele*
Traumatismos: rotura testicular, hematocoele	Espermatocele*
Hernia inguinal (incarcerada)	Tumor testicular*
Orquitis secundaria a parotiditis	Púrpura de Henoch-Schönlein*
Vasculitis testicular	Edema escrotal idiopático

*Puede asociarse a molestias.

Tabla 560.4 Diagnóstico diferencial del edema escrotal en recién nacidos varones

Hidrocele	Hematoma escrotal
Hernia inguinal (reducible)	Tumor testicular
Hernia inguinal (incarcerada)*	Peritonitis meconial
Torsión testicular*	Epididimitis*

*Puede asociarse a molestias.

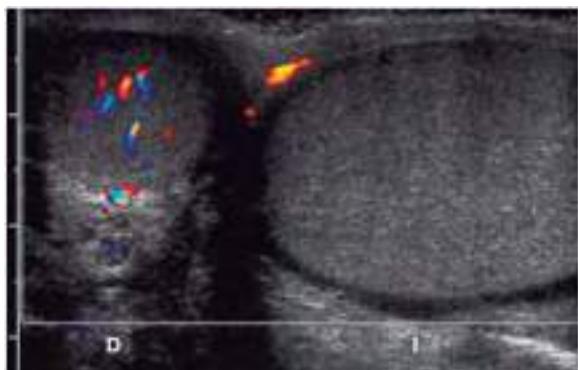


Fig. 560.3 Torsión testicular y cambio de eje. En la ecografía Doppler color en el plano transversal se observa el color del flujo del testículo derecho. El testículo derecho presenta una morfología oval o circular porque está siendo explorado en el plano transversal. El testículo izquierdo está alargado como si se tratase del eje longitudinal. Este cambio de eje es el equivalente ecográfico del inquietante hallazgo clínico indicativo de torsión cuando se acompaña del antecedente de dolor agudo. La ausencia de flujo Doppler color en el testículo izquierdo confirma la torsión testicular izquierda. (De Coley BD, editor: Caffey's pediatric imaging, ed 12, Philadelphia, Elsevier, 2013, Fig. 126-13, p. 1300.)

La exploración física en los niños con un escroto doloroso puede resultar difícil. Para facilitar la exploración, algunos autores defienden la aplicación de un bloqueo anestésico del cordón espermático o la administración de analgésicos intravenosos, pero estas medidas no suelen ser necesarias. El eritema de la pared escrotal es frecuente en la torsión testicular, la epididimitis, la torsión del apéndice testicular y la hernia incarcerada. En los niños que presentan un reflejo cremastérico normal, la torsión testicular es poco probable. Sin embargo, la ausencia del reflejo cremastérico no es diagnóstica.

Pruebas complementarias y diagnóstico

Los estudios de laboratorio deben incluir el análisis y el cultivo de orina. Un análisis de orina patológico es indicativo de epididimitis bacteriana (rara antes de la adolescencia). Las determinaciones séricas no sirven generalmente para establecer el diagnóstico, excepto cuando se sospecha un tumor testicular. Después de la valoración inicial, en los niños con dolor testicular, la ecografía Doppler color a menudo ayuda a establecer el diagnóstico, ya que puede valorar si el flujo testicular es normal, reducido o aumentado (fig. 560.3). Por otra parte, la ecografía también está indicada cuando existe un hidrocele y el testículo no se puede palpar, o si se detecta una anomalía

testicular. Los estudios de imagen no tienen una precisión del 100% y no deben utilizarse para decidir si un niño con dolor testicular requiere asistencia urológica.

La ecografía Doppler color permite valorar el flujo sanguíneo y las características morfológicas testiculares. Su precisión es superior al 95% con un ecografista experto y en niños mayores de 2 años. Pueden darse resultados falsos negativos (es decir, que muestran un flujo sanguíneo testicular normal) en un niño con una torsión testicular si esta es inferior a 360 grados y su duración es breve, puesto que la perfusión testicular puede estar conservada. Por otra parte, en los niños menores de 1 año (incluidos los recién nacidos) puede resultar difícil la constatación del flujo sanguíneo hasta en un 15% de los testículos normales.

TORSIÓN TESTICULAR (DEL CORDÓN ESPERMÁTICO)

Etiología

La torsión testicular requiere un diagnóstico y tratamiento inmediatos para conservar el testículo. La torsión es la causa más frecuente de dolor testicular intenso en niños de 12 años o más, pero es poco frecuente por debajo de los 10 años. Se debe a la fijación inadecuada del testículo en el escroto como consecuencia de una túnica vaginal redundante y una fijación anómala del gubernáculo que proporciona al testículo una excesiva movilidad. Esta fijación anómala se denomina **deformidad en badajo de campana** y puede ser bilateral. Tras producirse la torsión del cordón espermático, se inicia la congestión venosa y, posteriormente, se interrumpe el flujo arterial. La probabilidad de que el testículo sea viable depende de la duración e intensidad de la torsión. Al cabo de 4 o 6 horas de ausencia de flujo sanguíneo en el testículo puede producirse una pérdida irreversible de la espermatogénesis. La torsión tiene carácter familiar en el 10% de los varones.

Diagnóstico

La torsión testicular provoca dolor agudo y tumefacción del escroto. En la exploración, el escroto aparece inflamado y los testículos son sumamente dolorosos a la palpación, y a menudo resulta difícil explorarlos. El reflejo cremastérico está casi siempre ausente. La posición del testículo es anormal, generalmente en la parte alta del escroto. Además, suele haber náuseas y vómitos. El trastorno puede diferenciarse de una hernia incarcerada porque en la torsión típicamente no existe tumefacción en el área inguinal. Si el dolor lleva menos de 4-6 horas de evolución, puede intentarse la detorsión manual. En el 65% de los casos el testículo torsionado rota hacia dentro, por lo que la detorsión debe realizarse en la dirección opuesta (p. ej., el testículo izquierdo debe rotarse en el sentido de las agujas del reloj). La detorsión manual, cuando es exitosa, proporciona un espectacular alivio del dolor. Debería practicarse una ecografía escrotal inmediata en el departamento de urgencias. En algunos centros la realiza el propio personal del departamento de urgencias.

Algunos adolescentes experimentan una **torsión testicular intermitente**. Estos chicos refieren episodios de dolor testicular unilateral intenso que se resuelve espontáneamente al cabo de 30-60 minutos. El tratamiento es la orquidopexia escrotal bilateral programada (v. «Tratamiento»).

Tratamiento

El tratamiento consiste en la exploración y detorsión quirúrgicas inmediatas. Hasta el 90% de las gónadas son viables si el testículo se explora durante las 6 horas posteriores a la torsión. La viabilidad disminuye rápidamente cuando hay una demora superior a 6 horas. Si el grado de torsión es igual o inferior a 360 grados, el testículo puede tener suficiente flujo arterial como para ser viable, incluso durante más de 24-48 horas. El testículo se fija al escroto (**orquidopexia escrotal**) después de detorsionarlo, con una sutura no absorbible para impedir la torsión en el futuro. El testículo contralateral también debe ser fijado al escroto, puesto que la alteración anatómica predisponente con frecuencia es bilateral. Si el testículo presenta un aspecto inviable se practica una orquiectomía (fig. 560.4A). El testículo destorsionado puede sufrir un síndrome compartimental, de modo que tras la detorsión, a pesar de la llegada de flujo sanguíneo al testículo, la presión intratesticular elevada puede provocar isquemia y necrosis. Este trastorno se puede tratar intraoperatoriamente incidiendo la túnica vaginal (de modo similar a una rotura testicular traumática) y colocando un colgajo de túnica vaginal sobre la túnica expuesta. Algunos adolescentes no se someten a una evaluación y un tratamiento a tiempo y acuden con una **torsión testicular en fase tardía**, con diagnóstico tardío de la torsión. A menudo, el testículo se sitúa en una posición alta en el escroto y no duele a la palpación (v. fig. 560.4B). La fertilidad está disminuida en los varones adultos con antecedentes de torsión del cordón espermático en la adolescencia, con independencia de si se sometieron a una detorsión o a una orquiectomía.

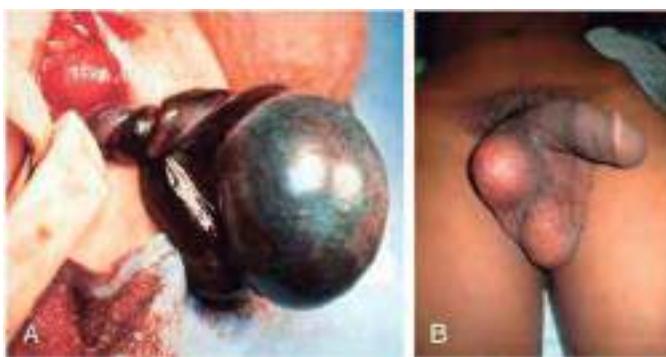


Fig. 560.4 A, Torsión del testículo izquierdo en un adolescente con escroto agudo; el testículo está necrótico. B, «Torsión en fase tardía» en un adolescente con dolor testicular intenso después de 1 mes. Obsérvese la ausencia de inflamación y la posición alta del testículo en el escroto.



Fig. 560.5 A y B, Torsión testicular derecha en un recién nacido. El hemiescroto derecho está más oscuro, y el testículo estaba indurado y aumentado de tamaño.

La torsión testicular puede producirse también en el feto o en el recién nacido como consecuencia de una fijación incompleta de la túnica vaginal a la pared escrotal; se trata de una torsión «extravaginal». Cuando la torsión se produce justo antes del parto, el niño nace habitualmente con un testículo voluminoso, duro y no doloroso a la palpación. El hemiescroto homolateral suele estar equimótico (fig. 560.5). En tales casos, el testículo rara vez es viable, puesto que la torsión constituye un hecho remoto. Sin embargo, el testículo contralateral presenta un mayor riesgo de torsión hasta pasado 1-2 meses del término del embarazo. La comunidad de urólogos pediátricos está dividida acerca de la necesidad de la exploración inmediata en un recién nacido varón en el que se sospecha una torsión testicular al nacer; pero en caso de recomendar la observación, se debe informar a la familia acerca del riesgo de torsión del cordón espermático contralateral. Si la exploración inicial es normal y el recién nacido desarrolla posteriormente tumefacción y eritema escrotal y los estudios de imagen son consistentes con una torsión del cordón espermático, está indicado realizar una exploración escrotal de urgencia.

TORSIÓN DEL APÉNDICE TESTICULAR/EPIDIDIMARIO

La torsión del apéndice testicular es la causa más frecuente de dolor testicular en niños entre los 4 y los 10 años, pero es rara en adolescentes. El apéndice testicular es una estructura en forma de tallo, que es un vestigio embrionario remanente del sistema de conductos mulleriano (paramesonéfrico), y que está fijada al polo superior del testículo. Cuando está sometido a torsión, se produce inflamación y edema progresivos del testículo y el epidídimo, y esto da lugar a dolor testicular y eritema escrotal. La aparición del dolor suele ser gradual. La palpación del testículo permite descubrir habitualmente una masa indurada y dolorosa a la palpación, de 3-5 mm, en el polo superior (fig. 560.6A). En algunos casos, el apéndice que ha estado sometido a torsión puede verse a través de la piel del escroto; es lo que se denomina el signo del

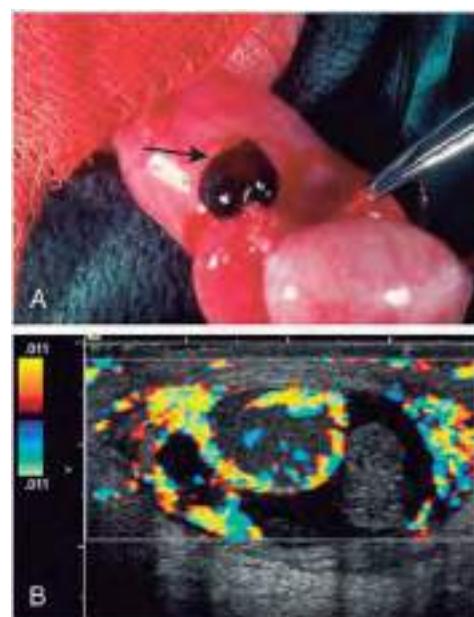


Fig. 560.6 A, Torsión del apéndice testicular; el apéndice testicular está necrosado (flecha). B, Ecografía Doppler color del apéndice testicular (lado derecho). Los síntomas se resolvieron con tratamiento médico.

«punto azul». En algunos niños resulta difícil diferenciar entre una torsión del apéndice y una torsión testicular. En tales casos es útil la realización de una ecografía Doppler color, ya que el flujo sanguíneo testicular es normal y muestra hiperemia del polo superior del testículo. En dichos casos, el radiólogo a menudo es capaz de distinguir el aumento de tamaño del epidídimo y establecer el diagnóstico de epididimitis, que refleja la reacción inflamatoria (v. fig. 560.6B).

La evolución espontánea de la torsión del apéndice testicular es la de la resolución de la inflamación en 3-10 días. Se recomienda el tratamiento conservador con reposo en cama durante 24 horas, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos durante 5 días. Si el diagnóstico es dudoso se recomienda la exploración escrotal.

EPIDIDIMITIS

La inflamación aguda bacteriana del epidídimo es una infección ascendente retrógrada desde la uretra hasta el epidídimo a través del conducto deferente. Este trastorno provoca dolor, eritema y edema escrotal agudo. Es raro antes de la pubertad, y debe tenerse en cuenta la posibilidad de una anomalía congénita del conducto de Wolff, como un uréter ectópico que se introduce en el conducto deferente. En los niños más pequeños, el microorganismo responsable a menudo es *Escherichia coli* (v. cap. 227). Después de la pubertad, la epididimitis bacteriana se vuelve cada vez más frecuente, y puede causar tumefacción escrotal aguda y dolorosa en varones jóvenes sexualmente activos. El análisis de orina suele mostrar la presencia de piuria. La epididimitis puede ser de causa infecciosa (habitualmente gonococos o *Chlamydia*; v. caps. 219 y 253), pero a menudo no se logra identificar el germe responsable. Entre otras etiologías se incluyen la fiebre mediterránea familiar, los enterovirus y los adenovirus. El tratamiento consiste en reposo en cama y antibióticos. Es fácil distinguirla de una torsión con la ecografía escrotal.

La **púrpura de Henoch-Schönlein** (v. cap. 192.1) es una vasculitis sistémica que afecta a numerosos sistemas orgánicos y que puede afectar al riñón y al cordón espermático. Cuando se ve afectado el cordón espermático, suele haber una tumefacción escrotal dolorosa con lesiones purpúricas que afectan al escroto. La ecografía escrotal debería mostrar un flujo sanguíneo testicular normal. El tratamiento está enfocado hacia el tratamiento sistémico de la púrpura de Henoch-Schönlein. La vasculitis testicular aislada es menos frecuente que en la púrpura de Henoch-Schönlein, por lo que en tales casos debe sospecharse una poliarteritis nodosa.

VARICOCELE

El varicocele es un cuadro congénito caracterizado por la dilatación anómala del plexo pampiniforme del escroto, que a menudo se describe como «un saco de gusanos» (fig. 560.7). La dilatación del plexo venoso



Fig. 560.7 Varicocele izquierdo en un adolescente.



Fig. 560.8 Recién nacido con hidrocele derecho de gran tamaño.

pampiniforme se debe a la insuficiencia valvular de la vena espermática interna. Aproximadamente el 15% de los varones adultos tiene un varicocele; de ellos, aproximadamente el 10-15% presenta una fertilidad inferior a la normal. El varicocele es la causa más frecuente (y prácticamente la única) de infertilidad corregible quirúrgicamente en varones. Se observa varicocele en el 10-15% de los adolescentes, pero es poco frecuente por debajo de los 10 años, ya que los varicoceles no aumentan de tamaño hasta que tiene lugar el aumento del flujo sanguíneo asociado a la pubertad. Los varicoceles se producen principalmente en el lado izquierdo, son bilaterales en el 2% de los casos y raramente afectan solo al lado derecho. Un varicocele en un niño menor de 10 años o en el lado derecho puede ser indicativo de una masa abdominal o retroperitoneal y requiere un estudio mediante ecografía o TC abdominal.

Habitualmente, el varicocele se manifiesta como una masa paratesticular indolora. En ocasiones, los pacientes refieren un dolor sordo en el testículo afectado. Habitualmente, el varicocele no es aparente en posición supina por encontrarse descomprimido, pero se hace prominente en bipedestación y aumenta de tamaño con las maniobras de Valsalva. Muchos pediatras no realizan de rutina un cribado de varicocele en los adolescentes. Los varicoceles se clasifican típicamente en 3 grados: el **grado 1** solo es palpable con la maniobra de Valsalva (sin trascendencia clínica); el **grado 2** es palpable sin maniobra de Valsalva, pero no es visible a la inspección, y el **grado 3** es aquel que es visible a la simple inspección. Los niños con un varicocele de grado 3 poseen un riesgo superior de sufrir una detención del crecimiento testicular, sobre todo si el varicocele es mayor que el testículo. Debe comprobarse el tamaño testicular con un compás, un orquídómetro o mediante ecografía escrotal, puesto que, si el testículo izquierdo afectado es significativamente más pequeño que el testículo derecho, es probable que la espermatogénesis esté afectada negativamente. Se debe considerar un **seminograma** en los adolescentes sexualmente maduros en estadio V de Tanner.

El objetivo de la varicocelectomía es aumentar al máximo la futura fertilidad. El tratamiento quirúrgico de los varicoceles en niños y adolescentes está indicado cuando existe una disparidad importante en el tamaño testicular o dolor en el testículo afectado, o si el testículo contralateral está alterado o ausente, o si se observa oligospermia en el seminograma. Tras el tratamiento, el testículo afectado suele aumentar de tamaño y alcanza el del testículo normal en 1-2 años. También debe plantearse una varicocelectomía en los niños con un varicocele de grado 3 grande, aunque no haya disparidad de tamaño de los testículos. La reparación quirúrgica se realiza mediante diferentes técnicas, como la ligadura de las venas del plexo pampiniforme mediante laparoscopia o a través de una incisión inginal o subinguinal (con o sin microscopio quirúrgico), o mediante la ligadura de la vena espermática interna en el retroperitoneo. La intervención se realiza en régimen ambulatorio.

ESPERMATOCELE

El **espermatocele** es una lesión quística que contiene esperma y que está fijada al polo superior de un testículo sexualmente maduro. Suelen ser indoloros y constituyen hallazgos fortuitos de la exploración física. El crecimiento del espermatocèle o el dolor importante son indicaciones para su extirpación.

HIDROCELE

Etiología

El hidrocele es una acumulación de líquido en la túnica vaginal (fig. 560.8). El 1-2% de los recién nacidos presenta un hidrocele. En la mayoría de los casos se trata de un hidrocele no comunicante (el proceso vaginal se obliteró durante el desarrollo). En tales casos, el líquido desaparece del hidrocele hacia el año de edad. Si el proceso vaginal permanece abierto, el hidrocele persiste y puede aumentar de tamaño durante el día y vuelve a ser pequeño por la mañana. Una variante rara del hidrocele es el **hidrocele abdominoescrotal**, voluminoso y a tensión, que se extiende hasta la parte baja de la cavidad abdominal. En algunos niños mayores puede producirse un hidrocele no comunicante como consecuencia de un proceso inflamatorio en el interior del escroto, como una torsión testicular, una torsión del apéndice del testículo, una epididimitis o un tumor testicular. El riesgo a largo plazo de un hidrocele comunicante es la posible aparición de una hernia inguinal. El hidrocele también puede presentarse en algunos niños mayores y algunos adolescentes. En algunos casos se manifiesta de forma aguda tras un traumatismo escrotal o un episodio de orquitis-epididimitis, mientras que en otras ocasiones se desarrolla más lentamente.

Diagnóstico

En la exploración, los hidroceles son uniformes y no dolorosos a la palpación. La transiluminación del escroto confirma las características de la masa llena de líquido. Es importante palpar el testículo, ya que en algunos varones jóvenes el hidrocele se presenta asociado a un tumor testicular. Si el testículo no es palpable debe realizarse una ecografía escrotal para confirmar la presencia del testículo y su normalidad. Si la compresión de la masa llena de líquido reduce por completo el hidrocele, el diagnóstico probable es el de hidrocele/hernia inguinal.

Tratamiento

La mayoría de los hidroceles congénitos se resuelve hacia los 12 meses de edad tras la reabsorción del líquido. Sin embargo, cuando se trata de un hidrocele voluminoso y a tensión, se debe considerar su reparación quirúrgica temprana, puesto que es difícil determinar si el niño tiene también una hernia y porque los hidroceles de gran tamaño no suelen desaparecer espontáneamente. Los hidroceles que persisten más allá de los 12-18 meses son habitualmente comunicantes y deben repararse.

La corrección quirúrgica es similar a una herniorrafia (v. cap. 373). A través de una incisión inguinal se identifica el cordón espermático, se drena el líquido del hidrocele y se efectúa una ligadura alta del proceso vaginal. En los niños mayores con un hidrocele voluminoso, a menudo se realiza una laparoscopia diagnóstica para determinar si el proceso vaginal permanece abierto y si el anillo interno se encuentra cerrado. A continuación, el hidrocele puede repararse a través de una incisión escrotal.

HERNIA INGUINAL

La hernia inguinal se describe en el capítulo 373.

MICROLITIASIS TESTICULAR

Alrededor del 2 al 3% de las ecografías escrotales pediátricas muestran depósitos cárnicos en los testículos, denominados microlitiasis testicular. Por lo general se encuentra en varones estudiados por dolor testicular, varicocele o hinchazón escrotal. En adultos es un hallazgo común en hombres con infertilidad o con un tumor de células germinales testicular. En pacientes pediátricos con microlitiasis, no existen pautas de seguimiento, pero se debe vigilar para detectar cambios en el tamaño o la consistencia de los testículos, realizando también ecografías si estuvieran indicadas.

TUMOR TESTICULAR

Los tumores testiculares y paratesticulares pueden aparecer a cualquier edad, incluso en el recién nacido. Aproximadamente el 35% de los tumores testiculares prepúberales son malignos; lo más frecuente es que se trate de tumores del saco vitelino, aunque en este grupo de edad también pueden encontrarse rabdomiosarcomas y leucemias. En los adolescentes, el 98% de las masas sólidas testiculares indoloras son malignas (v. cap. 530). Suelen debutar como una masa testicular dura y no dolorosa que no transilumina. Debe realizarse una ecografía escrotal para confirmar el hallazgo de una masa testicular y para ayudar a delimitar el tipo de tumor. Deben determinarse los marcadores tumorales séricos como la α -fetoproteína y la β -gonadotropina coriónica humana. El tratamiento definitivo consiste en la exploración quirúrgica a través de una incisión inguinal. En la mayoría de los casos se practica una orquiectomía radical, que consiste en la extirpación completa del testículo y el cordón espermático, pero, si el estudio ecográfico en un varón prepupal o la exploración quirúrgica sugieren que el tumor es localizado y benigno, como un teratoma o un quiste epidermoide, puede ser apropiado extirpar solamente la masa y no todo el testículo.

La microlitiasis testicular, identificada casualmente durante un estudio ecográfico, puede ser un factor de riesgo de una futura neoplasia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

en la parte baja del abdomen puede causar una rotura vesical. En el 5% de los casos de fracturas de pelvis se produce una rotura de la uretra membranosa. Las lesiones en silla de montar suelen asociarse a traumatismos de la uretra bulbar.

Entre los síntomas y signos de una lesión de las vías urinarias se incluyen hematuria macroscópica o microscópica, hemorragia a través del meato uretral, dolor abdominal o en la fosa lumbar, una masa en la fosa lumbar, fractura de las últimas costillas o de las apófisis transversas lumbares y hematoma perineal o escrotal.

En más del 50% de los casos también existen lesiones importantes del cerebro, la médula espinal, el esqueleto, los pulmones u otros órganos abdominales.

DIAGNÓSTICO

Una vez que se ha establecido una vía respiratoria apropiada y se ha conseguido la estabilidad hemodinámica (v. caps. 80 y 81, se inicia la valoración del paciente. Cuando hay un traumatismo abdominal importante, macrohematuria o más de 50 hematomas por campo de gran aumento, o sospecha de lesión renal (lesión por desaceleración, dolor o hematoma en la fosa lumbar), está indicado el estudio de imagen renal (fig. 561.1). Debe sondarse la vejiga, a no ser que haya un goteo de sangre a través del meato uretral, lo que es indicativo de una posible lesión uretral. Un sondaje en presencia de una lesión uretral podría aumentar la extensión de la lesión y convertir un desgarro parcial de la uretra membranosa en una rotura total. En estos pacientes debe realizarse una uretrograma retrógrada mediante la inyección de un medio de contraste radiopaco en el meato uretral bajo radioscopía. Las radiografías oblicuas permiten observar la extensión de la lesión y si la continuidad uretral está preservada o existe una rotura.

Se debe practicar una tomografía computarizada helicoidal trifásica para valorar los riñones, los uréteres y la vejiga. Las imágenes diferidas son importantes para detectar la extravasación renal de sangre u orina. Una función adecuada en ambos riñones y la ausencia de extravasación habitualmente permiten descartar una lesión renal importante. Las lesiones renales se clasifican en función de la escala de gradación expuesta en la tabla 561.1. Las lesiones renales menores son las más frecuentes y comprenden la contusión del parénquima renal y las laceraciones corticales superficiales que no afectan al sistema colector. Las lesiones renales mayores comprenden las laceraciones profundas que afectan al sistema colector, la rotura renal y las lesiones del pedículo renal (fig. 561.2). La ausencia total de función en un riñón sin que exista una hipertrofia compensadora contralateral (ausencia congénita) debe considerarse como un indicio de lesión mayor del pedículo renal. La angiografía renal, que antes se utilizaba para ampliar el estudio de las lesiones renales, particularmente cuando se sospechaba una lesión del pedículo renal, apenas se emplea en la actualidad, puesto que los pacientes suelen presentar inestabilidad hemodinámica y los resultados no afectan significativamente al tratamiento. En algunos casos, el estudio muestra

Tabla 561.1 Clasificación de las lesiones renales

GRADO	DESCRIPCIÓN
1	Contusión renal o hematoma subcapsular
2	Hematoma perirrenal no expandido, con laceración parenquimatosa <1 cm, sin extravasación de orina; todos los fragmentos renales son viables; confinado al retroperitoneo renal
3	Hematoma perirrenal no expandido, con laceración parenquimatosa >1 cm, sin extravasación de orina; los fragmentos renales pueden ser viables o estar desvitalizados
4	Laceración extendida al sistema colector con extravasación de orina; los fragmentos renales pueden ser viables o estar desvitalizados <ul style="list-style-type: none"> o Lesión mayor de la arteria o la vena renal con hemorragia contenida
5	Rotura renal completa; por definición, múltiples laceraciones >1 cm con múltiples fragmentos desvitalizados <ul style="list-style-type: none"> o Lesión de la arteria o la vena renal con hemorragia no controlada; avulsión del hilio renal

Capítulo 561

Traumatismos del aparato genitourinario

Jack S. Elder

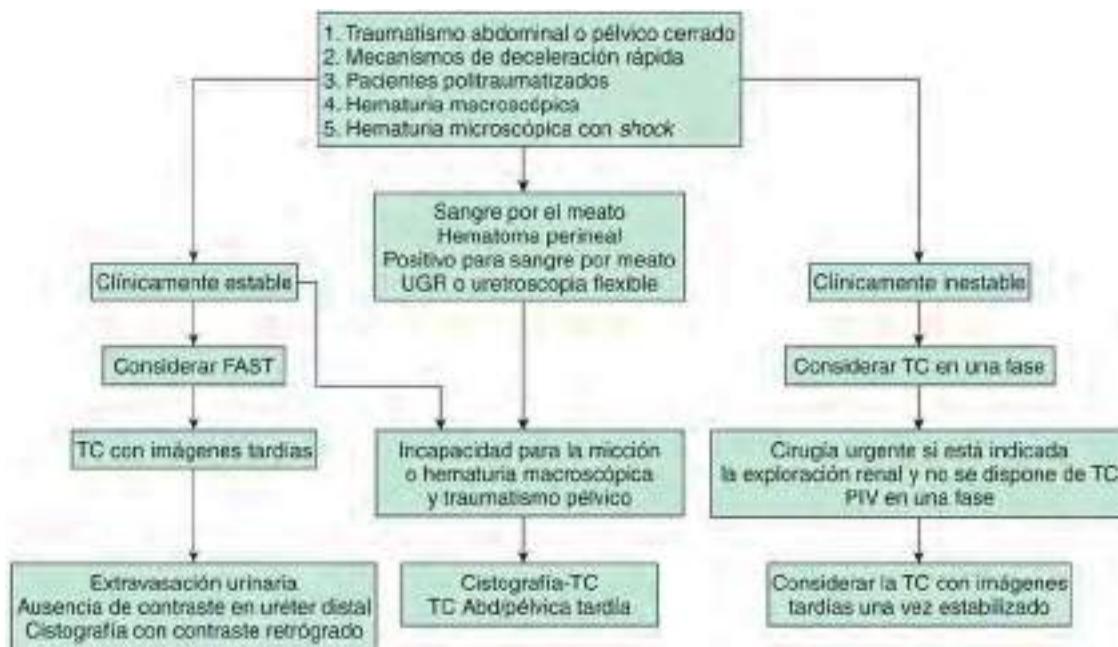


Fig. 561.1 Protocolo de evaluación recomendado para pacientes con anamnesis o exploración física sugestivas de posible lesión genitourinaria. Abd, abdominal; FAST, focused assessment with sonography for trauma, estudio ecográfico dirigido a traumatismos; PIV, pielografía intravenosa; TC, tomografía computarizada; UGR, uretrograma retrógrada. (De Husmann DA: Pediatric genitourinary trauma. En Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors: Campbell-Walsh urology, 11th ed, Vol 4, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 154-6, p. 3546.)

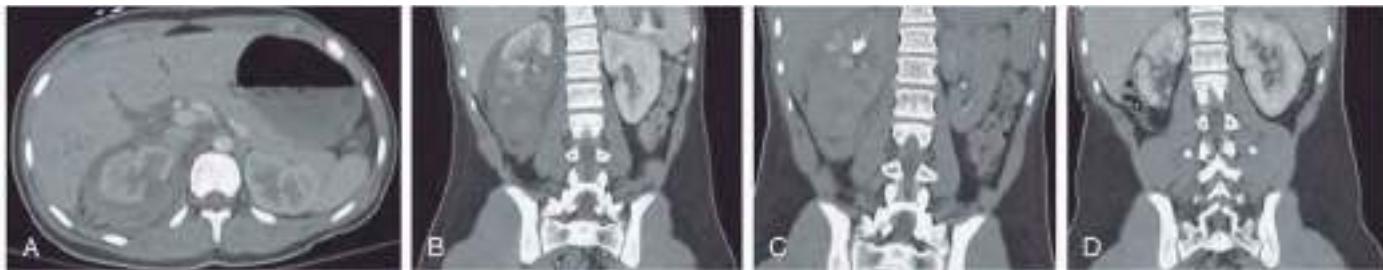


Fig. 561.2 Imágenes de tomografía computarizada (TC) de traumatismo renal derecho de grado 3, inicial, tardía y a los 3 meses de seguimiento. **A**, Imagen inicial de TC de un traumatismo de grado 3, donde se observa una laceración de más de 1 cm de la zona media renal con hematoma perirrenal. **B**, Reconstrucción de imagen frontal de TC inicial de un traumatismo de grado 3, con posible desvitalización de todo el polo inferior renal. **C**, Reconstrucción tardía a las 3 horas en el plano frontal de un traumatismo renal de grado 3 sin observarse extravasación urinaria y con posible desvitalización o contusión del polo inferior. **D**, Reconstrucción frontal de la imagen de TC 3 meses después de la lesión traumática, donde se observa cicatrización del parénquima en la zona de la laceración y un polo inferior renal con cicatrices pero funcional, indicativo de parénquima recuperado tras una contusión renal grave. Se cree que la cicatrización del polo inferior se produjo por la disminución del aporte sanguíneo debido a la grave contusión. (De Husmann DA: Pediatric genitourinary trauma. En Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors: Campbell-Walsh urology, 11th ed, Vol 4, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 154-3, p. 3542.)

una anomalía renal preexistente. Una obstrucción por rotura de la unión pieloureteral puede hacerse evidente cuando el riñón está intacto, pero no se visualiza el uréter distal.

Si existe una fractura pélvica, se debe sospechar una lesión por sección uretral, sobre todo en varones. El riesgo de ésta se encuentra directamente relacionado con el número de ramas del pubis rotas y con la separación de la síntesis pública o el desplazamiento del arco posterior del pubis. La evaluación radiográfica con uretrograma retrógrada se debe realizar si hay sangre en el meato uretral o vaginal, dificultad para orinar o hematoma perineal o del pene.

TRATAMIENTO

Las lesiones renales menores, como las contusiones, se tratan mediante reposo en cama y control de las constantes vitales hasta que las molestias abdominales o en la fosa lumbar y la macrohematuria se resuelven. Los niños que presentan una lesión renal mayor suelen ingresar en una unidad de cuidados intensivos para un control permanente de sus constantes vitales y de la producción de orina. También se administran antibióticos intravenosos. Estas lesiones tampoco se tratan quirúrgicamente, puesto que la fascia de Gerota a menudo actúa taponando la hemorragia renal y puede producirse

una resolución espectacular del parénquima lesionado, incluso cuando existe una extravasación importante de orina.

Aproximadamente el 10% de los niños con una lesión renal mayor debe someterse a una exploración quirúrgica como consecuencia de lesiones abdominales asociadas, inestabilidad hemodinámica, extravasación o hematuria persistentes, o para reparar una malformación renal congénita. A veces resulta difícil identificar si un parénquima es normal o está desvitalizado, y es bastante probable que sea preciso resecar el riñón. Si se somete al niño a una exploración por otras lesiones abdominales, también se examina el riñón lesionado. Si hay una extravasación persistente como consecuencia de una obstrucción ureteral intermitente por un coágulo de sangre, la colocación endoscópica de un catéter temporal en doble J, entre la vejiga y el riñón, puede permitir la resolución. Cuando el pedículo renal se encuentra lesionado, está indicada la nefrectomía. El riñón puede conservarse mediante una revascularización renal urgente, sólo si ésta se efectúa en las 2-3 primeras horas posteriores a la lesión. Deben explorarse prácticamente todas las lesiones renales penetrantes.

Además de la pérdida de la función renal, la principal complicación a largo plazo de una lesión renal es la hipertensión dependiente de la renina. En los niños que han sufrido lesiones renales de consideración, la presión

arterial debe medirse periódicamente en caso de persistir trastornos renales residuales.

Las lesiones ureterales suelen ser iatrogénicas. Las lesiones ureterales por traumatismo cerrado o penetrante requieren una asistencia quirúrgica inmediata.

Si se puede sondar la vejiga, se debe obtener una cistografía estática con infusión de una solución de contraste por gravedad a través de la sonda, idealmente mediante radioscopía. Se obtienen proyecciones simples y oblicuas; también debe obtenerse una placa posmicticial, puesto que, en algunos casos, la extravasación puede quedar oculta por la vejiga llena. Una alternativa es la cistografía-TC, que resulta de gran precisión para demostrar lesiones vesicales.

Las roturas vesicales pueden ser intraperitoneales o extraperitoneales. Todas las roturas intraperitoneales requieren una reparación quirúrgica. Las roturas parciales extraperitoneales menores pueden tratarse mediante drenaje por sonda, pero generalmente requieren tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de una **lesión de la uretra membranosa** es objeto de discusión. Las principales complicaciones tardías de una rotura de la uretra membranosa son la disfunción eréctil, la estenosis uretral y la incontinencia urinaria; el objetivo del tratamiento es reducir al mínimo el riesgo de tales problemas. A menudo existe un gran hematoma pélvico con taponamiento. Si se intenta reparar la lesión de forma inmediata puede resultar técnicamente difícil y puede producirse una hemorragia importante. Muchas de estas lesiones se tratan inicialmente mediante una cistostomía suprapubiana temporal, con drenaje vesical continuo durante 3-6 meses. Posteriormente, puede practicarse una uretroplastía abierta o con endoscopia. De forma alternativa, algunos autores tratan de conseguir la continuidad uretral bajo anestesia y dejan una sonda uretral durante varios meses. Estos pacientes suelen requerir posteriormente una uretroplastía.

Las lesiones del pene son poco frecuentes. Un riesgo de la circuncisión con una pinza de Mogen es la amputación parcial o completa del glande. Si se procede a la reparación quirúrgica inmediata, a menudo puede utilizarse el tejido seccionado del glande como si de un injerto libre se tratara. Algunos niños que inician el aprendizaje del control de esfínteres sufren una lesión del glande cuando la tapa del váter cae mientras están orinando. Estos niños presentan a menudo un hematoma que cubre la mitad distal del glande. Generalmente, no tienen dificultad para orinar y no requieren una mayor evaluación. Algunos lactantes sufren lesiones por estrangulamiento provocadas por un pelo que actúa como torniquete. Suele observarse un estrangulamiento muy estrecho con una tumefacción distal importante del pene y dolor. La identificación y la sección del pelo consiguen la rápida resolución del edema. Tras liberar el estrangulamiento provocado por el pelo se debe valorar la vascularización del pene y de la uretra. Los adolescentes que mantienen prácticas sexuales muy vigorosas pueden sufrir la rotura de uno de los cuerpos cavernosos. Estos chicos presentan una intensa tumefacción del cuerpo del pene y requieren una exploración y reparación urgentes. Los niños con lesiones penetrantes del pene también requieren un desbridamiento y reparación urgentes.

Las lesiones testiculares son relativamente poco frecuentes en niños debido al pequeño tamaño de los testículos y a su movilidad dentro del escroto. Estas lesiones suelen estar provocadas por traumatismos cerrados durante actividades deportivas. Habitualmente, estos niños presentan una tumefacción escrotal importante y dolor testicular espontáneo y a la palpación (fig. 561.3A). La ecografía muestra rotura de la túnica albugínea, que es la cápsula que envuelve al testículo, y hemorragia circundante. El tratamiento

quirúrgico inmediato de las lesiones testiculares aumenta la tasa de viabilidad (v. fig. 561.3B). Una lesión poco frecuente es la producida por las cremalleras, que puede afectar al escroto o al prepucio. Este problema suele presentarse en los niños que no utilizan ropa interior. La cremallera puede cortarse con tijeras para hueso o metal. No suele ser necesario sedar al niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 562

Litiasis urinaria

Jack S. Elder

La litiasis urinaria en los niños está relacionada con factores genéticos, climáticos, dietéticos y socioeconómicos. La incidencia está aumentando: en 1996 la tasa de nefrolitiasis sintomática era de 7,9/10.000, mientras que en 2007 fue de 18,5/10.000. En el sur, la incidencia ha aumentado un 26% en los últimos 10 años. La probabilidad de sufrir cálculos sintomáticos es 10 veces superior en los adolescentes en comparación con los niños de 0-3 años. El aumento de la litiasis urinaria en Estados Unidos se atribuye a la obesidad y a cambios en los hábitos dietéticos, como el aumento de la ingesta de sodio y fructosa y la disminución de la ingesta de agua y calcio.

La litiasis urinaria es menos frecuente en Estados Unidos que en otras partes del mundo. En Estados Unidos, uno de cada 685 ingresos hospitalarios pediátricos se debe a litiasis urinaria. Aproximadamente el 7% de los cálculos urinarios se produce en niños menores de 16 años. En Estados Unidos muchos de los niños con litiasis padecen una alteración metabólica. La excepción la constituyen los pacientes con una vejiga neurógena (v. cap. 557), que son propensos a la formación de cálculos renales de origen infeccioso, y aquéllos en los que se ha efectuado una reparación de las vías urinarias utilizando intestino delgado o grueso, lo que predispone a la formación de cálculos vesicales. La incidencia de cálculos de origen metabólico es similar en niños y niñas; son más frecuentes en el sudeste de Estados Unidos y son raros en los afroamericanos. En el Sudeste Asiático los cálculos urinarios son endémicos y están relacionados con factores dietéticos. En China se describió en 2008 como causa de litiasis la contaminación de la fórmula para lactantes con melamina, un aditivo alimenticio ilegal con nitrógeno de base orgánica.

FORMACIÓN DE CÁLCULOS

Aproximadamente el 90% de todos los cálculos contiene calcio como componente principal y el 60% está compuesto por oxalato cálcico. La mayoría de los cálculos «espontáneos» están compuestos por calcio, oxalato o cristales de fosfato; otros están compuestos por ácido úrico, cistina, cristales de amonio o de fosfato o por una combinación de estas sustancias (tabla 562.1). El riesgo de formación de cálculos aumenta cuando lo hacen las concentraciones de estos cristales, y se reduce cuando aumentan las concentraciones de sustancias inhibidoras urinarias. Los cálculos renales se desarrollan a partir de cristales que se forman en los cálices y se agrupan para formar un cálculo. Los cálculos vesicales pueden formarse en el riñón y descender por el uréter o pueden originarse en la misma vejiga.

Los factores que favorecen la formación de cálculos urinarios son el volumen urinario bajo, el pH urinario bajo, el calcio, el sodio, el oxalato y el urato. Muchas sustancias inorgánicas (p. ej., citrato, magnesio) y orgánicas (p. ej., glucosaminoglucanos, osteopontina) inhiben la formación de cálculos. Los compuestos inhibitorios orgánicos se unen a la superficie del cristal, inhibiendo su crecimiento y su nucleación.

La formación de cálculos depende de cuatro factores: matriz, precipitación-crystalización, epitaxia y ausencia en la orina de sustancias inhibidoras de la formación de cálculos. La **matriz** es una mezcla de proteínas, azúcares no aminados, glucosamina, agua y ceniza orgánica. La matriz constituye el 2-9% del peso en seco de los cálculos urinarios y se dispone en su interior formando estructuras laminares concéntricas. La **precipitación-crystalización** hace referencia a la sobresaturación de la orina para los iones específicos que componen el cristal. En la agregación de los cristales intervienen fuerzas químicas y eléctricas. El aumento de la saturación urinaria para los



Fig. 561.3 A, Varón adolescente con una lesión contusa del testículo derecho. B, La túnica albugínea del testículo se rompe; el paciente fue sometido a desbridamiento y cierre de la cápsula testicular.

Tabla 562.1 Clasificación de la urolitiasis**CÁLCULOS DE CALCIO (OXALATO CÁLCICO Y FOSFATO CÁLCICO)***

Hipercalciuria

Absortiva: aumento de la absorción de calcio desde el intestino; tipos I y II

Pérdidas renales: disminución de la reabsorción tubular de calcio

Resortiva

Hiperparatiroidismo primario (infrecuente en los niños)

Iatrogénica

Diuréticos de asa

Dieta cetogénica

Corticoides

Administración de hormona adrenocorticotropa

Metilxantinas (teofilina, aminofilina)

Acidosis tubular renal distal, tipo 1 (fosfato cálcico)

Hipocitraturia: el citrato es el inhibidor más importante de la cristalización del calcio

Exceso de vitamina D

Inmovilización

Sarcoidosis

Enfermedad de Cushing

Hiperuricosuria

Cistinuria heterocigótica

Hiperoxaluria (oxalato cálcico)

Hiperoxaluria primaria, tipos 1 y 2

Hiperoxaluria secundaria

Hiperoxaluria entérica

CÁLCULOS DE CISTINA

Cistinuria

CÁLCULOS DE ESTRUVITA (FOSFATO AMÓNICO Y MAGNÉSICO)

Infección del tracto urinario (organismos productores de ureasa)

Cuerpos extraños

Estasis urinaria

CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO

Hiperuricosuria

Síndrome de Lesch-Nyhan

Trastornos mieloproliferativos

Tras quimioterapia

Enfermedad intestinal inflamatoria

CÁLCULOS DE INDINAVIR**MELAMINA****NEFROCALCINOSIS**

*Los más frecuentes.

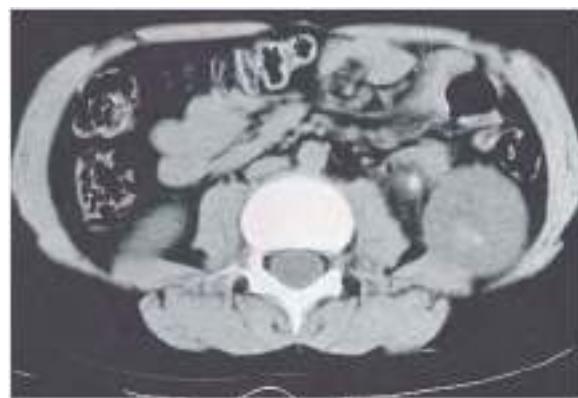


Fig. 562.1 TC sin contraste de la zona media del abdomen en un lactante varón con cistinuria, en la que se aprecia un cálculo en el lado izquierdo a la altura de la unión pieloureteral con hidronefrosis proximal.

síntomas irritativos como disuria, tenesmo y polaquiuria. Cuando el cálculo pasa a la vejiga, el niño suele dejar de tener síntomas. Si el cálculo está en la uretra puede producirse disuria y dificultad miccional, sobre todo en los varones. Algunos niños eliminan pequeñas cantidades de material tipo arenilla. Los cálculos también pueden ser asintomáticos, aunque es poco frecuente eliminar un cálculo ureteral sin síntomas.

DIAGNÓSTICO

Aproximadamente el 90% de los cálculos urinarios están más o menos calcificados, por lo que son radiopacos en la radiografía simple de abdomen. No obstante, muchos sólo tienen unos pocos milímetros de diámetro y pueden pasar inadvertidos, especialmente si están en el uréter. Los cálculos de estruvita (fosfato amónico magnésico) son radiopacos. Los cálculos de cistina, xantina y ácido úrico pueden ser radiotransparentes, pero a menudo están ligeramente opacificados. Algunos niños presentan **nefrocalcinosis** o calcificación del tejido renal. La nefrocalcinosis se observa más frecuentemente en recién nacidos prematuros tratados con furosemida, que causa hipercalciuria, y en niños con espongiosis medular renal.

Hay numerosas opciones de imagen en los niños en los que se sospecha un cólico renal. El estudio de mayor precisión diagnóstica es la TC helicoidal sin contraste del abdomen y la pelvis ([fig. 562.1](#)). Esta prueba requiere sólo unos minutos, delimita el número y la localización de los cálculos con una sensibilidad y una especificidad del 96% y demuestra si el riñón afectado es hidronefrótico. Actualmente, los servicios de radiología pediátrica emplean la TC de baja dosis, que es similar a tres radiografías de tórax. Otra alternativa es obtener una radiografía simple del abdomen y la pelvis y una ecografía renal. Estos estudios pueden demostrar la existencia de hidronefrosis y posiblemente del cálculo en la radiografía; sin embargo, el cálculo no se visualiza en la ecografía a menos que esté situado junto a la vejiga o en la pelvis renal. Además, los cálculos renales <3 mm típicamente no son visibles. Así pues, los médicos necesitan sopesar cuidadosamente los riesgos de la TC frente a la menor sensibilidad de la radiografía abdominal simple más ecografía.

En un niño con un cálculo ya diagnosticado, las radiografías simples seriadas o la ecografía renal pueden emplearse para controlar el estado del cálculo, si ha aumentado o disminuido de tamaño o si se ha desplazado. Cuando un niño presenta un cálculo en la pelvis renal, debe sospecharse una obstrucción de la unión pieloureteral. En ocasiones puede resultar difícil determinar si la hidronefrosis, en tales casos, es secundaria a un cálculo obstructivo, a una obstrucción de la unión pieloureteral o a ambos mecanismos.

Cualquier material con aspecto de cálculo debe ser enviado para su análisis a un laboratorio especializado en la identificación de los componentes de los cálculos urinarios.

ESTUDIO METABÓLICO

En todos los niños con urolitiasis debe efectuarse una valoración metabólica de los factores predisponentes más frecuentes, teniendo en cuenta que a menudo coexisten factores estructurales, infecciosos y metabólicos. Esta valoración no debe iniciarse en un niño en pleno proceso de eliminación de un cálculo, puesto que el cambio de dieta y el estado de hidratación, así como el efecto de la obstrucción sobre el riñón, pueden alterar los resultados del estudio. En la

iones incrementa el ritmo de nucleación, el crecimiento de los cristales y su agregación, y aumenta la probabilidad de formación y crecimiento de cálculos. La **epitaxia** consiste en la agregación de cristales de composiciones diferentes, pero con una estructura reticular similar; se forman así cálculos de naturaleza heterogénea. Las estructuras reticulares del oxalato cálcico y del urato monosódico son similares; por este motivo, los cristales de oxalato cálcico pueden agregarse sobre un núcleo de cristales de urato monosódico.

La orina también contiene **inhibidores de la formación de cálculos**, como citrato, difosfonato e iones magnesio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con urolitiasis presentan habitualmente hematuria macroscópica o microscópica. Si el cálculo provoca obstrucción ureteral o piélica, se produce dolor importante en la fossa lumbar (cólico renal) o en el abdomen. El cálculo típicamente causa obstrucción en zonas de estrechamiento de las vías urinarias: la unión pieloureteral, en la zona en la que el uréter cruza los vasos ilíacos, y la unión ureterovesical. El uréter se estrecha progresivamente en dirección distal, y su segmento más estrecho es la unión ureterovesical. Habitualmente, el dolor se irradia en dirección anterior hacia el escroto o los labios. A menudo el dolor es intermitente, en correspondencia con períodos de obstrucción del flujo urinario, que aumentan la presión en el sistema colector. Si el cálculo está en el uréter distal, el niño puede presentar

tabla 562.2 se enumeran los estudios básicos de laboratorio recomendados, y en la tabla 562.3 se muestran los valores normales en orina de 24 horas. En los niños con hipercaliuria, es preciso, además, estudiar la excreción de calcio con restricción de calcio y con sobrecarga de calcio en la dieta.

PATOGENIA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CÁLCULOS RENALES

Cálculos de oxalato cálcico y de fosfato cálcico

En Estados Unidos, la mayoría de los cálculos urinarios en niños están compuestos por oxalato y/o fosfato cálcicos. La anomalía metabólica más

frecuente en estos niños es la **hipercaliuria normocalcémica**. Entre el 30 y el 60% de los niños con cálculos de calcio presentan hipercaliuria sin hipercalcemia. Otras alteraciones metabólicas que predisponen a la formación de cálculos son la hiperoxaluria, la hiperuricosuria, la hipocitraturia, la cistinuria heterocigótica, la hipomagnesuria, el hiperparatiroidismo y la acidosis tubular renal (v. cap. 547).

La **hipercaliuria** puede ser absorbtiva, renal o resortiva. El trastorno primario en la hipercaliuria absorbtiva es la hiperabsorción intestinal de calcio. En algunos niños, un aumento de la 1,25-dihidroxivitamina D se asocia a un aumento de la absorción de calcio; mientras que en otros el proceso es independiente de la vitamina D. La **hipercaliuria renal** consiste en la alteración de la reabsorción tubular renal de calcio (v. cap. 540.4). Las pérdidas renales de calcio provocan una hipocalcemia moderada, que induce un aumento de la producción de hormona paratiroidea, con incremento de la absorción intestinal de calcio y de la movilización de los depósitos cálcicos. La hipercaliuria resortiva es poco frecuente y se observa en pacientes con un hiperparatiroidismo primario. El exceso de secreción de hormona paratiroidea estimula la absorción intestinal de calcio y la movilización de los depósitos cálcicos. En la tabla 562.4 se muestra un breve resumen de la valoración metabólica de los niños con hipercaliuria.

La **hiperoxaluria** es otra causa potencialmente importante de cálculos de calcio. El oxalato aumenta de 7 a 10 veces más que el calcio el producto de solubilidad en la cristalización del oxalato cálcico. Por tanto, la hiperoxaluria aumenta significativamente la probabilidad de precipitación del oxalato cálcico. El oxalato aparece en altas concentraciones en el té, el café, las espinacas y el ruibarbo. La hiperoxaluria primaria es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que puede subdividirse en aciduria glucólica y aciduria L-glicérica. La mayoría de los pacientes con hiperoxaluria primaria

Tabla 562.2 Pruebas de laboratorio sugeridas para el estudio de la urolitiasis	
SUERO	ORINA
Calcio	Análisis de orina
Fósforo	Cultivo de orina
Ácido úrico	Relación calcio:creatinina
Electrólitos e hiato aniónico	Tira reactiva para cistinuria
Creatinina	Orina de 24 horas para:
Fosfatasa alcalina	Aclaramiento de creatinina
	Calcio
	Fosfato
	Oxalato
	Ácido úrico
	Aminoácidos dibásicos (si el resultado de la tira reactiva de cistina es positivo)

Tabla 562.3 Bioquímica en orina: valores normales

CONSTITUYENTE DE LA ORINA	EDAD	MUESTRA ALEATORIA	PROGRAMADA	COMENTARIOS
Calcio	0-6 meses	<0,8 mg/mg creat	<4 mg/kg/24 h	Variación prandial
	7-12 meses	<0,6 mg/mg creat		Dependiente del sodio
	≥2 años	<0,21 mg/mg creat		
Oxalato*	<1 año	0,15-0,26 mmol/mmol creat	≥2 años: <0,5 mmol/1,73 m ² /24 h	La muestra de orina aleatoria mmol/mmol sumamente dependiente de la edad
	1- < 5 años	0,11-0,12 mmol/mmol creat		Ritmo de excreción/1,73 m ² constante durante la infancia y la edad adulta
	5-12 años	0,006-0,15 mmol/mmol creat		
	>12 años	0,002-0,083 mmol/mmol creat		
Ácido úrico	Lactante a término	3,3 mg/dl FG [†]	<815 mg/1,73 m ² /24 h	Ritmo de excreción/1,73 m ² a partir de >1 año; constante durante la infancia
	>3 años	<0,53 mg/dl FG		
Magnesio	>2 años	<0,12 mg/mg creat	<88 mg/1,73 m ² /24 h	Ritmo de excreción/1,73 m ² constante durante la infancia
Citrato		>400 mg/g creat		Datos disponibles limitados para los niños
Cistina		<75 mg/g creat	<60 mg/1,73 m ² /24 h	Una cistina >250 mg/g creat sugiere cistinuria homocigótica

*Estudio de oxalato oxidasa.

[†](mg/dl ácido úrico) (concentración de creatinina sérica/concentración de creatinina en orina).
creat, creatinina; FG, filtración glomerular.

De Milliner DS: Urolithiasis. En Avner ED, Harmon WE, Naiudet P, editors: *Pediatric nephrology*, ed. 5., Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, p. 1103, con autorización.

Tabla 562.4 Evaluación metabólica de los niños con hipercaliuria

TIPO	CALCIO SÉRICO	CALCIO LIMITADO (ORINA)	CALCIO EN AYUNAS (ORINA)	SOBRECARGA DE CALCIO (ORINA)	HORMONA PARATIROIDEA (SUERO)
Absortiva	N	N o A	N	A	A
Renal	N	A	A	A	N
Resortiva	A	A	A	A	A

A, aumentado; N, normal.

tienen aciduria glucólica; en los individuos afectados hay un aumento de los ácidos oxálico y glucólico en la orina. Ambos defectos provocan un aumento de la producción endógena de oxalato, con hiperoxaluria, urolitiasis, nefrocalcinosis y lesión renal. En los pacientes no tratados, la muerte sobreviene hacia los 20 años por insuficiencia renal. La **oxalosis**, que se define como el depósito extrarrenal de oxalato cálcico, se produce cuando existe insuficiencia renal con un aumento del oxalato plasmático. Los depósitos de oxalato cálcico aparecen en primer lugar en los vasos sanguíneos y la médula ósea, y con el tiempo se observan en todo el cuerpo. La hiperoxaluria secundaria es más frecuente y puede producirse en pacientes con un aumento de la ingesta de oxalatos y de sus precursores, como la vitamina C, en aquellos que padecen déficit de piridoxina y en niños con malabsorción intestinal.

La **hiperoxaluria entérica** abarca trastornos como la enfermedad inflamatoria intestinal (v. cap. 362), la insuficiencia pancreática (v. cap. 377) y las enfermedades biliares (v. cap. 383), en los que existe una malabsorción gastrointestinal de ácidos grasos, que se unen al calcio intraluminal y forman sales que se excretan en las heces. Normalmente, el calcio forma un complejo con el oxalato y reduce la absorción de éste, pero, si no hay calcio disponible, se produce un aumento de la absorción de oxalato libre.

La **hipocitraturia** consiste en una excreción baja de citrato, que es un inhibidor de la formación de cálculos de calcio. El citrato actúa como un inhibidor de la urolitiasis cálcica al formar complejos con el calcio, aumentar la solubilidad del calcio en la orina e inhibir la agregación de los cristales de fosfato cálcico y oxalato cálcico. Algunos trastornos como la diarrea crónica, la malabsorción intestinal y la acidosis tubular renal pueden provocar hipocitraturia. También puede ser idiopática.

La **acidosis tubular renal (ATR)** es un síndrome en el que existe un trastorno del equilibrio acidobásico renal. Puede clasificarse en tres tipos, uno de los cuales predispone a los cálculos renales, típicamente de fosfato cálcico (v. cap. 547). En la ATR de tipo 1, la nefrona distal no segregá iones hidrógeno en el túbulito distal. El pH urinario nunca es inferior a 5,8 y se produce acidosis hiperclorémica hipopotasémica. Los pacientes presentan nefrolitiasis, nefrocalcinosis, debilidad muscular y osteomalacia. La ATR de tipo 1 puede ser un trastorno autosómico dominante, pero con mayor frecuencia es adquirido y se asocia a enfermedades sistémicas como el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Wilson, la cirrosis biliar primaria y la tiroiditis linfocítica, o se debe a anfotericina B, litio o tolueno (un disolvente orgánico asociado a la inhalación de pegamentos).

El 5-8% de los pacientes con **fibrosis quística** (v. cap. 432) presenta urolitiasis. Típicamente, los cálculos son de calcio y a menudo aparecen en adolescentes y adultos jóvenes. En los niños pequeños que padecen esta enfermedad también se produce una nefrocalcinosis microscópica. Estos pacientes no presentan hipercaliuria, y se cree que la propensión a la urolitiasis se debe a la incapacidad para excretar un exceso de cloruro sódico o a la malabsorción intestinal.

Existen otros trastornos que pueden desempeñar un cierto papel en la formación de cálculos de calcio. La **hiperuricosuria** puede estar relacionada con el crecimiento epítáxico de cristales de oxalato cálcico alrededor de un núcleo de cristales de ácido úrico o con la acción del ácido úrico como antagonista de los mucopolisacáridos urinarios, que inhibe la cristalización del oxalato cálcico. La **cistinuria heterocigótica** se observa en algunos pacientes con cálculos de calcio. El mecanismo de acción es desconocido, pero puede ser similar al del ácido úrico. La sarcoidosis (v. cap. 190) provoca un aumento de la sensibilidad a la vitamina D₃, por lo que aumenta la absorción de calcio en el sistema digestivo. En el síndrome de Lesch-Nyhan (v. cap. 108) existe una síntesis excesiva de ácido úrico. Estos pacientes son más propensos a la formación de cálculos de ácido úrico, aunque alguno de estos cálculos puede estar calcificado. La **inmovilidad** puede causar hipercaliuria por la movilización de los depósitos cálcicos. Los corticoides a dosis altas pueden provocar hipercaliuria y precipitación de oxalato cálcico. La furosemida, administrada en la unidad de cuidados intensivos neonatales, también puede causar una intensa hipercaliuria, urolitiasis y nefrocalcinosis.

En algunos niños, los cálculos de calcio son idiopáticos. Este diagnóstico sólo debe establecerse tras una valoración metabólica completa.

Cálculos de cistina

La **cistinuria** es la causa del 1% de los cálculos renales en niños. Se trata de un raro trastorno autosómico recesivo de las células epiteliales del túbulo renal que impide la absorción de los cuatro aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, arginina y lisina) y provoca una excesiva excreción urinaria de estos productos. La única complicación conocida de esta enfermedad familiar es la formación de cálculos, debido a la baja

solubilidad de la cistina. Los pacientes tienen habitualmente una orina ácida, lo que aumenta la tasa de precipitación. En el paciente homocigótico, la excreción diaria de cistina suele exceder los 500 mg y la formación de cálculos se produce a una edad precoz. Los heterocigóticos excretan 100-300 mg/día y no suelen presentar urolitiasis clínica. El contenido de azufre presente en la cistina hace que estos cálculos sean débilmente radiopacos.

Cálculos de estruvita

Las infecciones urinarias (v. cap. 553) causadas por gérmenes productores de ureasa (más frecuentemente *Proteus* spp. y, en ocasiones, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp. y otros) provocan una alcalinización de la orina y un exceso de producción de amoníaco, lo que puede llevar a la precipitación de fosfato amónico magnésico (estruvita) y fosfato cálcico. En el riñón, los cálculos presentan a menudo un aspecto coraliforme y ocupan los cálices. Estos cálculos actúan como cuerpos extraños, provocan obstrucción, perpetúan la infección y causan lesión renal progresiva. Los pacientes con cálculos de estruvita presentan también anomalías metabólicas que predisponen a la formación de cálculos. Estos cálculos se observan a menudo en niños con vejiga neurógena, particularmente en aquellos a los que se les ha practicado una intervención reparadora de las vías urinarias (v. cap. 557). También se pueden formar cálculos de estruvita en la vejiga reparada de los niños a los que se les ha realizado una cistoplastia de ampliación o una derivación del continente urinario.

Cálculos de ácido úrico

En Estados Unidos, los cálculos que contienen ácido úrico representan menos del 5% de todos los casos de litiasis en niños, pero en otras zonas del mundo menos desarrolladas son más frecuentes. La **hiperuricosuria**, con hiperuricemia o sin ella, es el factor subyacente más común en la mayoría de los casos. Los cálculos son radiotransparentes en la radiografía. El diagnóstico debe sospecharse cuando la orina es persistentemente ácida y contiene cristales de urato.

La hiperuricosuria puede ser la consecuencia de diferentes trastornos congénitos del metabolismo de las purinas que dan lugar a un exceso de producción de ácido úrico, el producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos. Los niños con el síndrome de Lesch-Nyhan y los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (v. cap. 105) también forman cálculos de urato. En los niños con síndrome del intestino corto (v. cap. 364.7), y especialmente en aquellos a los que se les ha practicado una ileostomía, la deshidratación crónica y la acidosis se complican a veces con litiasis de ácido úrico.

Una de las causas más frecuentes de litiasis de ácido úrico es el rápido recambio de purinas en algunos tumores y enfermedades mieloproliferativas. El riesgo de litiasis de ácido úrico es especialmente importante cuando el tratamiento de estas enfermedades provoca una rápida destrucción de nucleoproteínas. Los cálculos o el «barro» de ácido úrico pueden ocupar toda la parte alta del sistema colector y provocar insuficiencia renal o incluso anuria. Los uratos también pueden aparecer en el interior de cálculos que contienen calcio. En tales casos, puede que exista más de un factor predisponente para la formación de cálculos.

Cálculos de indinavir

El sulfato de indinavir es un inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por VIH (v. cap. 302). Hasta un 4% de los pacientes tratados con indinavir desarrollan nefrolitiasis sintomática. La mayoría de los cálculos son radiotransparentes y están compuestos por monohidrato de indinavir, aunque en algunos se observa la presencia de oxalato o fosfato cálcico. Después de cada dosis, el 12% del fármaco se excreta por la orina sin ser modificado. La orina de estos pacientes contiene a menudo cristales con una forma característica rectangular, en abanico o en explosión estelar. El indinavir es soluble a un pH inferior a 5,5. Por tanto, debe considerarse la posibilidad de un tratamiento basado en su disolución mediante la acidificación de la orina con cloruro amónico o ácido ascórbico.

Nefrocalcinosis

La nefrocalcinosis consiste en el depósito de calcio en el tejido renal. A menudo la nefrocalcinosis se acompaña de urolitiasis. Sus causas más frecuentes son la furosemida (administrada a recién nacidos prematuros), la ATR distal, el hiperparatiroidismo, la espongiosis medular renal, el raquitismo hipofosfatémico, la sarcoidosis, la necrosis cortical, la hiperoxaluria, la inmovilización prolongada, el síndrome de Cushing, la hiperuricosuria, las causas monogenéticas de hipertensión y la candidiasis renal.

Tabla 562.5

Opciones de tratamiento quirúrgico primario según el tamaño del cálculo y la localización

CÁLCULOS	LITOTRICIA CON ONDAS DE CHOQUE	URETEROSCOPIA	NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA
RENALES			
<1 cm	Más frecuente	Opcional	Opcional
1-2 cm	Más frecuente	Opcional	Opcional
>2 cm	Opcional	Infrecuente	Más frecuente
POLO INFERIOR			
<1 cm	Más frecuente	Opcional	Opcional
>1 cm	Opcional	Opcional	Más frecuente
URETERALES			
Proximales	Más frecuente	Opcional	Ocasional
Distales	Opcional	Más frecuente	Infrecuente

De Durkee CT, Balcom A: Surgical management of urolithiasis, *Pediatr Clin North Am*; 53:465-477, 2006.

TRATAMIENTO

En un niño con un cálculo renal o ureteral, la decisión de extirpar el cálculo depende de su localización, tamaño y composición (si se conoce) y de la existencia o no de obstrucción o infección. El dolor se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o, con menor frecuencia, con opioides. Los cálculos ureterales pequeños suelen eliminarse espontáneamente, aunque el niño puede presentar un cólico nefrítico intenso. El segmento más estrecho del uréter es la unión vesicoureteral. Los cálculos <5 mm son expulsados en el 80-90% de los casos. Se ha demostrado que el tratamiento con un antagonista α -adrenérgico, como la tamsulosina, facilita la eliminación de los cálculos al reducir tanto la presión ureteral por debajo del cálculo como la frecuencia de las contracciones peristálticas del uréter obstruido. Esta intervención se denomina tratamiento médico expulsivo. En muchos casos, la introducción endoscópica de una endoprótesis ureteral, hasta sobreponerse al cálculo, alivia el dolor y dilata suficientemente el uréter como para permitir la eliminación del cálculo. En los niños con un cálculo de ácido úrico o en lactantes con un cálculo debido a la administración de furosemida, el tratamiento basado en la disolución del cálculo puede ser eficaz.

Si el cálculo no se elimina o es poco probable que lo haga, o si hay una infección urinaria asociada, es necesaria su extirpación (tabla 562.5). En los cálculos vesicales, ureterales y en cálculos pequeños de la pelvis renal, la litotricia con láser de holmio a través de un ureteroscopio flexible o rígido es bastante efectiva. La litotricia extracorpórea con ondas de choque se ha aplicado con éxito a los niños con cálculos renales y ureterales, con una tasa de resultados favorables superior al 75%. Otra alternativa es la nefrolitotomía percutánea, en la cual se accede al sistema colector percutáneamente, y los cálculos se rompen mediante litotricia ultrasonica. Cuando estas modalidades no consiguen el efecto deseado, una alternativa es la extirpación laparoscópica; este procedimiento puede llevarse a cabo con el robot da Vinci.

PREVENCIÓN DE LA LITIASIS

En niños con urolitiasis deben tratarse los trastornos metabólicos subyacentes (tabla 562.6). Dado que la litiasis se debe a una excesiva concentración de determinadas sustancias en la orina, un método que suele ser efectivo para evitar la formación de nuevos cálculos es mantener constantemente una diuresis alta mediante una abundante ingesta de líquidos. La ingesta de líquidos abundante debe mantenerse durante la noche, y habitualmente es necesario que el niño se levante al menos una vez para orinar y beber más agua. Se recomienda una ingesta de líquidos diaria de 2-2,5 l en los adolescentes formadores de cálculos, aumentando dicha ingesta durante los meses de verano.

La ingesta de sodio en la dieta de los niños ha aumentado de modo importante, debido al mayor consumo de alimentos salados procesados. El aumento en la ingesta de sodio aumenta la excreción urinaria de calcio y puede dar lugar a hipocitraturia. Además, el mayor consumo de sal induce acidosis metabólica. Para compensar la sobrecarga ácida, los riñones conservan aniones, incluido citrato urinario, lo que contribuye a la hipocitraturia. Están indicados reducir la ingesta diaria de sodio y aumentar la ingesta de potasio.

Aunque es contraintuitivo, las dietas bajas en calcio son menos eficaces para el tratamiento de los cálculos de calcio que las dietas que contienen cantidades normales de calcio y cantidades reducidas de sodio y proteínas

Tabla 562.6

Terapia sugerida para la urolitiasis secundaria a anomalías metabólicas

ANOMALÍA METABÓLICA	TRATAMIENTO INICIAL	TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA
Hipocalciuria	Reducción de sodio en la dieta Calcio en la dieta a la DDR Tiazidas	Citrato potásico Fosfato neutro
Hiperoxaluria	Ajuste del oxalato en la dieta Citrato potásico	Fosfato neutro* Magnesio Piridoxina*
Aciduria hipocítrica	Citrato potásico Bicarbonato	
Hiperuricosuria	Alcalinización	Alopurinol
Cistinuria	Alcalinización Reducción de sodio en la dieta	Tiopronina (Thiola) D-penicilamina Captopril

*Terapia inicial en la hiperoxaluria primaria.
DDR, dosis diaria recomendada.

De Milliner DS: Urolithiasis. En Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors: *Pediatric nephrology*, ed. 5.ª ed., Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, p. 1104, con autorización.

animales. Las dietas bajas en sodio y proteínas reducen la excreción urinaria de calcio y oxalato. Los niños con enfermedad litiásica deben evitar una ingesta excesiva de calcio. Sin embargo, los niños necesitan calcio para el desarrollo óseo y las recomendaciones sobre la ingesta diaria de calcio varían en función de la edad. *Por tanto, en los niños se debe evitar la restricción de calcio.* Los diuréticos tiazídicos también reducen la excreción renal de calcio. La administración de citrato potásico, un inhibidor de los cálculos de calcio, a dosis de 1-2 mEq/kg/24 h, resulta beneficiosa. La limonada es una excelente fuente de citratos, puesto que unos 120 ml de zumo de limón contienen 84 mEq de ácido cítrico. La toma diaria de unos 120 ml de zumo de limón disuelto en 2 litros de agua, edulcorado para mejorar su sabor, aumenta significativamente la concentración urinaria de citratos. En casos difíciles también debe administrarse ortofosfato neutro, aunque la tolerancia es mala.

El alopurinol es eficaz en pacientes con cálculos de ácido úrico; es un inhibidor de la xantina oxidasa que reduce eficazmente la producción de ácido úrico y de 2,8-dihidroxadenina y puede ayudar a controlar la recurrencia de ambos tipos de cálculos. También resulta eficaz la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o citrato sódico. El pH urinario ha de ser, como mínimo, de 6,5 y puede ser controlado en casa por los familiares.

Si se mantiene un pH urinario alto también puede prevenirse la recurrencia de los cálculos de cistina. La cistina es mucho más soluble

cuando el pH urinario es superior a 7,5. Por tanto, la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o citrato sódico resulta eficaz. Otra medicación importante es la D-penicilamina, un quelante que se une a la cisteína o a la homocisteína y aumenta la solubilidad del producto. Aunque mal tolerada por muchos pacientes, se ha descrito su eficacia en la disolución de los cálculos de cistina y en la prevención de las recurrencias cuando fracasan la hidratación y la alcalinización urinaria. La N-acetilcisteína presenta poca toxicidad y puede ser eficaz para controlar la cistinuria, pero se carece de experiencia a largo plazo con este fármaco.

El tratamiento de la ATR de tipo 1 exige la corrección de la acidosis metabólica y la reposición de las pérdidas de potasio y sodio. Es necesario el tratamiento con citrato sódico y/o citrato potásico. Cuando se corrige la acidosis metabólica, la excreción urinaria de citrato vuelve a ser normal.

El tratamiento de la hiperoxaluria primaria requiere el trasplante hepático, puesto que las enzimas deficitarias son hepáticas. Idealmente, debe llevarse a cabo antes de que se produzca insuficiencia renal. En los casos más graves también es necesario el trasplante renal.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 563

Historia clínica y exploración física ginecológica

Kathryn C. Stambough y Diane F. Merritt

HISTORIA CLÍNICA

El enfoque de la anamnesis y de la exploración física de una niña supone en ocasiones un esfuerzo colaborativo que implica a la niña, a su cuidador y al médico. Con una paciente que todavía no habla o que es muy pequeña, los médicos obtienen la mayoría de la historia de los padres o cuidadores. Incluso en el caso de una paciente muy pequeña, las preguntas sociales acordes con el desarrollo dirigidas a la paciente pueden tranquilizar y ayudar a fomentar la cooperación y una buena relación que facilitarán la posterior exploración. La anamnesis debe ir dirigida hacia las cuestiones específicas de la paciente, el cuidador o el médico relacionadas con el flujo vaginal o sangrado, prurito, lesiones genitales externas o anomalías. En una paciente que presenta sangrado vaginal, se debe preguntar sobre el reciente crecimiento y desarrollo, signos de progresión puberal, traumatismo, flujo vaginal, toma de medicación y cualquier antecedente de cuerpos extraños en la vagina. Si la paciente se queja de irritación vulvovaginal, prurito o flujo, se debe preguntar sobre la higiene perineal, el inicio y la duración de los síntomas, la cantidad y características del flujo, la exposición a irritantes dérmicos, la toma reciente de antibióticos, viajes recientes, la existencia de comorbilidades médicas o infecciones en la paciente o en los miembros de la familia y otros síntomas sistémicos o enfermedades de la piel. Durante la anamnesis, se debe animar a la paciente para que realice sus propias preguntas. En ocasiones, la niña es llevada al médico porque ella misma o sus padres tienen dudas relacionadas con hallazgos anatómicos, cambios en el desarrollo o anomalías congénitas. Todo ello ayuda a comprender las preocupaciones de la familia y si una razón específica, suceso o antecedente familiar plantean la necesidad de realizar una consulta ginecológica.

EXPLORACIÓN GINECOLÓGICA

La exploración física de la paciente debe ajustarse a la edad de la niña, al motivo de consulta y a cualquier otro problema detectado en la anamnesis. Se deben incluir las características del periodo menstrual junto a la valoración de otros elementos vitales, como la edad ajustada.

Neonatos

El obstetra debe examinar brevemente los genitales externos de las recién nacidas para confirmar la permeabilidad de la vagina y valorar la presencia de cualquier anomalía genital. La exploración pediátrica de la recién nacida debe incluir cualquier hallazgo anormal, como genitales ambiguos, himen imperforado, anomalías urogenitales, masa abdominal o hernia inguinal, que podrían revelar un problema ginecológico.

Colocar a la niña en posición supina con los muslos flexionados contra el abdomen permite visualizar los genitales externos de la recién nacida. Los efectos estrogénicos generalmente aparentes en las neonatas incluyen la prominencia de los labios mayores y un flujo vaginal blanco. Los labios menores y el himen pueden sobresalir ligeramente del vestíbulo. Se puede observar un pequeño sangrado vaginal neonatal debido al desprendimiento endometrial, tras la deprivación hormonal materna. Un sangrado excesivo o persistente más allá del mes de vida requiere una nueva valoración. Las glándulas mamarias pueden ser palpables en la exploración neonatal, pero deberían experimentar regresión en el primer mes de vida; ocasionalmente se puede observar secreción por el pezón.

Puede resultar difícil observar el orificio vaginal. Una suave tracción lateral de los labios mayores suele permitir visualizar completamente el himen y el orificio vaginal. Se debe evaluar la permeabilidad del himen. La mayoría de las variaciones del himen (imperforado, microperforado, tabicado) no requiere tratamiento en el periodo neonatal ([fig. 563.1](#)). Las variaciones deben ser controladas y tratadas en posteriores consultas. El himen tiene su origen en el seno urogenital. El útero y la vagina se originan a partir de los conductos de Müller. Las malformaciones renales concomitantes observadas junto a anomalías müllerianas no están asociadas a las anomalías del himen. Los pólipos del himen que se observan en las recién nacidas suelen disminuir de tamaño a medida que disminuyen los efectos estrogénicos maternos. Las secreciones de moco cervicovaginal pueden acumularse detrás del tracto de salida bloqueado de un himen imperforado y manifestarse como un mucocolpos. *En este caso, si existe obstrucción urinaria, está indicada la corrección del himen imperforado en el periodo neonatal.*

El clítoris puede aparecer grande en comparación con otros órganos genitales, sobre todo en las niñas prematuros. Si el clítoris presenta un tamaño demasiado grande, se debe medir su anchura; los valores >6 mm en una recién nacida indican la necesidad de realizar exámenes complementarios. *Si se observa clitoromegalia y genitales ambiguos, el obstetra y el pediatra deben solicitar inmediatamente la opinión de un experto para valorar a la niña y tranquilizar a los padres.* La hiperplasia adrenal congénita es la causa más frecuente de genitales ambiguos (>90% de los casos), y las formas con pérdida de sodio pueden conducir a una rápida deshidratación y a un desequilibrio entre fluidos y electrólitos (v. cap. 594). El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia adrenal congénita puede ser mortal.

En la recién nacida, los ovarios miden <1 cm de diámetro y presentan un volumen medio de 1 cm³. La ecografía abdominopélvica prenatal o posnatal puede detectar pequeños quistes ováricos simples que representan folículos normales. Debido a la localización abdominal de los ovarios en la recién nacida, un aumento del tamaño ovárico puede manifestarse como una masa abdominal palpable. Los quistes grandes (>4-5 cm) o los de naturaleza compleja podrían producir una torsión ovárica, una hemorragia dentro del quiste o, más raramente, un tumor ovárico. Un quiste ovárico neonatal no resuelto o que ha aumentado de tamaño requiere una consulta especializada. Si la masa origina un compromiso respiratorio o una obstrucción gastrointestinal, la descompresión suele ser muy eficaz. La aspiración del quiste puede mejorar el cuadro temporalmente, pero no se recomienda ya que el fluido aspirado no es fiable para el diagnóstico y puede reacumularse. Si la extirpación del quiste está clínicamente indicada, la pared debe ser extirpada quirúrgicamente para prevenir la reacumulación de líquido y proporcionar un diagnóstico anatopatológico, el tejido ovárico restante debe respetarse, y se debe examinar el ovario contralateral. Se recomienda conservar el tejido ovárico normal en todas las lesiones benignas, y no debe realizarse la salpingo-ooforectomía salvo indicación clínica.

Niñas y jóvenes prepúberes

A medida que disminuye el efecto estrogénico materno, la apariencia de los órganos genitales de la niña cambia. Los labios empiezan a aplanarse. La membrana del himen se cierra y se vuelve translúcida. El epitelio vaginal prepúber hipoestrogénico es fino, rojo y sensible al tacto. La mucosa vaginal de la niña puede presentar crestas longitudinales a lo largo del eje de la vagina a las 3, 6 y 9 horas, lo que puede producir pequeñas protrusiones en el himen en esas localizaciones. Normalmente el cuello del útero aparece plano y rosado junto a la cúpula vaginal. Durante la infancia, el útero disminuye de tamaño, y no vuelve a su tamaño de nacimiento hasta el 5.^o o 6.^o año de vida. La ratio cuello del útero prepúber:fundus es de 2:1.

A medida que se acerca la pubertad, la niña experimenta un aumento de la actividad endocrina del hipotálamo, la glándula pituitaria, la glándula adrenal y los ovarios (v. cap. 577). Los labios mayores empiezan a engrosarse y los labios menores se vuelven más finos y alargados como resultado del incremento de los niveles estrogénicos. El himen se engrosa y se vuelve más redundante. Se pueden observar secreciones fisiológicas blancas o claras. Comienzan a aparecer los botones mamarios, de forma bilateral o inicialmente unilateral, con el desarrollo posterior de la mama contralateral. El vello púbico comienza a aparecer.

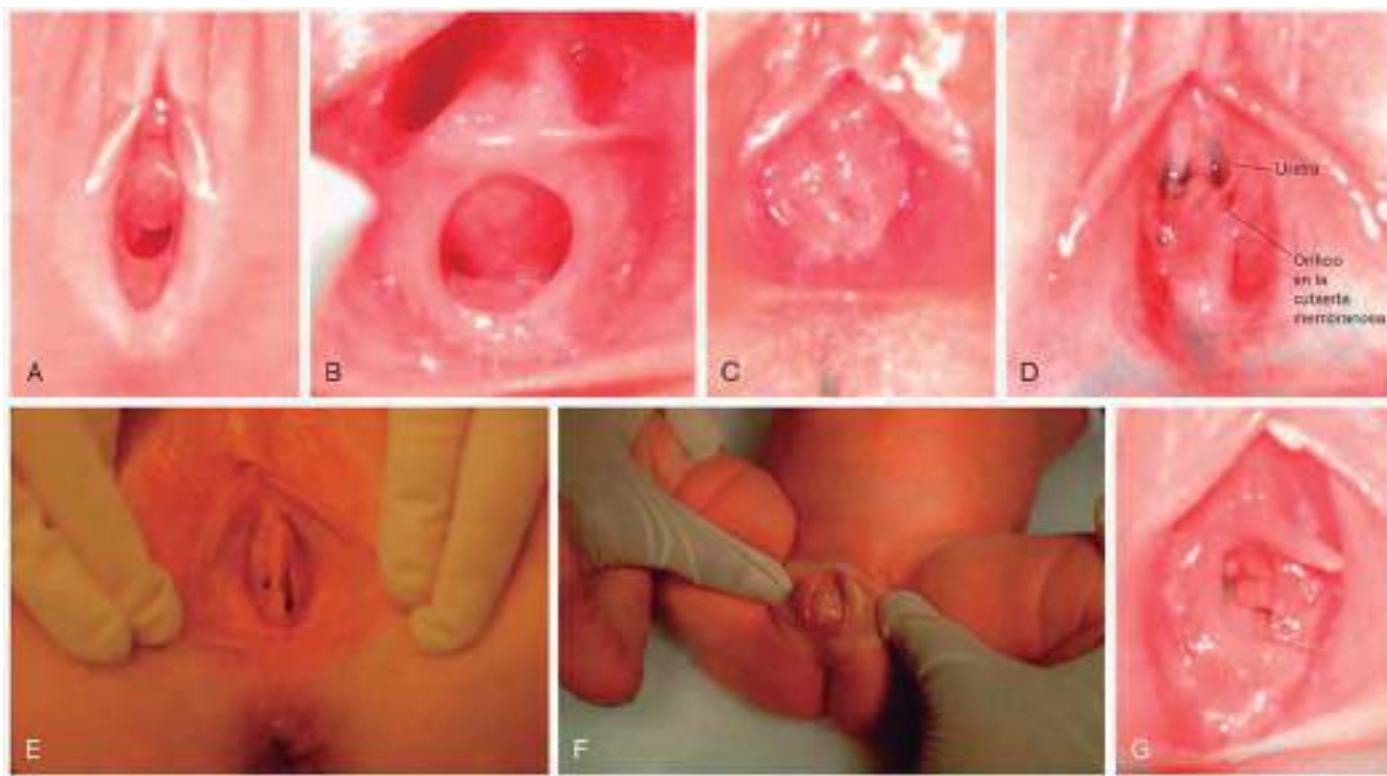


Fig. 563.1 Tipos de himen. **A**, Crescente. **B**, Anular. **C**, Redundante. **D**, Microperforado. **E**, Septado. **F**, Imperforado. **G**, Pólipo himeneal. (De la A a la F, de Perlman SE, Nakajima ST, Hertweck SP, editors: Clinical protocols in pediatric adolescent gynecology. London, 2004, Parthenon Publishing Group. G de McCann JJ, Kerns DL, editors: The child abuse atlas, Evidentia Learning, 2018, www.childabuseatlas.com.)

Indicaciones de la exploración genital

Las molestias genitourinarias o la sospecha de una enfermedad genitourinaria justifican la realización de una exploración de los genitales externos e internos de las pacientes pediátricas, sobre todo en caso de sangrado vaginal, flujo vaginal, traumatismo vulvar, presencia de un cuerpo extraño, masas perineales o pélvicas, lesiones vulvovaginales ulcerativas o inflamatorias, anomalías congénitas o sospecha de abuso sexual.

Preparación

La exploración genital en las niñas prepúberes requiere suavidad, empatía con la paciente para maximizar su colaboración y minimizar el miedo y la vergüenza. Una explicación clara y sencilla de en qué consiste la exploración puede facilitar la tranquilidad y la cooperación de la niña. La presencia de un pariente o cuidador durante toda la exploración tranquiliza a la mayoría de las niñas. Para la paciente prepúber más mayor, el médico puede preguntarle si desea la presencia de un miembro de la familia durante la exploración. Incluso en presencia de un cuidador, el médico debe hablar directamente a la niña. Antes de iniciar cualquier parte de la exploración, el médico debe comprobar de forma explícita con la paciente y el cuidador que este último ha dado su permiso para realizar la exploración. Este hecho ofrece la oportunidad de explicar a la niña el carácter privado de algunas partes del cuerpo y quién puede explorar o tocar estas zonas. Resulta útil educar a la paciente y al cuidador acerca de nociones básicas de anatomía y de higiene de la zona genital externa. Antes de proceder a cada etapa de la exploración, el médico debe explicar lo que va a hacer. Ofrecer a la niña mayor la opción de ver su exploración con un espejo de mano puede ayudarla a tranquilizarse y a entender la situación. Nunca está indicado hacer un acto forzado; si no es posible realizar una exploración óptima, el médico debe evaluar el carácter agudo de la queja y enfermedad, y determinar la necesidad potencial de realizar la exploración a lo largo de varias visitas o bajo anestesia.

Colocación

Existen varias técnicas y posiciones que pueden facilitar la exploración genital en las pacientes prepúberes. Las niñas menores de 4 años pueden colocarse sobre las rodillas del familiar o cuidador, colocando las piernas de la niña a horcajadas sobre los muslos del adulto (fig. 563.2). Si la niña lo permite, puede ser colocada sobre una mesa en posición supina con abducción

de las caderas y con los pies juntos como las patas de una rana (diamante o mariposa). Las pacientes mayores pueden preferir utilizar los estribos. La cabeza de la mesa de exploración debe permanecer elevada con el fin de mantener el contacto visual con la paciente durante la exploración. Cuando la niña está en posición supina, sujetar los labios mayores a lo largo de la porción inferior entre los dedos pulgar e índice tirando suavemente hacia fuera y hacia atrás (tracción labial) permite visualizar el introito vaginal. Otra alternativa consiste en colocar a la paciente con los muslos pegados al pecho elevando los glúteos y las caderas (v. fig. 563.2). Esta posición permite visualizar la parte inferior del himen, la parte baja de la vagina y en ocasiones la parte alta de la vagina y el cuello del útero, pero presenta el inconveniente de no ver la cara de la paciente.

Algunas niñas muy colaboradoras permiten realizar una exploración vaginoscópica de forma ambulatoria para una mejor valoración intravaginal. El endoscopio (citoscopio o histeroscopio) se coloca en la vagina separando suavemente los labios, permitiendo distenderse a la vagina con agua. Esta técnica permite visualizar la vagina y el cuello del útero para valorar una herida, una lesión, una variante anatómica o la presencia de un cuerpo extraño. La aplicación de un gel de lidocaína al 2% en el introito facilita la introducción del endoscopio y resulta menos irritante para la paciente. Si es necesario efectuar una exploración más completa o si la niña es demasiado pequeña, tiene miedo o es incapaz de colaborar, se recomienda realizar la exploración bajo anestesia.

Datos

Se deben registrar de forma minuciosa y precisa los resultados de la exploración genital en la historia médica, reservando las conclusiones y la terminología diagnóstica para la parte de juicio clínico y plan de tratamiento. Debe anotarse cada estructura visualizada (p. ej., clítoris, labios mayores, labios menores, uretra, vestíbulo y recto) describiendo cuidadosamente su aspecto normal y cualquier variación anatómica (p. ej., configuración del himen anular, semicircular, etc.). Describir cualquier hallazgo o lesión empleando la imagen de un reloj permite establecer un punto de referencia; un dibujo o una fotografía ampliada también pueden resultar útiles. Otros médicos dependerán de estos datos como si fuese un registro, gracias al cual podrán comparar sus hallazgos e incluir cualquier cambio. Se deben anotar todos los cambios en las exploraciones de control.

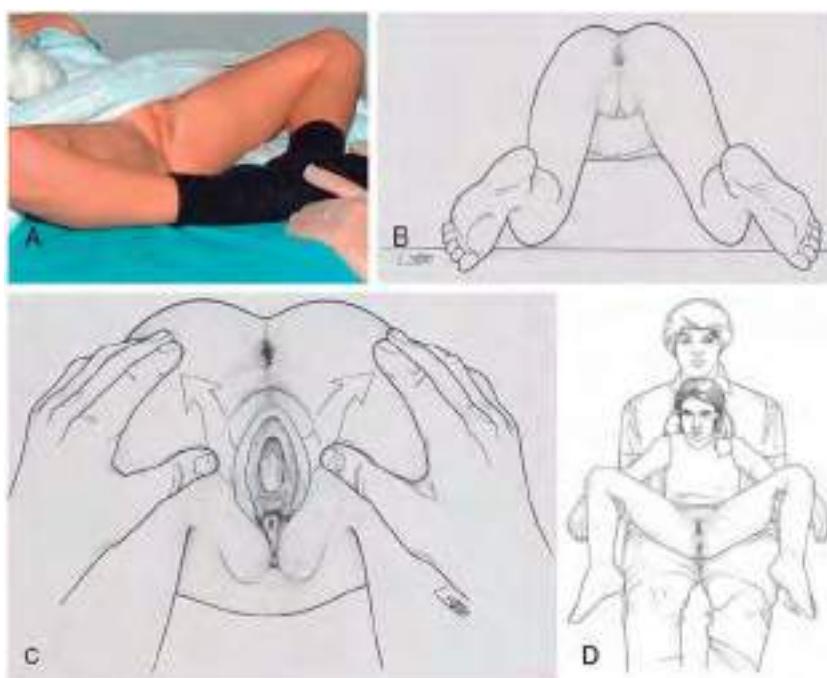


Fig. 563.2 Diferentes posiciones de exploración para realizar un examen ginecológico en una niña. **A**, Posición en patas de rana. **B**, Posición de rodillas hacia el pecho. **C**, Posición en decúbito prono. **D**, Sentada en el regazo de la madre. (A de McCann JJ, Kerns DL: The child abuse atlas, Evidentia Learning, 2018, www.childabuseatlas.com; B, C, y D de Finkel MA, Giardino AP (eds): Medical examination of child sexual abuse: a practical guide, 2nd ed. Thousand Oaks, 2002, CA, 2002, pp. 46-64.)

Adolescentes

Algunas adolescentes prefieren inicialmente encontrarse con el/la médico y hablar de la razón de su consulta sin la presencia de sus padres o tutor, deseo que hay que respetar (v. cap. 137). Generalmente, la consulta con la paciente suele comenzar conociendo a la paciente junto a sus padres o cuidador, para repasar con ellos sus antecedentes y el motivo de la consulta, y para explicar los conceptos de confidencialidad y privacidad. Se deben conocer las leyes locales que imponen limitaciones a los servicios confidenciales para proteger los derechos de la adolescente y de sus padres en relación con el acceso a la información y privacidad. El Instituto Guttmacher proporciona una lista actualizada de las leyes estatales y federales en Estados Unidos en relación con el acceso a la atención médica (<https://www.guttmacher.org/geography/united-states>). Una breve charla sobre el desarrollo normal puberal y la menstruación puede servir para tranquilizar a las pacientes y a sus padres o tutores, y proporcionar una educación valiosa sobre el flujo menstrual normal, la higiene menstrual y la duración y frecuencia del sangrado. El uso de un diario menstrual constituye una valiosa herramienta para la adolescente, y puede ayudar a las pacientes, a los padres y a los médicos a identificar patrones de sangrado anómalos que puedan requerir más evaluaciones. Existen numerosas aplicaciones para el seguimiento de los períodos menstruales a través del smartphone u ordenador.

Tras la entrevista inicial con la adolescente, sus padres o cuidador se procede a abordar a solas con la adolescente la parte confidencial y sensible de la historia, en particular los antecedentes sexuales y de consumo de alcohol, tabaco y drogas. Esta anamnesis puede comenzar de la siguiente forma: «Quisiera ofrecer a su hija la oportunidad de hacer cualquier tipo de pregunta que deseé de forma privada, por ello, ¿les importaría esperar un momento fuera de la consulta?». Deben valorarse las dudas por la presencia de flujo vaginal, las infecciones potenciales de transmisión sexual, embarazo o alteración menstrual. Las adolescentes y sus padres deben ser informados sobre el correcto uso y accesibilidad de los preservativos, todos los métodos anticonceptivos y sobre la anticoncepción de emergencia.

Están disponibles recursos para la educación de las adolescentes sobre su primera exploración pélvica, vida sexual y herramientas de proyección psicosocial. Se incluyen la North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology (<http://www.naspag.org>), la American Academy of Pediatrics (<http://www.aap.org>), la Society for Adolescent Health and Medicine (<http://www.adolescenthealth.org>) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (<http://acog.org/Patients>).

Tabla 563.1

Indicaciones recomendadas para la exploración pélvica en las adolescentes

Edad de 21 años para la primera prueba de Papanicolaou
Irregularidades menstruales inexplicadas, incluidas alteraciones puberales (especialmente si retraso en pubertad)
Dismenorrea severa
Dolor abdominal o pélvico inexplicado
Disuria inexplicada
Flujo vaginal anormal
Colocación de dispositivo intrauterino
Extracción de un cuerpo extraño
Incapacidad para poner tampones

Datos del American College of Obstetricians and Gynecologists: The initial reproductive visit. Committee Opinion No. 598. *Obstet Gynecol* 123: 1143-1147, 2014.

Exploración pélvica

La **tabla 563.1** presenta las indicaciones de la primera exploración pélvica en las adolescentes. Si una adolescente no cumple uno de los criterios mencionados en la **tabla 563.1**, el American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda que el primer «encuentro ginecológico» tenga lugar entre los 13 y 15 años (**tabla 563.2**) haciendo hincapié en una orientación anticipada centrada en el desarrollo puberal y menstruación normales. Las pacientes deben someterse a examen para descartar infecciones de transmisión sexual con cada nueva pareja sexual. Gracias a las pruebas de amplificación del ácido nucleico para *Chlamydia* y gonorrea en la orina y en el flujo vaginal, las pruebas para detectar enfermedades de transmisión sexual no requieren una exploración con espéculo.

Antes de iniciar la exploración física se debe ofrecer a todas las jóvenes la posibilidad de que otro sanitario, familiar o amiga esté presente durante la exploración. En la primera exploración ginecológica, el médico debe explicar el proceso en términos comprensibles. Una evaluación exhaustiva comienza con una valoración del índice de masa corporal, la presión arterial, las características de la menstruación, la tiroides, los ganglios linfáticos, el desarrollo mamario, la exploración abdominal y de la piel. Se deben explorar los genitales externos con la paciente en posición de litotomía dorsal mientras se mantiene una conversación entre el médico y la paciente. Elevar la cabeza de la mesa de exploración permite que se mantenga contacto visual

entre la adolescente y el médico. La adolescente puede sujetar un espejo para seguir el desarrollo de la exploración y debe ser animada a plantear preguntas. Tras la inspección de la vulva, se examinan las glándulas de Bartolini, uretrales y de Skene. Se examina el clítoris, cuya anchura normal es de 2-4 mm; un clítoris mayor de 10 mm, sobre todo en presencia de otros signos de virilización, requiere la realización de otros estudios. También se debe valorar la anatomía del himen. Durante la exploración se debe recalcar con la adolescente la nomenclatura adecuada de la anatomía genital con el fin de que ella pueda emplear sus propias palabras evitando el argot al referirse a su propio cuerpo.

Como la primera prueba de Papanicolaou se aplaza hasta los 21 años y los cultivos para las enfermedades de transmisión sexual pueden obtenerse mediante tomas vaginales o de orina, la necesidad de la exploración con espéculo está disminuyendo en este tramo de edad. Si está indicada una exploración con espéculo, se emplea uno de tamaño apropiado para las adolescentes, como el espéculo de Huffman (1/2 de ancho × 4 de largo) o el de Pedersen (7/8 de ancho × 4 de largo). Los espéculos más cortos impedirán la visualización de la totalidad del canal vaginal. Se debe tranquilizar a la adolescente diciéndole que la exploración puede ser molesta pero no dolorosa y respetándose su petición de detener la exploración o de esperar. Alentar a la paciente a mirar con un espejo facilita y puede potenciar su educación. Antes de insertar el espéculo se le puede decir que va a notar una sensación de presión. Antes de tocar el introito puede resultar útil tocar la parte interna del muslo con el espéculo. Se debe evitar comprimir anteriormente la uretra. Una leve presión con un dedo para desplazar posteriormente la horquilla facilita además la adecuada colocación del espéculo. Tras visualizar la vagina y el cuello del útero se deben obtener muestras como se ha indicado. Una exploración bimanual, en ocasiones solo con un dedo, permite palpar las paredes vaginales y el cuello uterino y la valoración bimanual del útero y de los anejos. Se debe tranquilizar a la paciente informando de los hallazgos normales durante la exploración, y explicarle las variantes normales de la anatomía a medida que se detecten (p. ej., labios menores asimétricos).

Después de la exploración está indicado revisar los resultados del examen con la adolescente (y sus padres) y establecer un debate del plan que se va a seguir. Alentar a las adolescentes a participar en la toma de decisiones permite que se responsabilicen de su salud, potenciar el cumplimiento del tratamiento y que reconozcan su propia individualidad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 563.2 Recomendaciones para la primera valoración ginecológica

Edad entre 13 y 15 años
Primera consulta ginecológica centrada en la educación de la paciente; generalmente, la exploración pélvica no está indicada
Primera exploración pélvica con prueba de Papanicolaou a los 21 años, salvo que se indique lo contrario, según la tabla 563.1

Capítulo 564

Vulvovaginitis

Helen M. Oquendo Del Toro
y Holly R. Hoefgen

La vulvovaginitis es el problema ginecológico más frecuente en las niñas prepúberes, con una incidencia del 17-50%. Está generalmente causada por una higiene inadecuada o excesiva o por irritantes químicos. La edad de presentación alcanza su punto máximo entre los 4 y los 8 años. Habitualmente, el cuadro mejora con medidas de higiene y la educación de los cuidadores y de la niña.

ETIOLOGÍA

La **vulvitis** se caracteriza por prurito genital externo, quemazón, eritema o rash. La **vaginitis** implica inflamación de la vagina, que se puede manifestar por flujo con o sin olor, o sangrado. Los dos cuadros pueden presentarse de forma simultánea como **vulvovaginitis**. Cuando una niña presenta vulvovaginitis, la anamnesis debe incluir preguntas sobre la higiene (limpiarse de delante hacia atrás) e información en relación con el posible contacto con irritantes químicos (jabones de baño, baño de burbujas, detergentes para la ropa, piscinas o saunas). Es importante una anamnesis detallada sobre diarrea reciente, prurito perianal o prurito nocturno. También se debe preguntar sobre la posibilidad de introducción de cuerpos extraños dentro de la vagina, aunque sea poco probable que una niña pequeña lo recuerde. Sin embargo, aproximadamente el 75% de casos de vulvovaginitis en niñas son no específicas por múltiples causas, incluidas la falta de estrogenización vaginal, y la atrofia y alcalinización del pH resultantes, la higiene perianal deficiente y la proximidad del ano con la vagina, que se encuentra desprotegida dada la carencia de barreras: los labios están aplanados y falta el vello púbico (fig. 564.1 y tabla 564.1).

EPIDEMIOLOGÍA

Las vulvovaginitis infecciosas, en las que se aísla un agente patógeno específico causante de los síntomas, están más comúnmente asociadas a patógenos fecales o respiratorios, y los cultivos pueden aislar *Escherichia coli* (v. cap. 227), *Streptococcus pyogenes* (v. cap. 210), *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208), *Haemophilus influenzae* (v. cap. 221), *Enterobius vermicularis* (v. cap. 320) y, de forma más rara, *Candida spp.* (v. cap. 261). Estos organismos pueden ser transmitidos por la propia niña por el uso incorrecto del papel higiénico y de forma manual desde la nasofaringe hasta la vagina. Las niñas presentan eritema perianal e inflamación del introito, y con frecuencia un flujo amarillo-verdoso o sanguinolento. Puede observarse cómo se llevan las manos a la zona genital y se rascan la ropa interior, que suele estar manchada por un flujo amarillo-parduzco. Los intentos de tratar estas etiologías bacterianas con medicamentos antimicóticos fallarán y, con frecuencia, el antifúngico producirá mayor irritación. La tabla 564.2 ofrece recomendaciones terapéuticas basadas en la bacteria aislada.



Fig. 564.1 Adhesiones de los labios. (Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)

Tabla 564.1

Alteraciones vulvares específicas en las niñas

ALTERACIÓN	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Molluscum contagiosum (fig. 564.8)	Lesiones discretas de 1 a 5 mm, del color de la piel, en forma de cúpula, umbilicadas con un tapón caseoso central	El diagnóstico se establece generalmente con la inspección visual	Generalmente, la enfermedad es autolimitada y las lesiones pueden remitir de forma espontánea. Las opciones de tratamiento en las niñas pueden incluir crioterapia, láser, aplicación de anestesia tópica y curetaje, podofilotoxina y nitrato de plata tópico. Se han descrito efectos similares con el uso de crema de imiquimod al 5% e hidróxido de potasio al 10%
Condiloma acuminado	Pápulas del color de la piel, algunas de ellas con aspecto peludo de coliflor	El diagnóstico se establece generalmente con la inspección visual. En caso de duda diagnóstica se debe realizar biopsia. La prueba del ADN del virus del papiloma humano no resulta útil	Muchas lesiones en los niños se resuelven de forma espontánea; se aplica el «espera y observa» con frecuencia en niños (60 días). El tratamiento más estudiado es la aplicación tópica de crema de imiquimod y podofilotoxina (aplicación diaria al acostar al paciente, 3 veces/semana × 16 semanas, no lavar hasta 6-10 h después de la aplicación). En ocasiones es necesaria la anestesia general para procedimientos quirúrgicos/ablativos (crioterapia, terapia láser, electrocauterización) reservados para lesiones grandes o sintomáticas. Se han empleado otros tratamientos en adultos, como ácido tricloroacético, 5-fluorouracilo, sinecatequinas, cidofovir tópico y cimetidina. No se han establecido la eficacia y seguridad de estos tratamientos en las niñas
Herpes simple	Ampollas que se rompen dejando úlceras blandas	Inspección visual confirmada por cultivo de la lesión	Bebés: Aciclovir 20 mg/kg i.v. cada 8 horas × 21 días para enfermedad diseminada y afectación del sistema nervioso central o × 14 días para enfermedad limitada a la piel y mucosas Afectación genital/mucocutánea: Edad de 3 meses a 2 años: 15 mg/kg/día i.v. divididos en tres dosis cada 8 horas × 5-7 días Edad de 2 a 12 años (1.er episodio): Mismo tratamiento o 1.200 mg/día divididos en tres dosis cada 8 horas × 7-10 días Edad de 2 a 12 años (recidiva): 1.200 mg/día cada 8 horas o 1.600 mg/día como alternativa × 5 días (3-5 días para niñas mayores de 12 años)
Adherencias de los labios (v. fig. 564.1)	Pueden ser asintomáticas o pueden provocar vulvitis, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario o uretritis	El diagnóstico se establece mediante la inspección visual de las adherencias de los labios, en ocasiones presenta una línea central semitranslúcida	No requiere tratamiento si la paciente está asintomática Pacientes sintomáticas: Crema tópica de estrógenos o pomada de betametasona aplicada sola o en combinación, diariamente durante 6 semanas, directamente en la línea de adherencia mediante una torunda de algodón ejerciendo una suave tracción de los labios Se deben interrumpir los estrógenos en caso de aparecer botones mamarios Raramente está indicada la separación mecánica o quirúrgica de las adherencias Generalmente, las adherencias se resuelven en 6-12 semanas; si no se siguen unas correctas medidas de higiene, la recidiva es frecuente Para disminuir el riesgo de recidiva, se debe aplicar un emoliente (vaselina, pomada de A y D) en la cara interna de los labios durante al menos 1 hora a la hora de acostar a la paciente
Esclerosis liquenoide (v. fig. 564.4)	Placa esclerótica, atrófica, como un parche, con apariencia de reloj de arena u ojo de cerradura de la piel de la vulva, del perineo o perianal; hemorragias subepiteliales que pueden interpretarse erróneamente como un abuso sexual o traumatismo sexual. La paciente puede referir sensación de quemazón perineal, dolor o disuria	El diagnóstico se suele establecer mediante la inspección visual Se debe realizar biopsia en caso de duda diagnóstica	El tratamiento de elección son los corticoesteroides tópicos de potencia alta (pomada de propionato de clobetasol al 0,05%) una o dos veces al día durante 4-8 semanas Una vez controlados los síntomas se suspende la medicación salvo en caso de reagudización En muchas jóvenes, el problema se resuelve con la pubertad; sin embargo, no siempre sucede así y las pacientes pueden requerir un seguimiento a largo plazo. Pueden utilizarse inmunomoduladores: tacrolimus al 1% (aplicado una vez al día) y pimecrolimus al 1% (aplicado dos veces al día durante 3 meses, después en días alternos)

(Continúa)

Tabla 564.1 Alteraciones vulvares específicas en las niñas (cont.)

ALTERACIÓN	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Psoriasis	Las niñas son más propensas que las mujeres adultas a presentar psoriasis vulvar, que se caracteriza por ser pruriginosa, bien delimitada, no descamativa, eritematosa brillante, con placas simétricas. La lesión típica extragenital es similar, pero con aspecto escamoso plateado	El diagnóstico puede establecerse localizando otras zonas afectadas en el cuero cabelludo, en los surcos nasolabiales o detrás de las orejas	Las lesiones vulvares pueden tratarse con corticoesteroides tópicos de baja-media potencia, aumentando la potencia en caso necesario
Dermatitis atópica	En los casos crónicos se pueden ver lesiones costrosas supurativas acompañadas de intenso prurito y eritema. El rascado continuado produce escoriaciones de las lesiones y sobreinfección bacteriana o por <i>Candida</i>	Se pueden ver lesiones en el área vulvar, pero de forma característica afecta a la cara, el cuello, el tórax y las extremidades	Las niñas con este problema deben evitar sustancias irritantes y emplear corticoesteroides tópicos (como hidrocortisona al 1%) en los brotes. Si la piel está seca, se pueden emplear lociones o aceites de baño para eliminar la humedad después del lavado
Dermatitis de contacto	Vesículas vulvares eritematosas, edematosas o supurativas, o pueden aparecer pústulas, pero más frecuentemente se observa inflamación de la piel	Asociada a la exposición a irritantes, como jabones perfumados, geles de baño, polvos de talco, lociones, bandas elásticas de la ropa o componentes de pañales desechables	Evitar sustancias irritantes. Corticoesteroides tópicos para los brotes
Dermatitis seborreica	Lesiones eritematosas, grasiertas y amarillentas en la vulva y en los pliegues curvales, asociadas a una erupción casposa grasieta en el cuero cabelludo, detrás de las orejas y en la cara	Generalmente se establece el diagnóstico por inspección visual	Limpieza suave, clotrimazol tópico con hidrocortisona al 1%
Vitílico (v. fig. 564.5)	Manchas hipopigmentadas bien delimitadas, generalmente simétricas en las zonas vaginal y anal. Se pueden observar en la periferia en los orificios del cuerpo y en las superficies extensoras	Clínico. Si está justificado clínicamente, realizar pruebas para descartar enfermedades asociadas (enfermedad tiroidea, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, diabetes mellitus)	Si se desea, tratar las lesiones limitadas con corticoesteroides de potencia baja o tacrolimús. Consultar al dermatólogo en caso de lesiones extensas

Neisseria gonorrhoeae o *Chlamydia trachomatis* también son causa de vulvovaginitis infecciosas específicas (v. cap. 146). El tratamiento prepupalal de las niñas con **infecciones de transmisión sexual** requiere una estrecha colaboración entre los médicos y las autoridades protectoras de la infancia. En caso necesario, deben iniciarse con prontitud investigaciones oficiales por abuso sexual (v. cap. 16). Si se adquirieron después del periodo neonatal, algunas enfermedades (p. ej., gonorrea, sífilis y clamidia) son indicativas casi al 100% de contacto sexual. En el caso de otras enfermedades (p. ej., infección por el virus del papiloma humano y por el virus del herpes simple), la relación con el contacto sexual no está tan clara. No se recomienda el tratamiento preventivo prepupalal para las niñas que han sido agredidas o víctimas de abusos sexuales debido 1) a la menor incidencia de la mayoría de las infecciones de transmisión sexual en las niñas tras el abuso/agresión, 2) las niñas prepúberes parecen presentar un menor riesgo de infección ascendente que las mujeres adolescentes o adultas y 3) generalmente el seguimiento regular de las niñas está garantizado. Aunque *Trichomonas vaginalis* puede transmitirse verticalmente y puede detectarse en las niñas de hasta 1 año de edad, se trata de una causa infrecuente de vulvovaginitis infecciosa específica en la niña prepúber sin influencia estrogénica.

Otras causas de vulvovaginitis infecciosa específica incluyen *Shigella* (v. cap. 226), que con frecuencia se manifiesta con flujo purulento teñido de sangre, y *Yersinia enterocolitica* (v. cap. 230). Las infecciones por *Candida* (levadura) normalmente provocan un eritema del pañal, pero es improbable que causen vaginitis en las niñas debido a que el pH alcalino de la vagina prepúber no tolera infecciones fúngicas. Las niñas diabéticas o inmunocomprometidas y las niñas bajo tratamientos antibióticos prolongados podrían presentar un riesgo aumentado de vaginitis fúngica. Los oxiuros constituyen la infestación helmíntica más frecuente en Estados Unidos, con las tasas más

elevadas en las niñas en edades escolar y preescolar. El prurito perianal puede provocar escoriación y, más raramente, sangrado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dermatitis del pañal

La **dermatitis del pañal** es el problema dermatológico más frecuente en la infancia y se observa en la mitad de todos los niños y bebés que llevan pañal. La humedad y el contacto con la orina y las heces irritan la piel, y la colonización por *Candida* spp. incrementa la gravedad de la dermatitis. El tratamiento de primera elección incluye medidas higiénicas como aumentar la frecuencia del cambio de pañales, permitir al niño que deje de usarlos, baños frecuentes y aplicación de barreras repelentes de agua como el óxido de zinc. Si, con estas medidas conservadoras, la dermatitis del pañal persiste o si se observan las típicas lesiones satélite por *Candida*, el tratamiento tópico con antifúngicos puede disminuir la inflamación.

Leucroa fisiológica

Las neonatas y niñas peripúberes pueden presentar un flujo blanco, claro o mucoso, resultado del efecto fisiológico de los estrógenos. Algunas jóvenes se quejan de humedad y moco. Las medidas higiénicas como los baños pueden ayudar, pero una explicación debe tranquilizar a la paciente y a su madre.

Aglutinación labial

La **aglutinación labial (adhesiones labiales)** se produce más frecuentemente en lactantes y niñas pequeñas. Se piensa que este fenómeno es secundario a una respuesta inflamatoria en los labios menores en combinación con un estado hipoestrogénico. Normalmente, el diagnóstico se realiza en la exploración genital de rutina. Las pacientes asintomáticas normalmente

Tabla 564.2

Antibióticos recomendados para infecciones vulvovaginales específicas

ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Penicilina V, 250 mg v.o. 2-3 veces al día × 10 días Amoxicilina 50 mg/kg/día (máx.: 500 mg/dosis) divididos en 3 dosis diarias × 10 días Eritromicina etil succinato, 30-50 mg/kg/día (máx.: 400 mg/dosis) divididos en 4 dosis diarias TMP-SMX 6-10 mg/kg/día (del componente TMP) divididos en 2 dosis diarias × 10 días Clorotromicina 7,5 mg/kg dos veces al día (máx.: 1 g/día) × 5-10 días La recidiva suele provenir de un niño o miembro de la familia portador faríngeo asintomático. Sin embargo, puede haber fracaso terapéutico con la penicilina En casos de resistencia a la penicilina: Rifampicina 10 mg/kg cada 12 h × 2 días
<i>Staphylococcus aureus</i>	Mupirocina tópica al 2% 3 veces al día en la zona de piel afectada Si se requiere tratamiento sistémico: Amoxicilina-clavulánico, 45 mg/kg/día (amoxicilina) v.o. en 2 o 3 dosis al día × 7 días (tratamiento de elección debido a la alta resistencia a la penicilina) Si se observa elevada resistencia a los antibióticos habituales, se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad para el uso de otros antibióticos SARM: TMP-SMX de potencia doble 8-10 mg/kg/día; cultivo de abscesos, incisión y drenaje
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilina, 40 mg/kg/día divididos en 3 dosis diarias × 7 días En casos de fracaso terapéutico o de <i>H. influenzae</i> no encapsulada, se recomienda amoxicilina-clavulánico
<i>Yersinia</i>	TMP-SMX 6 mg/kg (del componente TMP) diarios durante 3 días
<i>Shigella</i>	TMP-SMX 10/50 mg/kg/día (máx.: 160/600) divididos en 2 dosis diarias × 5 días Ampicilina 50-100 mg/kg/día divididos en 4 dosis diarias (máx. en adultos: 4 g/día) × 5 días Azitromicina 12 mg/kg (máx.: 500) × 1 día, y después 6 mg/kg/día (máx.: 250 mg) × 4 días (en áreas de alta resistencia a los tratamientos anteriores o cuando se desconocen las sensibilidades) Para organismos resistentes: Ceftriaxona 50-75 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos en 1 o 2 dosis (máx.: 2 g/día) × 2-5 días
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Niñas con peso <45 kg: eritromicina base o etil succinato 50 mg/kg/día v.o. divididos en 4 dosis diarias × 14 días Niñas con peso >45 kg pero menores de 8 años: azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis Niñas mayores de 8 años (tratamiento como en el adulto). Tratamientos recomendados: Azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis o Doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día × 7 días Tratamientos alternativos: Eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día × 7 días Eritromicina etil succinato 800 mg v.o. 4 veces al día × 7 días Levofloxacino 500 mg v.o. diarios × 7 días Ofloxacino 300 mg v.o. dos veces al día durante 7 días
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Niñas con peso <45 kg: ceftriaxona, 125 mg i.m. en una sola dosis Niñas con peso ≥45 kg: tratamiento dual: tratar con dosis de adulto de 250 mg i.m. en una sola dosis y azitromicina 1 g oral en una sola dosis Niñas con bacteriemia o artritis: ceftriaxona, 50 mg/kg (dosis máxima para niñas con peso <45 kg: 1 g) i.m. o i.v. en una sola dosis diaria × 7 días Biterapia: añadir azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis o doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día × 7 días Nota: los CDC retiran cefixima 400 mg v.o. en una sola dosis de la medicación recomendada debido al aumento de resistencias; sin embargo, se puede emplear en monoterapia si la ceftriaxona está contraindicada
<i>Trichomonas</i>	Metronidazol, 15-30 mg/kg/día tres veces al día (máx.: 250 mg tres veces al día) × 5-7 días o Tinidazol 50 mg/kg (≤2 g) en monodosis para niñas mayores de 3 años
<i>Oxiuros (Enterobius vermicularis)</i>	Mebendazol, 1 comprimido masticable de 100 mg, repitiendo dosis a las 2 semanas o Albendazol, 100 mg para niñas menores de 2 años o 400 mg para niñas mayores, repitiendo dosis a las 2 semanas Pamoato de pirantel 10 mg/kg en una sola dosis

CDC, Centers for Disease Control; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoazol.

no requieren intervención. El **tratamiento de primera línea** en pacientes con dificultad para la micción, infecciones persistentes o dolor incluye estrógenos tópicos (cremas Premarin o Estrace al 0,01%) o un corticoide tópico (betametasona al 0,05% en pomada) aplicados dos veces al día en la línea media del rafe bajo una suave tracción. La corrección quirúrgica raramente es necesaria, pero es común la recurrencia antes de la pubertad.

Úlceras genitales

Se ha descrito ulceración genital aguda de la vulva (fig. 564.2) en jóvenes adolescentes no sexualmente activas que puede presentarse asociada a úlceras aftosas orales. Aunque inicialmente se han relacionado con causas infecciosas como el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, micoplasma, parotiditis e influenza A, estas úlceras pueden ser aftas idiopáticas vulvares. Existen otras posibles etiologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Behcet, el penfigoide ampolloso, el síndrome de Stevens-Johnson, el exantema medicamentoso o el síndrome de las úlceras orales y genitales con cartílago inflamado (MAGIC).

Generalmente, estas lesiones aparecen en las superficies mucosas del introito como lesiones dolorosas rojas o blancas que evolucionan de forma

brusca hacia úlceras rojas bien delimitadas con base necrótica o escariforme. Suelen durar entre 10 y 14 días hasta la remisión completa. Las lesiones son muy dolorosas y puede ser necesaria la colocación de una sonda urinaria tipo Foley para tratar el dolor y facilitar la micción. Las pacientes con úlceras genitales agudas presentan un cuadro bastante similar a los síntomas prodrómicos de la gripe, incluyendo fiebre, náuseas y dolor abdominal. La disuria y el dolor vulvar son también síntomas comunes. Un tercio de las pacientes presentan antecedentes o desarrollo de úlceras orales. El estudio incluye cultivo para el virus del herpes simple para descartar esta etiología. En función de la historia, se realizarán pruebas especiales para enfermedades sistémicas. Generalmente las biopsias no son diagnósticas ya que muestran cambios inflamatorios agudos y crónicos. La figura 564.3 resume la valoración y el tratamiento recomendados para la enfermedad inicial y recidivante. Se debe considerar el estudio de la enfermedad de Behcet (v. cap. 186) según las guías diagnósticas del Grupo de Estudio Internacional en los casos recidivantes o graves (v. tabla 564.1 para otras etiologías frecuentes.) El **tratamiento de las úlceras genitales agudas** debe incluir gel tópico de xilocaina al 2%, baños de asiento, una correcta higiene y paracetamol. Se recomienda evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos debido a una posible relación causal.

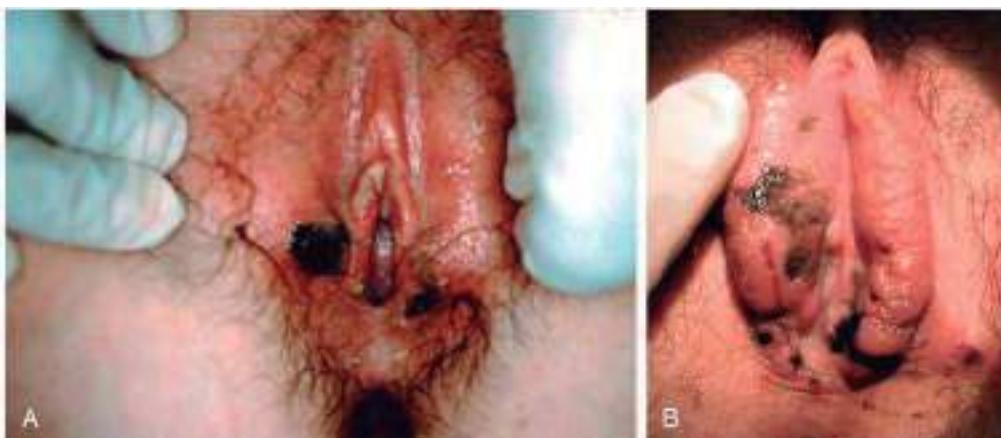
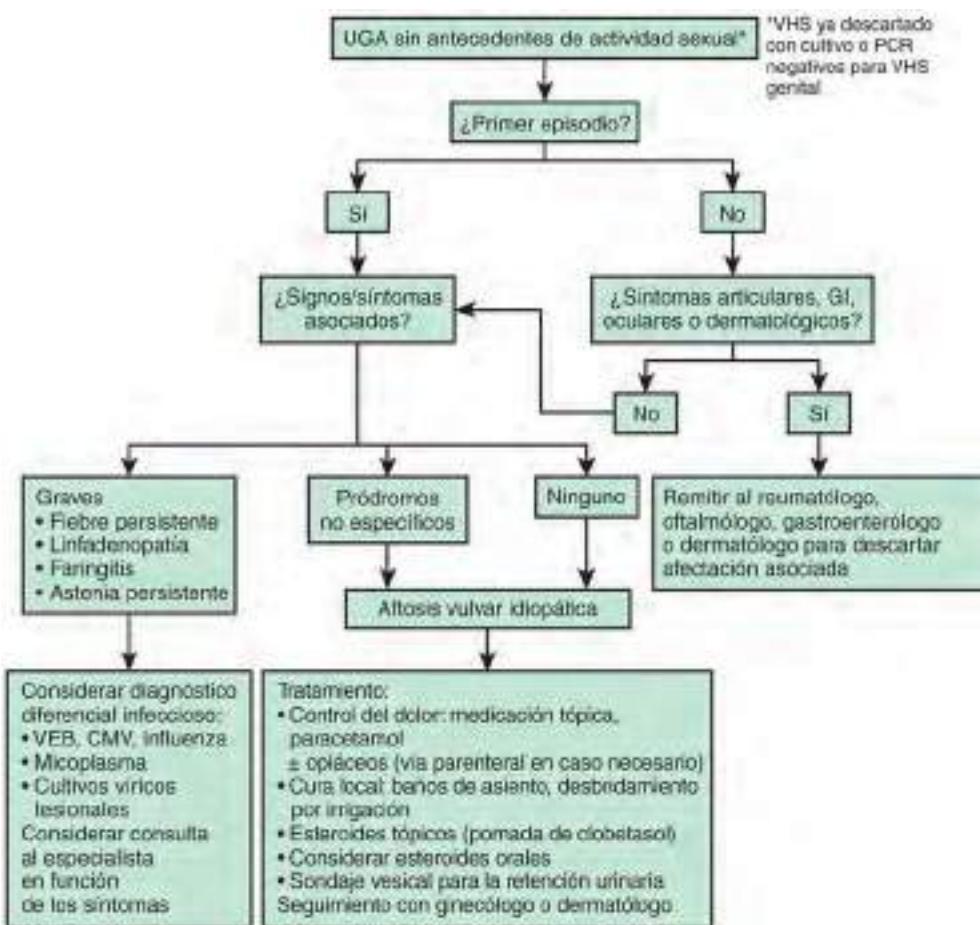


Fig. 564.2 Úlceras aftosas. (Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)

Fig. 564.3 Algoritmo para la valoración y el tratamiento de las úlceras genitales agudas (UGA) en jóvenes no sexualmente activas. (De Rosman IS, Berk DR, Bayliss SJ, et al: Acute genital ulcers in nonsexually active young girls: case series, review of the literature, and evaluation and management recommendations. *Pediatr Dermatol* 29(2):147–153, 2012.)

Puede ser necesario el ingreso hospitalario para el tratamiento del dolor no controlado con opioides orales, para la retención urinaria que requiere sondaje vesical o para el desbridamiento por irrigación en los casos de dificultades para la higiene. El tratamiento antibiótico no suele ser necesario salvo en presencia de sobreinfección bacteriana o si la paciente está inmunocomprometida. No existen pruebas suficientes que demuestren la eficacia del tratamiento esteroideo oral, pero dicho tratamiento puede resultar útil en el caso de brotes recidivantes y enfermedad extensa. Los esteroides tópicos de

potencia alta (pomada de clobetasol al 0,05%), son eficaces para las úlceras aftosas orales, así como para las úlceras genitales agudas.

Dermatosis

Frecuentemente, las alteraciones dermatológicas afectan a la zona vulvar de las niñas; es importante determinar si la niña con irritación vulvar presenta problemas dermatológicos en cualquier otra parte del cuerpo. Es frecuente observar **esclerosis liquenoide** en la región anogenital con el

aspecto característico de lesiones blancas en la piel asociadas a zonas de erosión, ulceración y petequias. Esta enfermedad puede provocar graves molestias y generalmente se presenta con prurito vulvar o perianal, disuria y estreñimiento. Las pacientes también pueden estar asintomáticas, lo que puede conducir al infradiagnóstico y a la falta de tratamiento. En ausencia de tratamiento, la esclerosis liquenoide puede provocar destrucción y cicatrización de la arquitectura genital normal, incluida la reabsorción de los labios, obliteración del clítoris, estrechamiento del introito y fisuras dolorosas que secundariamente pueden infectarse. Se pensó que el cuadro se resolvía con la pubertad, pero en la actualidad esta teoría es controvertida y muchas adolescentes posmenárgicas siguen padeciendo esta enfermedad (fig. 564.4). La **esclerosis liquenoide** debe tratarse con esteroides tópicos de potencia alta, como el propionato de clobetasol al 0,05% aplicado una o dos veces al día hasta la resolución de los síntomas, y después desescalando a través de dosis más bajas de corticoides tópicos. Los inhibidores tópicos de la calcineurina, como el tacrolimus y el pimecrolimús, se han utilizado para el tratamiento de la esclerosis liquenoide. Las pacientes deben seguirse cada 6-12 meses para evaluar posibles recurrencias (fig. 564.5).

El **vitílico** es una despigmentación adquirida de la piel producida por un proceso autoinmune dirigido a los melanocitos de la epidermis.



Fig. 564.4 Esclerosis liquenoide. (Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)

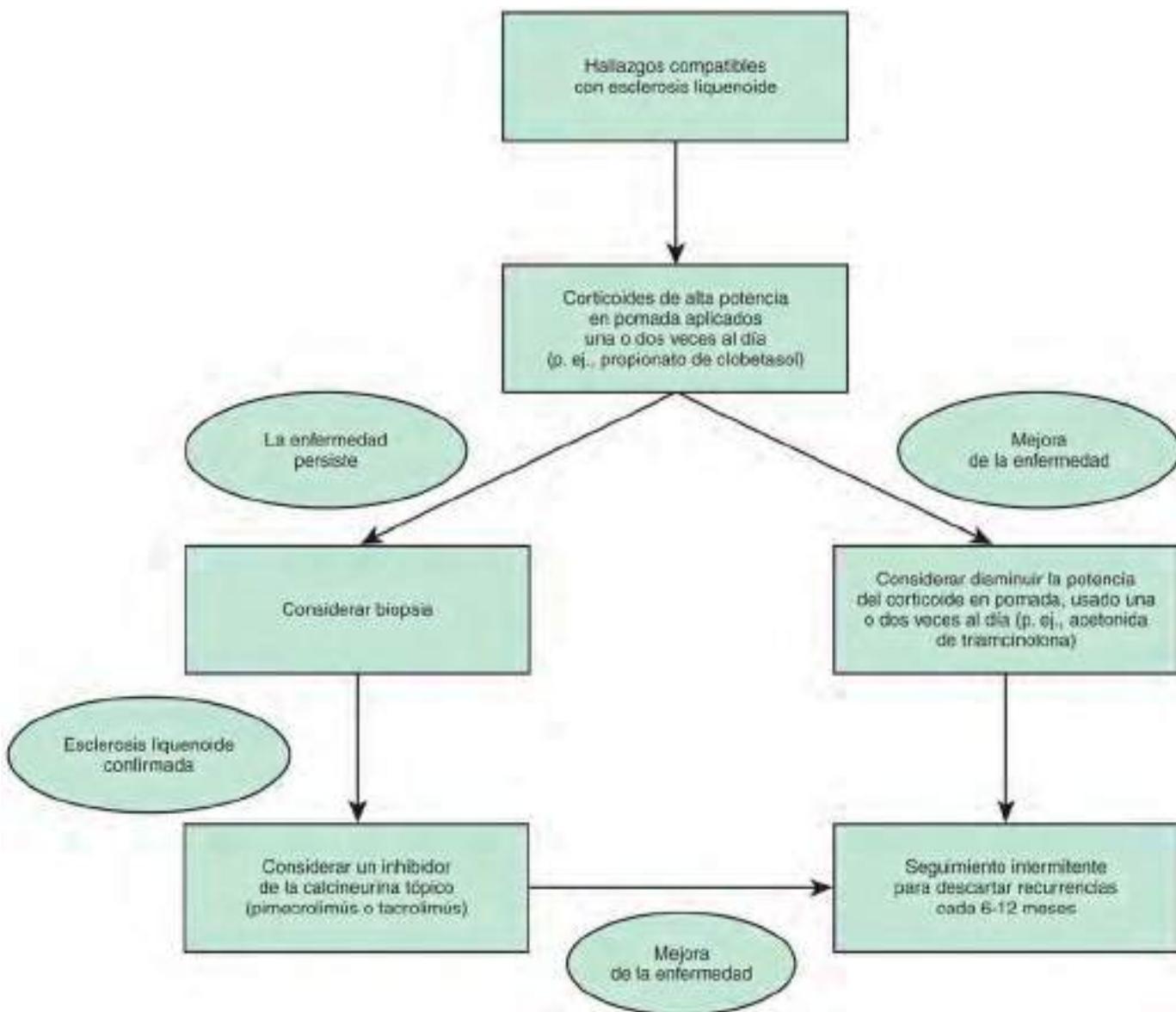




Fig. 564.6 Vitílico. (Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)

Las lesiones aparecen como manchas muy delimitadas de pérdida de pigmento, con frecuencia simétricas localizadas alrededor de la vagina y del ano. Se pueden observar lesiones similares de hipopigmentación alrededor de los orificios del cuerpo y en superficies extensoras (fig. 564.6). Aunque el diagnóstico es clínico, existe una asociación con otras alteraciones autoinmunitarias o endocrinológicas (hipotiroidismo, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, diabetes mellitus insulinodependiente) y el diagnóstico diferencial debe incluir el estudio de al menos una disfunción tiroidea. Se pueden prescribir en los niños ungüentos o cremas de corticoesteroides de potencia baja. Los dermatólogos pueden recomendar inmunomoduladores (tacrolimús) y fototerapia.

La **psoriasis vulvar** se presenta como prurito, placas bien delimitadas, eritematosas y simétricas que afectan vulva, periné y/o pliegues glúteos. Las lesiones en el monte de Venus pueden presentar el aspecto escamoso más característico. Se pueden observar también los signos típicos de psoriasis como punteados en el lecho ungueal, eritema auricular posterior o un eritema plateado en cualquier parte del cuerpo. Muchos de los tratamientos usados en los adultos no están indicados en los niños. La psoriasis puede ser tratada con cremas hidratantes, esteroides tópicos y luz ultravioleta. En los adolescentes se pueden aplicar alquitrán de hulla, retinoides, tacrolimús y calcipotrieno, derivado de la vitamina D₃.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con frecuencia, las niñas con síntomas de vulvovaginitis han sido previamente valoradas y tratadas de forma fallida. Se pueden obtener cultivos con sensibilidad para detectar la presencia de patógenos específicos mediante hisopos de algodón o hisopos uretrales (Calgiswab) humedecidos con solución salina no bacteriostática. El empleo de un hisopo puede provocar molestias o, más raramente, un mínimo sangrado. El hisopo prehumedecido puede colocarse verticalmente entre los labios menores para recoger secreciones, sin que sea necesario introducir el hisopo dentro de la vagina. Se puede realizar la prueba para gonorrea y clamidiosis mediante cultivo o mediante prueba de amplificación del ácido nucleico, en función de la institución o el estado, y de las guías de los Centers for Disease Control. Las pruebas para *Shigella* y *H. influenzae* pueden requerir medios y procedimientos de toma de muestras especiales.

Si se sospecha la **presencia de oxiuros** (v. cap. 320), se debe aplicar cinta adhesiva transparente o un hisopo anal en la región anal por la mañana, antes de la defecación o del baño, colocándolos a continuación en un portaobjetos.

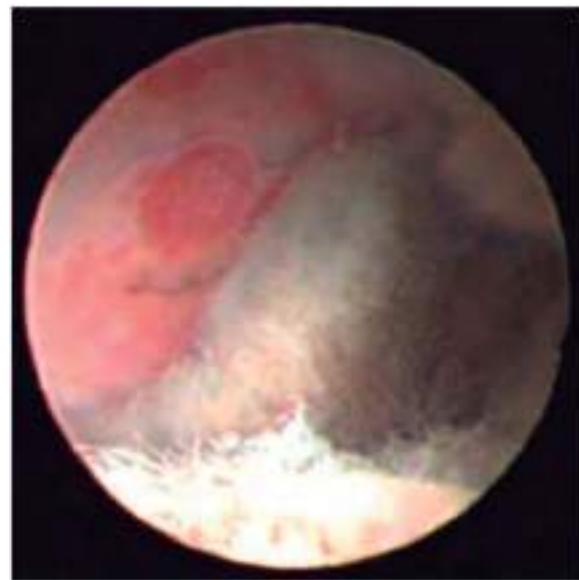


Fig. 564.7 Cuerpo extraño vaginal visto a través de vaginoscopio. (Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)



Fig. 564.8 Molluscum contagiosum. (Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)

Los huevos que se observan al microscopio confirman el diagnóstico, y en ocasiones pueden verse los oxiuros en el margen anal. Con frecuencia, la historia clínica es más indicativa de enfermedad que la exploración física, y una prueba de la cinta adhesiva negativa no descarta la implicación de este patógeno.

Si el flujo vaginal es serosanguinolento, maloliente, o si el flujo no desaparece con medidas higiénicas, se debe considerar la presencia de un cuerpo extraño en la vagina (fig. 564.7). Si en la inspección se sospecha la presencia de un cuerpo extraño, se debe irrigar la vagina o detectar el cuerpo extraño mediante exploración bajo anestesia. La irrigación vaginal puede ocasionalmente conducir a la expulsión del cuerpo extraño; en los casos en que esto no ocurre, la vaginoscopia es una excelente herramienta diagnóstica que puede realizarse en una paciente colaboradora no sedada, de forma ambulatoria o bajo anestesia general si es preciso. Se emplea un cistoscopio con solución salina o agua para irrigar por gravedad, se inserta el endoscopio en la vagina separando suavemente los labios, se distiende la vagina y se pueden valorar, así, fácilmente toda la cavidad vaginal y el cuello del útero.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la vulvovaginitis específica debe dirigirse al organismo causante de los síntomas (v. tabla 564.1). El tratamiento de la vulvovaginitis no específica incluye baños de asiento y evitar sustancias irritantes y químicas, jabones fuertes y el uso de ropa ajustada que irrite el periné. Puede resultar útil la aplicación externa de barreras emolientes como

cremas no financiadas para la dermatitis del pañal y vaselina. La higiene perineal adecuada es fundamental para la mejoría a largo plazo. Es preciso controlar la higiene de las niñas pequeñas advirtiendo a los cuidadores que limpian la zona genital de delante hacia atrás. Tras la limpieza inicial con papel higiénico resulta útil emplear una toallita húmeda caliente. Las jóvenes deben emplear ropa interior de algodón y no llevar mucho tiempo seguido medias, leotardos, jeggings, pantalones vaqueros estrechos y trajes de baño húmedos. Los baños en agua tibia sin gel ni jabón de unos 15 minutos de duración calman las molestias y ayudan a limpiar la zona. Debe aconsejarse a los padres evitar el uso de jabones perfumados, antisépticos y desodorantes, y no usar suavizantes ni secadoras para el lavado de la ropa interior.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

deben comenzar a los 3 meses. En caso de brotes se puede iniciar una terapia de mantenimiento a largo plazo, ya que los efectos secundarios son poco frecuentes.

Los **cuerpos extraños vaginales** constituyen un hallazgo frecuente en niñas que presentan una secreción teñida de sangre y maloliente. La rápida identificación y eliminación del cuerpo extraño evita complicaciones potenciales incluyendo infecciones recurrentes del tracto urinario, anomalías dermatológicas, perforación vaginal o formación de una fistula. El objeto encontrado con mayor frecuencia en las vaginas prepúberes es papel higiénico. En ocasiones, mediante una exploración física con las rodillas de la niña hacia el pecho o en posición de rana se puede detectar el cuerpo extraño, se puede tratar de eliminar en la consulta utilizando lavados con agua tibia mediante una jeringa equipada con una pequeña sonda de alimentación. Si no se detecta el cuerpo extraño, la irrigación quizás no sirva para extraerlo y en ocasiones puede ser necesaria una exploración bajo anestesia y vaginoscopia. La visualización directa por medio de la vaginoscopia facilita la extracción del cuerpo extraño, así como la evaluación de posibles lesiones o fuentes de sangrado no relacionadas.

Varias afecciones urológicas pueden presentar un cuadro clínico mixto y sospechoso de hemorragia vaginal, incluyendo **hematuria macroscópica** (v. cap. 536) y **prolapso uretral** (v. cap. 559) (fig. 565.1). El prolapsus implica la profusión de la mucosa uretral a través del meato externo, lo que produce una masa hemorrágica friable que a menudo oscurece el introito vaginal adyacente. Los factores predisponentes incluyen estado hipostrogénico, enfermedades neuromusculares, anomalías uretrales, defectos fasciales, traumatismos e incrementos crónicos de la presión intraabdominal (p. ej., Valsalva recurrente relacionado con estreñimiento o tos forzada). El **tratamiento del prolapsus** es conservador, con baños de asiento dos veces al día seguidos de la aplicación tópica de crema estrogénica (p. ej., Estrace 0,01%) en el área afectada durante 2 semanas. Si, en la reevaluación, el prolapsus permanece, se debe continuar con la aplicación hasta que se logre una resolución completa. La escisión quirúrgica rara vez es necesaria y se reserva principalmente para el tratamiento del tejido necrótico.

La hemorragia vaginal puede ser un signo de **pubertad precoz** (v. cap. 578), definida como desarrollo puberal prematuro, que ocurre entre 2,0 y 2,5 DE antes de la edad promedio en la población general. Se debe realizar una evaluación formal si el vello púbico o el desarrollo del pecho sucede rápidamente o se inicia antes de los 7 años en niñas no afroamericanas y antes de los 6 años en niñas afroamericanas. El origen más común del desarrollo

Capítulo 565

Hemorragia vaginal en la niña prepuberal

Morgan P. Welebir y Diane F. Merritt

La hemorragia vaginal en las niñas pequeñas y en las jóvenes prepúberes siempre debe valorarse. Aunque puede aparecer una hemorragia fisiológica desde la primera semana de vida, cuando los estrógenos maternos circulantes disminuyen y estimulan el desprendimiento endometrial, hay muchas etiologías patológicas que requieren una rápida exploración. Las causas más frecuentes son la vulvovaginitis, las alteraciones dermatológicas, los cuerpos extraños vaginales y el prolapsus uretral; son menos comunes los efectos estrogénicos endógenos o exógenos, y las causas menos comunes pero más preocupantes son las neoplasias y los traumatismos.

A pesar de que muchos casos de hemorragia vaginal pediátrica son idiopáticos, la mayoría de ellos se atribuyen a la vulvovaginitis (v. cap. 564) derivada de la transmisión de patógenos respiratorios, orales, fecales y sexuales, que puede presentarse mediante una secreción serosanguinolenta vaginal (p. ej., *Streptococcus*, *Shigella*) o una irritación vulvar. Los factores anatómicos y fisiológicos apropiados para la edad hacen que las niñas prepúberes presenten un alto riesgo de presentar **vulvovaginitis**. La barrera protectora que confieren los labios completamente desarrollados está ausente, dejando el orificio vaginal expuesto al medio externo. La vagina hipostrogénica presenta un medio alcalino propenso a la infección, al carecer del pH ácido producido por la colonización de lactobacilos en la pubertad. El lavado de manos de forma rutinaria, la correcta higiene perineal (p. ej., limpieza de delante hacia atrás, uso de toallitas húmedas tras la defecación, adecuada limpieza genital durante los baños) y evitar irritantes tópicos, sustancias químicas y jabones perfumados y desodorantes, así como los baños espumosos, van a reducir la aparición de vulvovaginitis inespecíficas. La aplicación tópica de barreras emolientes suaves (p. ej., pomadas para la dermatitis del pañal, vaselina) puede ser protectora y mitigar los síntomas de la irritación externa. Los antibióticos deben ser empleados en las infecciones recidivantes o persistentes en las que en el cultivo se identifica un patógeno específico. (v. tabla 564.2).

La dermatosis vulvar puede presentarse inicialmente en forma de hemorragia. La **esclerosis liquenoide** (v. fig. 564.4 y tabla 564.1) se caracteriza por una inflamación crónica, prurito intenso, pérdida de la arquitectura normal, adelgazamiento y blanqueamiento de la piel perineal y vulvar, con una distribución con frecuencia en mariposa o en ojo de cerradura. Pueden aparecer petequias o ampollas con sangre que compliquen el cuadro clínico clásico. Una biopsia tisular puede dar un diagnóstico definitivo, pero normalmente no es necesaria en niñas prepúberes. El tratamiento de primera elección es esteroideos tópicos de potencia alta (p. ej., la pomada de propionato de clobetasol al 0,05%). El momento y la duración apropiados de la aplicación dependen de la experiencia del médico, pero las guías sugieren tratar a las niñas de manera similar a las adultas, comenzando con la aplicación diaria durante 4 semanas o hasta que los síntomas desaparezcan, disminuyendo a días alternos durante 4 semanas, y finalmente dos veces por semana durante 4 semanas. Las evaluaciones de seguimiento para la respuesta al tratamiento



Fig. 565.1 Prolapsus uretral prepuberal con himen en forma de media luna. (De Lara-Torre E, Valea FA: *Pediatric and adolescent gynecology: gynecologic examination, infections, trauma, pelvic mass, precocious puberty*. En Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA, editors: *Comprehensive gynecology*, 7th ed, St. Louis, 2017, Elsevier, Figure 12.6, p. 227.)

prematuro es la **pubertad precoz dependiente de la gonadotropina o central** (v. el apartado 578.1), lo que da lugar a un aumento precoz de la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH), que estimula el crecimiento del folículo ovárico y la consiguiente producción de estrógeno. La **pubertad precoz periférica o independiente de gonadotropina** ocurre con menos frecuencia y en ausencia de influencia hipotalámica, siendo el estrógeno un producto de tumores ováricos o suprarrenales, o síndrome de McCune Albright. En ambos casos, los niveles elevados de estrógeno conducen a un endometrio hipertrofiado capaz de desprendese como en la menstruación.

La evaluación de la pubertad precoz comienza examinando las características sexuales secundarias y documentando el estadio de Tanner del desarrollo mamario y el vello púbico, mediante el **índice de maduración sexual** (v. cap. 132). Trazar la altura y el peso en una tabla de crecimiento puede ayudar a identificar la velocidad de crecimiento acelerado. Los hallazgos de laboratorio complementarios incluyen niveles elevados de hormona luteinizante sérica, pero el patrón oro sigue siendo la medición de los niveles de gonadotropina después de la estimulación con GnRH o un agonista del receptor de GnRH. Los niveles de estradiol superiores a 100 pg/ml pueden indicar la presencia de folículos ováricos prematuros o de un tumor periférico (p. ej., un tumor de células germinales ováricas). Se debe utilizar una ecografía pélvica para evaluar la patología ovárica o suprarrenal, así como la maduración uterina en respuesta al estrógeno. Sin embargo, los folículos ováricos prematuros normalmente producen estrógenos durante un periodo muy corto, en cantidades suficientes para estimular el crecimiento y la eliminación del endometrio. La involución folicular y el retorno del estrógeno a los niveles prepúberes pueden darse antes de que se pueda obtener una ecografía. Otros hallazgos radiológicos complementarios incluyen radiografías que establecen la edad ósea avanzada y una resonancia magnética cerebral que demuestra una masa en el contexto de la pubertad precoz central. Si está indicado, la pubertad precoz central puede suprimirse con inyecciones de leuprorelin o implantes de histrelina. Los tumores periféricos (es decir, los tumores de células germinales ováricas) se tratan mediante escisión, estadificación y quimioterapia o radioterapia, de acuerdo con los protocolos oncológicos.

Los diagnósticos diferenciales de la hemorragia vaginal atribuidos a la estrogenización prematura también deben incluir la exposición a **estrógenos exógenos**, incluyendo anticonceptivos hormonales, ciertos alimentos, productos de belleza y plásticos. Se sabe que la ingesta de grandes cantidades de bisfenol A (BPA), un producto que puede filtrarse en el contenido de vasos y botellas de plástico, tiene un efecto estrogénico, aunque el impacto sigue siendo desconocido. El tratamiento implica la eliminación de cualquier fuente problemática de estrógenos del uso diario de la paciente.

El **hipotiroidismo juvenil** (v. cap. 581) produce comúnmente retraso puberal, pero los casos graves pueden presentarse con desarrollo mamario prematuro, hemorragia vaginal y distensión abdominal secundaria al agrandamiento ovárico y la ascitis. El mecanismo de acción no está claro, pero se ha propuesto que los niveles elevados de la hormona estimulante de la glándula tiroides reaccionan de manera cruzada con los receptores de la hormona foliculoestimulante, lo que origina la maduración del folículo y la producción de estradiol. El tratamiento con reemplazo hormonal tiroideo (p. ej., levotiroxina) produce mejoría y, en última instancia, la reversión de los síntomas.

Las **neoplasias de la vulva y la vagina** (v. cap. 568) son causas raras de hemorragia vaginal en la paciente pediátrica. Los **hemangiomas infantiles** son las neoplasias benignas más comunes de la infancia, afectando a más del 5% de los lactantes. La mayoría de las lesiones proliferan inicialmente antes de resolverse de forma espontánea y raras veces requieren intervención. Sin embargo, para la identificación de un hemangioma perineal, se debe realizar una evaluación neurológica debido a una asociación con el disrafismo espinal. Si la lesión persistente es superficial, la aplicación de betabloqueantes tópicos (p. ej., timolol al 0,5%) 2-3 veces al día durante 6-12 meses ha demostrado buenas tasas de respuesta. Una lesión pequeña, bien delimitada pero profunda, puede requerir una inyección intralesional de corticosteroides (p. ej., triamcinolona 10-14 mg/ml) de forma seriada en intervalos de 4 semanas hasta la resolución. Al igual que con todos los tratamientos sistémicos con corticoides, las inyecciones deben limitarse al mínimo necesario para evitar complicaciones. Si el tratamiento conservador no es suficiente, pueden emplearse la ablación por láser y la escisión quirúrgica. Los pólipos vaginales pueden producir hemorragia y se recomiendan la escisión y evaluación de la anatomía patológica.

Las **neoplasias malignas ginecológicas** (v. cap. 568) son una fuente de hemorragia genital pediátrica que requiere una escrupulosa evaluación y un manejo adecuado. Los **tumores del seno endodérmico** (es decir, del



Fig. 565.2 Hematoma vulvar en una adolescente como resultado de una herida producida a horcajadas. (De Mok-Lin EY, Laufer MR: Management of vulvar hematomas: use of a word catheter. J Pediatr Adolesc Gynecol 22[5]:e156-e158, 2009.)

saco vitelino) de la vagina son extremadamente raros, pero es imperativo un diagnóstico temprano dada la malignidad, la naturaleza agresiva y el mal pronóstico. El **rabdomiosarcoma** es el sarcoma de tejido blando más común de la infancia; el 3% se origina en el útero o la vagina. La variante embrionaria es responsable de los sarcomas uterinos, mientras que la subvariante del sarcoma embrionario botriode se encuentra en la vagina. Tanto los tumores del seno endodérmico como los tumores sarcomatosos surgen principalmente en los primeros 3 años de vida, y se presentan en la evaluación como una masa quística o polipoide, secreción sanguinolenta y, ocasionalmente, retención urinaria. El tratamiento consiste en un enfoque multimodal, que incluye cirugía, radiación y quimioterapia, según las pautas oncológicas.

El **traumatismo vulvovaginal** es una causa especialmente preocupante de hemorragia genital pediátrica. La mayoría de estas lesiones traumáticas son accidentales, pero debe descartarse el abuso físico y sexual (v. subsección 16.1). Las **lesiones producidas en posición a horcajadas**, ocasionadas por un contacto abrupto sobre la barra metálica de una bicicleta o por resbalar en la bañera o en la piscina, pueden provocar contusiones, hematomas o laceraciones (fig. 565.2). Si el traumatismo es accidental respeta normalmente el himen y la vagina, en cambio afecta al tejido externo que absorbe el impacto: el monte de Venus y los labios. Sin embargo, un hallazgo físico que sugiera lesiones externas no excluye la necesidad de descartar la afectación de las estructuras genitales internas. Si no existen testigos del accidente, si la historia no explica los hallazgos clínicos y, especialmente, si se detecta laceración del himen, se debe considerar el abuso en el diagnóstico diferencial y se tiene que concertar una consulta forense con la niña y la familia. Si tras la inspección inicial se sospecha una lesión penetrante, se requieren otras exploraciones y pruebas de imagen para valorar el daño potencial de la uretra, la vejiga, el ano y los órganos intraabdominales. Puede ser necesaria la evaluación bajo anestesia para valorar y reparar todas las lesiones; sin embargo, las laceraciones menores pueden ser reparadas en una niña colaboradora con anestesia local. Si la paciente es capaz de orinar espontáneamente, se pueden observar hematomas no extensos que se tratan con hielo, presión y analgésicos. Los grandes hematomas pueden requerir drenaje, ligadura de los vasos sangrantes y/o colocación de un drenaje aspirativo cerrado si la piel que los cubre muestra signos de isquemia. En todas las niñas con dificultades para orinar debido a una lesión se debe colocar una sonda vesical tipo Foley.

La hemorragia vaginal en la lactante o niña prepúber es alarmante para la paciente y su familia, y puede ser producto de un gran espectro de afecciones patológicas o incidentes traumáticos. Debe realizarse una anamnesis detallada y una evaluación física para identificar la fuente del sangrado, y debe

establecerse un plan de manejo eficiente. Las presentaciones sospechosas de traumatismo o abuso deberían implicar al personal sanitario adecuado y a las autoridades desde el principio, así como la documentación meticulosa de los hallazgos. Si está indicada una intervención para el manejo de la hemorragia, independientemente del origen, deben tenerse en cuenta de forma cuidadosa los riesgos y beneficios del tratamiento con la familia antes de realizarse.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 566

Alteraciones de la mama

Lindsay N. Conner y Diane F. Merritt

Las preocupaciones de las jóvenes con alteraciones mamarias generalmente se centran en el desarrollo o la apariencia de sus mamas, mastodinia, secreción por el pezón o preocupaciones por la presencia de una masa. A pesar de que sea muy poco probable que las niñas y adolescentes presenten alteraciones mamarias malignas o de riesgo vital, este grupo de población deberá ser remitido a los especialistas con experiencia en inmadurez y desarrollo de las mamas, con el fin de evitar tratamientos con procedimientos diagnósticos o quirúrgicos innecesarios.

DESARROLLO MAMARIO

El desarrollo mamario comienza alrededor de la 5.^a semana de gestación, cuando el ectodermo de la pared anterior del cuerpo se engruesa formando dos crestas conocidas como las **crestas mamarias**. Estas crestas se extienden desde la zona de desarrollo axilar hasta el área de desarrollo del canal inguinal. La cresta que pasa por encima y por debajo de la zona del músculo pectoral se aleja del útero, dejando el **primordio mamario**, origen de los conductos lactóforos. Los conductos lactóforos iniciales se forman entre las semanas 10 y 20 intercalándose a través del mesénquima en desarrollo, el cual se convierte en las partes fibrosas y adiposas de la mama. El **botón mamario**, bajo el estímulo de los estrógenos maternos, se hace palpable en la 34.^a semana de gestación. Este botón mamario regresa en el primer mes de vida una vez va cesando el estímulo estrogénico. La **areola** aparece en el 5.^o mes de gestación, y el pezón se ve poco después del nacimiento. Inicialmente aparece deprimido o invertido y más tarde va sobresaliendo.

La **telarquia**, o el comienzo del desarrollo mamario puberal, está mediado hormonalmente y generalmente se inicia entre los 8 y los 13 años. El inicio y progresión de la telarquia en las mujeres depende de la raza. Normalmente es más precoz en las niñas afroamericanas que en las de raza blanca o asiáticas. Esto ocurre cuando el hipotálamo segregá la hormona liberadora de gonadotropina, que estimula la glándula pituitaria para producir hormona estimuladora del folículo y hormona luteinizante. Estas hormonas estimulan entonces la producción ovárica de estradiol, que provoca el desarrollo mamario.

Una vez iniciada la telarquia, el desarrollo normal de la mama ocurre a lo largo de 2-4 años y se clasifica según el sistema de **clasificación de madurez sexual** (también conocido como **estadios de Tanner**) en cinco etapas (v. cap. 132). En ocasiones, la maduración puede ser asimétrica debido a la fluctuación del entorno hormonal y a las diversas sensibilidades del órgano diana. La ausencia de desarrollo a la edad de 13 años se considera retraso y requiere una valoración endocrinológica. La **menarquia** aparece normalmente 2 años después del inicio del desarrollo mamario.

EXPLORACIÓN MAMARIA

Debe incluirse una exploración mamaria en el control anual de todas las niñas y adolescentes. La valoración del recién nacido incluye el tamaño de la mama, la posición del pezón, la presencia de pezones supranumerarios y de una posible secreción por el pezón. La valoración de la niña prepúber incluye la inspección y palpación de la pared torácica en busca de masas, dolor, secreción por el pezón y signos de **telarquia prematura**. La exploración de la adolescente se efectúa con la paciente en posición supina; el brazo ipsilateral de la mama que se explora debe colocarse cerca de la cabeza de la paciente. El tejido mamario se explora con las yemas de los

dedos medios, y el médico debe palpar la totalidad del tejido mamario de manera uniforme. Se debe anotar el estadio de madurez sexual y se deben valorar posibles ganglios axilares, supraclaviculares e infraclaviculares en busca de una linfadenopatía. Se debe comprimir la areola para descartar una secreción por el pezón.

AUTOCONCIENCIA MAMARIA

Existe controversia en cuanto a la utilidad de la autoexploración mamaria en la población adolescente. Los expertos piensan que podría ser un mal asesoramiento alentar la autoexploración de la mama en la adolescente, debido a que puede originar una ansiedad innecesaria y un posible tratamiento injustificado en una población que presenta un bajo riesgo de enfermedad maligna. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), respalda la autoconciencia mamaria, que se define como la concienciación de una mujer de la apariencia y el tacto normales de sus mamas. Esto puede incluir la autoexploración mamaria, y se debe considerar la instrucción para pacientes de alto riesgo. Se debe educar a las adolescentes para que informen de cualquier cambio en sus senos o de sus preocupaciones a sus médicos.

DESARROLLO ANORMAL

Anomalías mamarias neonatales

La alteración en la cual las mamas se agrandan en el periodo neonatal se denomina **hipertrofia mamaria neonatal**. Es bastante frecuente en los bebés a término de ambos sexos y puede producirse como resultado de elevados niveles hormonales esteroideos endógenos maternos circulantes al final de la gestación. A medida que descienden los niveles estrogénicos maternos, los niveles de prolactina pueden aumentar y la mama puede producir una secreción clara o turbia (como leche) por el pezón («leche de bruja») en los bebés de ambos sexos. Las manipulaciones repetidas sobre la mama pueden exacerbar la alteración, por lo que deben evitarse. En este caso, la hipertrofia se asocia con una **mastitis** causada por una infección estafilocócica o estreptocócica, por lo que debe administrarse antibioterapia parenteral.

Pubertad precoz

La telarquia prematura suele ser una alteración aislada benigna y es más frecuente de lo que se pensaba. En un estudio, de las pacientes con un estadio de madurez sexual 2 o superior a los 7 años el 10,4% eran niñas blancas, el 23,4% eran niñas negras no hispanas y el 14,9% eran niñas hispanas. Sin embargo, también puede constituir el primer síntoma de **pubertad precoz**, que aparece en el 14-18% de niñas con telarquia precoz (v. cap. 578). Es imperativo realizar exploraciones en serie, poniendo un especial énfasis en la velocidad de crecimiento, los caracteres sexuales secundarios como el vello púbico, la pigmentación de los labios o de las areolas, o la hemorragia vaginal, con el fin de detectar la pubertad precoz. Salvo que existan signos asociados de pubertad precoz, los padres deberán estar tranquilos y la niña controlada. Si se observa una maduración persistente, se deben realizar exámenes adicionales para excluir trastornos del sistema nervioso central o una posible neoplasia suprarrenal o gonadal.

Amastia

La ausencia completa de mama, o **amastia**, es rara y se cree que puede ser producida por la falta de formación u obliteración de las crestas mamarias. La amastia suele ser unilateral y puede ser congénita o estar asociada con alteraciones sistémicas (p. ej., displasia ectodérmica) o endocrinológicas (p. ej., hiperplasia adrenal congénita, disgenesia gonadal, hipogonadismo hipogonadotrópico) o nuevas mutaciones genéticas. Puede estar asociada con anomalías del mesodermo subyacente, como las anomalías de los músculos pectorales que se observan en el **síndrome de Poland** (aplasia de los músculos pectorales, deformidades costales, sindactilia y aplasia del nervio radial) (fig. 566.1). La amastia o hipomastia también puede ser iatrógena, como resultado de lesiones sufridas en una toracotomía, colocación de un tubo torácico, radioterapia, quemaduras graves o tras una biopsia inadecuada del botón mamario. El tratamiento consiste en la corrección quirúrgica.

Polimastia y politelia

Se detectan tejido mamario supranumerario (**polimastia**) y pezones accesorios (**politelia**) aproximadamente en el 1-6% de la población (fig. 566.2). La localización anómala del tejido puede observarse en cualquier lugar a lo largo de las crestas mamarias como resultado de la incompleta involución, pero es más frecuente detectarla en el tórax, en el abdomen superior o justo por debajo de la mama normalmente situada. Existe una asociación entre la politelia y anomalías de los sistemas urinario y cardiovascular. No suele ser



Fig. 566.1 Vista frontal preoperatoria de una paciente con hipoplasia mamaria izquierda secundaria a un síndrome de Poland. (De Laberge LC, Bortoluzzi PA: Correction of breast asymmetry in teenagers. En Hall-Findlay EJ, Evans GRD, editors: Aesthetic and reconstructive surgery of the breast. London, 2010, Elsevier, Fig 39.14)



Fig. 566.3 Hipertrofia mamaria virginal en una joven de 12 años. (De Al-Saif AA, Al-Yahya GM, Al-Qattan MM: Juvenile mammary hypertrophy: is reduction mammoplasty always feasible? J Plast Reconstr Aesthet Surg 62:1470-1472, 2009, Fig 1.)



Fig. 566.2 Pezón accesorio situado debajo de la mama derecha. (De Swartz MH: Textbook of physical diagnosis, ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig 13-5.)

necesaria la extirpación quirúrgica de la mama o el pezón accesorio. Puede estar justificada la resección del tejido accesorio si la paciente presenta dolor o por razones estéticas.

Asimetría mamaria e hipomastia

En la mujer es normal que exista cierto grado de asimetría, que puede ser más pronunciado durante la pubertad, a lo largo del desarrollo mamario. El grado de hipoplasia de las mamas varía desde una ausencia casi total de tejido mamario hasta mamas bien formadas consideradas demasiado pequeñas por la paciente. Existen múltiples causas de desarrollo mamario escaso o ausente. El comienzo del desarrollo mamario puede retrasarse presentando la paciente caracteres sexuales secundarios normales; las mamas se desarrollan lentamente, pero son normales en todos los demás aspectos, y en los antecedentes familiares de la paciente se puede descubrir un desarrollo tardío de la mama. Otras causas incluyen disfunción ovárica, hipotiroidismo y radiación o cirugía de la pared torácica. El **tejido mamario hipoplásico** también puede asociarse con una anomalía mamaria tuberosa. El tratamiento depende de la causa subyacente. Se debe tranquilizar a las pacientes con una asimetría leve sin otras enfermedades asociadas. Si una niña tiene una marcada asimetría mamaria, se le puede ofrecer inicialmente la opción de usar un acolchado para el seno subdesarrollado. También puede optar por valorar la corrección quirúrgica después de cumplir los 18 años (ver la sección sobre cirugía estética).

Hipertrofia juvenil o virginal

Se piensa que el crecimiento masivo espontáneo de las mamas durante la pubertad y adolescencia es el resultado de una excesiva sensibilidad del órgano diana a las hormonas gonadales, aunque los niveles de receptores

Tabla 566.1 Diagnóstico diferencial de la macromastia

Hipertrofia juvenil	Tumores corticales adrenales
Tumores mamarios	Hormonas exógenas
Fibroadenoma gigante	Estrógeno
Hamartoma	Testosterona
Cistosarcoma filodes	Gonadotropinas
Carcinoma	Corticosterona
Tumores hormonalmente activos	Medicaciones
Tumor de las células de la granulosa ovárica	Cannabis
Quistes foliculares ováricos	

De Desilva N, Brandt M: Breast disorders in children and adolescents. En Sanfilippo J, Lara-Torre E, editors: *Clinical pediatric and adolescent gynecology*, London, 2008, Taylor & Francis.

hormonales y de estradiol plasmático sean normales. La causa subyacente, si existe, debe ser determinada y descartada (tabla 566.1). Cuando el crecimiento es extremo se denomina **macromastia** o **gigantomastia**. Es bilateral con mucha mayor frecuencia; se suele producir durante un breve periodo de tiempo, y generalmente afecta a chicas adolescentes (fig. 566.3). Los trastornos físicos y psicológicos pueden afectar a la postura y a la calidad de vida. Se debe proporcionar a la adolescente un fuerte apoyo emocional, ya que este problema puede alterar la autoestima de la paciente en un periodo vulnerable de su desarrollo psicológico. El tratamiento debe ser individualizado y puede variar desde ofrecer tranquilidad o recomendar el uso de sostenedores adaptados, hasta la mamoplastia reductora o incluso la mastectomía. En casos extremos existe tratamiento médico, como el tamoxifeno, para ralentizar el crecimiento de la mama hasta que pueda realizarse la cirugía y/o tras la cirugía en casos de recurrencia.

Infecciones

La **mastitis** es la infección más frecuente de la mama. A pesar de ser más común en las mujeres que dan de mamar, puede observarse también en niñas pequeñas y adolescentes. La **mastitis neonatal** es una infección que se produce normalmente en los dos primeros meses tras el parto en recién nacidos a término o pretermino. Las adolescentes pueden desarrollar **mastitis no puerperales** o un **absceso mamario**, a consecuencia de la irritación de la piel (p. ej., lesiones de acné en el tórax, afeitado o estimulación del pezón), traumatismo, cuerpo extraño (p. ej., *piercing*) o anomalía ductal (como una ectasia ductal). *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1) o bacilos anaerobios (*bacteroides*) son los organismos causantes de la mayoría de los casos, y se debe tener en cuenta la cobertura de *S. aureus* resistente a meticilina en las regiones de elevada prevalencia. Debido a la posibilidad de absceso mamario, la población neonatal debe ser tratada con antibioterapia parenteral contra *S. aureus* resistente a meticilina o en función del antibiograma y el cultivo. Las adolescentes pueden ser inicialmente tratadas con compresas calientes, analgésicos y antibióticos orales. La elección del antibiótico puede estar guiada por la tinción Gram y el cultivo de las secreciones del pezón o colecciones de fluidos obtenidas por aspiración con aguja fina guiada por

Tabla 566.2

Causas frecuentes de secreción por el pezón

Embarazo
Hormonas (anticonceptivos orales, estrógeno, progesterona)
Fármacos antihipertensivos (metildopa, verapamilo)
Antidepresivos tricíclicos
Ansiolíticos (antipsicóticos)
Antieméticos (metoclopramida)
Hierbas (ortiga, hinojo, cardo bendito, anís, semillas de fenogreco)
Sustancias ilegales (marihuana, opioides)
Estimulación de la mama (sexual o por ejercicio físico)
Anomalías tiroideas
Estrés crónico emocional
Tumores hipotalámicos
Alteraciones de la pared torácica
Herpes zóster
Traumatismo
Quemaduras
Tumores
Alteraciones de la mama
Ectasia ductal mamaria
Mastitis quísticas crónicas
Quistes intraductales
Papilomas intraductales

ecografía. Si se efectúan la incisión y el drenaje, se deben realizar a través de una pequeña incisión periareolar.

Traumatismo e inflamación

El traumatismo mamario es frecuente en las niñas adolescentes que practican deportes de contacto. Generalmente, el traumatismo origina una contusión o **hematoma** que se resuelve espontáneamente, o puede asociarse con pequeñas alteraciones quísticas en la mama o fibrosis con retracción de la piel o del pezón de la zona lesionada. Cuando se diagnostica un hematoma, está recomendado seguimiento ecográfico a corto plazo para asegurar la resolución.

Secreción por el pezón

La secreción por el pezón debe ser valorada cuidadosamente y establecerse la distinción entre **galactorrea** (secreción blanca lechosa), sangre u otro tipo de secreción (tabla 566.2). Una anamnesis y una exploración física minuciosas dirigidas a las posibles etiologías de la galactorrea van a resultar útiles al médico para determinar la etiología. La valoración de la secreción facilita el diagnóstico. Las alteraciones benignas suelen asociarse con una secreción lechosa, pegajosa y espesa; la infección se asocia con una secreción purulenta, y el **papiloma intraductal** y el cáncer con una secreción serosa, serosanguinolenta o hemorrágica. Los estudios preoperatorios mediante mamografía, hemocultivo, ductografía y citología son pobres predictores del diagnóstico histológico. Por tanto, las pacientes con secreción patológica por el pezón deben ser sometidas a una biopsia para establecer el diagnóstico preciso.

Galactorrea

Las causas de la galactorrea incluyen medicamentos, drogas ilegales, suplementos de herbolario, anticonceptivos orales, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, enfermedad renal, estimulación mamaria, daño en los nervios de la pared torácica y lesiones de la médula espinal (tablas 566.3 y 566.4). No se recomienda el estudio citológico de la secreción de leche del pezón. Se debe realizar una prueba serológica de embarazo, una determinación de niveles de prolactina y hormonas tiroideas para descartar un embarazo (en la adolescente pospúber), un prolactinoma pituitario o la presencia de una anomalía tiroidea. Si el nivel de prolactina es elevado, los estudios campimétricos y una RM cerebral podrían revelar la presencia de un adenoma pituitario (v. cap. 576). El tratamiento depende de los resultados de la anamnesis, de la exploración física y de los estudios de laboratorio. Las pacientes deben ser instruidas para que eviten estimular los pezones y abandonen el consumo de sustancias perjudiciales. El hipotiroidismo debe ser tratado, así como los prolactinomas, mediante el tratamiento adecuado o cirugía. El tratamiento de entrada de la galactorrea (no relacionada con el tiroides) consiste en agonistas dopaminérgicos como bromocriptina o cabergolide. En raras ocasiones es necesaria la intervención quirúrgica, generalmente hipofisección transesfenoidal.

Tabla 566.3

Causas de hiperprolactinemia

ENFERMEDAD HIPOFISARIA
Prolactinomas
Acromegalia
Síndrome de la silla turca vacía
Hipofisitis linfocítica
Enfermedad de Cushing
ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA
Craneofaringiomas
Meningiomas
Disgerminomas
Adenomas hipofisarios no productores
Otros tumores
Sarcoidosis
Granuloma eosinofílico
Irradiación de la neuraxis
Trastornos vasculares
Sección del tallo hipofisario
FÁRMACOS
V. tabla 566.4
TRASTORNOS NEUROGÉNICOS
Lesiones de la pared torácica
Lesiones en la medula espinal
Estimulación mamaria
OTRAS CAUSAS
Embarazo
Hipotiroidismo
Enfermedad renal crónica
Cirrosis
Seudociesis
Insuficiencia suprarrenal
Trastornos ectópicos
Síndrome del ovario poliquístico
Trastornos idiopáticos

De Molitch ME: Prolactinoma. En Melmed S, editor: *The pituitary*, 2nd ed. Malden, MA, 2002, Blackwell, pp. 455-495.

Tabla 566.4

Agentes farmacológicos que afectan a las concentraciones de prolactina

Estimuladores	α-metildopa
Anestésicos, incluyendo cocaína	Reserpina
Fármacos psicoactivos	Verapamilo
Fenotiazinas	Antagonistas del receptor de la dopamina
Antidepresivos tricíclicos	Metoclopramida
Opioides	Antieméticos
Clordiazepóxido	Sulpirida
Anfetaminas	Promazina
Diazepam	Perfenazina
Haloperidol	Otros
Flufenazina	Cimetidina
Clorpromazina	Ciproheptadina
Inhibidores de la recaptación de la serotonina	Inhibidores de la proteasa
Hormonas	Inhibidores
Estrógenos	L-dopa
Anticonceptivos esteroideos orales	Dopamina
Hormona liberadora de tirotropina	Bromocriptina
Antihipertensivos	Pergolida
	Cabergolina
	Bromocriptina depot

De Shoupe D, Mishell DR Jr: Hyperprolactinemia: diagnosis and treatment. En Lobo RA, Mishell DR Jr, Paulson RJ, Shoupe D, editors: *Mishell's textbook of infertility, contraception and reproductive endocrinology*, 4th ed. Cambridge, MA, 1997, Blackwell Scientific.

Secreción hemorrágica

Se debe realizar una evaluación citológica de la secreción hemorrágica. En atletas adolescentes, la secreción hemorrágica puede deberse a una irritación crónica del pezón (**pezón de corredora**), a una secreción de los conductos de Montgomery (por el borde de la areola, no a través del pezón) o a una **ectasia ductal**. Se pueden detectar papilomas mamarios intraductales en las adolescentes, por lo que está indicada una valoración quirúrgica en busca de una masa. Sin embargo, no se han descrito casos de cáncer de mama en las niñas. La secreción hemorrágica a través del pezón se debe sobre todo a una ectasia ductal y, si los siguientes estudios son normales (prolactina, estradiol, tirotropina y ecografía), lo más apropiado es mantener una actitud expectante.

Mastalgia

Las causas más frecuentes de dolor mamario en las adolescentes son el ejercicio físico y los cambios benignos mamarios. Existen inflamación y aumento de la sensibilidad fisiológicas de forma cíclica, más frecuentemente durante la fase premenstrual, secundarias a una estimulación

hormonal y a los cambios proliferativos resultantes. Un desequilibrio hormonal puede causar respuestas exageradas en el tejido mamario, sobre todo en los cuadrantes superiores y externos. Se pueden detectar como signos acompañantes frecuentes nódulos, aumento de sensibilidad mal localizado y dolor irradiado a la axila y al brazo. Para estos cambios, es preferible emplear el término **cambios mamarios benignos** en vez de enfermedad fibroquística. Los tratamientos recomendados en este caso y en el dolor inducido por el ejercicio físico incluyen el uso de un sujetador de deporte adecuado, calor local y analgésicos. Los anticonceptivos orales frecuentemente mejoran el dolor mamario. Una pauta de antiinflamatorios no esteroideos también ha demostrado ser eficaz. Están contraindicados las metilxantinas (café con cafeína, té, bebidas carbonatadas y chocolate) y el tabaco. Es frecuente el uso de aceite de onagra y vitamina E, pero son tratamientos cuya eficacia no se ha demostrado.

TUMORACIONES MAMARIAS

Tumoraciones peripuberales

Una tumoración en la mama en desarrollo puede constituir una preocupación para la adolescente y su familia. El principio del desarrollo mamario, al inicio de la telarquia, puede ser asimétrico y confundirse con una «masa». En estos casos, el botón mamario es palpable y debe distinguirse. Deben reconocerse las telarquias asíncronas con el fin de evitar una biopsia y posibles lesiones en la mama en desarrollo. En caso de cualquier tipo de duda se puede realizar una ecografía para valorar la existencia de una masa. Se ha descrito también telarquia unilateral como efecto adverso de la cimetidina, que es reversible al suspender la medicación. Los ganglios linfáticos dentro de la axila, la cola axilar y el parénquima mamario pueden tornarse clínicamente palpables. Por lo general, se trata de un proceso reactivo secundario a una enfermedad viral o a la vacunación.

Tumoraciones mamarias frecuentes en la adolescente

La tabla 566.5 muestra el diagnóstico diferencial de las tumoraciones mamarias en la paciente adolescente. Se debe preguntar a la paciente si ha habido variación de los síntomas con el ciclo menstrual, síntomas asociados como secreción por el pezón, traumatismo reciente en la mama, antecedentes familiares de tumoraciones mamarias o cáncer y antecedentes

de radiación en el tórax o malignidad. A causa de la extremada infrecuencia del cáncer mamario en la adolescente, en este grupo de población se puede mantener una actitud expectante frente a las tumoraciones mamarias durante un amplio periodo de tiempo con poca preocupación por la malignidad.

La tumoración sólida más común observada en las adolescentes es el **fibroadenoma**. Los fibroadenomas se localizan con mayor frecuencia en el cuadrante superoexterno de la mama. El tamaño medio es de 2-3 cm, y entre el 10 y el 25% de las pacientes presenta múltiples lesiones. La exploración física suele ser diagnóstica, ya que estas lesiones están bien delimitadas, son de consistencia gomosa, móviles y duras al tacto. En caso de duda, la ecografía puede resultar útil para establecer el diagnóstico.

Se pueden formar fibroadenomas debido a una respuesta local exagerada a la estimulación estrogénica y pueden agrandarse durante el ciclo menstrual. Aproximadamente el 10% de los fibroadenomas remite espontáneamente. Se debe considerar la opción de mantener una actitud expectante hasta la edad adulta, ya que el riesgo de desarrollar un cáncer primario es muy bajo en este grupo de población. Si se opta por la vigilancia, se pueden realizar ecografías cada 6-12 meses para confirmar que la tumoración no presenta características malignas en las imágenes, que no se agranda ni cambian sus contornos hasta que comience a remitir, momento en el cual se pueden espaciar más las ecografías. Aproximadamente el 4% de los fibroadenomas crece, por lo que se recomienda realizar una biopsia excisional cuando la tumoración parece sospechosa, tiene signos ecográficos complejos y es más grande de 4-5 cm (debido al riesgo de fibroadenoma gigante o **tumor filodes**), o si causa ansiedad en la paciente o su familia. Se ha demostrado un efecto protector frente a los fibroadenomas en los anticonceptivos de estrógenos combinados con progesterona.

Los **quistes** son tumoraciones muy frecuentes en la mama pediátrica. El tamaño de los quistes varía a lo largo de un ciclo menstrual, por lo que una paciente con un posible quiste debe ser revisada algunas semanas después de la primera exploración para comprobar si la tumoración sigue presente. Si la tumoración persiste, puede ser entonces valorada mediante ecografía o punción-aspiración con aguja fina para saber si se trata realmente de un quiste. Si el quiste presenta una estructura anecoica con pared imperceptible y mejora la acústica posterior en la ecografía, lo más probable es que sea un diagnóstico benigno. Si el quiste presenta paredes gruesas y/o tiene ecos internos, debe considerarse la posibilidad de un quiste complicado, absceso, galactocele o ectasia ductal focal. Debe descartarse el líquido aspirado que sea claro. El líquido hemorrágico y cualquier otro material aspirado deben ser enviados para realizar un examen citológico. Las lesiones quísticas que se resuelven con la aspiración deben ser reevaluadas a los 3 meses. Si recidivan, deben ser valoradas mediante ecografía.

Tumoraciones malignas

El cáncer mamario primario es extremadamente raro en las adolescentes. Los datos del Surveillance Epidemiology and End Results en el periodo 2011-2015 sobre el cáncer de mama invasivo en mujeres establecen una tasa específica en función de la edad de 0,1/100.000 entre los 15 y los 19 años y, en mujeres de entre 20 y 24 años, de 1,6/100.000. A pesar de que la malignidad es rara, las lesiones con imágenes sospechosas (p. ej., forma irregular/microlobuladas/márgenes espiculados) o crecimiento progresivo deben ser valoradas mediante citología o estudio anatomo-patológico.

Los **tumores filoides**, que constituyen el 0,3-1% de las neoplasias fibroepiteliales de la mama, son extremadamente raros. Se clasifican generalmente como de bajo grado, grado intermedio o alto grado (maligno). Se caracterizan por un agrandamiento mamario asimétrico asociado con una tumoración dura, móvil y delimitada. La tumoración puede simular un fibroadenoma gigante. Con frecuencia, la tumoración crece con rapidez, y puede hacerse muy grande. La mayoría de estas tumoraciones presenta un pronóstico favorable, pero se ha descrito un caso de filodes recidivante a nivel local y con metástasis. En las pacientes adolescentes, el tratamiento inicial de referencia es la extirpación con márgenes de 1 cm, independientemente de la clasificación histológica de la lesión.

La **papilomatosis juvenil** constituye un marcador de mayor riesgo de cáncer de mama en la familia y, entre las pacientes que la padecen, más del 15% podrá presentar un carcinoma secretor juvenil. El tratamiento de la papilomatosis juvenil es la resección total de la lesión con preservación de la mama.

El **carcinoma secretor invasivo** es el subtipo más frecuente de cáncer de mama invasivo en las niñas. El tumor suele ser una masa pequeña (<3 cm), no dolorosa. El tratamiento consiste en una escisión quirúrgica con biopsia del ganglio centinela, con la posibilidad de quimioterapia dependiendo de la extensión de la enfermedad.

Los cánceres secundarios en adolescentes que han recibido radioterapia en el tórax o con lesiones malignas con potencial metastásico en la mama

Tabla 566.5 Masas mamarias en la joven adolescente

BENIGNAS
Fibroadenoma
Quistes o cambios fibroquísticos
Telarquia unilateral
Hemangioma
Nódulo linfóide intramamario
Necrosis grasa
Abscesos
Mastitis
Lipoma
Hematoma
Hamartoma
Macromastia (hipertrofia juvenil)
Galactocele
Papiloma intraductal
Papilomatosis juvenil
Linfangioma

MALIGNAS
Cistosarcoma filodes maligno
Carcinoma mamario
Enfermedad metastásica
Linfoma, neuroblastoma, sarcoma, rabdomiosarcoma, leucemia aguda

Datos de Dehner LP, Hill DA, Deschner K: Pathology of the breast in children, adolescents, and young adults, *Semin Diagn Pathol* 16:235-247, 1999; Simmons PS: Diagnostic considerations in breast disorders of children and adolescents, *Obstet Gynecol Clin North Am* 19:91-102, 1992; y Divasta AD, Weldon C, Labow BI: The breast examination and lesions. En Ermans SJ, Laufer MR, Goldstein DP, editors: *Pediatric and adolescent gynecology*, ed 6, Philadelphia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 405-420.

deben ser controlados más de cerca en busca de tumoraciones mamarias. El rabdomiosarcoma es el tumor que con mayor frecuencia metastatiza en la mama. Otras neoplasias malignas incluyen neuroblastoma, melanoma, carcinoma de células renales y sarcoma de Ewing. Los tumores de mama pueden ser también la primera manifestación de recidiva (extramedular) de la leucemia linfoblástica aguda.

En mujeres jóvenes con factores de riesgo que predisponen al cáncer de mama (p. ej., antecedentes familiares, mutación genética, malignidad extramamaria conocida o historia de radiación previa) se requiere una biopsia independientemente de los hallazgos de las imágenes.

Pruebas de imagen de las tumoraciones de mama

Debido a que la densidad del tejido mamario de la adolescente altera la visualización de una tumoración palpable, la mamografía no es aconsejable en este grupo de edad. La **ecografía** es la prueba de imagen de elección para las anomalías de la mama en la población pediátrica dada la especificidad diagnóstica y la ausencia de radiación ionizante. Cabe destacar que la apariencia ecográfica de la mama en los distintos estadios de Tanner es un conocimiento crítico para el radiólogo. La ecografía Doppler color puede resultar útil para la valoración de anomalías mamarias como los fibroadenomas o abscesos. El TC y la RM están reservados para evaluar la extensión de la enfermedad.

Recomendaciones para las hijas de mujeres con cáncer de mama

Reducción del riesgo

Existe un limitado número de cosas que las jóvenes pueden hacer para disminuir su riesgo de cáncer de mama. La American Cancer Society recomienda la actividad física regular, un consumo de alcohol moderado, abandonar el tabaquismo y mantener un peso saludable. Algunos estudios han mostrado que la lactancia materna durante al menos 1 año podría reducir ligeramente el riesgo de cáncer de mama.

Procedimientos de detección precoz

Las mujeres entre los 20 y 30 años deben ser sometidas a una exploración clínica mamaria como parte de un chequeo periódico (regular) por su médico, al menos cada 1-3 años. A partir de los 40 años, esta exploración se realizará cada año y el ACOG recomienda una valoración mamográfica anual mientras presenten un buen estado de salud.

En adultas jóvenes con mutación *BRCA* conocida, el seguimiento recomendado incluye un examen clínico mamario semestral, así como mamografía anual más imágenes por resonancia magnética a partir de los 25 años o antes, teniendo en cuenta la edad más temprana de inicio en la familia. Las mujeres que tienen parientes de primer grado con esta mutación, pero que no ha sido estudiada, generalmente se manejan como si fueran portadoras de la mutación hasta que se conozca su estado de *BRCA*.

Para aquellas que recibieron radiación torácica entre 10 y 30 años (normalmente por un linfoma), se deben realizar mamografía anual y RM, más los exámenes de mama cada 6-12 meses, comenzando a los 8-10 años después del tratamiento o a los 25 años de edad.

Pruebas genéticas en las niñas

El estudio genético para valorar las mutaciones de los genes susceptibles de provocar cáncer en las niñas es particularmente complejo. Tanto los padres como los médicos podrán solicitar o recomendar realizar este estudio para las niñas menores de edad; sin embargo, muchos expertos (incluida la American Society of Clinical Oncology) recomiendan que el estudio se aplace hasta la edad adulta legal (a partir de los 18 años) debido a los problemas relacionados con la autonomía, posible discriminación y posibles efectos psicosociales, salvo que exista evidencia de que el resultado pueda influir en el manejo médico de la niña o adolescente.

CIRUGÍA PLÁSTICA

Las adolescentes pueden desear una mamoplastia de reducción con el fin de aliviar el dolor intenso de espalda, cuello y hombros, y pueden desear un aumento de pecho para la reconstrucción de condiciones congénitas con deformidad, asimetría grave o como un procedimiento electivo. El ACOG recomienda que cuando las adolescentes se sometan a una cirugía mamaria, el primer paso debe ser la educación y la tranquilización de la paciente y su familia con respecto a las variaciones normales en la anatomía, el crecimiento y el desarrollo. Se debe hacer hincapié en las alternativas no quirúrgicas para la comodidad y el aspecto (p. ej., almohadillas o prótesis para usar con la ropa) y se debe proporcionar información sobre las indicaciones y el momento de la intervención quirúrgica y la derivación.

Por último, se debe realizar una evaluación del nivel de madurez física y emocional de la adolescente, así como una evaluación del **trastorno dismórfico corporal**.

La American Society of Plastic Surgeons apoya las recomendaciones hechas por el ACOG, destacando específicamente que las adolescentes deben tener al menos 18 años antes de someterse a la cirugía y tener una comprensión realista de los resultados potenciales, así como de la posible necesidad de cirugía adicional. Actualmente, los implantes de solución salina son el único tipo de implante aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para mujeres menores de 22 años. Suelen tener una vida media de unos 10 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 567

Síndrome del ovario poliquístico e hirsutismo

Heather G. Huddleston, Molly Quinn
y Mark Gibson

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Etiología y definición

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) es una alteración frecuente de la función hormonal reproductora que se caracteriza por la tríada de oligoovulación o anovulación, hiperandrogenismo clínico o analítico, y ovarios con morfología poliquística en el estudio ecográfico (≥ 12 folículos en 1 ovario y/o volumen ovárico $> 10 \text{ mm}^3$ por los criterios de Rotterdam). Diversos órganos de expertos priorizan de diferente manera estos elementos para establecer el diagnóstico, y algunos requieren la presencia de los tres (tabla 567.1). En Estados Unidos, el hiperandrogenismo junto a la disfunción ovulatoria (excluyendo otras causas) con frecuencia se consideran suficientes para establecer el diagnóstico. Otras anomalías frecuentemente asociadas con el SOPQ son la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, pero el fenotipo varía y puede haber pacientes que no presenten ninguna de ellas. El trastorno, que afecta del 5 al 20% de mujeres en edad reproductiva, en función de los criterios diagnósticos utilizados, aparece generalmente en la adolescencia cuando todavía no se ha establecido un patrón menstrual normal y con evidencia clínica de exceso androgénico. Además, del 10 al 25% de las mujeres sin signos clínicos de SOPQ pueden presentar un hallazgo aislado de ovarios poliquísticos por ecografía; pueden considerarse como ovarios de apariencia poliquística (OAP) o morfología ovárica poliquística (MOPQ). Algunas pueden estar en riesgo de desarrollar SOPQ en el futuro.

Patología, etiopatogenia y genética

El SOPQ presenta una elevada tasa de concordancia en gemelas, y en algunos estudios se detectan patrones de herencia tanto epigenética como dominante. Sin embargo, no se ha identificado ningún patrón hereditario consistente.

En muchas pacientes con SOPQ se detecta una desregulación gonadotrópica con aumento pulsátil de la hormona luteinizante (LH) y niveles anormalmente altos de LH circulante en relación con la hormona foliculo-estimulante (FSH). Una producción ovárica incrementada de andrógenos en respuesta a la LH y una alteración de la foliculogénesis debida a la disminución de FSH se atribuyen a este patrón gonadotrópico. Una regulación anómala del agonista de la hormona liberadora de gonadotropina y una secreción anómala de gonadotropina son más bien un reflejo del entorno hormonal anómalo del síndrome y no una explicación de su origen (fig. 567.1). El incremento de los niveles circulantes de LH:FSH no constituye un criterio diagnóstico para el SOPQ.

En las pacientes con SOPQ se detectan alteraciones en las actividades de las enzimas esteroidegénicas que explicarían la hiperfunción androgénica ovárica, pero no siempre están presentes en todas las pacientes y no está claro si estas alteraciones son una causa de SOPQ o son una consecuencia de la desregulación ovárica. La cantidad de células estromales ováricas responsables de la producción de andrógenos está aumentada, y la intervención

Tabla 567.1 Criterios diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico

CRITERIOS DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD	CRITERIOS DE ROTTERDAM	SOCIEDAD DE HIPERANDROGENISMO
Oligoovulación o anovulación e Hiperandrogenismo clínico o analítico	Dos de los 3 criterios siguientes: Oligoovulación o anovulación Ovarios poliquísticos en la ecografía (12 o más folículos en un solo ovario o volumen ovárico >10 mm ³ en 1 ovario) Hiperandrogenismo clínico o analítico	Hiperandrogenismo clínico o analítico y al menos 1 de los criterios siguientes: Ovarios poliquísticos u Oligoovulación o anovulación

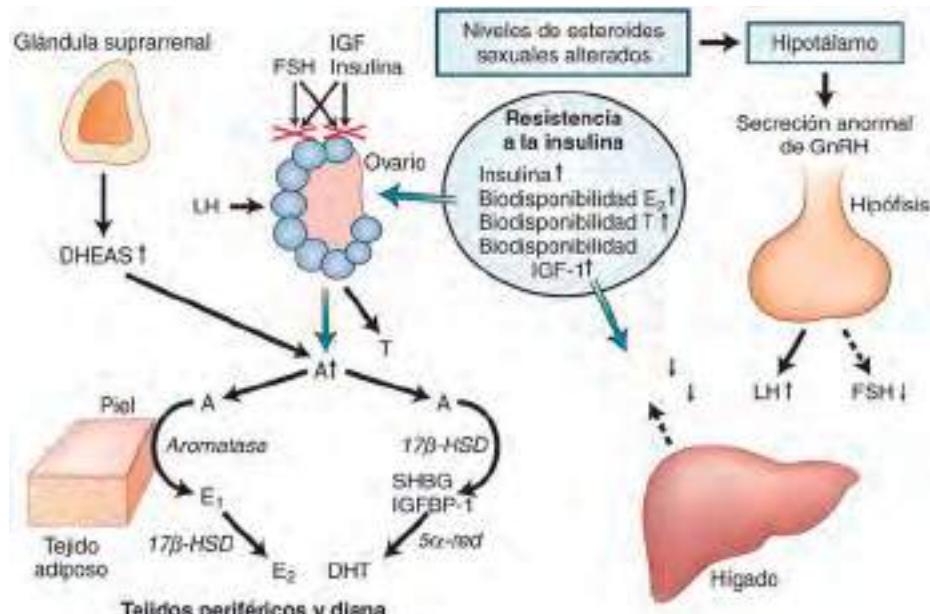


Fig. 567.1 Mecanismos patológicos en el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ). Una respuesta deficiente in vivo del folículo ovárico a cantidades fisiológicas de hormona folículoestimulante (FSH), posiblemente debida a una interacción alterada entre las vías de señalización asociadas con la FSH y los factores de crecimiento insulínicos (IGF) o la insulina, puede ser un defecto importante responsable de la anovulación en el SOPQ. La resistencia a la insulina asociada con el aumento de los niveles circulantes y tisulares de insulina y la biodisponibilidad del estradiol (E2), la testosterona (T) y el IGF-1 da lugar a una producción anormal de hormonas en una serie de tejidos. La sobreproducción de hormona luteinizante (LH) y la disminución de la producción de FSH por parte de la hipófisis, la disminución de la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y de proteína fijadora de IGF (IGFBP-1) en el hígado, el aumento de la secreción suprarrenal de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y el aumento de la secreción ovárica de androstenediona (A) contribuyen al ciclo de realimentación que mantiene la anovulación y el exceso de andrógenos en el SOPQ. Las cantidades excesivas de E2 y T surgen principalmente de la conversión de A en tejidos periféricos y diana. T se convierte en los potentes esteroides estradiol o DHT (dihidrotestosterona). La actividad reductora de la enzima 17β-hidroxiesteroido deshidrogenasa (17β-HSD) puede ser conferida por productos proteicos de varios genes con funciones solapadas; la 5α-reductasa (5α-red) está codificada por al menos dos genes, y la aromatasa está codificada por un solo gen. GnRH, hormona liberadora de gonadotropina. (De Bulun SE: Physiology and pathology of the female reproductive axis. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors: Williams textbook of endocrinology, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 17-30.)

quirúrgica que permite la reducción de este componente ovárico (resección en cuña del ovario o procedimientos ablativos laparoscópicos) reduce los niveles de andrógenos circulantes restableciendo con frecuencia el ciclo ovárico. Las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita hiperandrogénica o en la edad adulta presentan una disfunción ovárica tipo SOPQ que puede revertirse reduciendo los andrógenos derivados de las suprarrenales mediante un tratamiento glucocorticoideo. Resulta poco probable que el exceso de andrógenos desempeñe un papel primario en la fisiopatología de todos los casos de SOPQ; muchas pacientes presentan un mínimo hiperandrogenismo, y la supresión del exceso de andrógenos (con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina) no afecta a la resistencia a la insulina asociada.

Los niveles de resistencia a la insulina son mayores y más prevalentes en las pacientes con SOPQ que en las pacientes control, incluso determinando el índice de masa corporal (IMC). La insulina aumenta directamente la producción ovárica de andrógenos y contribuye al incremento de los niveles de testosterona libre a través de la supresión de la producción hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales. El tratamiento con agentes que mejoran la sensibilidad de la insulina y que pueden reducir sus niveles se asocia con pequeñas reducciones del exceso de andrógenos y, en algunas pacientes, con el restablecimiento de la ovulación regular. La asociación de la resistencia a la insulina con el peso podría explicar la aparición de las características del SOPQ en algunas mujeres que engordan, así como la resolución de los SOPQ en las pacientes que adelgazan.

Manifestaciones clínicas

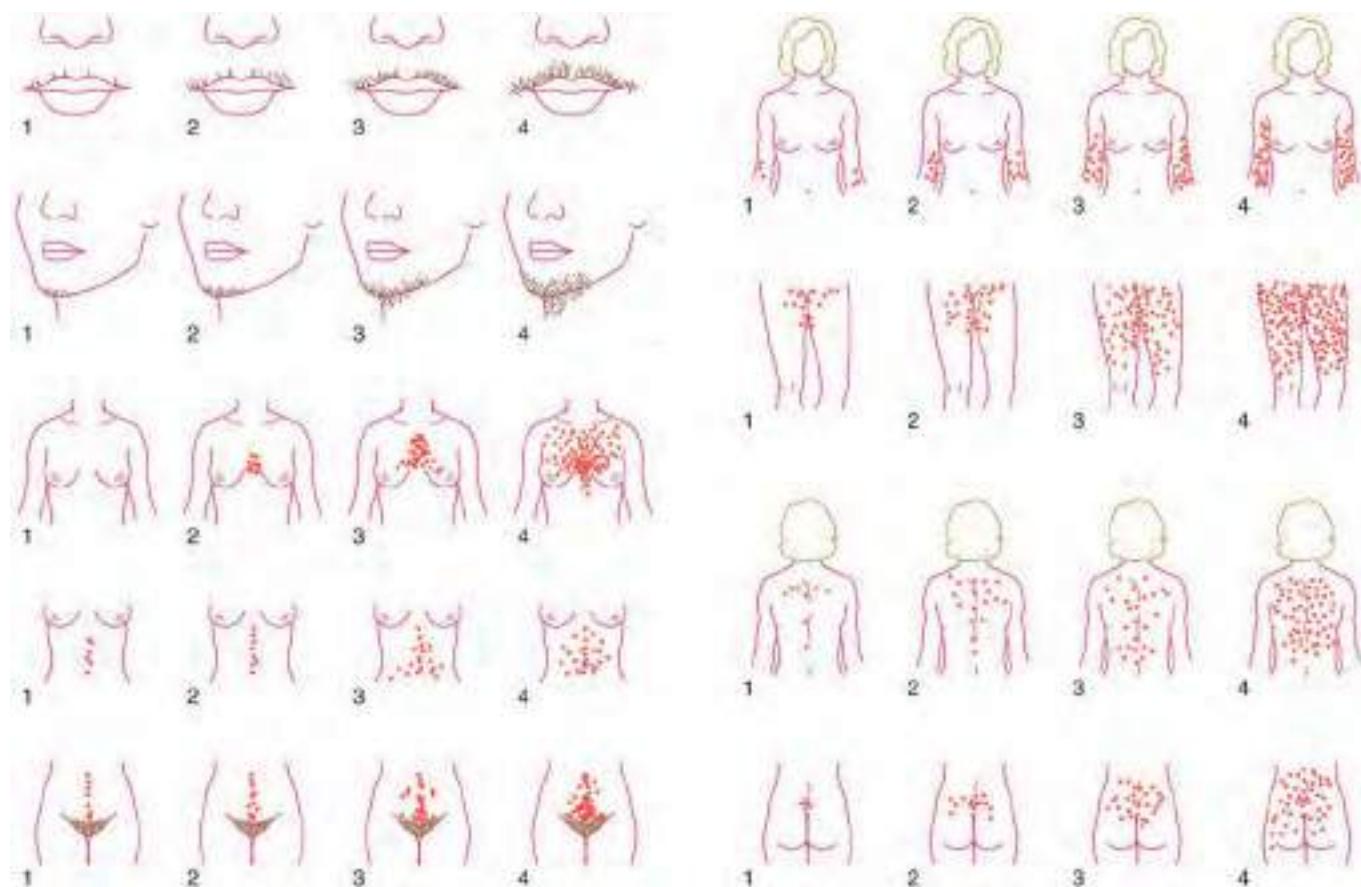
El SOPQ, un trastorno para toda la vida, generalmente se manifiesta durante la pubertad, pero puede iniciarse más tarde, durante la edad adulta. Clínicamente se caracteriza por anomalías menstruales y manifestaciones de hiperandrogenismo, pero la gravedad del trastorno es variable (tabla 567.2). Normalmente, la ovulación es irregular o está ausente y, consecuentemente, las reglas son irregulares o no existen. Cuando aparece sangrado menstrual, puede ser una hemorragia anovulatoria que con frecuencia es abundante y/o prolongada, como resultado de un largo periodo de crecimiento endometrial sin freno. De forma alternativa, la hemorragia puede ser relativamente normal como consecuencia de la ovulación precedente. Los períodos prolongados de anovulación, junto a la actuación libre de los estrógenos, constituyen un factor de riesgo de hiperplasia endometrial y eventualmente pueden producirse cambios premalignos graves y francamente malignos. El hiperandrogenismo se manifiesta más frecuentemente como hirsutismo, el cual es clasificado por la extensión y ubicación del crecimiento excesivo de vello con patrón masculino (fig. 567.2).

Se puede establecer el diagnóstico de SOPQ en las adolescentes a partir de la falta de resolución del patrón de desarrollo habitual de los ciclos menstruales anovulatorios presente en los primeros 2 años posmenárquicos. Menos frecuentemente se establece el diagnóstico al comprobar una amenorrea primaria. Los niveles plasmáticos de andrógenos pueden estar elevados

Tabla 567.2 Fenotipos para el síndrome del ovario poliquístico basados en los criterios de Rotterdam de 2003

SIGNOS, RIESGOS Y PREVALENCIA	SOPQ GRAVE	HIPERANDROGENISMO Y ANOVULACIÓN CRÓNICA	SOPQ OVULATORIO	SOPQ LEVE
Periodos	Irregular	Irregular	Normal	Irregular
Ovarios en la ecografía	Poliquisticos	Normal	Poliquisticos	Poliquisticos
Niveles de andrógenos	Altos	Altos	Altos	Levemente aumentados
Niveles de insulina	Aumentados	Aumentados	Aumentados	Normales
Riesgos	Potenciales a largo plazo	Potenciales a largo plazo	Desconocidos	Desconocidos
Prevalencia en las pacientes	61%	7%	16%	16%

SOPQ, síndrome de los ovarios poliquísticos.

De Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al: Polycystic ovary syndrome, *Lancet* 370:685-696, 2007.**Fig. 567.2** Escala de Ferriman Gallwey modificada. (Modificada de Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al: Hirsutism: implications, etiology and management, *Am J Obstet Gynecol* 1981;140[7]:815-830.)

y es frecuente detectar los signos clínicos del exceso de andrógenos, aunque distinguir las expresiones androgénicas normales de la pubertad (acné, hirsutismo leve) de las manifestaciones tempranas del SOPQ puede ser difícil. El diagnóstico en las adolescentes debe realizarse con precaución debido a los cambios hormonales que se producen durante la pubertad. Algunos recomiendan esperar 3 años después de la menarquía y que se requieran los 3 criterios de Rotterdam.

La obesidad es frecuente entre las mujeres afectadas. En algunas pacientes, la expresión de las características del SOPQ depende del aumento del IMC y es reversible con la pérdida de peso. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que presenta un fenotipo «delgado» de SOPQ y, por tanto, la ausencia de exceso de peso no debe excluir la consideración del diagnóstico de SOPQ. El SOPQ se asocia con una prevalencia aumentada de resistencia a la insulina y de diabetes tipo 2 independiente de la tendencia de muchas de las pacientes afectadas de presentar un elevado IMC. Además, el SOPQ conlleva un incremento sustancial y específico del riesgo de síndrome metabólico

(hiperlipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2) en las adolescentes, una vez considerado el IMC.

Pruebas complementarias, diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de SOPQ requiere la exclusión de otras alteraciones que pudieran provocar hiperandrogenismo y anovulación. Se debe determinar la 17-hidroxiprogesterona plasmática cuando se observa un claro exceso de andrógenos para valorar una posible deficiencia de 21-hidroxilasa de inicio en la edad adulta (v. cap. 594). En la adolescente con amenorrea, pero con mínimos signos de hiperandrogenismo, debe prestarse atención a la supresión hipotalámica como resultado de un ejercicio físico excesivo y/o de la dieta, y realizar una historia clínica cuidadosa para descartar esos patrones de conducta. En todas las pacientes se debe valorar clínicamente la existencia de un síndrome de Cushing, y la valoración analítica está indicada cuando los hallazgos clínicos, incluidas la hipertensión y/o las características de la

exploración, lo sugieran (v. cap. 595). Los dos trastornos tienen en común una tendencia al sobrepeso y diferentes grados de resistencia a la insulina y exceso de andrógenos, pero se diferencian en la pérdida de masa muscular que presenta el síndrome de Cushing como resultado del catabolismo.

La prueba del exceso de andrógenos que es inmediata al inicio y/o grave, sobre todo si es masculinizante, se confirma con la determinación de los andrógenos (testosterona total, dihidroepiandrosterona [DHEAS]) para descartar la posibilidad de un tumor ovárico o suprarrenal secretor de andrógenos. Se completa el estudio de laboratorio con la exclusión de la hiperprolactinemia, fallo ovárico prematuro y enfermedad tiroidea como causas de anovulación: mediante las determinaciones de prolactina, FSH y hormona estimulante de la tiroides, respectivamente.

El diagnóstico de SOPQ se confirma con la unión de oligoovulación o anovulación, exceso de andrógenos (clínico o confirmado analíticamente) y la típica morfología ovárica en la ecografía. Varios expertos otorgan un peso diferente a estas tres características y no requieren, por norma, la presencia de todas ellas (v. tabla 567.1). Con frecuencia, las mujeres jóvenes presentan un ovario con apariencia de SOPQ sin ninguna otra evidencia, y no todas las pacientes con SOPQ, según los criterios de hiperandrogenismo y disruptión ovulatoria, presentan los típicos cambios ováricos del SOPQ. No siempre es necesario el estudio mediante ecografía para diagnosticar el SOPQ si se observan oligoovulación y características del exceso de andrógenos. El exceso androgénico clínico (sobre todo acné) aparece con frecuencia en la pubertad tardía, y no constituye necesariamente un signo de SOPQ. Sin embargo, las mujeres jóvenes con oligoovulación o anovulación persistentes, junto a un exceso de andrógenos, probablemente presentarán persistentemente estos síntomas y deben ser consideradas como pacientes con SOPQ.

La resistencia a la insulina es frecuente en las mujeres con SOPQ y, aunque no es necesaria para el diagnóstico, debe ser considerada en caso de probable SOPQ. Las adolescentes con hiperandrogenemia y anovulación deben ser valoradas para detectar una posible diabetes o intolerancia a la glucosa mediante una prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas (con una sobrecarga de 75 g de glucosa).

Complicaciones y pronóstico a largo plazo

El manejo de la fertilidad, la prevención del cáncer endometrial y la reducción de la probabilidad y gravedad de los frecuentes riesgos de síndromes metabólicos acompañantes son tareas a largo plazo para la paciente con SOPQ y sus profesionales sanitarios (tabla 567.3). A pesar de su reversibilidad con la pérdida de peso en algunas pacientes y de la tendencia a mejorar más tarde la vida reproductiva de algunas mujeres, el SOPQ requiere con frecuencia un manejo a lo largo de los años reproductivos. Las pacientes jóvenes deben ser asesoradas en relación con los tratamientos de fertilidad modernos que les permiten tener hijos sin gran dificultad, y también deben

saber que el trastorno no les confiere una protección fiable contra embarazos no deseados. El cáncer endometrial puede desarrollarse ya en la 3.^a década en las mujeres con SOPQ no tratadas con progestágenos o inductores de la ovulación; las pacientes deben comprender la importancia de las estrategias a largo plazo para la protección endometrial. La tolerancia anormal a la glucosa, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico son más frecuentes en las adolescentes obesas con SOPQ; sus prevalencias aumentan con el tiempo. El control del peso mediante dieta y cambios en el estilo de vida, la detección y el manejo de la tolerancia anormal de la glucosa, de la diabetes y de la dislipemia constituyen objetivos para el control a largo plazo.

Tratamiento

El tratamiento se centra en las anomalías menstruales, en los síntomas del exceso de andrógenos y en los cambios metabólicos asociados. Los componentes más frecuentes del tratamiento son perder peso mediante cambios en el estilo de vida, uso de anticonceptivos hormonales para regular la menstruación y suprimir los andrógenos, administrar antiandrógenos como complemento al tratamiento del hirsutismo y agentes sensibilizantes de la insulina.

Cambios en el estilo de vida

Los programas de estilo de vida integrales para las *mujeres* con sobrepeso u obesas con SOPQ, cuyos objetivos son cuidar la figura y perder peso, pueden producir altas tasas de restablecimiento de la función menstrual normal, reducción del nivel de andrógeno libre y de la resistencia a la insulina, y mejoría de la dislipemia. Algunos datos limitados muestran beneficios similares de tales intervenciones para *adolescentes* obesas con SOPQ. Los programas eficaces de pérdida de peso para adolescentes con SOPQ que ofrecen consejo tanto psicológico como nutricional dan como resultado una mejoría de la función menstrual.

Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales combinados (estrógenos y progestágenos) se consideran como tratamiento de primera línea en mujeres adultas que no desean tener hijos y en adolescentes (v. cap. 143). Las adolescentes con SOPQ corren el riesgo de embarazos no deseados; se puede esperar que su fertilidad sea menor con respecto a la de las adolescentes sanas, pero siguen presentando riesgo de quedarse embarazadas.

El uso de anticonceptivos hormonales combinados va a evitar la hiperplasia endometrial debida a la libre exposición a los estrógenos y va a regularizar el sangrado uterino anómalo en los episodios anovulatorios. El componente progestágeno inhibe la proliferación endometrial, y el programa de administración de la píldora regula de forma predecible el sangrado menstrual. El componente estrogénico de los anticonceptivos hormonales combinados aumenta la globulina fijadora de hormonas sexuales circulante, la cual reduce los niveles de testosterona libre y biodisponible. Ambos elementos hormonales en los anticonceptivos hormonales se combinan para suprimir la estimulación gonadotrópica (en particular LH) de la producción ovárica de andrógenos. Los niveles de DHEAS, que contribuyen con frecuencia a la hiperandrogenemia en el SOPQ, generalmente descienden por el uso de anticonceptivos combinados. Las sustancias con compuestos progestágenos menos androgénicos (drospirenona, desogestrel) pueden proporcionar mayor alivio de los síntomas androgénicos.

Administrar anticonceptivos hormonales cuyo uso a largo plazo es bien tolerado es más importante que administrar un producto con un componente progestágeno determinado. Las sustancias con menor frecuencia y duración de los intervalos libres de píldora pueden proporcionar una supresión androgénica superior y unos episodios de sangrado menos frecuentes, que la paciente agradecerá. El acetato de medroxiprogesterona depot para la anticoncepción, la protección endometrial y la supresión androgénica puede constituir una adecuada alternativa a los anticonceptivos hormonales combinados; proporciona una mayor supresión de la producción androgénica ovárica, pero no aumenta la globulina fijadora de hormonas sexuales. Las dosis bajas de progestágenos solos (minipíldoras orales, anticonceptivos progestágenos implantables y dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos) también ofrecen una protección endometrial efectiva, pero solo se puede esperar que proporcionen una supresión androgénica parcial y/o inconstante, no elevan la globulina fijadora de hormonas sexuales y no se ha demostrado que sean de gran ayuda para los patrones hemorrágicos anómalos.

Las pacientes que no requieren tratamiento para los síntomas del hiperandrogenismo o anticoncepción son tratadas con frecuencia mediante el uso periódico de progestágenos orales para inducir una menstruación normal y prevenir la hiperplasia endometrial y lesiones malignas. Resulta efectiva y segura para este objetivo la administración de pautas de doce días de 10 mg

Tabla 567.3 Complicaciones permanentes de salud

PRENATAL O INFANCIA	ADOLESCENCIA, AÑOS REPRODUCTIVOS	POSMENOPAUSIA
REPRODUCTIVAS		
Adrenarquia prematura	Irregularidad menstrual	¿Menopausia tardía?
Menarquia temprana	Hirsutismo Acné Infertilidad Cáncer endometrial Aborto Complicaciones gestacionales	
METABÓLICAS		
Crecimiento fetal anormal	Obesidad Tolerancia alterada a la glucosa Resistencia a la insulina Dislipemia Diabetes tipo 2	Obesidad Tolerancia alterada a la glucosa Resistencia a la insulina Dislipemia Diabetes tipo 2
OTRAS		
	Apnea del sueño Hígado graso Depresión	¿Enfermedad cardiovascular?

De Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al: Polycystic ovary syndrome, *Lancet* 370:685-696, 2007.

de acetato de medroxiprogesterona diarios o 5 mg de acetato de noretindrona diarios cada 1-2 meses.

Metformina

La metformina es una biguanida empleada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, única indicación aprobada por la FDA. Se ha utilizado en variedad de casos y con diferentes objetivos en las pacientes con SOPQ. Los principales efectos de la metformina son la reducción de la producción hepática de glucosa y la limitación de la absorción intestinal de glucosa. Un subgrupo de mujeres con SOPQ reinicia la menstruación y ovulación regulares al ser tratadas con metformina, por lo que no requieren terapia progestágena para proteger el tejido endometrial o fármacos para inducir la ovulación. Para algunas pacientes es atractiva la función reproductiva normal resultante, independientemente de su interés por la fertilidad.

La metformina reduce la resistencia a la insulina y los niveles de andrógenos. Su uso generalizado puede reducir la probabilidad de desarrollar una intolerancia anormal a la glucosa o la progresión de esta hacia una diabetes tipo 2; estos efectos no se han probado todavía para las pacientes con SOPQ. No debe utilizarse en caso de insuficiencia renal o hepática. La dosis habitual es de 1.500-2.000 mg/día, que se alcanza tras incrementos graduales, ya que es frecuente la intolerancia gastrointestinal. Cuando la intolerancia gastrointestinal supone un problema, son útiles los preparados de acción prolongada.

El uso de la metformina en el tratamiento del SOPQ depende de los objetivos y las preferencias de la paciente. Para el tratamiento de los síntomas del hiperandrogenismo, los efectos de la metformina pueden ser modestos en comparación con otras sustancias disponibles. No existen datos empíricos que demuestren los beneficios teóricos del uso a largo plazo de la metformina en las adolescentes con SOPQ y obesidad en comparación con los datos obtenidos con la pérdida de peso y los anticonceptivos orales. Algunos expertos recomiendan el uso de metformina como tratamiento de primera línea, en parte por la mejora de las determinaciones plasmáticas de los resultados intermedios y en parte a causa de la evidencia existente en otras poblaciones de la reducción de la progresión de la resistencia a la insulina. No existe evidencia de beneficios a largo plazo en los resultados clínicos por el hecho de añadir metformina al tratamiento en mujeres tratadas de entrada con anticonceptivos orales. En las adolescentes tratadas con metformina como tratamiento de primera línea, el tratamiento progestágeno (anticonceptivos combinados o progestágenos periódicos) seguirá siendo necesario en aquellas que no hayan conseguido normalizar la función ovulatoria y los anticonceptivos orales pueden ser todavía un importante complemento para el tratamiento del hiperandrogenismo clínico y/o la anticoncepción.

Antiandrógenos

Los medicamentos antiandrogénicos pueden añadirse a otras terapias o usarse solos para el tratamiento del hirsutismo. Estos agentes se suelen emplear junto a una supresión hormonal ovárica, en parte a causa de la mejoría del hirsutismo cuando se combinan los antiandrógenos con la supresión ovárica, pero también para reducir el riesgo de exposición accidental embrionaria o fetal. El antagonista de alta actividad androgénica y progestágena, la ciproterona, está disponible en Europa y Canadá como un agente único para el tratamiento del hirsutismo o en combinación con etinil estradiol como anticonceptivo oral con un mejor perfil antiandrógénico. En Estados Unidos, la espironolactona es el antiandrógeno que se utiliza más frecuentemente. La espironolactona antagoniza a los andrógenos a nivel de su receptor y, asimismo, deteriora la síntesis de andrógenos. La dosis habitual es de 100-200 mg/día. Otros agentes que han sido estudiados son la finasterida, inhibidor de la 5 α -reductasa, y la flutamida, antagonista del receptor androgénico, no esteroideo y altamente específico. Estos agentes rara vez se utilizan debido a la falta de evidencia de superior eficacia, al coste y, en el caso de la flutamida, por su potencial hepatotoxicidad.

HIRSUTISMO

El hirsutismo se define como un aumento del crecimiento de pelo terminal anómalo (maduro, fuerte, oscuro) en zonas del cuerpo donde el crecimiento de pelo es normalmente dependiente de andrógenos (v. cap. 682). Su presencia es el resultado de la combinación de un grado de estimulación androgénica y de una sensibilidad folicular regional a los andrógenos, que varía considerablemente entre los grupos étnicos. Generalmente, la preocupación cosmética de las pacientes determina si la aparición del hirsutismo debe ser estudiada y tratada. Debe distinguirse entre el hirsutismo como un

Tabla 567.4 Tratamiento de hirsutismo

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Supresión de producción androgénica

Anticonceptivos combinados orales (etinil estradiol + progestina con baja actividad androgénica)

Bloqueantes androgénicos

Espironolactona

Finasterida

Flutamida

Acetato de ciproterona (no disponible en Estados Unidos)

ESTRATEGIAS ESTÉTICAS

Medidas de carácter temporal

Afeitado, blanqueado, depilación química

Medidas permanentes

Electrólisis

Terapia con láser

hallazgo aislado y la **masculinización**. Esta última incluye una alteración de la masa muscular, agrandamiento del clítoris y cambios en la voz, que se manifiestan generalmente como una rápida evolución (en meses). *La masculinización obliga a buscar la presencia de una fuente de andrógenos neoplásica.* Generalmente, el aumento de testosterona o DHEAS indica la existencia de una fuente de andrógenos ovárica o suprarrenal, respectivamente; está indicado realizar un estudio específico de imagen y, en ocasiones, un cateterismo selectivo.

Es frecuente detectar hirsutismo sin masculinización. Las causas potenciales que se deben considerar son el SOPQ (cuando hay hiperandrogenismo y anovulación), el exceso androgénico funcional benigno (hiperandrogenismo detectable sin anovulación), el hirsutismo idiopático (aumento de pelo en áreas dependientes de andrógeno sin exceso androgénico medible) y la hiperplasia suprarrenal de inicio en la edad adulta. Se puede distinguir de entrada a las pacientes por la evidencia de la alteración ovulatoria a través de su historia menstrual y en aquellas con amenorrea o reglas irregulares se puede establecer el diagnóstico de SOPQ. El resto, en las que se han descartado la hiperplasia suprarrenal de inicio en la edad adulta y el SOPQ, presenta niveles normales de andrógenos con una mayor sensibilidad en el órgano diana debido a una predisposición familiar o étnica, o una sobreproducción ovárica de andrógenos funcional y benigna. Las determinaciones de andrógenos (testosterona, DHEAS) pueden ser normales o ligeramente elevadas en este último grupo. La testosterona suprime la globulina fijadora de hormonas sexuales circulante, por lo que la sobreproducción de testosterona no tiene por qué ir acompañada de niveles elevados de testosterona total, aunque las estimaciones de testosterona «libre» o «biodisponible» revelen un hiperandrogenismo. Las determinaciones de testosterona libre permiten diferenciar el hirsutismo idiopático de los estados de hiperandrogenismo benigno leve; establecer esta distinción contribuye poco al manejo de la paciente y aumenta el coste. Generalmente, el hirsutismo idiopático (sin evidencia de exceso de andrógenos) responde bien a los antiandrógenos o a la terapia de supresión de andrógenos, de forma similar al hirsutismo asociado a niveles de andrógenos elevados y a la anovulación (SOPQ), y al hiperandrogenismo benigno no asociado al SOPQ.

Si se observa hirsutismo y el estudio clínico descarta una neoplasia, una hiperplasia suprarrenal de inicio en la edad adulta y un síndrome de Cushing, el manejo de los síntomas de hiperandrogenismo (independientemente de que las determinaciones de andrógenos circulantes estén elevadas o no) puede ser el mismo que para las pacientes con SOPQ. Para estas pacientes, el pilar del tratamiento está constituido por la supresión de la función ovárica mediante estrógenos y progestágenos, con o sin tratamiento antiandrógeno añadido (**tabla 567.4**). La supresión androgénica y/o los antagonistas androgénicos producen una regresión gradual del tamaño y de la productividad de los folículos en zonas sensibles a andrógenos de la cara y del cuerpo. Estos cambios se producirán durante los sucesivos meses en los ciclos de crecimiento y caída del pelo. Por tanto, debe advertirse a las pacientes que los efectos del tratamiento médico se acumulan lentamente, a lo largo de muchos meses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 568

Neoplasias ginecológicas y métodos de prevención en la adolescente del virus del papiloma humano

Sarah P. Huepenbecker, Stephanie H. Smith y Diane F. Merritt

REVISIÓN DE LAS NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS EN NIÑAS Y ADOLESCENTES

Después de los accidentes, el cáncer es la causa más frecuente de muerte en las niñas y las adolescentes, con la tasa de mortalidad más elevada en el grupo de edad de 5 a 14 años. Aunque son raros, los tumores malignos ginecológicos pueden presentar como consecuencia infertilidad, depresión y baja autoestima, que pueden persistir de por vida o producir morbilidad a largo plazo.

El tumor maligno ginecológico que se detecta más frecuentemente en niñas y adolescentes es de origen ovárico y se manifiesta habitualmente como una masa abdominal o pélvica, dolor abdominal inferior agudo o crónico o dificultades menstruales. El diagnóstico incluye un examen físico, pruebas de laboratorio que incluyen una prueba de embarazo en orina, niveles hormonales, marcadores tumorales e imágenes, siendo la ecografía transabdominal el método inicial de elección. El diagnóstico diferencial incluye tumores ginecológicos y procesos funcionales ováricos, fisiológicos, inflamatorios/infecciosos o relacionados con el embarazo. Aunque la mayoría de las neoplasias ováricas son benignas, ~9-33% de todas las neoplasias ováricas infantiles y adolescentes son malignas y tienen tasas más altas de morbilidad y mortalidad asociadas. Las neoplasias ováricas constituyen el 1,3% de todos los procesos malignos infantiles, pero el 60-70% de todos los tumores malignos ginecológicos en este grupo de edad, y son los tumores de las células germinales el tipo más frecuente de neoplasia. Con menor frecuencia, la vagina y el cuello del útero son el lugar de asiento de lesiones malignas en niñas, y presentan algunos tumores específicos, cuya incidencia es mayor en esta población. Las neoplasias malignas vulvares y endometriales en niñas y adolescentes son extremadamente raras.

IMPACTO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER SOBRE LA FERTILIDAD

El tratamiento del cáncer ginecológico, dependiendo del tipo y extensión de la enfermedad, puede incluir cirugía citorreductora que preserva la fertilidad con quimioterapia adyuvante, cirugía definitiva que incluye salpingo-ooforectomía bilateral y estadificación quirúrgica integral, radiación y/o cirugía de rescate secundaria. La cirugía de preservación de la fertilidad se define como salpingo-ooforectomía unilateral, linfadenectomía y omentectomía, mientras que la citorreducción máxima incluye hysterectomía y salpingo-ooforectomía contralateral. Para los tumores malignos de células germinales del ovario, la neoplasia maligna ginecológica en adolescentes más común, el uso de la cirugía de preservación de la fertilidad se considera cada vez más como el método de elección. Este enfoque logra un buen pronóstico, y la mayoría de las pacientes obtienen una función hormonal normal y embarazos futuros; no parece estar asociado con menores tasas de supervivencia libre de progresión, supervivencia general o mortalidad en comparación con las de la cirugía radical.

Los regímenes quimioterápicos basados en platino se utilizan más frecuentemente para tumores ováricos malignos. La necesidad de quimioterapia y de radioterapia se asocia a insuficiencia ovárica aguda, a una menopausia precoz y a infertilidad (tabla 568.1). Los factores de riesgo incluyen la edad avanzada, la radiación abdominal o muscular y algunos fármacos quimioterápicos como los agentes alquilantes (ciclofosfamida, busulfano). La radiación uterina se asocia a infertilidad, aborto espontáneo y retraso del crecimiento intrauterino. También pueden lesionarse por la radiación la vagina, la vejiga, los uréteres, la uretra y el recto. En la radiación pélvica para tumores localizados en la pelvis se observan

importantes efectos adversos como acortamiento y estenosis vaginales, fistulas del tracto urinario y diarrea. Los resultados de un embarazo parecen estar influenciados por un tratamiento previo con quimioterapia y radioterapia; el 15% de las supervivientes de un cáncer infantil presenta infertilidad. Las supervivientes de un cáncer presentan una proporción incrementada de abortos espontáneos, partos prematuros y niños de bajo peso al nacer, en comparación con sus hermanas sanas. No se dispone de datos que demuestren una mayor incidencia de malformaciones congénitas en los descendientes.

Los avances en los tratamientos oncológicos han llevado a mejoras en las tasas de supervivencia de cáncer infantil. Desafortunadamente, esto conlleva un aumento en los efectos adversos a corto y largo plazo, incluyendo gonadotoxicidad e infertilidad. Las recomendaciones dicen que debe discutirse el riesgo individual de infertilidad antes de administrar tratamientos gonadotóxicos y deben ponerse a disposición de todas las pacientes opciones para la preservación de la fertilidad, derivándolas a especialistas en reproducción y profesionales de la salud mental, según corresponda. Múltiples recomendaciones se dirigen específicamente a la población pediátrica, indicando que se debe permitir a los padres/tutores actuar y dar su consentimiento en interés de sus hijos menores de edad.

La criopreservación de ovocitos maduros o embriones es una opción estándar de preservación disponible para las mujeres pospúberes con tiempo suficiente antes del tratamiento para permitir la estimulación ovárica (2-6 semanas) antes del tratamiento gonadotóxico. La criopreservación de tejido ovárico (CTO) sigue siendo experimental y debe ofrecerse como parte de un protocolo de investigación. Es la única opción disponible para las mujeres prepúberes y permite una opción de preservación secundaria para las mujeres pospúberes con planes de tratamiento que limitan el tiempo. Se han producido más de 60 nacimientos vivos por trasplante ortotópico de tejido ovárico criopreservado, principalmente en mujeres adultas. Los nacimientos vivos se han producido en mujeres cuyo tejido fue criopreservado antes de la menarquia. La seguridad y la viabilidad de la CTO y de los trasplantes después de la quimioterapia no esterilizante y en algunos supervivientes de leucemia han sido favorables. La transposición ovárica por laparoscopia se puede utilizar antes de la radioterapia cuando se espera un alto riesgo de exposición ovárica a la radiación. La supresión hormonal con análogos de GnRH ha sido investigada como un medio de preservación de la fertilidad, pero faltan pruebas de su eficacia. El trasplante uterino es otro método bajo investigación experimental que puede convertirse en una opción de tratamiento en el futuro.

La gonadotoxicidad puede producir también insuficiencia ovárica prematura, que se asocia a un riesgo incrementado de complicaciones cardiovasculares, osteoporosis y alteraciones de la función sexual. Es necesario abordar los riesgos y beneficios de la terapia hormonal.

TUMORES OVÁRICOS

Quistes ováricos en la edad neonatal y pediátrica

Los folículos normales o los quistes ováricos fisiológicos se observan mediante la exploración ecográfica de los ovarios en todas las recién nacidas, lactantes y jóvenes prepúberes sanas. La incidencia de quistes ováricos funcionales aumenta con la pubertad. La mayoría de ellos presentan un diámetro <2 cm y no son patológicos. En el periodo fetal y neonatal, en las niñas asintomáticas, los quistes foliculares fisiológicos se forman como resultado del estímulo estrogénico materno. Son comunes y se identifican por ecografía prenatal. En la imagen fetal se debe tener cuidado para determinar el órgano de origen de cualquier quiste, porque el diagnóstico diferencial de una masa quística fetal incluye masas renales, ureterales y gastrointestinales. Los quistes ováricos fetales y neonatales pueden ser simples o complejos, y unilaterales o bilaterales. La mayor parte de la evidencia parece indicar que los quistes ováricos neonatales simples se resolverán espontáneamente y deben controlarse mediante observación. Debido al riesgo de torsión ovárica y la consiguiente autoamputación del ovario en el periodo prenatal, se han desarrollado modalidades de tratamiento para prevenir la torsión ovárica, incluyendo la cistectomía laparoscópica guiada por ecografía, la aspiración y la detorsión, con el objetivo de preservar el ovario. La ooforectomía debe evitarse.

Las niñas que presentan una masa ovárica pueden ser asintomáticas, la masa puede detectarse de forma fortuita o durante una exploración de rutina. También pueden presentar dolor abdominal que puede ir acompañado de náuseas, vómitos, poliuria o retención de orina. La complicación más frecuente del quiste, la **torsión ovárica**, puede causar la pérdida del ovario. Los quistes grandes (>4-5 cm), los quistes con características complejas, incluyendo niveles de residuos líquidos, coágulos, sepsis o componentes sólidos, o cualquier quiste ovárico en niñas premenárgicas con signos o síntomas de estimulación hormonal asociados requieren una valoración precoz. Cuando es necesaria la cirugía, la detorsión y preservación ovárica por laparoscopia debe ser el objetivo debido a la baja frecuencia de recurrencias y de necesidad de repetir la cirugía.

Tabla 568.1

Efectos del tratamiento del cáncer en el desarrollo de amenorrea

TRATAMIENTO	AGENTE/MODALIDAD	IMPACTO	TRATAMIENTO PARA
Protocolos que contienen agentes no alquilantes o niveles inferiores de agentes alquilantes	ABVD, CHOP, COP, tratamientos multifarmacológicos para la leucemia	BAJO RIESGO <20% de las mujeres desarrollan amenorrea después del tratamiento	Linfoma no Hodgkin Leucemia
Protocolos que contienen	Terapias multifarmacológicas con vincristina	MUY BAJO/SIN RIESGO No tiene efecto sobre la menstruación	Leucemia Linfomas
Protocolos que contienen	Procarbazina MOPP y BEACOPP 3 ciclos >6 ciclos	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Linfoma de Hodgkin
Protocolos que contienen	Temozolomida o BCNU + radiación craneal	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Tumor cerebral
Radiación pélvica o abdominal	10-15 Gy en chicas prepúberes 5-10 Gy en chicas pospubertad	RIESGO INTERMEDIO 30-70% de las mujeres desarrollan amenorrea después del tratamiento	Leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Neuroblastoma Linfoma no Hodgkin Linfoma de Hodgkin Tumor espinal Tumor de Wilms
Radiación abdominal o pélvica completa	>15 Gy en chicas prepúberes >10 Gy en chicas pospubertad >6 Gy en mujeres adultas	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	
Ciclofosfamida total	5 g/m ² en mujeres >30 años 7,5 g/m ² en mujeres y niñas <20 años	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Linfoma no Hodgkin
Cualquier agente alquilante + radiación pélvica	P. ej., busulfán, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, melfalán, procarbazina	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Cáncer de ovario Sarcoma
Cualquier agente alquilante + radiación completa del cuerpo	P. ej., busulfán, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, melfalán, procarbazina	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Linfomas Mielomas Coriocarcinoma Sarcoma de Ewing, neuroblastoma
Cualquier cáncer que requiera un trasplante de médula ósea/trasplante de células madre		ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Leucemia mieloide aguda Leucemia mieloide crónica Mieloma Linfoma linfoide agudo Linfoma linfoide crónico Algunos tumores sólidos (p. ej., mama, ovario, riñón, cerebro)

ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazine; BCNU, carmustina; BEACOPP, bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona; CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona; COP, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; Gy, gray; MOPP, mecloretamina, vincristina, prednisona, procarbazina.

Adaptada de Female Fertility Preservation © LIVESTRONG, una marca registrada de LIVESTRONG Foundation: <https://www.livestrong.org/we-can-help/just-diagnosed/female-fertility-preservation>.

Quistes funcionales

Durante el transcurso de varios ciclos menstruales se forma un **folículo dominante** que crece de tamaño. Después de la ovulación, el folículo dominante se convierte en un cuerpo lúteo que, si sangra, se denomina **cuerpo lúteo hemorrágico**. Puede hacerse sintomático debido a su tamaño o a la irritación peritoneal, y presenta una imagen compleja característica en la ecografía. Se debe mantener una actitud expectante a la espera de que se trate de un posible quiste funcional o hemorrágico. Generalmente, los quistes fisiológicos no superan los 5 cm de tamaño y se resuelven en el transcurso de 6-8 semanas o varios ciclos menstruales, como se observa en las ecografías posteriores, sin requerir ninguna intervención. Se pueden administrar anticonceptivos orales monofásicos para suprimir el desarrollo folicular futuro y prevenir la formación de otros quistes. Los quistes que persisten más de 3 ciclos generalmente no son fisiológicos y deben evaluarse más a fondo.

Teratomas

La neoplasia ovárica más frecuente en niñas y adolescentes es el **teratoma quístico maduro (quiste dermoide)**. La mayoría son benignos y contienen tejido maduro de origen ectodérmico (piel, pelo, glándulas sebáceas,

tejido neuroectodérmico), mesodérmico (músculo, hueso, cartílago, grasa, dientes) y/o endodérmico (tiroideo, salival, respiratorio, gastrointestinal). La mayoría de teratomas benignos se diagnostican por ecografía, y entre los hallazgos característicos se encuentran niveles líquidos, nódulos de Rokitansky, quistes y zonas hiperecoicas; en una radiografía abdominal, la calcificación es un signo típico. Estos tumores pueden ser asintomáticos y detectarse de forma fortuita, o pueden manifestarse como una masa o dolor abdominal (asociados a torsión o rotura). Si el componente principal dermoide es tejido tiroideo (estrusma ovárico), clínicamente pueden presentarse con hipertiroidismo y, si el tumor contiene tejido carcinoide, puede presentarse como síndrome carcinoide. Los teratomas benignos pueden observarse si son asintomáticos y pequeños (<5 cm); cuando son grandes o sintomáticos deben ser cuidadosamente extirpados para prevenir la torsión o la ruptura, preservando todo el tejido ovárico normal que sea posible. La ooforectomía (y salpingo-ooforectomía) para esta lesión benigna son tratamientos excesivos. Durante la cirugía se deben valorar los dos ovarios ($\leq 10\%$ de los casos son bilaterales) y, ante cualquier duda relacionada con la naturaleza de la lesión, el tejido extirpado debe ser analizado por un anatómopatólogo ya sea a simple vista o por corte congelado, porque

ocasionalmente puede producirse una transformación maligna de los teratomas maduros.

Un **teratoma inmaduro** del ovario es un tumor infrecuente que representa <1% de los teratomas ováricos. En contraste con el teratoma quístico maduro, que se detecta con mayor frecuencia en la etapa reproductiva, pero puede formarse a cualquier edad, el teratoma inmaduro presenta una incidencia de edad específica, apareciendo generalmente en las dos primeras décadas de la vida. Por definición, un teratoma inmaduro contiene elementos embrionarios inmaduros, que son más comúnmente neuroepiteliales, pero pueden surgir de cualquier capa germinal. Se ha informado de una asociación de los tumores dermoides con elementos neurales y con la **encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR)**. Los pacientes pueden presentar síntomas similares a los de la gripe y progresar a síntomas psiquiátricos y cognitivos, inestabilidad autonómica y actividad convulsiva (cap. 616.4).

Los teratomas inmaduros se presentan de forma similar a los teratomas maduros, con dolor pélvico o una masa, pero tienen hallazgos en las imágenes que los diferencian. Debido a que la lesión rara vez es bilateral en los dos ovarios, el tratamiento actual consiste en la salpingo-ooforectomía unilateral junto a una amplia búsqueda de implantes peritoneales/omentales y de nódulos linfáticos ilíacos y retroperitoneales.

Cistoadenomas

Los **cistoadenomas** serosos, mucinosos y mixtos seroso/endometrioides o mucinoso/endometrioides son el segundo tumor ovárico benigno más frecuente en adolescentes, representando el 10-28% de los tumores en adolescentes. Estos tumores a menudo tienen componentes sólidos y quísticos y pueden secretar marcadores tumorales, incluyendo CEA, CA-125 y CA 19-9. Estas lesiones quísticas pueden ser muy grandes y deben ser extirpadas con cuidado preservando el tejido ovárico normal potencialmente reproductivo en el futuro. Las tasas de recurrencia pueden llegar a ser de hasta un 11%, por lo que el seguimiento debe continuar después de la operación.

Endometriomas

La **endometriosis** es un síndrome definido por la presencia de tejido endometrial ectópico que se localiza habitualmente en la pelvis y el abdomen, pero fuera del útero. Los síntomas clínicos principales en las adolescentes incluyen dolor menstrual intenso y pélvico, pero también pueden incluir menorragia, sangrado uterino anormal y síntomas gastrointestinales, genitourinarios o constitucionales. El diagnóstico a menudo se retrasa cuando se consideran otras etiologías y se debe mantener una alta sospecha clínica. Aunque la endometriosis tiene una presentación variable, se asocia a **endometriomas** en un 16-40% de los casos de adolescentes; pueden ser unilaterales o bilaterales. Los endometriomas (quistes de chocolate) se forman cuando los ovarios están implicados y son colecciones de sangre vieja y hemosiderina dentro de un quiste endometrial. En la ecografía presentan una típica imagen ecogénica homogénea en «vidrio deslustrado» y son más frecuentes en mujeres adultas que en adolescentes. En las adolescentes se recomienda tratamiento conservador (supresión de la ovulación, antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales combinados o tratamiento con progestina) y cistectomía ovárica preservando la mayor cantidad posible de ovario funcioneante. La recurrencia de la endometriosis se produce con mayor frecuencia en las adolescentes que en las mujeres adultas y la fertilidad futura está asociada con el estadio de la enfermedad.

Enfermedad pélvica inflamatoria y abscesos tuboováricos

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) complicada por un **absceso tuboovárico (ATO)** debe ser considerada en la adolescente sexualmente activa que presenta una masa anexial y dolor en la exploración (v. cap. 146). Habitualmente, estas pacientes presentan también fiebre con leucocitosis y dolor a la movilización cervical y pueden, además, quejarse de flujo vaginal, náuseas y sangrado vaginal anormal. Los ATO en general se ven claramente en la ecografía transvaginal, pero se puede utilizar la TC de pelvis para casos inciertos. El tratamiento de la EPI con ATO consiste en la administración intrahospitalaria de antibióticos intravenosos. Tras 48-72 horas de tratamiento con antibióticos, las pacientes con ATO que no respondan o que empeoren deben someterse a un drenaje del absceso guiado por ecografía. Este manejo conservador está recomendado mientras la paciente siga mejorando. Si la paciente empeora o se produce una sepsis, solo los cirujanos ginecológicos experimentados y familiarizados con la cirugía intestinal deben realizar la exploración y la resección de los abscesos pélvicos, debido a las dificultades en caso de encontrar distorsiones anatómicas, afectación de otros órganos y planos de tejido friable.

Torsión anexial

La torsión anexial del ovario y/o de la trompa de Falopio es la quinta emergencia ginecológica más común y se produce de forma más frecuente en niñas y en adolescentes que en mujeres adultas. Puede producirse en pacientes con anejos normales, pero se produce con mayor frecuencia en anejos agrandados por cambios quísticos (folicular, tubárico) o neoplasias ováricas (teratoma, cistoadenoma). Cuando se produce la torsión, primero se obstruye el flujo venoso, la trompa de Falopio y/o el ovario se inflama y se convierte en hemorrágico. Una vez que se interrumpe el flujo arterial, comienza la necrosis y, si no se trata, puede producirse una tromboflebitis pélvica, hemorragia, infección, peritonitis y autoamputación de los anejos. Se desconoce durante cuánto tiempo el anexo torsionado permanece viable. La paciente puede presentar dolor agudo en la parte inferior del abdomen, tanto episódico como constante, y este puede estar acompañado de náuseas, vómitos, síntomas intestinales o vesiculares y peritonitis. Las pruebas de imagen mediante ecografía pélvica muestran más frecuentemente agrandamiento unilateral de un anexo y pueden o no detectar flujo mediante el Doppler, líquido pélvico libre, el «signo del remolino» o un «signo del pico». Si la sospecha clínica es alta, está justificada la intervención quirúrgica urgente (detorsión laparoscópica). Se recomienda la detorsión del anexo y controlar si es viable, ya que incluso los ovarios de apariencia necrótica suelen recuperar la función, y se puede detectar la presencia de flujo mediante Doppler y el desarrollo folicular tan pronto como 6 semanas después de la operación, con una excelente conservación de la fertilidad a largo plazo. La cistectomía debe ser completada si es posible para reducir el riesgo de torsión recurrente. La extirpación de la trompa de Falopio y/o del ovario debe reservarse para los casos de tejido muy necrótico y aquellos asociados con neoplasias malignas demostradas en la anatomía patológica de la sección congelada intraoperatoria. La ooforopexia (plicatura) del anexo afectado y del contralateral sigue siendo una opción controvertida.

Neoplasias ováricas

El cáncer ovárico es muy infrecuente en las niñas; de todos los cánceres ováricos, solo el 1,3% se diagnostica en pacientes menores de 20 años. Las tasas de incidencia ajustadas por edad de la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) de 2011-2015 son ≤0,8/100.000 entre los 0 y los 14 años y de 1,5/100.000 entre los 15 y los 19 años; las tasas de mortalidad son ≤0,1/100.000 en menores de 19 años. Los **tumores de las células germinales** son los más frecuentes y se originan a partir de las células germinales primordiales, que luego se convierten en una serie de tumores heterogéneos que incluyen **disgerminomas** (el tumor maligno de células germinales más frecuente del ovario, con el mejor pronóstico), teratomas malignos, **tumores del saco vitelino** (también llamados **tumores del seno endodérmico**), carcinomas embrionarios, neoplasias de células mixtas y **gonadoblastomas** (comúnmente asociados con anomalías cromosómicas). Los teratomas inmaduros y los tumores del saco vitelino son más agresivos que los disgerminomas y se presentan en una proporción significativamente mayor en chicas más jóvenes (10-20 años). Los **tumores estromales de los cordones** incluyen los **tecos** y **fibromas** benignos, así como los **tumores malignos de las células de Sertoli-Leydig** (que presentan evidencia clínica de exceso de andrógenos) y los **tumores de células de la granulosa juveniles** (que presentan pubertad precoz y exceso de estrógenos) (tabla 568.2). Las imágenes pueden mostrar estructuras quísticas grandes y complejas con calcificaciones, grasa o vascularización, así como ascitis pélvica. Los **marcadores tumorales** como la α-fetoproteína, el antígeno carcinoembriionario, el antígeno CA-125, la inhibina B, la gonadotropina coriónica humana y la lactato deshidrogenasa se utilizan para establecer el diagnóstico y controlar el tratamiento (tabla 568.3).

El estadaje del tumor se realiza de acuerdo con las directrices de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) y es imprescindible para informar las decisiones de tratamiento. El tratamiento para los disgerminomas en estadio Ia y los teratomas inmaduros en estadio I es la resección. Para los tumores en estadio Ic o superiores, el tratamiento es la extirpación quirúrgica seguida de quimioterapia posquirúrgica, que generalmente incluye bleomicina, etopósido y cisplatino. En ocasiones se administra radioterapia en casos de recidiva en los disgerminomas, pero no está incluida en el tratamiento de rutina. En casos raros puede estar indicada una segunda exploración laparoscópica con citorreducción secundaria en las neoplasias con elementos teratomatosos o en los tumores que no se han resecado completamente. Para los tumores no resecables o para las pacientes que no pueden someterse a una cirugía, la quimioterapia neoadyuvante es una opción. Las recidivas se tratan con quimioterapia. Los tumores de células germinales pueden recidivar hasta en un 10% de los casos y, por tanto, se recomienda seguimiento anual con ecografía.

Tabla 568.2 Tumores ováricos malignos en niñas y adolescentes

TUMOR	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES		
Disgerminoma	85%	10-20% bilateral Tumor ovárico maligno más frecuente Disgenesia gonadal/insensibilidad androgénica Sensible a la quimioterapia/radioterapia
Teratoma inmaduro	97-100%	Están presentes las 3 capas germinales
Tumor del seno endodérmico	80%	Casi siempre de gran tamaño (>15 cm) Cuerpos de Schiller-Duval
Coriocarcinoma	30%	Raro Puede simular un embarazo ectópico
Carcinoma embrionario	25%	Síntomas endocrinológicos (pubertad precoz) Muy maligno
Gonadoblastoma	100%	Amenorrea primaria Virilización Mosaicismo 45,X o 45,X/46,XY
TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES DEL ESTROMA		
Tumores estromales de las células de la granulosa juvenil	92%	Produce estrógenos Irregularidades menstruales Seudopubertad precoz isosexual Raramente cuerpos de Call-Exner
Tumor de células de Sertoli-Leydig	70-90%	Virilización en el 40% de los casos Produce testosterona
Tumores de células lipoideas	~80%	Raramente grupo heterogéneo con parénquima lleno de lípidos
Ginandroblastoma	90% o mayor	Raramente tumores mixtos de bajo grado que producen estrógenos o andrógenos

Tabla 568.3 Marcadores tumorales plasmáticos

TUMOR	CA-125	AFP	hCG	LDH	E2	T	INHIBIN	SIM	VEGF	DHEA
Tumor epitelial	+									
Teratoma inmaduro	+	+			+					+
Disgerminoma			+	+	+					
Tumor del seno endodérmico		+								
Carcinoma embrionario	+	+			+					
Coriocarcinoma			+							
Tumor mixto de células germinales	+	+		+						
Tumores de células de la granulosa	+					+	+	+		
Sertoli-Leydig						+	+	+		
Gonadoblastoma						+	+	+		+
Teca-fibroma										+

AFP, α -fetoproteína; CA-125, antígeno carcinoembrionario 125; DHEA, dehidroepiandrosterona; E2, estradiol; hCG, gonadotropina coriónica humana; LDH, lactato deshidrogenasa; SIM, sustancia inhibidora mülleriana; T, testosterona; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

Los **cánceres ováricos epiteliales** representan el 19% de las masas ováricas en la población pediátrica, son malignos el 5-16% y un 30-40% se considera limítrofe o de bajo potencial maligno con células proliferativas atípicas, pero sin invasión estromal. Los tumores ováricos epiteliales se manifiestan casi exclusivamente después de la pubertad. Los síntomas que se observan más frecuentemente son dismenorrea, dolor y distensión abdominal, náuseas y vómitos, y flujo vaginal, y el antígeno CA-125 casi siempre está elevado. El tratamiento incluye ooforectomía quirúrgica, lavado pélvico y biopsias de lesiones sospechosas en los nódulos linfáticos, peritoneales y omentales, con quimioterapia adyuvante en pacientes con un estadio FIGO II-IV. Teniendo en cuenta la corta edad de esta población, si el ovario contralateral y el útero son normales, se recomienda la cirugía de preservación de la fertilidad para el cáncer en estadio I, aunque no sea lo habitual en las pacientes adultas. Los datos sugieren que, en las pacientes con la enfermedad en estadio temprano,

enfocar el manejo mediante un estadio quirúrgico apropiado ofrece óptimos resultados, pero no se recomienda para los estadios II-IV de la enfermedad, debido a la alta tasa de recurrencia. El número de embarazos a término y el uso de anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de cáncer ovárico epitelial invasivo. Se debe considerar seriamente administrar anticonceptivos orales a largo plazo a una mujer joven con antecedentes familiares de cáncer de ovario que no tiene pensado quedarse aún embarazada, a causa de los beneficios preventivos.

NEOPLASIAS UTERINAS

Los **rhabdomiosarcomas** son el tipo más frecuente de sarcoma de tejido blando y aparecen en pacientes <20 años (v. cap. 527) y el tercer tumor sólido pediátrico más frecuente, que representa entre el 5 y el 15% de todos los tumores sólidos en niños. Se pueden desarrollar en cualquier órgano o

tejido del cuerpo excepto en el hueso, y aproximadamente el 3% se origina en el útero o en la vagina. De los distintos subtipos histológicos, los rabdomiosarcomas embrionarios más frecuentes en el paciente de sexo femenino se localizan en el tracto genital de bebés o niñas pequeñas. Son lesiones que crecen rápidamente y pueden provocar que el tumor sea expulsado a través del cuello uterino, con las consiguientes complicaciones, como la inversión uterina o grandes pólipos cervicales. Se puede observar hemorragia vaginal irregular como otro síntoma clínico. Se definen histológicamente por la presencia de células mesenquimatosas musculoqueléticas en distintos estadios de diferenciación entremezcladas con estroma mixoide. Se ha encontrado un vínculo genético entre el síndrome de susceptibilidad al cáncer de Li-Fraumeni, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el blastoma pleuropulmonar, el síndrome de Costello, el síndrome de Noonan y la neurofibromatosis tipo I. Las recomendaciones terapéuticas están basadas en protocolos coordinados por el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group y consisten en un manejo pluridisciplinario que incluye radioterapia y quimioterapia. El tratamiento de primera línea lo constituyen vincristina, adriamicina-D y ciclofosfamida (VAC), con o sin radioterapia. La radioterapia de intensidad modulada y la radioterapia con haz de protones se utilizan para reducir la carga del tratamiento y la toxicidad a largo plazo. Las tasas de resección en la actualidad son muy bajas debido al riesgo de perder la forma y la función del tejido local; la quimioterapia con cirugía restrictiva y radioterapia adyuvante ha permitido a muchas pacientes conservar su útero, y se han logrado excelentes tasas de supervivencia a largo plazo.

Los **leiomiosarcomas** y **leiomomas** son extremadamente raros y se presentan en menos de 2/10 millones de pacientes en los grupos de edad pediátrica y adolescente, a pesar de que sus números están aumentando en las pacientes pediátricas con sida. Por lo general, implican al bazo, pulmón o tracto gastrointestinal, pero también pueden originarse en el músculo liso uterino. La patogénesis del virus de Epstein-Barr se ha demostrado en poblaciones de pacientes con sida y trasplante de órgano sólido (v. cap. 281). A pesar de que el tratamiento requiere la resección quirúrgica completa (y quimioterapia para los sarcomas), tienden a recidivar con frecuencia.

El **sarcoma estromal endometrial** y el **adenocarcinoma endometrial del cuerpo uterino** son extremadamente raros en las niñas y adolescentes, y solo se han publicado casos clínicos aislados. La hemorragia vaginal no está asociada. Un signo de presentación frecuente es la precocidad sexual. El tratamiento consiste en histerectomía, extirpación de los ovarios y un adecuado estadiaje quirúrgico, seguida de radioterapia adyuvante y/o quimioterapia, en función de los hallazgos quirúrgicos.

NEOPLASIAS VAGINALES

El **sarcoma botrioides** es una variante del rabdomiosarcoma embrionario que aparece más frecuentemente en la vagina de las pacientes pediátricas. El sarcoma botrioides tiende a aparecer en la pared anterior de la vagina y se manifiesta como una lesión submucosa prominente de apariencia similar a una uva; si se localiza en el cuello uterino, puede parecerse a un pólipos cervical o a una masa polipoide. El sangrado vaginal es a menudo un síntoma clínico de presentación. Anteriormente, estas lesiones fueron tratadas mediante procedimientos exenterativos; sin embargo, se ha conseguido el mismo éxito con una cirugía de preservación de la fertilidad (polipectomía, conización, escisión local y traquelectomía radical asistida por robot) y poliquimioterapia adyuvante con o sin radioterapia. Parece ser eficaz una combinación de vincristina, actinomicina-D y ciclofosfamida. Los resultados dependen del tamaño del tumor, de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y del subtipo histológico. Las tasas de supervivencia a los 5 años para las pacientes con estadios clínicos I-IV fueron del 83%, el 70%, el 52% y el 25%, respectivamente.

La **adenosis vaginal** puede dar lugar al desarrollo de **adenocarcinoma de células claras** en la vagina de pacientes expuestas al dietilestilbestrol (DES) en el útero. Actualmente, las mujeres embarazadas con riesgo de aborto ya no son tratadas con DES y, por tanto, son menos las niñas adolescentes y las mujeres jóvenes que corren el riesgo de padecer este infrecuente tumor. También se ha demostrado que la adenosis vaginal está asociada con el síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), aunque en estos casos no ha habido progresión hacia el adenocarcinoma de células claras.

El subtipo más frecuente de TCG es el **tumor del seno endodérmico**, también llamado tumor del saco vitelino, que se produce en la vagina de lactantes. Esta enfermedad suele aparecer en lactantes y rara vez se observa en niñas <3 años en el momento de la presentación. El tratamiento consiste en una combinación de cirugía y quimioterapia. Sin embargo, las tasas de supervivencia son pobres. La monitorización del efecto del trata-

miento y de posibles recurrencias se puede hacer con los niveles séricos de α -fetoproteína.

Pueden aparecer **papilomas y hemangiomas** benignos en la vagina de las niñas, que provocan hemorragia vaginal.

NEOPLASIAS VULVARES

Cualquier lesión vulvar dudosa debe ser biopsiada y valorada histológicamente. Se han descrito en pacientes jóvenes lipoma, liposarcoma y melanoma maligno de la vulva. Probablemente, la lesión más frecuente es el **condiloma acuminado**, la proliferación de células escamosas epiteliales, asociado con el **virus del papiloma humano (VPH)** (v. cap. 293). Las lesiones anogenitales son ocasionadas más comúnmente por los VPH 6 y 11. Generalmente se establece el diagnóstico por la inspección visual. Entre las medidas preventivas se incluye la vacunación frente al VPH. El tratamiento consiste en esperar la remisión espontánea, ácido tricloroacético tópico, crioterapia local, electrocauterización, escisión y ablación con láser. Algunos fármacos empleados para tratar lesiones de la piel en adultos no han sido aprobados para las niñas, incluida la aplicación de resina de podofilina, y la aplicación domiciliaria de imiquimod, podoflox y pomada de catequina.

NEOPLASIAS DE CÉRVID Y SU PREVENCIÓN

El cáncer de cérvix se puede prevenir mediante la **vacuna frente al VPH**; los CDC recomiendan la vacunación contra el VPH para niños y niñas a partir de los 11 o 12 años. Las vacunas del VPH ofrecen la mejor protección siempre que se administren las dosis programadas antes de que la paciente sea sexualmente activa. En 2016, los CDC recomendaron dos dosis de la vacuna nonavalente contra el VPH para las personas que empezaran la serie antes de cumplir los 15 años (generalmente entre 11 y 12 años). La segunda dosis de la vacuna contra el VPH debe administrarse 6-12 meses después de la primera dosis. Los adolescentes que reciben sus dos dosis con menos de 5 meses de diferencia necesitarán una tercera dosis de la vacuna contra el VPH. Los adolescentes y adultos jóvenes que comienzan la serie entre los 15 y los 26 años todavía necesitan tres dosis de la vacuna contra el VPH. Además, se siguen recomendando tres dosis para las personas con enfermedades que comprometen la inmunidad entre los 9 y los 26 años. La vacuna contra el VPH se recomienda para las mujeres y los hombres infectados por el VIH entre los 9 y los 26 años. Para los niños que sufrieron abusos sexuales, la inmunización debe comenzar a la edad de 9 años. En octubre de 2018, la FDA aprobó la extensión del uso de la vacuna nonavalente contra el VPH para incluir a mujeres y hombres de 27 a 45 años.

Aunque lo ideal es la vacunación previa a la exposición, las mujeres deben vacunarse incluso tras la exposición sexual. No es necesario realizar la prueba de Papanicolaou ni la detección del ADN del VPH o de anticuerpos contra el VPH antes de la vacunación. El American Congress of Obstetrics and Gynecology recomienda que el cribado del cáncer de cérvix de las mujeres que han sido inmunizadas contra el VPH sea el mismo que el efectuado en mujeres no inmunizadas. Dejar de fumar, usar condones y limitar el número de parejas sexuales también reduce el riesgo de cáncer de cérvix.

La población adolescente presenta un desafío único para la detección del cáncer cervical debido a la alta prevalencia de infección por el VPH. Se recomienda que las adolescentes sean tratadas de forma conservadora, y no se les debe realizar la prueba de Papanicolaou hasta los 21 años, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales. La prueba de cribado de Papanicolaou busca cambios celulares precancerosos que pueden volverse cancerosos si no se tratan apropiadamente. En las adolescentes de 15-19 años se han descrito tasas de incidencia acumulada de VPH tras el inicio de la actividad sexual del 17% al año y del 35,7% a los 3 años. En correlación con la historia natural de la infección por VPH, más del 90% de las lesiones intraepiteliales relacionadas con el VPH de bajo grado remite en este grupo de edad, lo que da una menor significancia clínica a la presencia del VPH en esta población. La incidencia global de una lesión de alto grado en la prueba de Papanicolaou en la población adolescente sigue siendo baja (0,7%); el cáncer cervical es infrecuente en este grupo de edad. En Estados Unidos, la revisión de las estadísticas del Surveillance, Epidemiology, and End Results 1975-2015 publicada por el National Cancer Institute describe que el cáncer de cérvix en pacientes <20 años constituye el 0,1% de todos los nuevos casos, sin ningún caso descrito en pacientes menores de 20 años desde 2011-2015. Por tanto, el cribado por Papanicolaou no debe ofrecerse antes de los 21 años; está desaconsejada la colposcopia en caso de anomalías citológicas menores en este grupo de edad, ya que no aportará beneficios clínicos. Si se realiza la prueba del VPH en adolescentes, no se debe actuar sobre los resultados. Hay una excepción, las adolescentes inmunocomprometidas sexualmente activas (pacientes VIH positivas o con trasplante de órganos) deben someterse

RESULTADO CITOLOGICO	RECOMENDACIONES DE MANEJO	¿PRUEBA DEL VPH?	¿COLPOSCOPIA?
ASCUS	Repetir citología en 1 año	No	Tras 1 año de seguimiento si HGSIL o resultado mejor Tras 2 años de seguimiento si ASCUS persistente o mejor
LGSIL	Repetir citología en 1 año	No	Tras 1 año de seguimiento si HGSIL o resultado mejor Tras 2 años de seguimiento si ASCUS o mejor
HGSIL	<p>Si la colposcopia no es satisfactoria o si CIN no está clasificado, escisión quirúrgica</p> <p>Si la colposcopia es satisfactoria,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si no se observa CIN1-3: Papanicolaou y colposcopia cada 6 meses hasta que 2 resultados sean negativos. Si persiste HGSIL sin observar CIN1-3, escisión quirúrgica a los 2 años • Si CIN1, protocolo ASCUS/LGSIL • Si CIN2, CIN2-3, Papanicolaou o colposcopia cada 6 meses hasta que 2 resultados sean negativos, o también repetir biopsia al año, tratar si persiste a los 2 años • Si CIN3, escisión quirúrgica 	No	Sí, inmediatamente
ASC-H o CGA	<p>No existen recomendaciones específicas para las adolescentes; véanse las guías de la ASCCP para adultos</p> <p>No se aconseja la biopsia endometrial en las adolescentes</p>	No	Sí, inmediatamente

Nota: la crioterapia y la ablación con láser son opciones terapéuticas válidas solo cuando la biopsia demuestre una lesión CIN2+ y la valoración colposcópica sea satisfactoria.

ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASC-H, cambios atípicos de las células escamosas, alto grado; ASCUS, cambios atípicos de las células escamosas de significado indeterminado; CGA, células glandulares atípicas; CIN, displasia cervical; HGSIL, displasia escamosa intraepitelial de alto grado; LGSIL, displasia escamosa intraepitelial de bajo grado.

Datos de Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer, *J Low Genit Tract Dis* 16(3):175-204, 2012.

dos veces a la prueba dentro del 1.^{er} año tras el diagnóstico y a continuación anualmente. La tabla 568.4 muestra las recomendaciones para el manejo de los resultados citológicos anormales en las adolescentes cribadas erróneamente y las adolescentes inmunocomprometidas sexualmente activas sometidas al cribado.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 569

Anomalías vulvovaginales y müllerianas

Ashley M. Eskew y Diane F. Merritt

ANOMALÍA	DESCRIPCIÓN
Hidrocolpos	Acumulación de secreción mucosa o no sanguinolenta en la vagina
Hematocolpos	Acumulación de sangre en la vagina
Hematometra	Acumulación de sangre en el útero
Hidrosálpinx	Acumulación de secreción serosa en la trompa de Falopio, a menudo da como resultado final un piosálpinx
Útero didelfo	Dos cuellos uterinos, cada uno asociado a un cuerno uterino
Útero borce	Un cuello uterino asociado a dos cuernos uterinos
Útero unicorn	Un cuello uterino y un cuerno uterino, resultado del fallo en el descenso de un conducto mülleriano

EMBRILOGÍA

La diferenciación celular, la elongación de los conductos, la fusión, la reabsorción, la canalización y la muerte celular programada están todas involucradas en la secuencia de eventos que suceden en el embrión en desarrollo y en el feto temprano para crear un sistema reproductor normal. Multitud de anomalías gonadales, müllerianas y/o vulvovaginales pueden ser el resultado de la interrupción de la intrincada secuencia o de las funciones de cualquiera de estos procesos durante la formación del sistema reproductor (tabla 569.1). Todos los factores genéticos, epigenéticos, enzimáticos y ambientales desempeñan un papel en el proceso (tabla 569.2).

La diferenciación sexual fenotípica, sobre todo durante la formación de los sistemas vulvovaginal y mülleriano, se determina por influencias genéticas (46,XX), gonadales y hormonales (v. cap. 600). El desarrollo gonadal determina la progresión o regresión de los conductos genitales y la posterior producción hormonal, y, por tanto, los genitales externos. Se cree que las zonas críticas en la región SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y) son los

factores que dirigen el desarrollo de un testículo desde una gónada primitiva, así como la espermatogénesis. El testículo comienza a desarrollarse entre la 6.^a y la 7.^a semana de gestación, primero con las células de Sertoli y luego con las células de Leydig, y la producción de testosterona comienza alrededor de la 8.^a semana de gestación. El aparato genital empieza a diferenciarse más tarde que las gónadas. La diferenciación de los conductos de Wolff comienza con un aumento de testosterona, y la acción local de esta activa el desarrollo de los epidídimo, de los conductos deferentes y de la vesícula seminal. Además, los conductos genitales masculinos y las estructuras genitales externas dependen de la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona.

En un embrión 46,XX, la diferenciación sexual femenina se produce aproximadamente 2 semanas después de la diferenciación gonadal en el varón. Debido a que los ovarios se desarrollan antes y por separado de los conductos de Müller, las mujeres con anomalías de los conductos müllerianos suelen tener unos ovarios y una producción de hormonas esteroideas normales. La

Tabla 569.2 Alteraciones hereditarias asociadas con anomalías müllerianas

TIPO DE HERENCIA	SÍNDROME	ANOMALÍA MÜLLERIANA ASOCIADA
Autosómica dominante	Camptobraquidactilia Mano-pie-genital	Septo vaginal longitudinal Fusión mülleriana incompleta
Autosómica recesiva	McKusick-Kaufman Johanson-Blizzard Anomalías renal-genital-oído medio Fraser Hernia uterina	Septo vaginal transverso Septo vaginal longitudinal Atresia vaginal Fusión mülleriana incompleta Derivados del conducto mülleriano persistentes
Poligénica/multifactorial	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	Aplasia mülleriana
Ligada al X	Hernia uterina	Derivados del conducto mülleriano persistentes

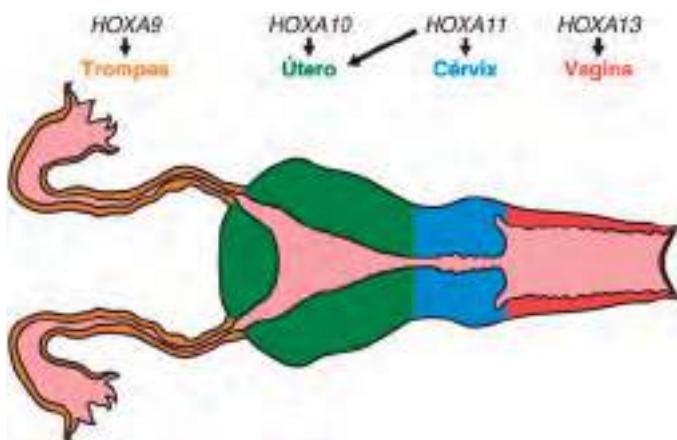


Fig. 569.1 Codificación de HOX en el desarrollo del sistema mülleriano. (Adaptada de Taylor HS: The role of HOX genes in the development and function of the female reproductive tract. Semin Reprod Med 2000; 18[1]:81-9.)

regresión de los conductos de Wolff es el resultado de la falta de producción de testosterona gonadal local, y la persistencia de los **conductos de Müller** (o paramesonéfricos) es el resultado de la falta de producción de **hormona antimülleriana** (o sustancia inhibidora mülleriana). Los conductos de Müller siguen diferenciándose en las trompas de Falopio, en el útero y en el tercio superior de la vagina sin interferencia de la hormona antimülleriana. Existen complejas interacciones tempranas entre los conductos mesonéfricos, paramesonéfricos y metanéfricos en el desarrollo embrionario, y el desarrollo normal del sistema mülleriano depende de dicha interacción. Si este proceso se interrumpe, en el momento de la exploración de la mujer se detectan con frecuencia anomalías conjuntas müllerianas y renales. Aunque la mayoría de los defectos müllerianos parecen esporádicos, se ha observado una recurrencia o agrupación familiar, lo que apoya fuertemente la influencia de los factores genéticos. La diferenciación hacia el fenotipo femenino suele considerarse la ruta predeterminada, pero se trata de un proceso extremadamente complejo regulado por numerosos genes, incluidos SRY, SF-1, WTI, SOX9, Wnt-4, GATA4, DAX-1, BMP4 y HOX. Uno de los genes más bien descritos incluye la familia de genes HOX, que está compuesta por moléculas reguladoras que codifican factores de transcripción altamente conservados y regulan el eje de desarrollo del trato reproductor femenino durante el periodo embrionario (fig. 569.1).

Hacia la 10.^a semana de gestación, las porciones caudales de los conductos de Müller se fusionan en la línea media para formar el útero, el cuello uterino y la parte superior de la vagina, en una estructura en forma de Y cuyas dos patas superiores forman las trompas de Falopio primordiales. Inicialmente, los conductos de Müller son cordones sólidos que se canalizan gradualmente a medida que crecen a lo largo de los conductos mesonéfricos y los cruzan ventralmente, y se fusionan en la línea media. Los conductos mesonéfricos se abren caudalmente en el seno urogenital y los conductos de Müller contactan con la pared dorsal del seno urogenital, donde la proliferación de las células en el punto de contacto forma el tubérculo de Müller. Las células situadas entre el tubérculo de Müller y el seno urogenital siguen proliferando para formar la placa vaginal. Al mismo tiempo que se fusionan los conductos müllerianos en la línea media, las paredes medias comienzan a degradarse produciéndose la reabsorción para formar la cavidad central del canal uterovaginal. Se piensa que la reabsorción del tabique uterino se produce

en una dirección caudocefálica y se completa aproximadamente hacia la 20.^a semana de gestación. Esta teoría ha sido analizada debido a que algunas anomalías no encajan en el sistema de clasificación estándar. Es posible que la reabsorción septal comience en algún punto medio y continúe en ambas direcciones. Alrededor de la 16.^a semana de gestación, las células centrales de la placa vaginal se descaman, se produce la reabsorción y se forma la luz vaginal. Inicialmente, la luz de la vagina está separada del seno urogenital por una fina membrana himenial. La membrana himenial sufre una apoptosis y una reabsorción central y generalmente se perfora antes del nacimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Las **anomalías de Müller** pueden incluir anomalías parciales o completas de las trompas de Falopio, el útero, la cérvix y la vagina (v. fig. 569.1). Es difícil establecer estimaciones verdaderas de prevalencia debido a la variedad de presentaciones y a la naturaleza asintomática de algunas de las anomalías. Las técnicas de imagen han contribuido de forma significativa al diagnóstico de anomalías uterovaginales, lo que ha permitido describirlas y detectar combinaciones adicionales de anomalías. La mayoría de autores estima que las anomalías de Müller están presentes en el 2-4% de la población femenina. La incidencia aumenta en las mujeres con un historial de abortos o infertilidad: el 5-10% de las mujeres infériles sometidas a histerosalpingograma, el 5-10% de las mujeres con abortos recurrentes, el 15% de las mujeres con amenorrea primaria y el 25% o más de las mujeres con abortos tardíos y/o partos prematuros presentan defectos müllerianos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las anomalías vulvovaginales y müllerianas pueden manifestarse en varios momentos de la vida de la mujer: en la infancia y la adolescencia y durante la edad adulta (v. tabla 569.1). La mayoría de las malformaciones genitales externas se manifiestan al nacimiento y, a menudo, en un recién nacido varón o mujer, incluso son sutiles desviaciones de lo normal, que se detectan durante la exploración. Las anomalías estructurales del aparato reproductor pueden verse al nacimiento o se pueden detectar en la menarqua o en cualquier otro momento durante la vida reproductiva de la mujer. Algunas anomalías müllerianas son asintomáticas, mientras que otras pueden causar problemas ginecológicos, obstétricos o de infertilidad.

Las manifestaciones clínicas y los tratamientos dependen del tipo específico de anomalía mülleriana y son muy variados. Se puede observar una masa pélvica, que puede producir síntomas o no. Una masa abultada en el introito o dentro de la vagina indica una **obstrucción del trato de salida** completa o parcial. Una recién nacida puede presentarse sin evidencia de abertura vaginal. Una adolescente puede presentar dolor pélvico asociado con amenorrea primaria o varios meses después de la menarqua. Las pacientes también pueden estar asintomáticas hasta que presentan un aborto involuntario o un parto prematuro. Cuando la sintomatología es aguda, puede ser necesario un tratamiento urgente. La obstrucción puede ser el resultado de una serie de distintas anomalías, que incluyen un **himen imperforado**, un **septo vaginal transverso**, una **agenesia vaginal** distal y un **cuerpo rudimentario no comunicante**. A medida que se acumula el flujo menstrual próximo a la obstrucción, se va formando un **hematocolpos** (fig. 569.3) y una **hematometra** que producen dolor cíclico o una masa pélvica.

La presentación prenatal o neonatal del hidrometrocolpos de la obstrucción vaginal distal produce una acumulación de secreción en la vagina y en el útero y se presenta como una masa en el abdomen inferior asociada o no con una obstrucción aguda del trato urinario. El **hidrometrocolpos junto con polidactilia** puede ser el resultado de dos trastornos de herencia autosómica recesiva: el síndrome de McKusick-Kaufman (que asocia enfermedad cardiaca congénita) y el síndrome de Bardet-Biedl (con obesidad, trastornos del aprendizaje, retinitis pigmentaria, anomalías renales).

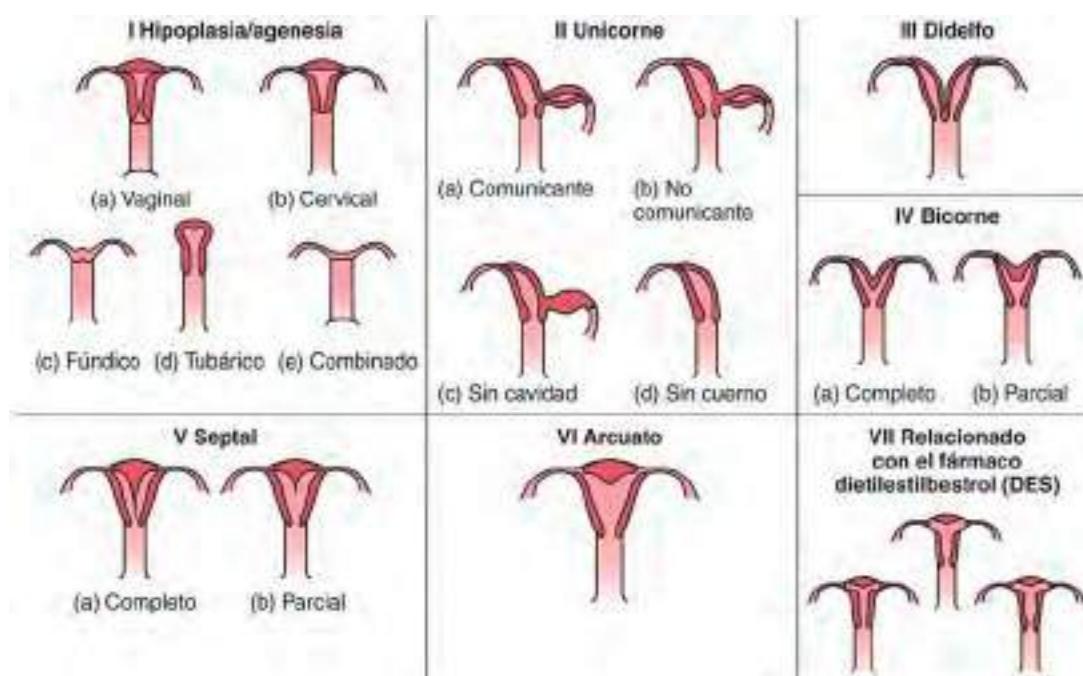


Fig. 569.2 Sistema de clasificación de las anomalías de los conductos müllerianos desarrollado por la American Society of Reproductive Medicine. (De Ghouloum S, Puligandla PS, Hui T, et al: Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis [Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome]. J Pediatr Surg 41:987-992, 2006, Fig. 3.)



Fig. 569.3 RM sagital de la pelvis que muestra hematocolpos de gran volumen (asterisco). V, vejiga; flecha, hematómetro.

Las pacientes adolescentes pueden presentar una obstrucción aguda del tracto de salida debido a una anomalía mülleriana, que requiere una valoración urgente y tratamiento quirúrgico. Un pequeño porcentaje de jóvenes presenta una retención urinaria concomitante debida a un ángulo uretral alterado o a una presión en el plexo sacro. La dificultad urinaria y los síntomas de vaciado incompleto pueden estar presentes antes del aumento del dolor abdominopélvico debido a la obstrucción en una paciente de cualquier edad. Algunas adolescentes que menstrúan pueden presentar un aumento del dolor abdominopélvico cíclico con su menstruación debido a una hemivagina obstruida con útero didelfo y agenesia renal ipsilateral.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se han empleado muchos estudios radiográficos, en ocasiones en combinación, para establecer el diagnóstico, incluidas la ecografía, el histerosalpingograma, la ecohisterografía (ecografía con infusión salina) y la resonancia magnética (RM). Históricamente, la laparoscopia y la histeroscopia fueron el patrón estándar para la valoración de las anomalías müllerianas, pero esto ha cambiado con el tiempo. El estudio inicial menos invasivo para una adolescente joven con dolor cíclico, una masa pélvica o amenorrea sería una ecografía pélvica; la RM se considera el patrón estándar y es la más adecuada

para las anomalías complejas debido a que no es invasiva y a sus capacidades de alta calidad. La RM es la técnica de imagen más sensible y específica empleada para la valoración de las anomalías müllerianas, ya que se pueden obtener imágenes de casi todas las estructuras reproductoras, del flujo sanguíneo, de los contornos externos, de la zona de unión mediante imágenes ponderadas en T2 y de otras anomalías asociadas renales o de otro tipo. La RM presenta también una buena correlación con los hallazgos quirúrgicos gracias a sus capacidades multiplanares y a su alta resolución espacial. La ecografía tridimensional es otra herramienta útil en el diagnóstico y puede ser superior a la ecografía tradicional pélvica y al histerosalpingograma, pero no es fácilmente accesible. Es importante valorar el contorno externo del útero para distinguir los diferentes tipos de anomalías uterinas. Con frecuencia requiere una combinación de modalidades radiológicas para valorar la cavidad uterina, el contorno externo y la posible permeabilidad de las trompas. Puede ser necesario establecer el diagnóstico mediante laparoscopia o histeroscopia en función de la presentación de la anomalía, pero cada vez se emplean menos gracias al desarrollo de la RM y de otras técnicas de imagen.

El diagnóstico de las anomalías müllerianas debe incluir una exploración física, una RM con o sin una ecografía pélvica, y valoraciones renales y esqueléticas para detectar anomalías asociadas. Las anomalías renales se han cifrado en un 30-40%, y las anomalías esqueléticas, en el 10-15% de las pacientes con anomalías müllerianas. Se detecta agenesia renal unilateral en el 15% de las pacientes. Las anomalías esqueléticas más frecuentes son vertebrales. Las pacientes normalmente presentan un cariotipo femenino normal (46,XX), pero se han descrito numerosas segregaciones familiares y mutaciones genéticas y/o cariotipos anormales en un 5-8% de las ocasiones (v. tabla 569.2). La mayoría de las malformaciones son esporádicas, con un mecanismo poligénico y una etiología multifactorial.

ANOMALÍAS UTERINAS

El desarrollo anómalo del útero puede ser simétrico o asimétrico y/o provocar o no obstrucción. Las pacientes pueden presentar amenorrea primaria o ciclos menstruales irregulares o regulares. Puede detectarse una masa pélvica asintomática o dismenorrea. Tanto en adolescentes como en mujeres adultas, el aborto puede ser el primer indicio de una anomalía uterina. El tratamiento es altamente específico de la anomalía específica.

Útero tabicado

Un **septo uterino** es la anomalía mülleriana más frecuente, ya que representa un poco más de la mitad de todas ellas, y es la anomalía estructural uterina más frecuente. Tras la fusión de los dos conductos müllerianos en la línea media puede producirse una reabsorción para unificar las cavidades

endometriales; un fallo en este proceso origina un cierto grado de septo uterino. Puede variar en longitud justo desde debajo del fondo uterino hasta más allá del cuello, en función de la cantidad de reabsorción caudal, pero generalmente se define como >1 cm. Un **útero tabicado** presenta un contorno externo normal, lo que lo distingue de un útero bicomérito o didelfo. Una RM puede servir para diferenciar un septo de predominio fibroso de un septo muscular o miometrial. Como un septo puede estar pobremente vascularizado, el útero tabicado es la anomalía que se asocia más frecuentemente con el aborto, así como con otros resultados adversos del embarazo. Se recomienda generalmente realizar una metroplastía histeroscópica (escisión septal) en el contexto de un aborto previo. Existe todavía controversia respecto a si una mujer debe ser sometida a dicho procedimiento quirúrgico sin haber tenido un aborto previo. La corrección del tabique uterino mejora el pronóstico de las pacientes con antecedentes de situaciones obstétricas adversas (p. ej., abortos espontáneos, parto pretérmino). La longitud del tabique no tiene por qué estar correlacionada con la frecuencia o aparición de embarazos problemáticos. Es extremadamente importante diferenciar con precisión el útero bicomérito del útero tabicado para establecer estrategias terapéuticas eficaces y seguras.

Útero bicomérito

Ambos conductos de Müller se desarrollan y alargan de forma anómala, pero no se fusionan completamente en la línea media. La vagina y el orificio cervical externo son normales, pero la extensión de la división de las dos cavidades endometriales varía en función de la extensión de la fusión errónea entre el cérvix y el fondo uterino. El útero bicomérito se asocia también con un aumento de parto prematuro, presentaciones fetales anómalias y abortos. Esta anomalía representa aproximadamente el 10-20% de las anomalías mullerianas y un significativo porcentaje de anomalías uterinas. Actualmente no hay datos de resultados de embarazo que proporcionen evidencia para apoyar la unificación de una duplicación uterina, por lo que se debe fomentar el tratamiento expectante.

Útero unicornio y cuernos rudimentarios

Un **útero unicornio** es el resultado de la creación normal de una trompa de Falopio, útero funcional, cérvix y vagina a partir de un conducto mulleriano. El otro lado no se desarrolla, lo que da como resultado la ausencia del conducto de Müller contralateral o un cuerno rudimentario. En el 30-40% de los casos se asocia con anomalías renales. Si se identifica un cuerno rudimentario, es importante determinar si existe endometrio funcional (generalmente con imágenes de RM ponderadas en T2). Alrededor de dos tercios de los cuernos rudimentarios no son comunicantes, y algunos presentan una banda fibrosa que conecta las dos estructuras. Los cuernos rudimentarios también pueden comunicarse con el útero contralateral. Un óvulo fecundado puede implantarse y desarrollarse dentro de un cuerno rudimentario. Los embarazos con cuerno rudimentario son incompatibles con un manejo expectante y la rotura del cuerno podría llegar a ser mortal. La rotura suele producirse en una etapa más tardía de la gestación que en el embarazo ectópico, y la hemorragia es grave. Las pacientes con cuernos rudimentarios con endometrio funcional también pueden presentar dolor por el acúmulo de reglas. Debido a que el cuerno uterino contralateral presenta un tracto de salida normal, estas pacientes presentan dolor y no amenorrea primaria. Los embarazos en un útero bicomérito se asocian con un aumento del trabajo de parto y parto pretérmino, presentaciones fetales anómalias y abortos. Se debe aconsejar a la paciente con respecto a estos mayores riesgos obstétricos y se le debe ofrecer una consulta previa a la concepción con un médico obstétrico especialista en alto riesgo para manejar mejor su embarazo.

Útero didelfo

Un **útero didelfo** es el resultado de un fallo completo de la fusión y representa el 5% de las anomalías mullerianas. Existen dos trompas de Falopio, dos cavidades uterinas completamente separadas, dos cuellos uterinos y con frecuencia dos canales vaginales o dos canales parciales originados por un septo vaginal longitudinal asociado (75% de los casos). A veces, el septo longitudinal se adhiere a una pared lateral y obstruye un lado de la vagina (o hemivagina) (fig. 569.4). Debe valorarse la presencia de anomalías renales, ya que también son frecuentes. La combinación de útero didelfo, hemivagina obstruida y agenesia renal ipsilateral constituye una variante del amplio espectro de anomalías mullerianas, conocida como **síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich** o **síndrome de hemivagina obstruida** y **anomalía renal ipsilateral** en la literatura. Las adolescentes con esta alteración presentan generalmente dolor abdominal poco después de la menarquía. A pesar de que puede existir un riesgo de resultados adversos en el embarazo en un útero didelfo (parto prematuro, presentaciones fetales

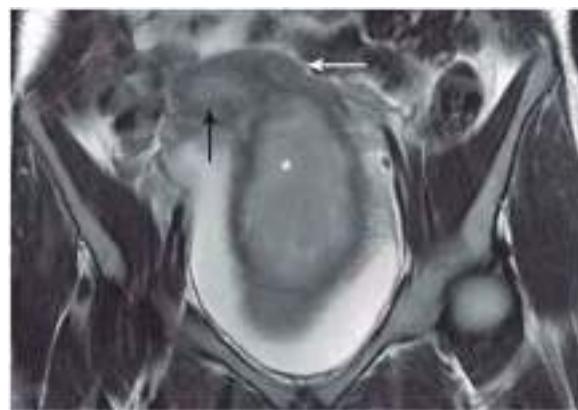


Fig. 569.4 RM coronal que muestra hematocolpos de gran volumen (asterisco) en un caso de útero didelfo con septo vaginal transverso. Flecha negra, útero derecho obstruido que provoca hematometra; flecha blanca, útero izquierdo no obstruido.

anómalias), los resultados globales del embarazo son buenos y se asocian con un menor riesgo que en las demás anomalías uterinas, pero se debe ofrecer asesoramiento preconcepcional y una consulta con un médico obstétrico especialista en alto riesgo.

Útero arcuato

Un **útero arcuato** es una cavidad uterina con un pequeño septo en la línea media, debido a la falta de una pequeña cantidad de reabsorción (>1 cm) y en ocasiones una pequeña hendidura en el fondo uterino. Un útero arcuato puede representar una variedad de lo normal en lugar de una anomalía mulleriana. Los resultados adversos del embarazo son raros y *la corrección quirúrgica no está justificada*.

Tratamiento

El tratamiento depende de la anomalía específica. La resección quirúrgica histeroscópica está ampliamente recomendada para los septos uterinos. Si un útero tabicado se extiende a través del canal cervical, con mucha frecuencia se opta por no tocar esta porción cervical del septo ya que puede afectar en un futuro a la funcionalidad uterina, a pesar de que las incisiones se han realizado sin incidentes en el seguimiento de los casos descritos. La mayoría apoyaría la realización de la incisión en un septo uterino en el contexto clínico de un aborto, pero otros defenderían la metroplastía profiláctica en caso de que no existan antecedentes de aborto involuntario, especialmente antes de la fecundación in vitro.

Un cuerno no comunicante con endometrio funcional debe ser resecado para mejorar la calidad de vida o prevenir futuras complicaciones; las opiniones varían en cuanto a si está justificada la resección de un cuerno comunicante o de un cuerno sin endometrio funcional. Cualquier resección quirúrgica de un cuerno rudimentario requiere una cuidadosa técnica quirúrgica con el fin de proteger la irrigación del ovario ipsilateral y el miometrio del útero unicornio restante.

Aunque en el pasado se había defendido la metroplastía en los úteros didelfo y bicomérito, y con antecedentes de malos resultados obstétricos, en la actualidad, la mayoría de los médicos piensa que no existe suficiente evidencia para defender un procedimiento tan complicado. Cualquier obstrucción del tracto de salida debe ser corregida; puede precisar la realización de una ventana vaginal o la escisión de un septo hemivaginal.

ANOMALÍAS VAGINALES

Anomalías del himen

Un **himen imperforado** es la anomalía obstructiva más frecuente, y se han descrito casos familiares (v. fig. 563.1). Su incidencia más frecuentemente descrita es de aproximadamente 1 por 1.000. En el periodo de recién nacido y en la primera infancia puede diagnosticarse por la presencia de una membrana abultada provocada por un mucocolpos originado por la estimulación estrogénica materna de la mucosa vaginal. Eventualmente se puede reabsorber si no es demasiado grande o sintomático. Más frecuentemente se diagnostica en el momento de la menarqua, cuando se acumula el flujo menstrual (**hematocolpos**). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son una membrana abultada negro-azulada, dolor, amenorrea primaria y caracteres sexuales secundarios normales. Un mucocolpos o hematocolpos puede obstruir el tracto de salida de la orina. Segundo los casos, las pacientes pueden presentar dolor abdominal cíclico o una masa pélvica. Se han

descrito otras anomalías del himen. Un himen normal puede presentar distintas configuraciones (anular, creciente). Algunas membranas himeneales no sufren una reabsorción o perforación completas, lo que origina un himen microporoso, cribiforme o un himen en forma de septo. La edad de detección varía en los bebés y niñas, pero con frecuencia las anomalías del himen se descubren después de la menarquia, cuando a la adolescente le resulta difícil usar o quitarse tampones.

Ausencia congénita de vagina y síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

La agenesia o atresia vaginal es el resultado del fallo de canalización de la placa vaginal. En la exploración física aparece como una vagina muy acortada, a veces denominada *hoyuelo vaginal*. La agenesia vaginal aislada (parcial) afecta a un área de la aplasia localizada entre la porción distal de la vagina y la vagina superior normal, el cérvix y el útero. Estas pacientes se presentan con criptomenorreya y eventualmente tienen dolor cíclico provocado por la obstrucción del flujo de salida. Cada menstruación subsiguiente distiende la parte superior de la vagina con la sangre menstrual. De entrada se puede confundir con un septo transverso bajo o con un himen imperforado, y, por tanto, es fundamental delimitar claramente la anomalía con las pruebas de imagen adecuadas antes de iniciar una reparación quirúrgica. La reparación y reconstrucción quirúrgicas son complicadas, por lo que deben ser valoradas por varios especialistas con expertos en el manejo de estas anomalías.

Con frecuencia coexisten la agenesia uterina y vaginal debido a su estrecha relación durante el desarrollo, cuando en el proceso hay un fallo temprano en el desarrollo de los conductos de Müller. La causa más frecuente de agenesia vaginal es el **síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)**, con una incidencia descrita de 1 por 4.000-5.000 nacimientos femeninos. Después de la disgenesia gonadal, la agenesia mülleriana es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria. Se cree que la etiología es multigénica y multifactorial. Esta condición está presente en el nacimiento, pero a menudo no se diagnostica hasta la adolescencia. Las mujeres con MRKH presentan una función ovárica normal y experimentan un desarrollo sexual secundario normal en la pubertad, pero no tienen ciclo menstrual (amenorrea primaria). El rango y la gravedad del síndrome de MRKH puede variar enormemente, y el trastorno puede ser tipo I (aislado) o tipo II, afectando a otros sistemas de órganos incluidos los sistemas renal y esquelético. La ausencia de vagina y de útero presenta implicaciones anatómicas, fisiológicas y psicológicas significativas para la paciente y su familia, y se recomienda el asesoramiento. Aunque la mayoría de las pacientes con agenesia mülleriana presenta pequeños bulbos müllerianos rudimentarios, aproximadamente un 2-7% de las pacientes pueden tener un endometriosis activo dentro de estas estructuras uterinas. Con frecuencia, estas pacientes presentarán dolor pélvico cíclico. Suele ser necesaria la RM para determinar si hay algún pequeño remanente uterino (a menudo localizado en la pared pélvica o cerca de los ovarios) y para delimitar claramente la anomalía. La laparoscopia no es necesaria para diagnosticar la agenesia mülleriana, pero puede resultar útil en el tratamiento de los cuernos uterinos rudimentarios, en particular cuando por dolor pélvico está indicada la eliminación de las estructuras uterinas obstruidas o de la endometriosis asociada. Cualquier diagnóstico de agenesia mülleriana debe ser diferenciado de la **insensibilidad a los andrógenos**; el cariotipo, los niveles plasmáticos de testosterona y la distribución del vello púbico ayudan a hacer la distinción entre las dos debido a que los niveles de testosterona y la adrenarquia serán normales en mujeres con MRKH.

Anomalías que afectan a otros sistemas orgánicos se producen asociadas al síndrome de MRKH tipo II, o asociación de aplasia del conducto mülleriano, displasia renal y anomalías de los somitas cervicales (MURCS). Las más frecuentes son las anomalías del tracto urinario (15-40%). Se detecta primariamente una ausencia unilateral de riñón, un riñón en hendidura o pélvico y anomalías esqueléticas (5-10%), que afectan inicialmente al desarrollo vertebral, pero que también pueden incluir anomalías cardíacas y deficiencias auditivas, y estas deben evaluarse en el momento del diagnóstico.

Septo vaginal longitudinal

El **septo vaginal longitudinal** representa un fallo de la canalización completa de la vagina. Ocurre a menudo en presencia de anomalías uterinas, como se ha visto anteriormente.

Septo vaginal transverso (defectos de la fusión vertical)

Los defectos de la fusión vertical pueden originar un septo transverso que puede estar imperforado y asociado con hematocolpos o hematometra en las adolescentes, o con mucocolpos en las niñas bebés. Son anomalías mucho menos comunes, detectadas en 1 de cada 80.000 mujeres. Las pacientes

presentan frecuentemente amenorrea primaria y dolor cíclico abdominal alrededor de la menarquia. Sin embargo, las pacientes que tienen una pequeña apertura en el septo transverso pueden presentar mucha secreción vaginal y flujo **mucopurulento** o **sanguíneo**. El septo vaginal transverso puede localizarse en varios sitios (15-20% en el tercio inferior, pero la mayoría en la mitad o en el tercio superior de la vagina) y presentar distinto grosor (generalmente es ≤ 1 cm). Las localizaciones altas, el septo grueso y los orificios vaginales estrechos representan casos quirúrgicos difíciles.

El **septo vaginal transverso** puede asociarse con otras anomalías congénitas, aunque de forma menos frecuente que en el caso de la agenesia mülleriana. Estas pacientes presentan un útero funcional normal a diferencia de las mujeres con el síndrome de MRKH. Existe también un aumento de la incidencia de endometriosis secundaria a la menstruación retrógrada. Alternativamente, la supresión menstrual es otra opción para dar tiempo a las pacientes adolescentes para madurar psicológicamente y participar en la fase de tratamiento de la resección del septo transverso.

La valoración del septo vaginal transverso incluye una cuidadosa exploración pélvica y con frecuencia pruebas de imagen pélvica, habitualmente RM y ecografía, para delimitar las anomalías anatómicas. La RM resulta especialmente útil para determinar el grosor del septo y la presencia del cérvix, y para planificar la intervención quirúrgica. El diagnóstico y el tratamiento deben establecerse lo más pronto posible después de la menarquia, ya que una acumulación significativa de hematometria y/o hematosalpinx podrían afectar al futuro reproductivo alterando negativamente la función uterina y/o tubárica.

Tratamiento

Un himen imperforado requiere una resección para prevenir o corregir la obstrucción del tracto de salida. Muchos cirujanos recomiendan una incisión horizontal, semilunar o cruzada, extirpación del exceso de tejido y aproximación de los bordes de la mucosa. Si la paciente está sintomática, la reparación puede efectuarse al mismo tiempo que el diagnóstico, aunque la lesión puede repararse en cualquier momento en el período neonatal, la infancia o la adolescencia. Se desaconseja la cirugía electiva con anestesia general en las pacientes muy jóvenes. La escisión del himen en la niña prepúber curará mejor si se aplica estrógeno tópico en la zona durante unos días. La escisión electiva de un himen imperforado se puede realizar después de la edad de 1-2 años hasta la pubertad, pero idealmente antes de la menstruación. Las variantes en el himen con microporosidades o septo pueden interferir con el uso de tampones y la resección generalmente se realiza de forma electiva, utilizando anestesia local o sedación según la preferencia del paciente.

El tratamiento de la ausencia congénita de vagina normalmente se pospone hasta que la paciente esté preparada. El tratamiento de primera línea más frecuente es el manejo no quirúrgico y está recomendado por el American College of Obstetricians and Gynecologists porque es más seguro, controlado por el paciente, más coste-efectivo que la cirugía y exitoso en el 90-96% de los pacientes. Si se realiza correctamente, es posible obtener una longitud vaginal funcional (6-8 cm), una anchura y un ángulo fisiológico que permitan el coito al cabo de 6-8 semanas de tratamiento. Cuando se alcanza el tamaño del dilatador que permite el coito, la paciente debe utilizarlo o practicar el coito con una frecuencia que permita mantener la longitud vaginal adecuada.

El manejo quirúrgico requiere mucha experiencia y, con frecuencia, dilataciones vaginales posquirúrgicas para garantizar el resultado funcional. Existen controversias en cuanto a las subespecialidades quirúrgicas, ya que los cirujanos y urólogos pediátricos recomiendan con frecuencia crear una neovagina en la infancia. Los ginecólogos pediátricos y los endocrinólogos reproductores piensan que se consiguen mejores resultados creando una neovagina cuando la mujer joven piensa iniciar su actividad sexual y puede participar en la decisión de someterse a una cirugía y en su propia recuperación postoperatoria. No existe consenso en cuanto a la mejor opción quirúrgica; los procedimientos más empleados incluyen dos actos quirúrgicos seguidos por el uso de dilatadores en un solo acto empleando un asa del intestino para reconstruir la vagina. La cirugía debe reservarse para la paciente poco común para la cual el tratamiento dilatador primario no tuvo éxito o para aquellas que solicitan la cirugía después de un consentimiento informado completo. Se debe ofrecer la remisión a centros con experiencia.

Deben abordarse las futuras opciones para tener hijos, incluyendo la adopción y la gestación subrogada. Las técnicas de reproducción asistida que utilizan la recuperación de óvulos, la fertilización y la implantación de embriones en portadoras gestacionales (madres de alquiler) han tenido éxito. Las hijas suelen tener un tracto reproductor normal. El trasplante uterino ha dado como resultado nacimientos vivos, pero debido a la escasez de datos, este procedimiento se considera actualmente experimental. Las oportunidades para la formación de la familia permiten que las adolescentes,

las mujeres jóvenes y sus familias aprecian el potencial de convertirse en padres y ayuden a enfrentar el diagnóstico de la MRKH y sus implicaciones.

La resección quirúrgica del septo vaginal transverso debe ser realizada solo por cirujanos con experiencia. Algunos cirujanos recomiendan esperar uno o más ciclos menstruales o emplear dilatadores antes de la cirugía desde la zona inferior para aumentar la profundidad y la circunferencia de la vagina distal, y para permitir que la sangre menstrual se acumule y dilate la porción superior de la vagina. Se debe intentar realizar una resección completa del septo, con anastomosis primaria de los segmentos superior e inferior de la mucosa. En ocasiones, tras la cirugía, se coloca un stent vaginal para mantener la permeabilidad y permitir la epitelización escamosa de la parte superior de la vagina y del cérvix. Tras retirar el stent puede ser necesario seguir usando dilatadores. Es importante realizar una valoración preoperatoria cuidadosa, ya que los cirujanos pueden pensar que intervienen un himen imperforado y luego pueden encontrarse planos quirúrgicos completamente diferentes y más complejos. Independientemente del enfoque quirúrgico es mejor aplazar la vaginoplastia hasta que la paciente sea madura y esté preparada física y psicológicamente para participar en el proceso terapéutico y en los tratamientos dilatadores posquirúrgicos. Puede ser difícil diferenciar un septo transverso bajo de la agenesia vaginal distal. Si mediante el examen rectal no se puede palpar la vagina distal cerca del esfínter anal, se debe permitir que la paciente continúe menstruando para distender la parte superior de la vagina a menos de 3 cm del esfínter anal. Esto permite al cirujano diseccionar hasta la parte inferior de la vagina y realizar un procedimiento de extracción, anastomosando la parte superior de la vagina hasta el introito. El momento adecuado y la ejecución quirúrgica producen excelentes resultados.

Los septos vaginales transversos por sí mismos no provocan resultados reproductivos adversos, pero pueden producir síntomas en la paciente, causando dispareunia, hemorragia traumática con el coito, dificultades para la colocación de un tampon o en el parto vaginal. Tales preocupaciones pueden justificar la resección de los septos vaginales. En un pequeño número de pacientes puede haber obstrucción unilateral de una hemivagina, lo que puede requerir su incisión y resección. Puede haber un síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich, que requiere una incisión y resección del tabique cuidadosamente planeada para mantener la permeabilidad del tracto superior.

ANOMALÍAS CERVICALES

La atresia congénita o la agenesia completa del cuello uterino es extremadamente rara y habitualmente se manifiesta en la pubertad con amenorrea y dolor pélvico. Se asocia con anomalías renales significativas en el 5-10% de las pacientes. Con frecuencia está justificada la RM pélvica para definir totalmente la anomalía. Habitualmente, el dolor y la obstrucción son importantes, y es necesaria la realización de una histerectomía. Los intentos de volver a conectar el útero con la vagina rara vez tienen éxito y se asocian con tasas significativas de morbilidad y reintervenciones. Como ocurre con la mayoría de las anomalías müllerianas, los ovarios habitualmente son normales y puede haber reproducción futura a través de la fecundación in vitro y una portadora del embarazo.

ANOMALÍAS VULVARES Y OTRAS

Duplicación vulvar completa

La duplicación de la vulva es una anomalía congénita rara que se observa en la infancia y consiste en la presencia de dos vulvas, dos vaginas y dos vejigas, un útero didelfo, recto y ano únicos, y dos sistemas renales.

Asimetría e hipertrofia de los labios

Al inicio de la pubertad, los labios menores se agrandan y crecen hasta alcanzar el tamaño adulto. Los labios de la mujer pueden variar en tamaño y forma. La asimetría de los labios, cuando los labios derecho e izquierdo son de distinto tamaño y forma, constituye una variante de lo normal. Algunas mujeres se sienten incómodas al ver sus labios menores asimétricos o agrandados y experimentan timidez y molestias al llevar ropa ajustada, realizar ejercicio o mantener relaciones sexuales. Los labios menores maduros pueden protruir más allá de los labios mayores y esta variante normal puede ser funcional o psicológicamente molesta. La irritación local, los problemas en la higiene personal durante la defecación o la menstruación, las molestias en las relaciones sexuales, en la posición sentada o realizando ejercicio, han hecho que aumenten las solicitudes de reducción de los labios. Las pacientes pueden encontrar en internet anuncios de procedimientos para corregir los labios menores desiguales o agrandados. Es muy importante educar y tranquilizar a las adolescentes que se preocupan por el aspecto de sus labios. El American College of Obstetricians and Gynecologists no recomienda la realización de este tipo de intervención a menos que exista una malformación congénita

significativa. La alteración quirúrgica de los labios que no es necesaria para la salud de la adolescente menor de 18 años se considera una violación de la ley penal federal. Las complicaciones de la cirugía de los labios incluyen pérdida de sensibilidad, formaciones queloides y dispareunia.

Anomalías del clítoris

La agenesia del clítoris es rara. Se ha descrito duplicación del clítoris asociada con extrofia cloacal y vesical. La exposición a hormonas masculinas provocará un agrandamiento del clítoris y con frecuencia sugiere la existencia de un tumor productor de testosterona o el uso de esteroides exógenos.

Anomalías cloacales

Las anomalías cloacales son lesiones raras que representan un seno urogenital común dentro del cual coexisten los canales gastrointestinal, urinario y vaginal. Por lo general, existe una anomalía en todos o en alguno de los procesos de fusión de los conductos de Müller, en el desarrollo de bulbos senovaginales o en el desarrollo de la placa vaginal. La apertura única (cloaca), que a menudo se da de forma muy temprana en la vida, requiere una corrección quirúrgica, preferiblemente por un equipo quirúrgico pediátrico multidisciplinar.

Remanentes ductales

A pesar de que el conducto opuesto regresa en ambos sexos, en ocasiones puede existir una pequeña porción de cada uno de los conductos de Müller y de Wolff que permanecen tanto en el varón como en la mujer respectivamente. Estos remanentes pueden formar quistes que son los que los hacen visibles clínicamente durante la intervención quirúrgica, la exploración o las pruebas de imagen. Muchos de ellos no causan dolor, aunque se han descrito casos de torsión. Algunos de ellos, pequeños y asintomáticos, habitualmente no requieren resección. Los remanentes que se describen más frecuentemente son los quistes hidatídicos de Morgagni (remanente de un conducto de Wolff derivado de la trompa de Falopio), los quistes del ligamento ancho y los quistes de los conductos de Gartner, que pueden formar un uréter ectópico o pueden encontrarse a lo largo del cuello uterino o de las paredes vaginales.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 570

Atención ginecológica para jóvenes con necesidades especiales

Elisabeth H. Quint

La adolescencia presenta desafíos para todas las niñas y sus familias, pero especialmente para las adolescentes con necesidades especiales y sus familias. El inicio de la menstruación, los cambios de humor asociados a la pubertad, el interés por la actividad sexual, con los posibles embarazos no deseados, y las preocupaciones por la seguridad y el abuso pueden suponer problemas adicionales para las adolescentes con discapacidades y sus familias.

SEXUALIDAD Y EDUCACIÓN SEXUAL

Las adolescentes con necesidades especiales pueden tener discapacidades físicas y/o de desarrollo. A menudo pueden ser vistas por sus familias, sus cuidadores y la sociedad como asexuales, por lo que la educación sexual puede no haber sido proporcionada o no haberse considerado necesaria. Las adolescentes físicamente discapacitadas son tan propensas a ser sexualmente activas como las no discapacitadas. El médico debe valorar los conocimientos de la adolescente sobre anatomía y sexualidad, su conocimiento social de las relaciones y su capacidad para consentir la actividad sexual. Se debe proporcionar educación sobre el VIH y otras infecciones de transmisión sexual, sobre la prevención de enfermedades y anticoncepción, incluyendo la anticoncepción de emergencia, a un nivel apropiado para su desarrollo. Las

adolescentes con discapacidades pueden tener mayor riesgo de aislamiento y de depresión durante la adolescencia.

ABUSO

Es difícil estimar el riesgo de abuso sexual en las adolescentes con discapacidades. Es obligatorio realizar una detección precoz del abuso. Los estudios muestran que las adolescentes con discapacidades físicas son tan sexualmente activas como sus homólogas no discapacitadas, pero que una parte mayor de su actividad es involuntaria. A las pacientes con deterioro cognitivo con frecuencia se les enseña a ser colaboradoras, lo que puede hacerlas más vulnerables a la coerción. En la educación para la prevención del abuso se puede emplear la estrategia No-Go-Tell (esto es, decir que no, irse a un lugar seguro, decírselo a un adulto de confianza). En las adolescentes con limitada capacidad verbal o retraso del desarrollo, el abuso puede ser muy difícil de detectar. El médico debe estar atento y buscar signos en la exploración física, como moretones o arañazos inexplicables, o cambios en el comportamiento, como una regresión, que puedan representar indicios de abuso sexual en estas adolescentes (v. caps. 16.1 y 145).

EXPLORACIÓN PÉLVICA

La exploración pélvica interna está raramente indicada en las adolescentes no sexualmente activas, así como tampoco se recomienda realizar la prueba de Papanicolaou antes de los 21 años. Se puede realizar una exploración genital externa si existen problemas vulvares, como flujo, sangrado irregular, sospecha de abuso o cuerpo extraño. La posición de la paciente con las piernas en forma de rana es generalmente facilitada por el uso de los estribos. En caso de que esté claramente indicado visualizar claramente la vagina o el cuello del útero, se debe considerar una exploración bajo anestesia por el ginecólogo. Se pueden realizar pruebas para detectar infecciones de transmisión sexual a través de la orina o de muestras vaginales (v. cap. 146).

MENSTRUACIÓN

La menstruación irregular es frecuente en las adolescentes, especialmente durante los 5 primeros años después de la menarquía, debido a la inmadurez del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico y la subsiguiente anovulación (v. cap. 142). Varias condiciones en las adolescentes con discapacidades están asociadas con un riesgo aún mayor de presentar ciclos irregulares. Las adolescentes con síndrome de Down presentan una mayor incidencia de enfermedad tiroidea. Hay una mayor incidencia de problemas reproductivos, incluido el síndrome del ovario poliquístico, en las adolescentes con epilepsia o en aquellas en tratamiento con algunos fármacos antiepilepticos. Los fármacos antipsicóticos pueden producir hiperprolactinemia, que puede afectar a la menstruación.

En las adolescentes con discapacidades, el problema principal con los ciclos menstruales, ya sean regulares, irregulares o abundantes, es el impacto de la menstruación en sus vidas, en su salud y en su capacidad para realizar sus actividades normales. La anamnesis debe centrarse en este aspecto, y los calendarios menstruales pueden ser útiles para valorar los ciclos, el comportamiento y el impacto de los tratamientos. La mayoría de las adolescentes que realizan su higiene personal puede aprender a utilizar adecuadamente productos para la higiene menstrual. Se recomienda la orientación preventiva premenarquia, pero se debe evitar el tratamiento hormonal antes de la menarquía.

La valoración del sangrado anormal es igual para todas las adolescentes. Los aspectos que requieren especial atención para la adolescente con necesidades especiales son la posible necesidad de suprimir la menstruación por problemas de higiene o de comportamiento cíclicos, como llanto, rabietas o aislamiento. Una solicitud de control de la natalidad, especialmente por parte del médico y no de la adolescente, requiere una evaluación de la capacidad de la adolescente para consentir la actividad sexual y valorar la seguridad de su entorno. El sangrado se considera anormal cuando implica menstruaciones demasiado abundantes (más de 1 tampón/hora durante varias horas consecutivas), demasiado prolongadas (>7 días de duración) o demasiado frecuentes (<20 días de intervalo entre reglas).

Manejo de la menstruación

Si después de valorar el impacto de los ciclos regulares o irregulares en el bienestar de la paciente (a menudo a través de gráficos menstruales o del comportamiento durante varios meses), el médico, la paciente y la familia deciden intervenir en las menstruaciones, existen varias opciones. En general, la regulación menstrual no es diferente de la de la adolescente no discapacitada, aunque existen algunas consideraciones especiales. Los objetivos terapéuticos pueden ser disminuir la abundancia del sangrado, regularizar los ciclos de hemorragias predecibles, aliviar el dolor o las alteraciones del comportamiento cíclicas, proporcionar anticoncepción y/o conseguir la amenorrea. Suele ser difícil conseguir una supresión menstrual que provoque

una amenorrea total y, para algunas pacientes, los raros sangrados programados pueden resultar más fáciles de manejar que el sangrado intermenstrual (*spotting*) impredecible, efecto adverso frecuente de cualquier tratamiento supresor. Una vez iniciado el tratamiento se debe seguir controlando el sangrado, mejor con calendarios continuos de las menstruaciones o del comportamiento.

Métodos no hormonales

Si la menorragia o la dismenorrea (que provoca en ocasiones cambios cílicos en el comportamiento de adolescentes que no hablan) es el problema principal, la paciente puede empezar a tomar antiinflamatorios no esteroideos. Estos fármacos pueden disminuir el flujo hasta en un 20% a dosis adecuadas y pueden utilizarse solos o en combinación con otros tratamientos.

Métodos estrogénicos

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales cílicos suelen dar lugar a ciclos regulares más escasos con menos calambres.

El uso de ciclos extendidos de anticonceptivos orales puede suprimir la menstruación, con un aumento de las tasas de amenorrea a lo largo del tiempo. Algunos *spotting* impredecibles son generalmente inevitables y, a menudo, las adolescentes con necesidades especiales prefieren tener ciclos regulares varias veces al año. Está disponible un anticonceptivo oral masticable para las pacientes con problemas en la deglución.

Anillo anticonceptivo

El anillo anticonceptivo se suele usar durante las 3 primeras semanas del ciclo, pero también puede emplearse (de forma adicional) de forma continua durante 4 semanas, lo que provoca un menor sangrado. Sin embargo, el anillo anticonceptivo puede resultar difícil de colocar para una adolescente con problemas de destreza, y una posible ayuda plantea evidentes problemas de intimidad.

Parches anticonceptivos

El parche semanal también puede utilizarse de manera continua. Algunas adolescentes con discapacidades de desarrollo se quitan el parche incorrectamente, por lo que se recomienda la colocación fuera de su alcance (p. ej., en las nalgas o el hombro).

Uso de estrógenos, tromboembolismo venoso y problemas de movilidad

Continúa siendo controvertido si la inmovilidad y el uso de sillas de ruedas pueden llevar a un mayor riesgo de eventos trombóticos venosos (ETV) en asociación con anticonceptivos que contienen estrógeno. No se ha estudiado el riesgo de trombosis con el uso de anticonceptivos hormonales combinados en adolescentes inmóviles o con movilidad limitada. La inmovilidad por sí misma no constituye una contraindicación para el uso de anticonceptivos a base de estrógenos; sin embargo, podría aumentar el riesgo de ETV, según los criterios médicos de elegibilidad para la anticoncepción elaborados en 2016 por los Centers for Disease Control and Prevention. Existen datos limitados que apoyan el hecho de que altas dosis de estrógenos orales y la tercera y cuarta generación de preparaciones de progestágenos pueden presentar un mayor riesgo de tromboembolismo venoso. Es importante conocer a fondo los antecedentes familiares de hipercoagulabilidad antes de iniciar la terapia con estrógenos. El uso prudente de preparados con bajas dosis (30 o 20 µg) de etinodiol después del asesoramiento adecuado puede ser aconsejable, y las combinaciones con progestágenos de tercera generación solo se utilizan si otros métodos han fallado.

Métodos con progestágenos solos

Acetato de medroxiprogesterona intramuscular

El acetato de medroxiprogesterona (AMD) intramuscular ha sido muy empleado para la supresión menstrual. Dos cuestiones son particularmente relevantes en las adolescentes con discapacidades. Los estudios relativos a una disminución de la densidad ósea asociada al uso a largo plazo del AMD y una advertencia por parte de la FDA han expresado su preocupación acerca del uso de estos productos en mujeres jóvenes, aunque otros estudios indican que la densidad ósea mejora una vez que se suspende la medicación. En las adolescentes con problemas de movilidad o con muy bajo peso corporal, que ya presentan un riesgo de baja densidad ósea, la disminución de la densidad ósea puede ser un verdadero problema, aunque no está claro el riesgo de fracturas. Se recomienda un aporte adecuado de calcio y vitamina D. El segundo problema para las adolescentes con problemas de movilidad es la ganancia de peso asociada al AMD, especialmente en las adolescentes obesas, que puede conducir a problemas de transferencia y movilidad. Los

riesgos potenciales de salud asociados a los efectos del AMDP sobre la densidad ósea deben considerarse frente a la necesidad de supresión menstrual y la probabilidad de embarazos no deseados. Debe monitorizarse de cerca el peso. No se recomienda la realización rutinaria de exámenes de densidad ósea (DEXA) en adolescentes.

Progestágenos orales

Los progestágenos orales continuos pueden resultar también muy efectivos para conseguir la amenorrea. Las píldoras solo de progesterona provocan un importante *spotting* irregular, por lo que si el objetivo es la supresión total, se pueden administrar otros progestágenos de uso diario, como la noretindrona de 2,5 o 5 mg o la progesterona micronizada de 200 mg.

Dispositivos intrauterinos de progesterona

En la actualidad se emplea el dispositivo intrauterino de levonorgestrel de 5 años en muchas adolescentes, tanto para la anticoncepción como para las menstruaciones abundantes. Las adolescentes con necesidades especiales pueden necesitar anestesia para su colocación si la exploración resulta muy difícil por las molestias, contracturas o vagina estrecha. Comprobar los hilos en la consulta puede ser difícil; sin embargo, se puede comprobar la colocación del dispositivo intrauterino mediante ecografía. En los primeros meses se puede observar un número significativo de casos de sangrados irregulares y *spotting*, pero existe un 20% de amenorrea tras la inserción y más del 50% de amenorrea al cabo de 1 año. El perfil del sangrado del nuevo dispositivo intrauterino de levonorgestrel de 3 años, más pequeño, puede no resultar tan eficaz para la supresión menstrual; las tasas de amenorrea en los estudios iniciales del fabricante son del 6% al año, pero es necesario realizar más estudios.

Implantes

Los implantes subdérmicos de progestágenos presentan unas tasas relativamente bajas de amenorrea y tasas mayores de sangrados no programados; por tanto, no están recomendados como tratamiento de primera línea para la supresión de la menstruación en las adolescentes con necesidades especiales. Requieren también una importante colaboración por parte de la paciente para su inserción.

Hormonas y fármacos antiepilepticos

Algunos fármacos inductores enzimáticos antiepilepticos pueden interferir con los anticonceptivos con estrógeno, alterar su efectividad contraceptiva y/o producir sangrados intermitentes. Puede considerarse la administración de dosis mayores de estrógeno o de inyecciones de AMDP a intervalos más cortos. El único fármaco antiepileptico que interactúa con los anticonceptivos orales combinados es la lamotrigina; por tanto, se debe ajustar la dosis de esta medicación si se administra junto con las hormonas.

Métodos quirúrgicos

Los procedimientos quirúrgicos como la ablación endometrial, en la que se extirpa quirúrgicamente el revestimiento uterino, y la histerectomía están indicados en el tratamiento de períodos anormales en mujeres adultas, pero solo deben efectuarse en situaciones muy extremas en las adolescentes cuando los demás métodos han fallado y la salud de la paciente está gravemente comprometida por sus ciclos menstruales. La ablación endometrial solo provoca amenorrea en aproximadamente el 30% de los casos y presenta una mayor tasa de fracaso en mujeres menores de 40 años, y no está recomendada en esta población. Las consideraciones éticas en relación con estos métodos que provocan infertilidad y las cuestiones del consentimiento son complicadas, y las leyes estatales varían en este punto.

ANTICONCEPCIÓN

Véase también el capítulo 143.

Los métodos de manejo menstrual tratados anteriormente también pueden ser aplicados para la anticoncepción y, si se solicita un control de natalidad, se debe realizar una evaluación de la capacidad de la paciente para el consentimiento de la actividad sexual y de la seguridad de su entorno. El método elegido debe ser el más seguro para la situación de la paciente y con la mayor tasa de protección. Por tanto, se puede recomendar un método anticonceptivo reversible de acción prolongada. Se debe abordar con la adolescente el tema de las infecciones de transmisión sexual y el uso de preservativos, y puede ser necesario ofrecer directrices específicas sobre cómo conseguir preservativos y pactar su uso. Se recomienda hablar sobre la anticoncepción de emergencia, así como de la forma de conseguirla en caso necesario.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 571

Mutilación genital femenina

Deborah Hodes y Sarah M. Creighton

CONTEXTO

La mutilación genital femenina (MGF) es una cuestión de derechos humanos que afecta a niñas y mujeres en todo el mundo. Está definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como procedimientos que eliminan o dañan la parte externa de los órganos genitales femeninos sin ninguna razón médica. La UNICEF (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia) estima que, en 2016, al menos 200 millones de niñas y mujeres en 30 países fueron sometidas a MGF. Ha habido un descenso de la prevalencia de MGF, pero las tendencias actuales sugieren que el número aumentará debido al crecimiento poblacional. La MGF se practica sobre todo en África, Oriente Medio y Asia. Nuevos datos sugieren que alrededor de 40 millones de niñas en Indonesia han sido sometidas a MGF. Sin embargo, la migración de comunidades que practican la MGF lo convierte en un problema global, aunque existen datos escasos de esta práctica en los países con altos ingresos. La MGF casi siempre se lleva a cabo en niñas, y los pediatras deben estar familiarizados con la identificación de la MGF, su impacto en la salud y cómo proteger a las niñas de este abuso infantil ampliamente extendido.

La MGF no tiene ningún beneficio para la salud y causa daño físico y psicológico durante toda la vida. La OMS ha clasificado la MGF en 4 tipos, dependiendo de la extensión y el tipo de tejido genital eliminado ([tabla 571.1](#)). El practicante tradicionalmente realiza la MGF sin anestesia ni condiciones estériles, y en algunos países se realiza como parte de un ritual más amplio relacionado con el matrimonio infantil. Las niñas son retenidas mientras se le eliminan o dañan los genitales externos usando un cuchillo, un bisturí o cualquier otro instrumento afilado. Un número en aumento de estos procedimientos se realiza en una edad temprana y la OMS estima que hasta el 17% es realizado por profesionales sanitarios. En la [tabla 571.2](#) podemos ver riesgos potenciales y factores protectores contra la MGF.

COMPLICACIONES

Las complicaciones inmediatas de la MGF incluyen hemorragia e infecciones. Se han reportado muertes, aunque las cifras son desconocidas. Las infecciones incluyen infección de la herida, tétones y gangrena. La MGF se ha relacionado con la transmisión de infecciones transmitidas por la sangre debido al uso de materiales compartidos y sin esterilizar. Aunque las infecciones transmitidas por la sangre durante el procedimiento son probables, no existen buenos estudios que lo confirmen. Infecciones como la hepatitis B y VIH son endémicas en las áreas donde la MGF es prevalente. La MGF conlleva consecuencias obstétricas, ginecológicas y psicológicas en las mujeres adultas. Los síntomas ginecológicos incluyen cicatrices dolorosas

Tabla 571.1

Resumen de la clasificación de la MGF de la OMS

Tipo 1: Clitoridectomía: eliminación total o parcial del clítoris (una parte pequeña, sensible y eréctil de los genitales femeninos) y en casos raros solo el prepucio (pliegue de la piel que rodea el clítoris)

Tipo 2: Escisión: eliminación total o parcial del clítoris y los labios menores con o sin eliminar los labios mayores (labios que rodean la vagina)

Tipo 3: Infibulación: estrechamiento de la abertura vaginal con la creación de un sello de cobertura. El sello se forma cortando y reposicionando los labios menores o mayores, eliminando o no el clítoris

Tipo 4: Otros: cualquier otra forma de proceso que dañe los genitales sin ninguna razón médica (p. ej., punciones, piercings, incisiones, raspados y cauterización del área genital)

De la hoja de datos de la Organización Mundial de la Salud sobre la mutilación genital femenina <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs241/en/>. Actualizado en febrero de 2017.

Tabla 571.2

Factores que influyen en que una niña presente o no MGF

FACTORES DE RIESGO

MGF en madre o hermanas
Madre aislada
Influencia de la abuela
Poca información y debate sobre la MGF

FACTORES PROTECTORES

Debatir con el marido o con amigos
Saber que existe una ley de la MGF
TV, debate global y medios de comunicación
Actitud de los hombres y conocimiento
Conocer a personas sin MGF

y antiestéticas, quiste de clítoris e infecciones urinarias recurrentes. Se informan también dificultades en la menstruación e infertilidad, aunque los mecanismos que subyacen a estas patologías son inciertos, excepto en la MGF tipo 3, en la cual la vagina es estrechada. Problemas psicológicos, como la ansiedad y la depresión, se han asociado a MGF. La MGF también tiene un componente perjudicial para los resultados obstétricos tanto para la madre como para el bebé, algunos de estos riesgos son el aumento de hemorragia posparto, trauma perineal y muerte perinatal.

MANEJO CLÍNICO DE LA MGF

La mayoría de los pediatras no verán a una niña que se encuentre mal de forma repentina debido a la MGF. El manejo de la MGF en situaciones agudas debe incluir la evaluación de la pérdida de sangre, sepsis y retención de orina, y el tratamiento con antibióticos, analgesia, toxoide tetánico y la colocación de un catéter urinario. Los pediatras verán más probablemente una niña cuya MGF se descubre durante la valoración y exploración de

otros síntomas, como infecciones de orina recurrentes o vulvovaginitis. La niña o un miembro de la familia pueden referirse a la MGF o puede suscitarse la cuestión por parte de los profesionales sanitarios o trabajadores sociales, particularmente si la madre ha sido sometida también a MGF y tiene poco apoyo de su marido (v. tabla 571.2). Se puede consultar a los pediatras para confirmar una MGF en una exploración genital. Debería realizarse usando un colposcopio y documentarlo en un video que pueda ser usado para realizar revisiones por las partes y en un tribunal de justicia. La exploración debe ser realizada de manera sensible y amable por un profesional apropiado y formado, y en un lugar adecuado para la edad de la paciente. Frecuentemente se asume que el diagnóstico de la MGF es obvio. Sin embargo, mientras que la MGF tipo 3, en la cual la vagina está sellada, es fácil de detectar, otros tipos de MGF son más difíciles de diagnosticar. Esto es especialmente cierto respecto a la MGF tipo 4, que puede consistir en un pinchazo o un pequeño arañazo en el clítoris o junto a él y puede sanar sin dejar rastro. En la valoración general de la salud de las niñas se debe incluir un cribado de virus de transmisión sanguínea.

Si la niña presenta una MGF tipo 3, en algún momento se deberá realizar un proceso de desinfibulación. La desinfibulación es un proceso de cirugía menor para dividir cualquier tejido cicatricial que oculte el introito vaginal. Los procesos de desinfibulación se realizan habitualmente con anestesia local en mujeres adultas, pero en niñas es más apropiado el uso de una breve anestesia general. El impacto psicológico de la MGF en una niña puede ser grave, se han reportado casos de flashbacks y pesadillas. Se debe contar con el apoyo de un psicólogo o psicoterapeuta con experiencia en trabajos con niñas con MGF y sus familias. Si se confirma que una niña presenta MGF, otros niños de la familia podrían estar en riesgo y se deben activar los protocolos de actuación oportunos. Los pediatras deben oponerse a la MGF y contribuir a la formación de profesionales sanitarios que puedan tratar a estos pacientes y promover políticas locales y nacionales en contra de ella, así como apoyar la legislación actual para terminar con esta práctica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

El sistema endocrino

Sección 1

Trastornos del hipotálamo y de la hipófisis

Capítulo 572

Hormonas del hipotálamo y de la hipófisis

Eric I. Felner y Briana C. Patterson

La hipófisis es la principal estructura reguladora de un sistema hormonal muy elaborado. Esta glándula recibe señales del hipotálamo, a las que responde elaborando hormonas hipofisarias destinadas al resto de las glándulas del organismo. Estas, a su vez, proporcionan una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis ([figs. 572.1 y 572.2](#)). Este mecanismo de retroalimentación le permite a la hipófisis regular la cantidad de hormona liberada en el torrente sanguíneo por las glándulas diana. El papel central de la hipófisis en este sistema hormonal y su capacidad para interpretar y responder a una gran variedad de señales ha llevado a que se le denomine la «glándula maestra». La [tabla 572.1](#) enumera las hormonas hipofisarias e hipotalámicas, y sus funciones.

ANATOMÍA

La hipófisis se localiza en la base del cráneo, en el interior de una cavidad con forma de silla de montar situada en el hueso esfenoides, denominada *silla turca*. Esta estructura ósea protege y rodea a la glándula por ambos lados y por su zona inferior. La duramadre, una capa densa de tejido conjuntivo, forma el techo de la silla turca. Una capa externa de la duramadre se continúa por dentro de la silla turca formando su revestimiento. Como resultado, la hipófisis es extradural y no suele estar en contacto con el líquido cefalorraquídeo. La hipófisis se conecta con el hipotálamo a través del tallo hipofisario. La hipófisis está compuesta por un lóbulo anterior (adenohipófisis) y otro posterior (neurohipófisis). El lóbulo anterior constituye aproximadamente un 80% de la glándula.

EMBRILOGÍA

La adenohipófisis se origina en la bolsa de Rathke como una invaginación del ectodermo oral. Después se desprende del epitelio oral y se convierte en una estructura individual de células de proliferación rápida. Hacia la 6.^a semana de gestación, la conexión entre la bolsa de Rathke y la orofaringe se oblitera por completo y la bolsa establece una conexión directa con la extensión descendente del hipotálamo, lo que da origen al tallo hipofisario. La persistencia de restos de células derivadas de la conexión original entre la bolsa de Rathke y la cavidad oral puede dar lugar al desarrollo de **craneofaringiomas** (v. cap. 524), el tipo de tumor más frecuente en esta región.

VASCULARIZACIÓN

La vascularización arterial de la hipófisis se origina de la carótida interna a través de las arterias hipofisarias inferior, media y superior. Esta red vascular forma una circulación porta específica que conecta el hipotálamo y

la hipófisis. Las ramas de las arterias hipofisarias superiores penetran en el tallo y forman un plexo vascular que atraviesa el tallo hipofisario y termina en una red capilar en el interior del lóbulo anterior. A través de este sistema venoso porta, las hormonas hipotalámicas llegan a la adenohipófisis. Las hormonas adenohipofisarias, a su vez, se segregan en un plexo secundario de venas porta que drenan en los senos venosos durales.

TIPOS CELULARES DE LA ADENOHIPÓFISIS

Una serie de factores activadores de la transcripción expresados de forma secuencial dirige la diferenciación y la proliferación de los tipos celulares de la adenohipófisis. Estas proteínas son miembros de una gran familia de proteínas que se unen al ADN similares a los genes homeobox. En el ser humano, como consecuencia de las mutaciones en estos genes, se producen los distintos déficits de hormonas hipofisarias. Cinco tipos de células de la adenohipófisis producen seis hormonas peptídicas. Las somatotropas sintetizan la hormona del crecimiento (GH), las lactotropas producen prolactina (PRL), las tirotropas fabrican la hormona estimuladora de la tiroide (TSH), las corticotropas expresan la proopiomelanocortina (POMC), precursora de la corticotropina (hormona adrenocorticotropa [ACTH]), y las gonadotropas expresan la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH).

Hormona del crecimiento

La GH humana es un polipéptido de cadena sencilla constituido por 191 aminoácidos que se sintetiza, almacena y segregá por las células somatotropas de la hipófisis. Su gen (*GH1*) es el primero de un grupo de cinco genes estrechamente relacionados en el brazo largo del cromosoma 17 (q22-24). Los otros cuatro genes (*CS1*, *CS2*, *GH2* y *CSP*) tienen un 90% de secuencia idéntica al gen *GH1* o más.

La secreción de GH es pulsátil y está regulada por las hormonas hipotalámicas. La secreción alterna de hormona liberadora de GH, que estimula la liberación de GH, y de somatostatina, que la inhibe, explica la secreción rítmica de GH. Los picos de GH se producen cuando los picos de hormona liberadora de GH coinciden con los valles de somatostatina. La **grelina**, un péptido que se sintetiza en el núcleo arcuato del hipotálamo y, en mucha mayor cantidad, en el estómago, también estimula la secreción de GH. Además de las 3 hormonas hipotalámicas, varios factores fisiológicos intervienen también en la estimulación e inhibición de la GH. El sueño, el ejercicio, el estrés físico, los traumatismos, las enfermedades agudas, la pubertad, el ayuno y la hipoglucemia estimulan la liberación de GH, mientras que la hiperglucemia, el hipotiroidismo y los glucocorticoides la inhiben ([fig. 572.3](#)).

La GH se une a receptores en la superficie de las células diana. El receptor de GH es una molécula de cadena simple de 620 aminoácidos con un dominio extracelular, un dominio único transmembrana y un dominio citoplasmático. Los fragmentos del dominio extracelular escindidos mediante proteólisis circulan en el plasma y actúan como una proteína transportadora de GH. Como otros miembros de la familia de los receptores de citocinas, el dominio citoplasmático del receptor de GH carece de actividad cinasa intrínseca; en su lugar, la unión de GH induce la dimerización del receptor y la activación de cinasa Janus asociada al receptor (Jak2). La fosforilación de la cinasa y de otros sustratos proteicos inicia una serie de acontecimientos que produce alteraciones en la transcripción de los genes del núcleo. El transductor de señales y activador de la transcripción 5b (STAT5b) desempeña un papel fundamental en el acoplamiento de la activación del receptor con los cambios en la transcripción de los genes.

Los efectos biológicos de la GH incluyen el incremento del crecimiento lineal, del grosor óseo, del crecimiento de los tejidos blandos, de la síntesis proteica, de la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, de la resistencia a la insulina y de la glucemia. Las acciones mitogénicas de la GH están mediadas a través de incrementos en la síntesis del **factor de crecimiento similar a la insulina 1** (IGF-1), previamente denominado somatomedina C, un péptido de cadena simple de 70 aminoácidos codificado por un gen del brazo largo del cromosoma 12. El IGF-1 tiene una considerable similitud con la insulina. El IGF-1 circulante se sintetiza fundamentalmente en el

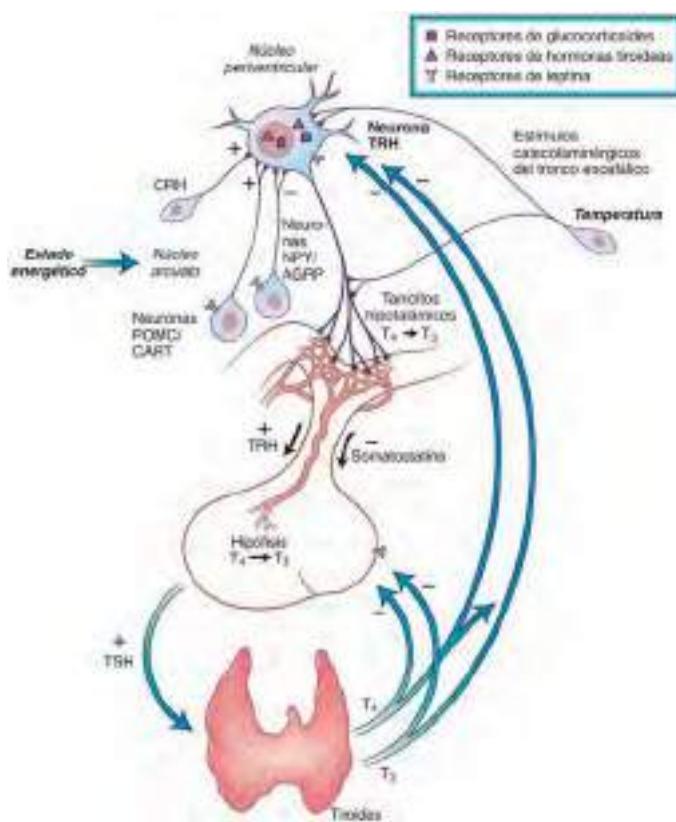


Fig. 572.1 Regulación del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. AGRP, proteína Agouti; CART, transcríto regulado por cocaína y anfetamina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; NPY, neuropéptido Y; POMC, proopiomelanocortina; T_3 , triyodotironina; T_4 , tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, tirotropina. (De Low MJ: Neuroendocrinology. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: Williams textbook of endocrinology, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig. 7.9.)

hígado y localmente en las células mesodérmicas y ectodérmicas, en especial en las placas de crecimiento de los niños, donde ejerce su efecto mediante mecanismos paracrinos o autocrinos. Los niveles circulantes de IGF-1 están relacionados con los niveles plasmáticos de GH y con el estado nutricional. La IGF-1 circula unida a varias proteínas transportadoras. La más importante es un complejo de 150 kDa (IGF-BP3), que se encuentra disminuido en los niños con déficit de GH. El IGF-1 recombinante humano tendría un potencial terapéutico en los casos de resistencia a la acción de GH, como el síndrome de Laron y el desarrollo de anticuerpos contra la GH administrada. El IGF-2 es una proteína de cadena única de 67 aminoácidos codificada por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 11. Tiene homología con el IGF-1. Se conoce mucho menos acerca de sus funciones fisiológicas, pero parece ser un importante mitógeno en las células óseas, donde su concentración es mucho mayor que la de IGF-1.

Prolactina

La PRL es un péptido compuesto por 199 aminoácidos que se sintetiza en las células lactotropas hipofisarias. La regulación de la PRL es única ya que se segregá de forma constante a menos que se inhiba de forma activa por la dopamina, que se sintetiza en las neuronas hipotalámicas. La destrucción del hipotálamo o del tallo hipofisario puede provocar un aumento de la concentración de la PRL. Los antagonistas de la dopamina, el hipotiroidismo primario, la administración de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y los tumores hipofisarios incrementan las concentraciones séricas de PRL, mientras que los agonistas de la dopamina y los trastornos que destruyen la hipófisis la disminuyen.

La principal función de la prolactina es el inicio y el mantenimiento de la lactancia. La PRL prepara las glándulas mamarias para la lactancia y estimula la producción de leche tras el parto. Durante el embarazo, la PRL estimula el desarrollo del aparato secretor de leche, pero la lactancia no tiene lugar debido a las concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona. Después del parto, la disminución de la concentración de estas dos hormonas y los

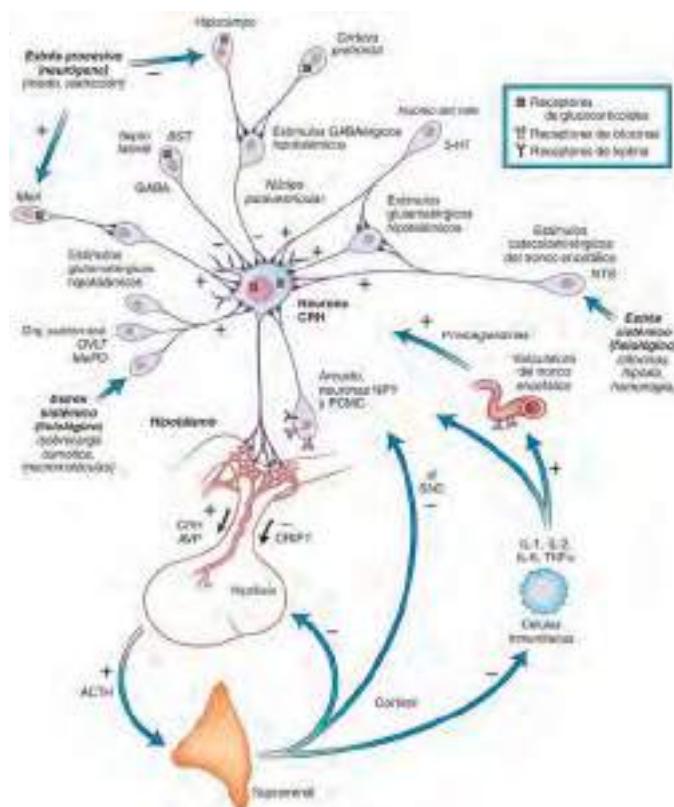


Fig. 572.2 Regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. ACTH, hormona adrenocorticotropa; AVP, arginina vasopresina; BST, núcleo del lecho de la estípite terminal; CRH, hormona liberadora de corticotropina; CRIF, factor inhibidor de la liberación de corticotropina; GABA, ácido γ -aminobutyrico; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; IL-2, interleucina 2; MeA, complejo amigdalino medial; MePO, núcleo preóptico medial; NPY, neuropéptido Y; NTS, núcleo del tracto solitario; OVLT, órgano vascular de la lámina terminal; POMC, proopiomelanocortina; SNC, sistema nervioso central; TNF- α , factor de necrosis tumoral α . (De Low MJ: Neuroendocrinology. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: Williams textbook of endocrinology, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig. 7.18.)

estímulos fisiológicos, como la succión y la estimulación del pezón, provocan la liberación de PRL e inician la lactancia.

Tirotropina

La TSH consta de dos cadenas glucoproteicas (α , β) unidas mediante puentes de hidrógeno; la subunidad α consta de 89 aminoácidos y es idéntica a la de otras glucoproteínas (FSH, LH y gonadotropina coriónica humana), y la subunidad β , compuesta por 112 aminoácidos, es específica de la TSH.

La TSH se almacena en gránulos secretores y se libera a la circulación sobre todo en respuesta a la TRH, que se sintetiza en el hipotálamo. La TRH se libera desde el hipotálamo hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisario, lo que finalmente estimula la liberación de TSH de las células tirotropas hipofisarias. La TSH estimula la liberación de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) de la glándula tiroideas mediante la formación de adenosina monofosfato cíclico y del sistema de segundos mensajeros dependiente de la proteína G. Además de la retroalimentación negativa que produce la T_3 , la liberación de TRH y TSH se inhibe por la dopamina, la somatostatina y los glucocorticoides.

El déficit de TSH produce inactividad y atrofia de la tiroideas, mientras que el exceso produce hipertrofia e hiperplasia de dicha glándula.

Corticotropina

La ACTH es un péptido de cadena única de 39 aminoácidos, derivado de la escisión proteolítica de la POMC, una glucoproteína precursora de 240 aminoácidos producida por la hipófisis. La POMC también contiene las secuencias de las lipotropinas, las hormonas estimuladoras de los melanocitos (α , β , γ) y la β -endorfina.

La secreción de la ACTH está regulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH), un péptido de 41 aminoácidos que se encuentra

Tabla 572.1 Hormonas del hipotálamo y la hipófisis

HORMONAS	LOCALIZACIÓN	E/I	FUNCIÓN
ACTH	Adenohipófisis	E	Producción y secreción de GC, MC y andrógenos por la suprarrenal
ADH	Neurohipófisis	E	Reabsorción de agua hacia la circulación a través de los conductos colectores renales
CRH	Hipotálamo	E	Secrección de ACTH
Dopamina	Hipotálamo	I	Secrección de PRL
FSH (mujeres)	Adenohipófisis	E	Secrección de estrógenos por los ovarios
FSH (hombres)	Adenohipófisis	E	Producción de espermatozoides en el testículo
GH	Adenohipófisis	E	Secrección de IGF-1
GHRH	Hipotálamo	E	Secrección de GH
Grelina	Hipotálamo	E	Secrección de GH
GnRH	Hipotálamo	E	Secrección de FSH y LH
LH (mujeres)	Adenohipófisis	E	Ovulación y desarrollo del cuerpo lúteo
LH (hombres)	Adenohipófisis	E	Producción y secreción de testosterona
Oxitocina	Neurohipófisis	E	Contracción uterina durante el parto y liberación de leche en las mamas
PRL	Adenohipófisis	E	Facilita la síntesis de la leche
Somatostatina	Hipotálamo	I	Secrección de GH y TSH
TRH	Hipotálamo	E	Secrección de TSH y PRL
TSH	Adenohipófisis	E	Secrección de T_3 y T_4

ACTH, hormona adrenocorticotropa; ADH, hormona antidiurética; CRH, hormona liberadora de corticotropina; E/I, estimula/inhibe; FSH, hormona estimuladora de los folículos; GC, glucocorticoides; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; IGF-1, factor de crecimiento derivado de la insulina 1; LH, hormona luteinizante; MC, mineralcorticoides; PRL, prolactina; T_3 , triyodotironina; T_4 , tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimuladora del tiroides (tirotropina).

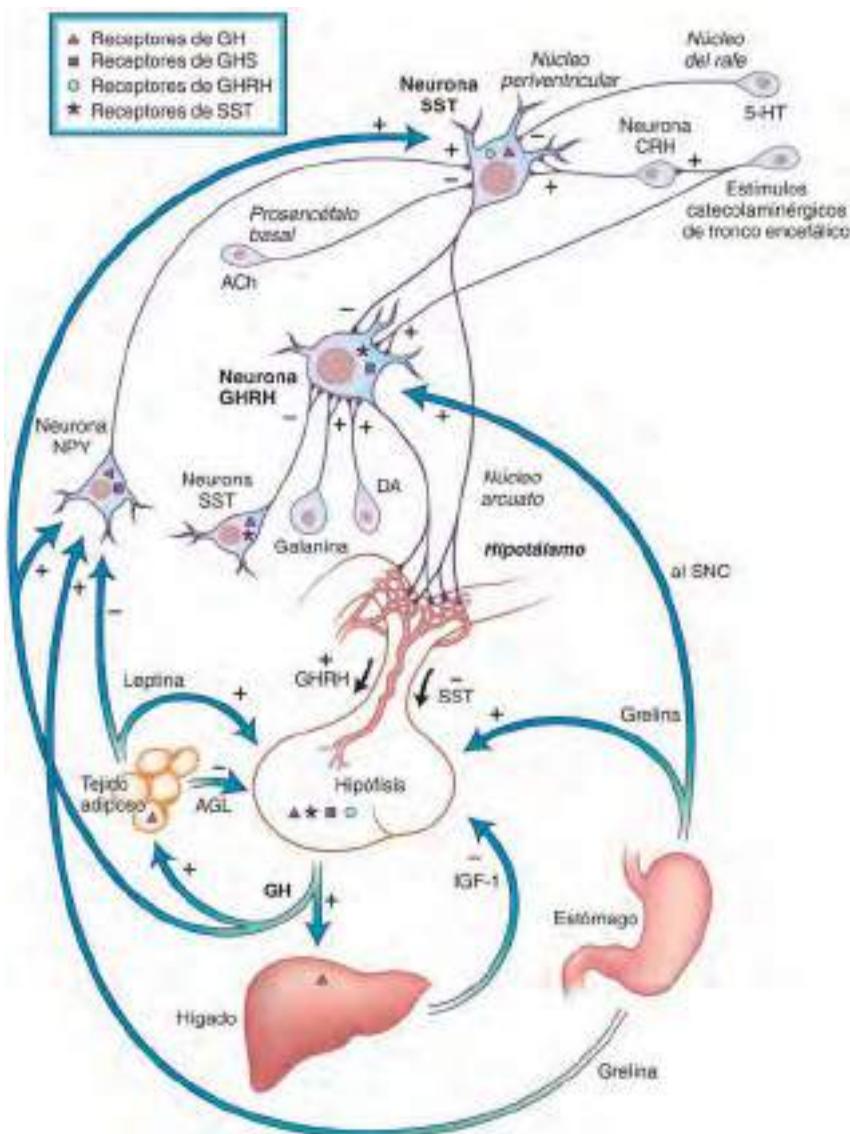


Fig. 572.3 Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento (GH). La secreción de GH por la hipófisis es estimulada por la hormona liberadora de la GH (GHRH) y es inhibida por la somatostatina (SST). El factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) y los ácidos grasos libres (AGL) controlan la secreción de GH mediante autorregulación negativa a nivel de la hipófisis. La propia GH ejerce una autorregulación negativa de aza corta a través de la activación de neuronas de SST en el núcleo periventricular del hipotálamo. Estas neuronas SST envían sinapsis directas a las neuronas de GHRH y proyectan axones colaterales a la eminencia media. Las neuronas de neuropéptido Y (NPY) del núcleo arcuato modulan también indirectamente la secreción de GH al integrar las señales periféricas de GH, leptina y grelina y proyectarlas sobre neuronas SST periventriculares. La grelina es secretada por el estómago y es un ligando natural de receptor de secretagogos de la GH (GHS), que estimula la secreción del GH tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. A partir de datos indirectos farmacológicos, parece que la liberación de GHRH es estimulada por la galanina, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y estímulos α_2 -adrenérgicos y dopamínergicos, e inhibida por la SST. La secreción de SST es inhibida por ligandos del receptor muscarínico de acetilcolina (ACh) y del receptor HT-1D, y aumentada por estímulos β_2 -adrenérgicos y por la hormona liberadora de corticotropina (CRH). DA, dopamina; 5-HT, serotonina (5-hidroxitriptamina); SNC, sistema nervioso central. (De Low MJ: Neuroendocrinology. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: Williams textbook of endocrinology, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig. 7.22.)

mayoritariamente en la eminencia media, pero también en otras áreas del cerebro y en tejidos extracerebrales. La ACTH se segregá según un patrón diurno. Actúa sobre la corteza suprarrenal, donde estimula la síntesis y secreción de cortisol. Las concentraciones de ACTH y cortisol son máximas por la mañana, en el momento de despertar, y son bajas al final de la tarde-noche, alcanzando su nadir 1-2 horas después de comenzar el sueño. La ACTH también parece ser la principal hormona pigmentaria en el ser humano. De forma similar a la TRH y la TSH, la CRH y la ACTH actúan mediante la formación de adenosina monofosfato cíclico y del sistema de segundos mensajeros de la proteína G. Aunque la CRH es el principal factor regulador de la secreción de ACTH, también intervienen otras hormonas. La arginina vasopresina, la oxitocina, la angiotensina II y la colecistocinina estimulan la liberación de CRH y ACTH, mientras que el péptido natriurético auricular y los opioides inhiben su liberación. Al igual que T_3 ejerce una retroalimentación negativa sobre TRH y TSH, el cortisol también inhibe la CRH y la ACTH. Algunas situaciones fisiológicas como el estrés, el ayuno y la hipoglucemia también estimulan la liberación de CRH y ACTH.

Hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante

Las hormonas gonadotropas o gonadotropinas son 2 glucoproteínas: la LH y la FSH. Contienen la misma subunidad α que la TSH y la gonadotropina coriónica humana, pero sus subunidades β son específicas. La estimulación de la FSH sobre el desarrollo folicular en el ovario y la gametogénesis en el testículo están mediadas por los receptores de FSH en las células de la granulosa ovárica y en las células testiculares de Sertoli. Mediante la unión a receptores específicos en las células de la teca ovárica y las células de Leydig testiculares, la LH estimula la luteinización del ovario y la función de las células de Leydig del testículo (fig. 572.4). Los receptores de LH y FSH pertenecen a una familia de receptores con siete dominios proteicos transmembrana. La ocupación del receptor activa la adenililciclasa a través de las proteínas G.

Se ha aislado y sintetizado la hormona liberadora de LH, un decapéptido ampliamente utilizado en estudios clínicos. Dado que promueve la liberación tanto de LH como de FSH a partir de las mismas células gonadotropas, parece que solo existe una hormona liberadora de gonadotropinas.

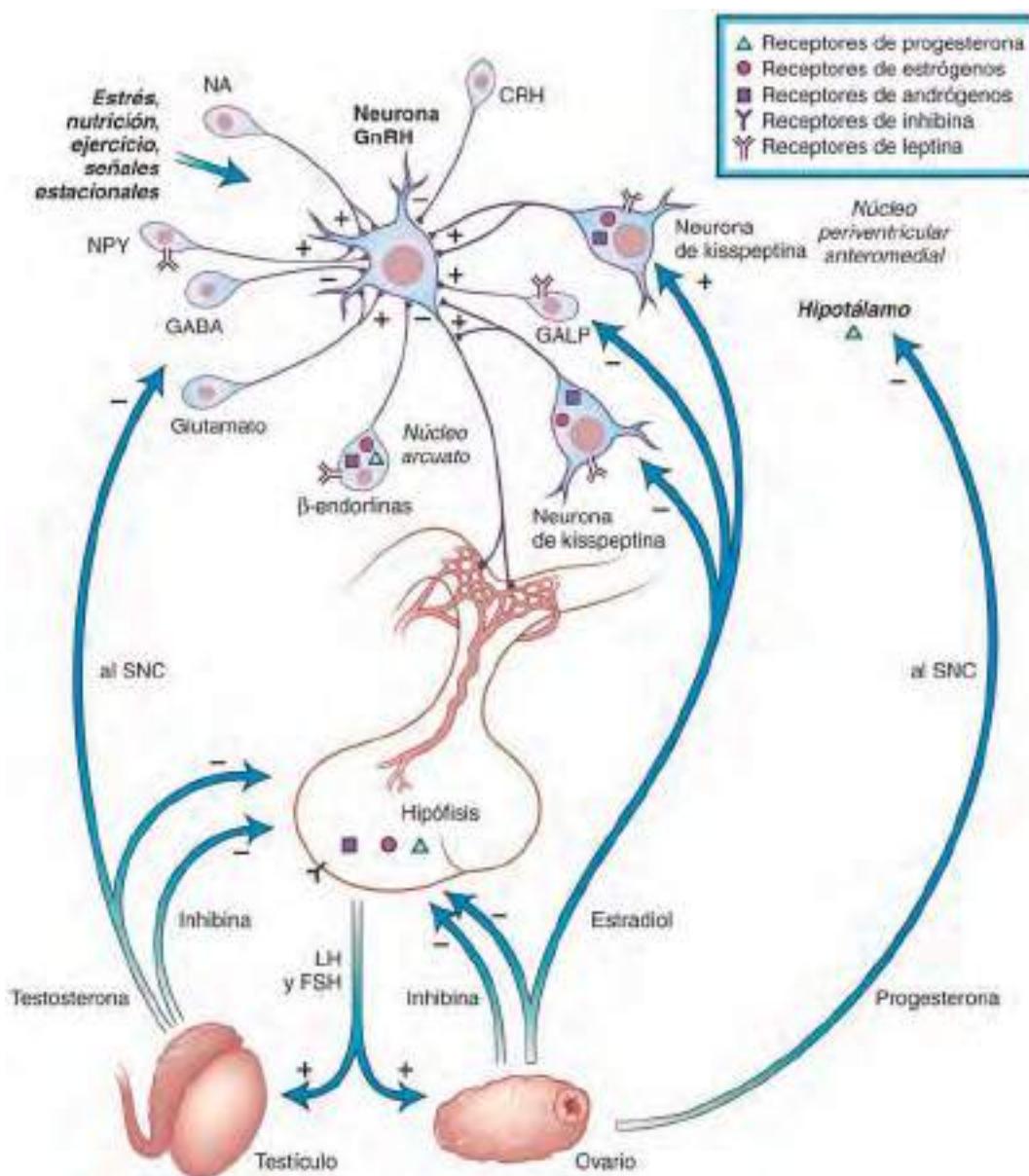


Fig. 572.4 Regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Esquema del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que muestra los sistemas neuronales que regulan la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la autorregulación de las hormonas esteroideas gonadales a nivel de hipotálamo e hipófisis. CRH, hormona liberadora de corticotropina; FSH, hormona foliculoestimulante; GABA, ácido γ -aminobutyrico; GALP, péptido similar a la galanina; LH, hormona luteinizante; NA, noradrenalina; NPY, neuropeptido Y; SNC, sistema nervioso central. (De Low MJ: Neuroendocrinology. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: Williams textbook of endocrinology, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig. 7.30.)

La secreción de LH está inhibida por los andrógenos y los estrógenos, mientras que la secreción de FSH se suprime por la producción gonadal de inhibina, una glucoproteína de 31 kDa producida por las células de Sertoli. La inhibina consiste en una subunidad α y otra β unidas mediante puentes disulfuro. También existe el dímero β - β (activina), pero su efecto biológico es estimular la secreción de FSH. Las características biológicas de estas hormonas recientemente identificadas todavía se están perfilando. Además de su efecto endocrino, la activina tiene efectos paracrinos en el testículo. Facilita la producción de testosterona inducida por LH, lo que indica un efecto directo de las células de Sertoli sobre las células de Leydig.

TIPOS CELULARES DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

El lóbulo posterior de la hipófisis forma parte de una unidad funcional, la neurohipófisis, que comprende las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, los axones neuronales, que forman el tallo hipofisario, y las terminaciones neuronales situadas en la eminencia media o en el lóbulo posterior. La arginina vasopresina (hormona antidiurética [ADH]) y la oxitocina son las dos hormonas producidas por neurosecreción en los núcleos hipotalámicos y liberadas en la hipófisis posterior. Ambas son octapéptidos que difieren en solo dos aminoácidos.

Hormona antidiurética

La ADH regula la conservación de agua a nivel del riñón mediante el incremento de la permeabilidad de los tubos colectores renales al agua. La ADH estimula la translocación de canales de agua mediante su interacción con los receptores de vasopresina 2 en el tubo colector, que actúan a través de proteínas G para incrementar la actividad adenilicilasa y aumentar la permeabilidad al agua. Los receptores V₂ también median la acción del factor von Willebrand y del activador tisular del plasminógeno. A concentraciones más elevadas, la ADH activa los receptores V₁ en las células musculares lisas y en los hepatocitos, ejerciendo un efecto presor y glucogenolítico mediante la movilización de los depósitos intracelulares de calcio. Unos receptores V₃ específicos estimulan la secreción de ACTH. Estos efectos se producen por hidrólisis del fosfatidilinositol en lugar de producción de adenosina monofosfato cíclica.

La ADH y su proteína acompañante, la neurofisina II, están codificadas por el mismo gen. Una única preprohormona se escinde y las dos son transportadas hasta las vesículas neurosecretoras en la hipófisis posterior. Las dos se liberan en cantidades equimolares.

La ADH tiene una semivida corta y responde rápidamente a los cambios en el estado de hidratación. Los estímulos para su liberación son el aumento de la osmolalidad plasmática, detectada por los osmorreceptores en el hipotálamo, y la disminución del volumen sanguíneo, percibido por los barorreceptores en el seno carotídeo del cayado aórtico.

Oxitocina

La oxitocina estimula las contracciones uterinas durante los períodos de dilatación y expulsivo del parto en respuesta a la distensión del aparato reproductor femenino, y estimula la contracción del músculo liso mamario durante la succión, lo que produce la bajada de la leche.

Algunos estudios sugieren que la oxitocina también tiene una función en el orgasmo, el reconocimiento social, el emparejamiento, la ansiedad, la confianza, el amor y el comportamiento maternal. De forma más reciente se ha descrito que la interacción de la oxitocina con el receptor acoplado a proteína G existente para la misma en el tejido pancreático y adiposo parece jugar un papel importante en la regulación del apetito y la obesidad porque induce anorexia.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 573

Hipopituitarismo

Briana C. Patterson y Eric I. Felner

Los estados de hipopituitarismo se asocian con un déficit de producción de una de las múltiples hormonas hipofisarias. Los niños afectados tienen una alteración del crecimiento posnatal y otras deficiencias endocrinas que se corregirán de forma específica mediante tratamiento sustitutivo con hormonas. La incidencia de hipopituitarismo congénito se estima entre 1/4.000 y 1/10.000 nacidos vivos. Existe una asociación epidemiológica entre

el hipopituitarismo y el parto de nalgas, aunque no se comprende la relación causal. Gracias al aumento del conocimiento de los genes que determinan el desarrollo hipofisario o la producción hormonal, cada vez son más los casos que pueden ser atribuidos a trastornos genéticos específicos. Las mutaciones de 7 genes candidatos representan el 13% de los casos de déficit aislado de hormona del crecimiento (DAGH) y el 20% de los casos de déficit múltiple de hormonas hipofisarias (DMHH). La probabilidad de encontrar mutaciones se incrementa si existe consanguinidad y si aparece la enfermedad en hermanos o en varias generaciones, sin embargo, en la mayoría de los casos de DAGH y de DMHH no se ha podido identificar una causa genética específica. Los genes, fenotipos hormonales, alteraciones asociadas y mecanismos de transmisión de estas alteraciones genéticas establecidas se muestran en las tablas 573.1 y 573.3 a 573.5. El hipopituitarismo adquirido normalmente se manifiesta más tarde y tiene otras etiologías (tabla 573.2).

DÉFICIT MÚLTIPLE DE HORMONAS HIPOFISARIAS

Formas genéticas (tabla 573.1)

Varios factores de activación de la transcripción que se expresan de forma secuencial dirigen la diferenciación y proliferación de los tipos celulares de la adenohipófisis. Estas proteínas son miembros de una gran familia de proteínas de unión al ADN semejantes a los genes homeobox. Sus mutaciones provocan distintas formas de DMHH. Los genes *PROPI* y *POU1F1* se expresan tardíamente en el desarrollo de la hipófisis y lo hacen exclusivamente en las células de la adenohipófisis, de forma que sus mutaciones producen hipopituitarismo sin otras alteraciones orgánicas asociadas. Los genes *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *SOX3* y *PITX2* se expresan en los estadios iniciales del desarrollo hipofisario, pero no se limitan a este órgano. Las mutaciones de estos genes tienden a producir fenotipos que, además del hipopituitarismo, constan de anomalías de otros órganos, por lo que el grado de hipopituitarismo suele ser variable.

PROPI

El gen *PROPI* (profeta de *PIT1*) se encuentra en el núcleo de las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. Sus funciones consisten en la activación de la expresión de *POU1F1* y la inhibición de la expresión de *HESX1*. Aunque no se pueden identificar mutaciones genéticas en la mayoría de los pacientes con DMHH, las mutaciones de *PROPI* son la explicación más frecuente para el fenotipo recesivo del DMHH. Estas mutaciones son 10 veces más frecuentes que la suma de todas las mutaciones de los demás genes de factores de transcripción hipofisarios. Los tipos más frecuentes de mutación son la delección de uno o dos pares de bases en el exón 2, seguida de mutaciones de aminoácido, de terminación y de sitio de empalme. Las deficiencias de hormonas adenohipofisarias pocas veces son evidentes en el período neonatal. La mediana de edad al diagnóstico del déficit de hormona del crecimiento (GH) es aproximadamente 6 años. El reconocimiento del déficit de tirotropina (TSH), hormona luteinizante (LH), hormona estimuladora de los folículos (FSH) y hormona adrenocorticotropa (ACTH) se retrasa respecto al del déficit de GH. El tamaño de la hipófisis anterior es pequeño en la mayoría de los pacientes, pero en otros existe un aumento progresivo de la misma.

POU1F1 (PIT1)

POU1F1 (antes denominado *PIT1*) se identificó como una proteína nuclear que se une a los promotores de GH y prolactina. Se trata de un factor necesario para la aparición y la función madura de las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. Las mutaciones dominantes y recesivas de *POU1F1* son responsables de déficits completos de GH y prolactina, y de deficiencias variables de TSH. Los pacientes afectados muestran un crecimiento fetal prácticamente normal, pero experimentan un fracaso importante del crecimiento durante el primer año de vida. Si la producción de LH y FSH es normal, la pubertad se desarrolla de forma espontánea, aunque a una edad tardía. Estos pacientes no tienen riesgo de desarrollar un déficit de ACTH. El tamaño de la adenohipófisis es normal o pequeño.

HESX1

El gen *HESX1* se expresa en los precursores de los 5 tipos celulares de la adenohipófisis en las primeras etapas del desarrollo embrionario. Sus mutaciones provocan fenotipos heterogéneos con defectos en el desarrollo del nervio óptico y la hipófisis. La hipófisis anterior puede ser hipoplásica o aplásica, y la hipófisis posterior puede ser ortotópica o ectópica. Los pacientes pueden presentar DAGH o DMHH, con o sin síndrome de hipoplasia del nervio óptico, que también se denomina displasia *septo-óptica* (desarrollo incompleto del septo pelúcido con hipoplasia del nervio óptico e insuficiencia hipofisaria). Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con síndrome de hipoplasia del nervio óptico no tienen mutación del gen *HESX1*.

Tabla 573.1 Clasificación etiológica de las formas congénitas y genéticas del déficit múltiple de hormonas hipofisarias

GEN O LOCALIZACIÓN	FENOTIPO	HERENCIA
FORMAS GENÉTICAS		
POU1F1 (PIT1)	Deficiencias de GH y PRL, deficiencia variable de TSH	R, D
PROP1	Deficiencias de GH, TSH, PRL, LH, FSH, deficiencia variable de ACTH, HA variable	R
LHX3	Deficiencias de GH, TSH, PRL, LH, FSH, HA variable, ±cuello corto, rotación cervical limitada, sordera neurosensorial	R
LHX4	Deficiencias de GH, TSH, ACTH, HA pequeña, HPE, Arnold-Chiari variable, anomalías cerebelosas	D
TPIT	ACTH, forma neonatal grave	R
HESX1	Deficiencia de GH, otros déficits variables, HA pequeña, HPE, hipoplasia del nervio óptico; displasia septo-óptica	R, D
SOX2	LH, FSH, GH variable, anoftalmia, microftalmia, atresia esofágica, hipoacusia neurosensorial	LX
SOX3	Déficits variables, ±RM, HPE, HA y tallo pequeños, retraso del desarrollo	D
PTX2	Síndrome de Axenfeld-Rieger	D
GLI2	Hipopituitarismo, holoprosencefalía, defectos de línea media, polidactilia	D
GLI3	Síndrome de Hall-Pallister, hipopituitarismo	D
SHH (Sonic Hedgehog)	Déficit de GH con incisivo central único	D
OTX2	Deficiencias de GH o combinadas	D
TBX19	Anoftalmia o microftalmia, coloboma, retraso del desarrollo	R
TGIF, SHH, CDON, GPR161, PROKR2	ACTH, hipoglucemia neonatal o ictericia colestásica Síndrome de interrupción del tallo hipofisario; tallo hipofisario fino o ausente, hipoplasia de la adenohipofisis, neurohipofisis ectópica, hipoglucemia neonatal, colestasis, micropene	Grupo de genes relacionados con la holoprosencefalía
ETIOLOGÍA INCERTA		
Ausencia congénita de hipófisis		
Síndrome con hipoplasia del nervio óptico/ displasia septoóptica	Hipoplasia del nervio óptico, nistagmo, ausencia de septo pelúcido, hipoplasia hipofisaria	

ACTH, corticotropina; D, dominante; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; HA, hipófisis anterior; HPE, hipófisis posterior ectópica; LH, hormona luteinizante; LX, ligado al X; PRL, prolactina; R, recesivo; RM, retraso mental; TSH, tirotropina.

LHX3 y LHX4

El fenotipo hormonal producido por las mutaciones de herencia recesiva con pérdida de función en *LHX3* es similar al producido por las mutaciones en *PROP1*. Hay déficits de GH, prolactina, TSH, LH y FSH, pero no de ACTH. Algunos individuos afectados presentan un aumento del tamaño de la hipófisis anterior. Los primeros pacientes que se describieron presentaban como hallazgos anómalos un cuello corto y rigidez de la columna cervical. Solo eran capaces de rotar el cuello aproximadamente 90 grados, frente al valor normal de 150-180 grados. Las mutaciones de herencia dominante del gen *LHX4* (parecido a nivel estructural) producen de forma constante un déficit de GH, con la presencia variable de deficiencias de TSH y ACTH. Como hallazgos adicionales, pueden encontrarse una fosa hipofisaria pequeña y en forma de V, una malformación de Chiari tipo I y una hipófisis posterior ectópica.

Otras formas congénitas

La hipoplasia hipofisaria puede ser un fenómeno aislado o asociarse a alteraciones del desarrollo más importantes, como la anencefalia o la holoprosencefalía. Las alteraciones faciales de la línea media (labio leporino, paladar hendido; v. cap. 336) o el hallazgo de un incisivo maxilar central único indican una alta probabilidad de déficit de GH o de otras hormonas de la hipófisis anterior o posterior (fig. 573.1). Al menos 12 genes se han implicado en la compleja etiología de la holoprosencefalía (v. cap. 591). El síndrome de Hall-Pallister se debe a mutaciones con pérdida de función dominantes en el gen *GLI3*. La ausencia de hipófisis se asocia con la presencia de hamartoma hipotalámico, polidactilia, displasia ungual, epiglótis bifida, ano imperforado y alteraciones cardíacas, pulmonares y renales. La combinación de anoftalmia e hipopituitarismo se ha asociado con mutaciones en los genes *SIX6*, *SOX2* y *OTX2*.

El síndrome de hipoplasia del nervio óptico o displasia septoóptica puede detectarse por la observación clínica de nistagmo y discapacidad visual en la infancia. Las pruebas de neuroimagen muestran anomalías del encéfalo y del nervio óptico, acompañadas de deficiencias de hormonas hipofisarias anteriores y/o posteriores en hasta el 75% de los casos (fig. 573.2). Aunque estos pacientes a menudo presentan la tríada de hipófisis anterior pequeña, tallo hipofisario adelgazado e imagen brillante de la hipófisis posterior



Fig. 573.1 Incisivo central maxilar medio solitario a la edad de 16 meses. (De Giannopoulou EZ, Rohrer T, Hoffmann P, et al: Solitary median maxillary central incisor, J Pediatr 167:770, 2015. Fig. 2.)

ectópica, se cree que la principal etiología del hipopituitarismo en esta afección es la disfunción hipotalámica. La deficiencia de GH es la deficiencia hormonal observada con mayor frecuencia, siendo menos frecuentes las correspondientes a la hipófisis anterior. Se detecta diabetes insípida solo en

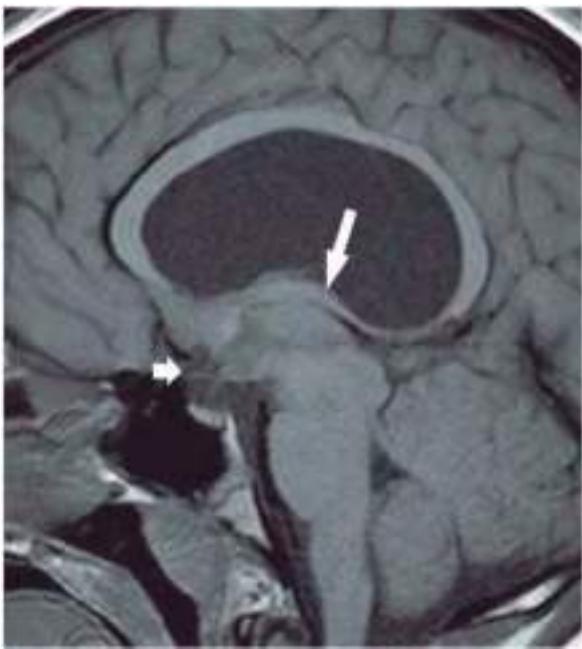


Fig. 573.2 Displasia septo-óptica con agenesia del septo pelúcido. Imagen sagital de RM ponderada en T1 donde se observan los fórnices en posición inferior (flecha). El aparato óptico es hipoplásico (flecha corta); no existe una neurohipófisis identificable. (De Rollins N: *Congenital brain malformations*. En Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier. Fig. 31.13.)

alrededor del 5% de los casos. La etiología es probablemente multifactorial y en ella pueden interaccionar factores genéticos y ambientales. En la gran mayoría de los casos, no se puede identificar un defecto genético aislado.

La DMHH grave de inicio precoz con déficit de ACTH suele asociarse a la tríada de hipoplasia de adenohipófisis, ausencia o atenuación del tallo hipofisario y un punto brillante ectópico en la neurohipófisis en la RM. La mayoría de los casos son esporádicos, con predominio masculino. Algunos se deben a anomalías del gen SOX3, localizado en el cromosoma X. Al igual que en la displasia septo-óptica, en la mayoría de los casos no se ha encontrado una explicación genética.

Formas adquiridas

Cualquier lesión que dañe el hipotálamo, el tallo hipofisario o la hipófisis anterior puede producir un déficit hormonal hipofisario (v. tabla 573.2). Debido a que estas lesiones no son selectivas, con frecuencia se observan déficits hormonales múltiples. La diabetes insípida es más frecuente en el hipopituitarismo adquirido que en el congénito. La lesión más frecuente es el craneofaringioma (v. cap. 524). El germinoma del sistema nervioso central, el granuloma eosinófilo (histiocitosis), la tuberculosis, la sarcoidosis, la toxoplasmosis, las meningitis, los abscesos hipofisarios y los aneurismas también pueden causar una destrucción hipotálamo-hipofisaria. Los niños tratados con radioterapia por tumores nasofaríngeos o del sistema nervioso central presentan un mayor riesgo de deficiencia de GH y de deficiencias de otras hormonas hipofisarias, en la medida en que el campo de irradiación abarque el hipotálamo y/o la hipófisis, aunque el propio tumor se sitúe lejos de la hipófisis y el hipotálamo. La magnitud del riesgo y el momento de aparición de las deficiencias hormonales dependen de la dosis de radiación sobre el eje hipotálamo-hipofisario y del tiempo transcurrido desde la finalización de la radioterapia. Las dosis elevadas de radiación (>50 Gy) suelen producir deficiencia de GH antes de un año tras la irradiación, mientras que otras deficiencias hormonales pueden aparecer más tarde. La producción de GH parece especialmente vulnerable a los efectos de la irradiación, incluso a dosis más bajas, mientras que las deficiencias de ACTH, gonadotropinas y TRH/TSH son menos frecuentes y generalmente aparecen con dosis más altas de radiación. La irradiación, por sí sola, no suele provocar diabetes insípida. Las lesiones encefálicas traumáticas, incluidos los traumatismos por abusos, accidentes a motor y las lesiones céfalias repetitivas crónicas, son una causa cada vez más reconocida de disfunción hipofisaria por lesión de la hipófisis, su tallo o el hipotálamo.

Tabla 573.2 Causas de insuficiencia hipofisaria adquirida

TRAUMÁTICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Resección quirúrgica • Lesión por irradiación • Traumatismo encefálico 	NEOPLÁSICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma hipofisario • Masas paraselares • Quiste de Rathke • Quiste dermoide • Meningioma • Germinoma • Ependimoma • Glioma • Craneofaringioma • Hamartoma hipotalámico, gangliocitoma • Depósitos metastásicos hipofisarios • Neoplasias hematológicas • Leucemia • Linfoma
INFILTRATIVAS/INFLAMATORIAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hipofisitis primaria • Linfocitarias • Granulomatosas • Xantomatosas • Hipofisitis secundaria • Sarcoidosis • Histiocitosis de células de Langerhans • Infecciones • Granulomatosis con poliangeítis • Enfermedad de Takayasu • Hemocromatosis 	FUNCIONALES	<ul style="list-style-type: none"> • Nutricionales • Restricción calórica • Desnutrición • Ejercicio excesivo • Enfermedades críticas • Enfermedades agudas • Insuficiencia renal crónica • Insuficiencia hepática crónica • Hormonales • Hipoprolactinemia • Hipotiroidismo • Fármacos • Esteroides anabólicos • Exceso de glucocorticoides • Agonistas de GnRH • Estrógenos • Dopamina • Análogos de somatostatina • Exceso de hormonas tiroideas
INFECCIOSAS	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis • Infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i> • Hongos (histoplasmosis, aspergilosis) • Parásitos (toxoplasmosis) • Virus (citomegalovirus) 	VASCULARES	<ul style="list-style-type: none"> • Relacionadas con el embarazo • Aneurisma • Apoplejía • Diabetes • Hipotensión • Arteritis • Drepacocitosis

Modificada de Kaiser U, Ho KK: Pituitary physiology and diagnostic evaluation. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Table 8.5, p. 193.

DÉFICIT AISLADO DE HORMONA DEL CRECIMIENTO E INSENSIBILIDAD

Formas genéticas de déficit de hormona del crecimiento

El DAGH está causado por anomalías del receptor de la hormona liberadora de GH, de los genes de la GH y de genes localizados en el cromosoma X (tabla 573.3).

Receptor de hormona liberadora de hormona del crecimiento

Las mutaciones recesivas que provocan la pérdida de función del receptor de hormona liberadora de hormona del crecimiento interfieren con la proliferación de las células somatotropas durante el desarrollo hipofisario e interrumpen las señales más importantes para la liberación de GH. La adenohipófisis es de pequeño tamaño, lo que concuerda con la observación de que las células somatotropas suponen >50% del volumen hipofisario. Existe cierto compromiso del crecimiento fetal, seguido por un fracaso grave del crecimiento posnatal.

GH1

El gen *GH1* pertenece a un grupo de cinco genes situados en el cromosoma 17q22-24. Este grupo surgió después de sucesivas duplicaciones de un gen ancestral de la GH. Un entrecruzamiento desigual en la meiosis ha producido una variedad de delecciones génicas. Las delecciones de pequeño tamaño (<10 kb) eliminan solo el gen *GH1*, mientras que las de gran tamaño (45 kb) eliminan uno o más de los genes adyacentes (*CSL*, *CS1*, *GH2* y *CS2*). El fenotipo de crecimiento es idéntico tanto si se produce la delección aislada del gen *GH1* como si se asocia a la de uno o más de los genes adyacentes. La pérdida de los genes *CS1*, *GH2* y *CS2* sin la del gen *GH1* provoca un déficit de somatomamotropina coriónica y de GH placentaria en la circulación

Tabla 573.3

Defectos genéticos establecidos en el eje GH-IGF que producen déficit aislado de GH, insensibilidad a la GH o deficiencia de IGF-1

GEN	MUTANTE	HERENCIA	FENOTIPO
DEFICIENCIA AISLADA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO			
GHRHG	AR		DAGH tipo IB; niveles bajos de producción de GH, pero no tan bajos como en el DAGH tipo 1A; puede ser producida también por mutaciones de GH1
GHS-R GH1	AD AR		DGH y TBI DAGH tipo 1A, retraso del crecimiento intrauterino; ausencia de producción de GH debido a una delección génica, se desarrollan anticuerpos frente a la GH con el tiempo durante el tratamiento
GH1	AR		DAGH tipo IB; niveles bajos de producción de GH, pero no tan bajos como en el DAGH tipo 1A; puede ser producida también por mutaciones de GHRHR
GH1	AD		DAGH tipo II; mutaciones negativas dominantes de GH1 que disminuyen la secreción de GH
BTK GH1	XL AD		DAGH tipo III; hipogammaglobulinemia Molécula de GH bioinactiva; mutación negativa dominante rara de GH1 que interfiere con la señalización de GHR
INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DEL CRECIMIENTO			
GHR	AR, AD		Deficiencia de IGF-1; niveles altos de GH; disminución y aumento de GHBP (dependiendo de qué dominio del receptor esté afectado); no responde al tratamiento con GH
DEFICIENCIA DE IGF-1			
IGF-1	AR		Deficiencia de IGF-1; CIR y retraso del crecimiento posnatal; sordera neurosensorial, resistencia a la insulina, microcefalia
STAT5b	AR		Deficiencia de IGF-1; defecto inmunitario variable, hiperprolactinemia, infecciones pulmonares crónicas, eczemas
ALS	AR		Deficiencia de IGF-1; retraso del crecimiento posnatal variable, pubertad tardía

ACTH, hormona adrenocorticotropa (corticotropina); AD, autosómico dominante; ALS, subunidad lóbulo al ácido; AR, autosómico recesivo; CIR, crecimiento intrauterino retrasado; DAGH, déficit aislado de GH; FSH, hormona estimuladora de los folículos; GH, hormona del crecimiento; GHBP, proteína transportadora de GH; GHD, deficiencia de hormona del crecimiento; GHRHR, receptor de la hormona liberadora de GH; HPA, hipotálamo-hipofisario; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; LH, hormona luteinizante; LX, ligado al X; PRL, prolactina; TBI, talla baja idiopática; TSH, hormona estimuladora de la tiroide.

De Sperling MA: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier. Table 10.3, p 333.

materna, pero no causa un retraso del crecimiento fetal ni posnatal. La mayor parte de los niños con delecciones de *GH1* responden muy bien al tratamiento con GH recombinante, aunque algunos desarrollan anticuerpos frente a GH y dejan de crecer.

Las mutaciones recesivas del gen *GH1* producen un fenotipo similar. Se han descrito mutaciones de aminoácido, de terminación y de marco de lectura. El DAGH autosómico dominante también está provocado por mutaciones en el gen *GH1*. Las mutaciones suelen causar errores del sitio de empalme en el intrón 3 generando una proteína variante que carece de los aminoácidos normalmente codificados en el exón 3. La acumulación de esta proteína interfiere con el procesamiento, almacenamiento y secreción de la proteína GH normal y puede condicionar deficiencias adicionales de TSH y/o ACTH. Se han publicado varios trabajos sobre las mutaciones en *GH1* que conducen a la formación de proteínas variantes con una menor actividad biológica.

Tabla 573.4

Clasificación propuesta para la falta de sensibilidad a la hormona del crecimiento

FALTA DE SENSIBILIDAD A LA GH PRIMARIA (DEFECTOS HEREDITARIOS)

Defecto en el receptor de GH (puede ser positivo o negativo para la proteína de transporte de GH)

- Mutación extracelular (p. ej., síndrome de Laron)
- Mutación citoplasmática
- Mutación intracelular

Defectos en la transducción de señales de GH (distales al dominio citoplasmático del receptor de GH)

- Mutaciones de STAT5b

Defectos del factor de crecimiento parecido a la insulina 1

- Delección del gen de IGF-1
- Defectos en el transporte de IGF-1 (mutación de ALS)
- Defectos en el receptor de IGF-1

Molécula de GH bioinactiva (responde a GH exógena)

INSENSIBILIDAD SECUNDARIA A GH (DEFECTOS ADQUIRIDOS)

- Anticuerpos circulantes frente a GH que inhiben su acción
- Anticuerpos frente al receptor de GH
- Insensibilidad a la GH causada por mala nutrición, hepatopatías, estados catabólicos, diabetes mellitus
- Otros procesos que causan insensibilidad a la GH

ALS, subunidad ácido-lábil; GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina.

De Sperling MA: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier. Box 10.4.

Déficit aislado de hormona del crecimiento ligado al X

Dos loci del cromosoma X se han asociado a un cuadro de hipopituitarismo. El primero se localiza en Xq21.3-q22 en la región del gen de la timidina cinasa de Bruton (*BTK*). Las mutaciones de esta región provocan hipogammaglobulinemia, así como DAGH. El segundo locus se sitúa más lejos en el brazo largo, en Xq24-q27.1, una región que contiene el gen del factor de transcripción *SOX2*. Las anomalías de este locus se han relacionado con DAGH asociado a discapacidad intelectual, así como a DMHH con la tríada de hipoplasia hipofisaria, ausencia del tallo hipofisario e hipófisis posterior ectópica.

Formas adquiridas

El eje de la GH es más sensible a las alteraciones producidas por enfermedades adquiridas que otros componentes del eje hipotálamo-hipofisario. Entre las causas identificadas de deficiencia adquirida de GH se encuentra el uso de radioterapia para el tratamiento de tumores malignos, las meningitis, la histiocitosis y los traumatismos.

Los niños que reciben radioterapia para el tratamiento de neoplasias del sistema nervioso central o como irradiación corporal total previa a un trasplante de células madre hematopoyéticas tienen riesgo de desarrollar un déficit de GH. La radioterapia espinal condiciona un crecimiento desproporcionadamente menor del esqueleto axial respecto al esqueleto de las extremidades; este defecto no se puede corregir con tratamiento con GH. El crecimiento típicamente se entiende durante la radioterapia o la quimioterapia, puede mejorar durante 1-2 años tras el tratamiento del cáncer y después disminuye con el desarrollo del déficit de GH. La dosis y la frecuencia de la radioterapia son determinantes importantes del hipopituitarismo. El déficit de GH es casi universal 5 años después del tratamiento con dosis totales ≥ 35 Gy. Con dosis en torno a 20 Gy se aprecian defectos más sutiles. El déficit de GH es el defecto más frecuente, pero también pueden desarrollarse déficits de TSH y de ACTH. La irradiación craneal puede provocar pubertad precoz junto con deficiencia de GH. El médico puede encontrarse con niños de 8-10 años cuyo crecimiento muestra una velocidad normal para la edad cronológica, pero menor de lo normal para el estado de desarrollo puberal.

INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Anomalías del receptor de la hormona del crecimiento

La insensibilidad a la GH se debe a alteraciones posteriores a la producción de GH (tabla 573.4). El **síndrome de Laron** implica mutaciones del receptor de GH. Los niños con este trastorno son clínicamente similares a aquellos con un DAGH grave. La talla al nacer tiende a ser una DE menor que la media y hacia el primer año de vida la talla muy baja, con una estatura ≥ 4 DE por debajo de

la media. Las concentraciones de GH en reposo y tras la estimulación tienden a ser elevadas, mientras que los niveles del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1) son bajos. El receptor de GH tiene un dominio extracelular de unión, uno transmembrana y un dominio intracelular de transducción. Las mutaciones del dominio extracelular interfieren con la unión de GH. La actividad sérica de la proteína transportadora de GH, que representa la forma circulante del receptor de membrana de la GH, generalmente es baja. Las mutaciones del dominio transmembrana pueden interferir con el anclaje del receptor a la membrana plasmática. En estos casos, la actividad de la proteína transportadora de GH circulante es normal o elevada. Las mutaciones del dominio intracelular interfieren con la señalización JAK/STAT.

Formas posreceptor de insensibilidad a la hormona del crecimiento

Algunos niños con un retraso grave del crecimiento, concentraciones elevadas de GH, bajas de IGF-1 y normales de la proteína transportadora de GH tienen anomalías distales a la unión de la GH y a la activación del receptor de GH. En varios de ellos se han encontrado mutaciones en el gen del transductor de señales y activador de la transcripción 5b (STAT5b). La alteración de este intermediario clave entre la activación del receptor y la transcripción genética produce un retraso del crecimiento similar al que se observa en el síndrome de Laron. Estos pacientes también sufren inmunodeficiencia e infecciones pulmonares crónicas, lo que concuerda con las funciones relevantes que tiene STAT5b en la transducción de las interleucinas y las citocinas.

Anomalías del gen del IGF-1

Las anomalías del gen *IGF-1* producen un retraso grave del crecimiento prenatal y posnatal. Los pacientes con delección de exones y con una mutación de aminoácido presentan microcefalia, discapacidad intelectual e hipoacusia. Es posible que estos pacientes respondan al tratamiento con IGF-1 recombinante.

Anomalías de la proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina

La mutación del gen que codifica la subunidad acídolábil (ALS) del complejo de 165 kDa formado por el IGF-1, la IGF-BP3 y la subunidad lábil al ácido se ha asociado con una talla baja. Las concentraciones totales de IGF-1 eran muy bajas. El caso índice, homocigoto para una mutación de la subunidad lábil al ácido, no presentaba un aumento de las concentraciones de IGF-1 ni un incremento de la velocidad de crecimiento durante el tratamiento con GH.

Anomalías del gen del receptor del IGF-1

Las mutaciones del receptor del IGF-1 también comprometen el crecimiento pre y posnatal. El fenotipo no parece ser tan grave como el que se encuentra en ausencia de IGF-1. La talla adulta es más próxima al rango normal y los pacientes afectados no presentan discapacidad intelectual ni hipoacusia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hipopituitarismo congénito

Los niños con hipopituitarismo tienen habitualmente una longitud y peso normales al nacer, aunque los que presentan un DMHH y defectos genéticos de los genes *GHI* o *GHR* tienen una longitud al nacer alrededor de 1 DE por debajo de la media. Los niños con déficits graves de producción o acción de la GH se encuentran típicamente más de 4 DE por debajo de la media al año de vida. Aquellos con déficits menos graves tienen velocidades de crecimiento por debajo del percentil 25 para su edad, y de forma gradual se van separando de los percentiles normales de talla. El retraso del cierre de las epífisis permite el crecimiento más allá de la edad en la que el crecimiento debería haberse completado. En la tabla 573.5 se resumen las características de la insensibilidad a GH, incluido el síndrome de Laron.

Los lactantes con defectos congénitos de la hipófisis o el hipotálamo pueden debutar como urgencias neonatales, como apnea, cianosis o hipoglucemias grave con o sin convulsiones. La ictericia neonatal colostática prolongada es frecuente. Implica la elevación de bilirrubina conjugada y no conjugada, y puede asociarse a una hepatitis neonatal de células gigantes. La presencia de nistagmo puede sugerir una displasia septoóptica (v. cap. 591). El micropene es otro rasgo diagnóstico en los niños. La deficiencia de GH puede asociarse a hipoadrenalinismo (v. cap. 593) e hipotiroidismo (v. cap. 581), además de a una deficiencia de gonadotropina (v. caps. 601.2 y 604.2).

A la exploración la cabeza es redonda y la cara es pequeña y ancha. El hueso frontal es prominente y el puente nasal está deprimido y tiene forma de silla de montar. La nariz es pequeña y los pliegues nasolabiales están bien desarrollados. Los ojos sobresalen ligeramente. La mandíbula y el mentón son hipoplásicos y los dientes, que erupcionan de forma tardía, suelen estar apiñados. El cuello es corto y la laringe es pequeña. La voz es aguda y permanece así tras la pubertad.

Tabla 573.5 Características clínicas de la insensibilidad a la hormona del crecimiento, incluido el síndrome de Laron clásico

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Peso al nacer casi normal
Talla al nacer levemente reducida
Retraso grave del crecimiento posnatal
Edad ósea retrasada (aunque puede ser avanzada en relación con la edad por talla)
Micropene en la infancia; normales para el tamaño corporal en adultos
La pubertad puede retrasarse 3-7 años
Función sexual y fertilidad normales

OTRAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

Pelo escaso (antes de los 7 años)
Frente prominente
Circunferencia céfala normal
Cráneo: perímetro céflico normal; desproporción craneofacial por cara pequeña
Cara pequeña (dando lugar a desproporción craneofacial)
Puente nasal hipoplásico
Órbitas poco profundas
Retraso de la erupción dental
Escleróticas azules
Voz aguda
Displasia de cadera
Extensibilidad limitada de los codos

MANIFESTACIONES TARDÍAS/OTRAS COMPLICACIONES

Hipoglucemias en lactantes y niños (síntomas en ayunas en algunos adultos)
Caminar e hitos motores retrasados
Necrosis avascular de la cabeza femoral
Piel fina y con envejecimiento prematuro
Osteopenia

De Sperling MA: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier.
Box 10.5.

Las extremidades son proporcionadas, con manos y pies pequeños. *El peso para la talla suele ser normal, pero el exceso de grasa corporal y la escasez de masa muscular contribuyen a un aspecto rechoncho*. Los genitales suelen estar poco desarrollados para la edad y la maduración sexual puede estar retrasada o ausente. Habitualmente hay ausencia de vello facial, axilar y púbico, y el pelo del cuero cabelludo es muy fino. La inteligencia suele ser normal para la edad, a no ser que existan otras alteraciones estructurales cerebrales, y puede parecer que el niño es precoz si se compara con otros de tamaño parecido.

Hipopituitarismo adquirido

El niño es inicialmente normal y las manifestaciones similares a las del fallo idiopático de crecimiento hipofisario aparecen y progresan de forma gradual. Cuando se produce la destrucción completa o casi completa de la hipófisis, los signos de la insuficiencia hipofisaria ya están presentes. La atrofia de la corteza suprarrenal, la glándula tiroideas y las gónadas produce pérdida de peso, astenia, sensibilidad al frío, torpeza mental y ausencia de sudoración. La maduración sexual no se produce o regresa si ya estaba presente. Puede producirse atrofia de las gónadas y del aparato genital con amenorrea y pérdida del vello púbico y axilar. Existe una tendencia a la hipoglucemias. El crecimiento se enlentece de forma dramática. La diabetes insípida (v. cap. 574) puede presentarse de forma precoz, pero puede quedar enmascarada por el desarrollo de una insuficiencia suprarrenal central.

Si la lesión es un tumor en expansión, pueden aparecer síntomas como cefalea, vómitos, alteraciones visuales, patrones de sueño patológicos, disminución del rendimiento escolar, convulsiones, poliuria y fracaso del crecimiento. La disminución de la velocidad del crecimiento puede preceder a los signos y síntomas neurológicos, especialmente en los craneofaringiomas. En otros casos, los signos de insuficiencia hipofisaria pueden aparecer por primera vez tras la intervención quirúrgica. En los niños con craneofaringioma son habituales los defectos de campo visual, la atrofia óptica, el papiledema, la obesidad y la parálisis de pares craneales.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El déficit de GH se debería sospechar en niños con fracaso grave del crecimiento posnatal (tabla 573.6). Los criterios de fracaso del crecimiento son una talla por debajo del percentil 1 para la edad y el sexo o una talla ≥ 2 DE

Tabla 573.6 Evaluación de una sospecha de deficiencia de hormona del crecimiento

Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> Peso y talla al nacer Complicaciones obstétricas Hipoglucemía neonatal Ictericia neonatal prolongada/hepatitis de células gigantes Revisión por sistemas para enfermedades sistémicas Historia dietética
Exploración física	<ul style="list-style-type: none"> Retraso del crecimiento lineal (puede ser la única manifestación clínica) Baja estatura proporcionada Velocidad de crecimiento estatural baja Peso para la talla adecuado o aumentado Micropene en varones Área mesofacial pequeña Voz aguda Retraso de la erupción dental
Pruebas radiológicas	<ul style="list-style-type: none"> Valoración radiológica de la edad ósea Pruebas radiológicas del sistema nervioso central para evaluar hipotálamo/hipófisis y descartar otras alteraciones
Datos analíticos	<ul style="list-style-type: none"> Determinaciones de IGF-1 y de proteína de unión al IGF Valoración de la función tiroidea Descartar trastornos médicos crónicos Hemograma completo, perfil metabólico, marcadores inflamatorios, pruebas de celiaquía, análisis de orina Determinación de niveles máximos de GH tras pruebas de estimulación
Consideraciones terapéuticas	<ul style="list-style-type: none"> Sustitución con rhGH Ajuste de la dosis IGF-1 Velocidad de crecimiento estatural Estadio puberal Peso corporal Predictores de respuesta al tratamiento Inicio precoz del tratamiento Mayor dosis de hrGH Vigilancia durante el tratamiento Velocidad de crecimiento estatural Niveles de IGF-1 Metabolismo de la glucosa Edad esquelética Función tiroidea, función suprarrenal

GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; rhGH, hormona del crecimiento recombinante humana.

por debajo de la estatura media de los progenitores ajustada en función del sexo. El déficit adquirido de GH puede aparecer a cualquier edad y, cuando se instaura de forma aguda, la talla puede estar dentro de los valores normales. Tanto en la deficiencia de GH congénita como en la adquirida, la velocidad de la talla será baja respecto a la de los compañeros del mismo sexo y edad ósea. Para establecer el diagnóstico es importante un alto grado de sospecha clínica, ya que las medidas de la suficiencia de la GH en el laboratorio son poco específicas. El hallazgo de niveles plasmáticos bajos de IGF-1 y de IGF-BP3 dependiente de GH puede ser útil, pero los niveles de IGF-1 y de IGF-BP3 deben ajustarse en función de los valores normales para la edad ósea mejor que para la cronológica. Unos valores en los límites altos de la normalidad para la edad descartan de forma eficaz un déficit de GH. Pueden hallarse valores de IGF-1 en los límites bajos de la normalidad en niños con un crecimiento normal, en niños con alteraciones nutricionales o en aquellos con hipopituitarismo. El intervalo esperado de IGF-1 en niños normales y con deficiencia de GH se solapa en parte durante la lactancia y la primera infancia. No deben emplearse las cifras de IGF-1, por sí solas, para diagnosticar una deficiencia de GH.

Tradicionalmente el diagnóstico definitivo del déficit de GH requiere la demostración de niveles bajos o ausentes de GH en respuesta a la estimulación, aunque las pruebas de provocación pueden obviarse si el paciente presenta los hallazgos auxológicos esperados, tiene un defecto hipofisario o



Fig. 573.3 Imagen sagital de RM ponderada en T1 donde se observa una hipófisis posterior ectópica (flecha blanca) y una hipófisis anterior pequeña (flecha negra). (De Giannopoulou EZ, Rohrer T, Hoffmann P, et al: Solitary median maxillary central incisor, J Pediatr 167:770, 2015. App Fig. 1.)

hipotalámico documentado, y presenta al menos otra deficiencia de alguna hormona hipofisaria. Se han desarrollado varias pruebas de estimulación que aumentan con rapidez los niveles de GH en niños sanos. Entre ellas se incluye la administración de insulina, arginina, clonidina, levodopa o glucagón. Dado que la hormona tiroidea es un requisito previo para la síntesis normal de GH, debe evaluarse siempre antes de realizar pruebas de provocación para la GH. En la deficiencia crónica de GH, la demostración de un crecimiento lineal por debajo del normal, de un retraso de la edad ósea y la presencia de picos bajos de GH ($<10 \text{ ng/ml}$) en dos pruebas de estimulación son compatibles con un déficit de GH. En la deficiencia aguda de GH, una sospecha clínica elevada de déficit GH junto con unos picos bajos de GH ($<10 \text{ ng/ml}$) en dos pruebas de estimulación son compatibles con un déficit de GH. Este punto de corte, más bien arbitrario, es más elevado que el criterio de 3 o 5 ng/ml utilizado para el diagnóstico de déficit de GH en adultos. No existe un consenso sobre la adopción de criterios que tengan en cuenta la edad, el sexo y las características del análisis de GH. Algunos estudios han sugerido que muchos niños prepúberes con GH suficiente no alcanzan valores de GH $>10 \text{ ng/ml}$ con dos pruebas farmacológicas; se ha propuesto el tratamiento previo a la prueba con un ciclo corto de esteroides sexuales para mejorar la especificidad diagnóstica de estas pruebas.

Además de establecer el diagnóstico de déficit de GH, es necesario evaluar otras funciones hipofisarias. Las concentraciones de TSH, tiroxina libre o tiroxina total con captación de T_3 por resina, ACTH, cortisol, gonadotropinas y esteroides gonadales pueden demostrar otros déficits hormonales hipofisarios. El déficit de hormona antidiurética puede establecerse mediante las exploraciones adecuadas.

PRUEBAS RADIOLÓGICAS

Cuando no se conozca la causa del hipopituitarismo hay que obtener pruebas de neuroimagen. La TC es adecuada para identificar la calcificación supraselar asociada a los craneofaringiomas y las alteraciones óseas que acompañan a la histiocitosis. La RM proporciona una imagen mucho más detallada de la anatomía hipotalámica e hipofisaria. En muchos casos de DMHH grave de inicio precoz se encuentra la tríada de hipófisis pequeña, ausencia o atenuación del tallo hipofisario y un punto brillante en la base del hipotálamo (fig. 573.3), correspondiente a la hipófisis posterior ectópica. Una adenohipófisis con una altura menor de lo normal, lo que implica una hipófisis anterior pequeña, es frecuente en el DAGH de causa genética e idiopática. Los craneofaringiomas son frecuentes y los adenomas hipofisarios son raros en los niños como causas de hipopituitarismo adquirido. En pacientes con mutaciones de *PROPI* o *LHX3* se puede encontrar tanto una hipófisis hipoplásica como una gran hiperplasia.

La maduración ósea puede evaluarse con una radiografía simple de la mano (edad ósea) y está retrasada en los pacientes con DAGH y podría estar todavía más retrasada cuando existe una deficiencia combinada de TSH y GH. La absorciometría dual de doble fotón muestra un déficit en la mineralización ósea, una disminución de la masa magra corporal y el correspondiente aumento del tejido adiposo, pero no se recomienda su empleo rutinario en la deficiencia de GH pediátrica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas de los trastornos del crecimiento son numerosas. El diagnóstico diferencial puede resumirse, a grandes rasgos, como sigue: trastornos hormonales, enfermedades crónicas, desnutrición, trastornos genéticos, rasgos familiares no sindrómicos y retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. Deben considerarse enfermedades sistémicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celiaca, la enfermedad renal oculta y la anemia. *Los pacientes con enfermedades sistémicas con frecuencia tienen un mayor déficit de peso que de talla.* La depravación psicosocial severa puede condicionar un crecimiento insuficiente que se asemeja a la deficiencia de GH. Muchos síndromes genéticos incluyen entre sus manifestaciones la talla baja. Algunas afecciones genéticas, como el síndrome de Turner y los defectos del gen *SHOX* tienen fenotipos variables y pueden manifestarse inicialmente por la baja estatura.

Algunos niños, por lo demás normales, tienen talla baja (p. ej., >2,25 DE por debajo de la media para la edad) y crecen 5 cm/año o menos, pero tienen niveles normales de GH en respuesta a pruebas de estimulación y una secreción espontánea episódica normal; a esto se suele denominar *talla baja idiopática*. La mayoría de estos niños muestra una velocidad de crecimiento aumentada cuando se les trata con GH a dosis comparables a las utilizadas en el tratamiento de los niños con hipopituitarismo. Los niveles plasmáticos de IGF-1 en estos pacientes pueden ser normales o bajos. Varios grupos de niños tratados han alcanzado o casi alcanzado la talla adulta final. Diferentes estudios han encontrado cambios en la talla adulta que varían entre -2,5 y +7,5 cm en comparación con las predicciones pretratamiento. No existen métodos que puedan predecir de forma fiable cuáles de estos niños serán más altos en la edad adulta como consecuencia del tratamiento con GH y cuáles tendrán una menor talla adulta.

Las estrategias diagnósticas para distinguir entre un déficit de GH permanente y otras causas de retraso del crecimiento son imperfectas. Los niños que presentan una combinación de talla baja genética y un retraso constitucional del crecimiento tienen una talla baja, una velocidad de crecimiento por debajo de la media y un retraso de la edad ósea. Muchos de estos niños presentan unas respuestas mínimas de secreción de GH ante las pruebas de estimulación. Cuando los niños a quienes se ha diagnosticado un déficit de GH idiopático o adquirido reciben tratamiento con GH humana (hGH) y se les vuelve a estudiar de adultos, la mayoría presenta unos picos de GH dentro del rango normal.

Retraso constitucional del crecimiento

El retraso constitucional del crecimiento es una de las variantes del crecimiento normal que habitualmente se encuentra el pediatra. La longitud y el peso de los niños afectados son normales al nacer y el crecimiento es normal durante los primeros 4-12 meses de vida. La talla se mantiene en un percentil más bajo durante la infancia. La aceleración del crecimiento en la pubertad está retrasada, por lo que la velocidad de crecimiento de estos niños continúa descendiendo después de que la de sus compañeros de clase haya empezado a acelerarse. Una anamnesis detallada suele revelar que otros miembros de la familia (con frecuencia uno de los progenitores o los dos) tuvieron también una talla baja en la infancia, un retraso de la pubertad y una talla final normal. Las concentraciones de IGF-1 tienden a ser bajas para la edad cronológica, pero se encuentran dentro del rango normal para la edad ósea. Las respuestas de GH a las pruebas de estimulación tienden a ser menores que en los niños con una pubertad cronológicamente más adecuada. El pronóstico de estos niños para alcanzar una talla adulta normal es de carácter reservado. Las predicciones basadas en la talla y la edad ósea tienden a sobreestimar la estatura final, en mayor medida en los niños que en las niñas. Los niños con un retraso puberal >2 años pueden beneficiarse de un ciclo corto de tratamiento con testosterona para acelerar la pubertad después de los 14 años. Se piensa que la causa de esta variante de crecimiento normal es la persistencia del estado relativamente hipogonadotrópico de la infancia.

TRATAMIENTO

La hGH recombinante (rhGH) se comercializa con receta desde la década de 1980. Actualmente existen múltiples marcas comerciales en EE.UU, equivalentes desde un punto de vista terapéutico, cuyas principales diferencias radican en los dispositivos especiales para la inyección subcutánea y la disponibilidad de formas líquidas solubilizadas o en polvo para reconstituir antes de la inyección. En este momento no se dispone de productos de acción prolongada; se están llevando a cabo ensayos clínicos con este tipo de productos.

La FDA ha aprobado ocho indicaciones de tratamiento con rhGH para fomentar el crecimiento. Son la deficiencia de GH, el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica antes del trasplante, la talla baja idiopática, la talla baja en niños pequeños para la edad gestacional, el síndrome de Prader-Willi,

la alteración del gen *SHOX* y el síndrome de Noonan. La aprobación por parte de la FDA para una indicación determinada no es garantía de que la aseguradora del paciente vaya a abonar el coste de la misma. La Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins, la Academia de Pediatría y la Sociedad de Investigación de la GH han publicado guías clínicas para el tratamiento con rhGH de los niños con déficit clásico de GH. El tratamiento debería iniciarse lo antes posible para reducir las diferencias de talla entre los pacientes y sus compañeros de clase durante la infancia y para tener el máximo efecto sobre la talla final adulta. La dosis inicial recomendada de rhGH para el tratamiento de la deficiencia de GH es 0,16-0,24 mg/kg/semana (22-35 µg/kg/día). En la pubertad y otras indicaciones distintas a la deficiencia de GH se han utilizado dosis más elevadas. La rhGH se administra por vía subcutánea una vez al día. La respuesta máxima a la rhGH se produce en el primer año de tratamiento. La velocidad de crecimiento durante este primer año suele situarse por encima del percentil 95 para la edad. Por cada año de tratamiento la velocidad de crecimiento tiende a disminuir. Si la velocidad de crecimiento cae por debajo del percentil 25, debe evaluarse el cumplimiento antes de aumentar la dosis. Puede evaluarse la IGF-1 para objetivar el cumplimiento terapéutico. El tratamiento con GH debe mantenerse hasta que se alcance una talla casi definitiva. Entre los criterios para cesar el tratamiento con GH están la decisión por parte del o la paciente de que ya es suficientemente alto/a, la velocidad de crecimiento <2,5 cm/año y una edad ósea >14 años en mujeres y >16 años en varones.

El tratamiento simultáneo con rhGH y un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas se ha utilizado con la esperanza de que la interrupción de la pubertad retrase la fusión de las epífisis y prolongue el periodo de crecimiento. Esta estrategia puede incrementar la talla final. También puede incrementar la discrepancia en la madurez física entre los niños con déficit de GH y sus compañeros de la misma edad, y puede afectar a la mineralización ósea. También ha habido intentos de evitar la fusión epifisaria en los niños mediante la administración de fármacos inhibidores de la aromatasa, enzima responsable de convertir los andrógenos en estrógenos, y se están llevando a cabo ensayos clínicos para determinar la eficacia de este tratamiento.

Algunos pacientes en tratamiento con GH desarrollan un hipotiroidismo primario o central. Igualmente, existe riesgo de desarrollar una insuficiencia suprarrenal como componente asociado al hipopituitarismo. Si no se identifica esta situación, puede causar el fallecimiento. *La evaluación periódica de la función tiroidea y suprarrenal está indicada en todos los pacientes diagnosticados de deficiencia de GH.*

El tratamiento con rhGH también estimula el crecimiento de los niños sin déficit de GH. Se está investigando con detalle para determinar el espectro completo de niños con talla baja que pueden beneficiarse del tratamiento con GH. La GH está actualmente aprobada por la FDA para la talla baja idiopática, pero se especifica que tienen que ser casos con una estatura por debajo del percentil 1,2 (-2,25 DE) para la edad y el sexo, una predicción de talla por debajo del percentil 5 y unas epífisis abiertas. Los estudios sobre el efecto del tratamiento con GH sobre la talla final adulta sugieren una mediana de la ganancia de 5-7,5 cm en función de la dosis y la duración del tratamiento.

En los niños con DMHH, el tratamiento sustitutivo también debe dirigirse a otros déficits hormonales. En los pacientes con déficit de TSH se administra hormona tiroidea a dosis sustitutivas plenas. En los pacientes con déficit de ACTH, la hidrocortisona debe prescribirse en dosis fisiológicas, en torno a 8-12 mg/m²/día. Es necesario un ajuste individualizado de la dosis para reducir el riesgo de efectos secundarios asociados a la administración excesiva de glucocorticoides y para prevenir los síntomas de insuficiencia suprarrenal. Es necesario aumentar la dosis durante las enfermedades o antes de las cirugías programadas. En los pacientes con déficit de gonadotropinas, se administran esteroides gonadales cuando la edad ósea alcanza la edad en la que habitualmente se produce la pubertad. En los lactantes con micropene, 1 o 2 ciclos de 3 meses de inyecciones intramusculares mensuales de 25 mg de cipionato o enantato de testosterona pueden normalizar el tamaño del pene sin un efecto excesivo sobre la maduración ósea.

El uso de IGF-1 recombinante (mecasermina) está aprobado en Estados Unidos para la deficiencia primaria de IGF-1. Se administra por vía subcutánea dos veces al día. Los efectos secundarios son similares a los de la rhGH, salvo por el hecho de que la mecasermina puede causar hipoglucemias. El riesgo de hipoglucemias se reduce si se administran las inyecciones simultáneamente con una comida. En algunas situaciones, su uso puede ser más eficaz que el uso de GH, por ejemplo, cuando hay alteraciones del receptor de GH o de los genes *STAT5b* que alteran la señalización de GH. Puede ser útil en la deficiencia grave de GH en los pocos pacientes que puedan haber desarrollado anticuerpos clínicamente significativos frente a la rhGH administrada. Sin embargo, la mecasermina no es un tratamiento indicado para la mayoría de los pacientes con deficiencia de GH.

COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

El tratamiento con GH influye sobre la homeostasis de la glucosa. Los niveles de insulina basal y posprandial son típicamente bajos antes del tratamiento y se normalizan durante la terapia sustitutiva con GH. Estudios recientes indican que este tratamiento no incrementa de forma significativa el riesgo de diabetes tipo 1, pero multiplica por 6 el de padecer una diabetes tipo 2.

Se ha planteado cierta preocupación sobre la seguridad del tratamiento con GH en niños que desarrollan una deficiencia tras el tratamiento de tumores cerebrales, leucemias u otras neoplasias. Los estudios a largo plazo no describen un aumento del riesgo de recaída de los craneofaringiomas, otros tumores cerebrales o la leucemia. Al menos tres estudios indican que aumenta el riesgo de desarrollar segundas neoplasias en pacientes que sobreviven a un cáncer tratados con GH.

Un estudio no confirmado ha hallado un aumento del riesgo de ictus hemorrágico y un aumento de mortalidad del 30% en adultos jóvenes tratados con GH durante la infancia, sobre todo si la dosis de GH supera los 0,35 mg/kg/semana (50 µg/kg/día).

Otros efectos secundarios descritos son seudotumor cerebral, epifisiólisis de la cabeza femoral, ginecomastia, endurecimiento de los rasgos y empeoramiento de la escoliosis. El riesgo de desarrollar una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) se limitaba a los receptores de lotes contaminados de GH extraída de la hipófisis. No se han encontrado estos riesgos cuando se usa la rhGH, que es la única forma farmacológica de hGH actualmente en uso.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 574

Diabetes insípida

David T. Breault y Joseph A. Majzoub

La diabetes insípida (DI) se presenta clínicamente con poliuria y polidipsia, y puede deberse a un déficit de vasopresina (DI central) o a una resistencia a la acción vasopresina en el riñón (DI nefrótica [DIN]). Tanto la DI central como la DIN pueden surgir por defectos hereditarios de instauración neonatal o congénita, o ser secundarios a varias causas (tabla 574.1).

FISIOLOGÍA DEL BALANCE HÍDRICO

El control del volumen y la tonicidad (osmolalidad) extracelulares dentro de un estrecho margen es fundamental para la estructura y la función normales de la célula (v. cap. 68.2). La tonicidad del líquido extracelular se regula casi exclusivamente por la ingesta y excreción de agua, mientras que el volumen extracelular lo hace por la ingesta y excreción de sodio. El control de la tonicidad plasmática y del volumen intravascular implica una integración compleja de los sistemas endocrino, nervioso, paracrino y del comportamiento (fig. 574.1). La vasopresina, secretada por la hipófisis posterior, es el principal regulador de la tonicidad, y su liberación está estimulada en gran medida por el aumento de la tonicidad plasmática. La homeostasis del volumen está regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con contribuciones tanto de la vasopresina como de la familia del péptido natriurético.

La vasopresina, un péptido de 9 aminoácidos, tiene actividad tanto anti-diurética como vasopresora y se sintetiza en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Se transporta a través de proyecciones axonales hasta la hipófisis posterior, donde se almacena hasta ser liberada a la circulación sistémica. La semivida de la vasopresina en la circulación es de 5 minutos. Además de responder a los estímulos osmóticos, la vasopresina se secreta como respuesta a las disminuciones significativas del volumen y la presión intravasculares (al menos del 8%) mediante las vías aferentes barorreceptoras originadas en el cayado aórtico (seno carotídeo) y los receptores de volumen en las aurículas y las venas pulmonares. Los estímulos osmóticos y hemodinámicos actúan de forma sinérgica.

La sensación de sed y la liberación de vasopresina están reguladas por neuronas corticales e hipotalámicas. El umbral de la sed se sitúa alrededor de 10 mOsm/kg por encima (p. ej., 293 mOsm/kg) del umbral osmótico para la liberación de vasopresina. Por ello, bajo condiciones de hiperosmolalidad, la vasopresina se libera antes del inicio de la sed, lo que permite que el agua ingerida pueda ser retenida. Posteriormente, la anticipación de la ingestión

Tabla 574.1 Causas de poliuria hipotónica

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL (NEURÓGENA)

Congénita (malformaciones congénitas, autosómica dominante, mutaciones del gen arginina vasopresina [AVP] neurofisina) Inducida por fármacos o sustancias tóxicas (etanol, difenilhidantoína, veneno de serpiente) Granulomatosas (histiocitosis, sarcoidosis) Neoplásicas (craneofaringioma, germinoma, linfoma, leucemia, meningioma, tumor hipofisario; metástasis) Infecciosa (meningitis, tuberculosis, encéfalitis) Inflamatoria, autoinmune (infundibuloneurohipofisitis linfocitaria) Traumática (neurocirugía, lesión por deceleración) Vasculares (hemorragia o infarto cerebral, muerte cerebral) Idiopática

DISFUCIÓN DE OSMORRECEPTORES

Granulomatosa (histiocitosis, sarcoidosis) Neoplásica (craneofaringioma, pinealoma, meningioma, metástasis) Vasculares (aneurisma o ligadura de la arteria comunicante anterior, hemorragia intrahipotalámica) Otras (hidrocefalia, quiste ventricular o suprasellar, traumatismo, enfermedades degenerativas) Idiopática

AUMENTO DEL METABOLISMO DE AVP

Embarazo

DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGENA

Congénita (recesiva ligada al X, mutaciones del gen del receptor de AVP V₂, autosómica recesiva o dominante, mutaciones del gen del canal de agua acuaporina-2) Inducida por fármacos (demeclociclina, litio, cisplatino, metoxiflurano) Hipercalcemia Hipopotasemia Lesiones infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis) Vasculares (anemia drepanocítica) Mecánica (poliquistosis renal, obstrucción ureteral bilateral) Diuresis por solutos (glucosa, manitol, sodio, contrastes radiológicos) Idiopática

POLIDIPSIA PRIMARIA

Psicótica (esquizofrenia, conductas obsesivo-compulsivas) Dipsogénea (reajuste más bajo del umbral de la sed, idiopática o lesiones similares, como en la DI central)

DI, diabetes insípida.

De Verbalis JG: Disorders of water balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al, editors: *Brenner & Rector's the kidney*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 16.2.

de agua por las neuronas corticales y secretoras de vasopresina conduce a una disminución en la liberación de vasopresina inmediatamente antes de la ingestión de agua, presumiblemente para prevenir la hiponatremia. Los quimiorreceptores presentes en la orofaringe también disminuyen rápidamente la liberación de vasopresina tras la ingesta de agua. Además, la sed disminuye incluso antes de que el líquido ingerido reduzca la osmolalidad sanguínea, probablemente para prevenir que el beber en exceso provoque hiponatremia.

La vasopresina ejerce su acción principal en el riñón a través de los receptores V₂ localizados fundamentalmente en el tubo colector, el segmento grueso del asa de Henle y los túbulos periglomerulares. El gen del receptor V₂ humano se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq28) en el locus asociado con la **DI congénita resistente a vasopresina, ligada al cromosoma X**. La activación del receptor V₂ produce un aumento de adenosina monofosfato cíclico intracelular, lo que induce la inserción del canal de agua acuaporina 2 en la membrana apical (luminal). Esto permite el movimiento de agua a lo largo de su gradiente osmótico desde la luz del túbulos hacia el intersticio medular interno hipertónico y la excreción de orina concentrada. A diferencia de la acuaporina 2, las acuaporinas 3 y 4 se expresan en la membrana basolateral de las células del tubo colector y la acuaporina 1 se expresa en el túbulos proximal. Estos canales también pueden contribuir a la capacidad de concentración urinaria.

El **péptido natriurético auricular**, aislado inicialmente en el músculo cardiaco auricular, tiene varios efectos importantes sobre el equilibrio

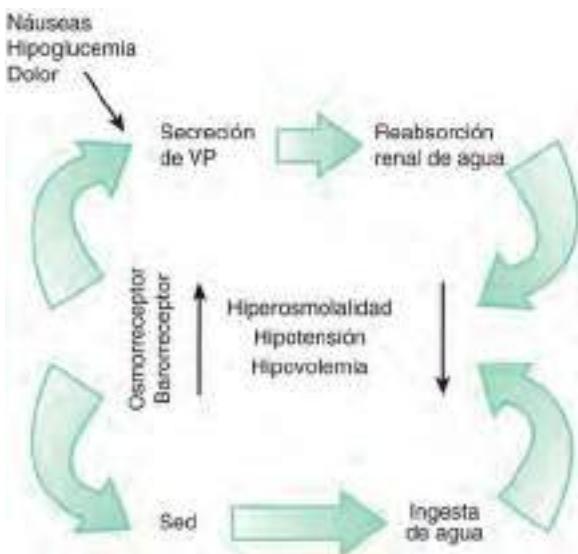


Fig. 574.1 Regulación de la secreción de vasopresina (VP) y de la osmolalidad sérica. La hipertermia, la hipovolemia y la hipotensión son detectadas por los osmorreceptores, los receptores de volumen y los barorreceptores, respectivamente. Estos estimulan tanto la secreción de VP como la sed. La VP, actuando sobre el riñón, causa una reabsorción aumentada de agua (antidiuresis). La sed causa mayor ingesta de agua. Los resultados de esta retroalimentación negativa doble son una reducción de la hipertermia o de la hipotensión o hipovolemia. Otros estímulos para la secreción de VP son las náuseas, la hipoglucemia y el dolor. (De Muglia LJ, Srivasta A, Majzoub JA: Disorders of the posterior pituitary. En Sperling MA, editor: Pediatric endocrinology, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 11.6.)

hidrosalino, como la estimulación de la natriuresis, la inhibición de la reabsorción de sodio y la inhibición de la secreción de vasopresina. El péptido natriurético auricular se expresa en las células endoteliales y el músculo liso vascular, donde parece que regula su relajación. El péptido natriurético auricular se expresa también en el cerebro, junto con otras sustancias de la familia de los natriuréticos; la función fisiológica de estos factores está aún por definir.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON POLIURIA, POLIDIPSIA E HIPERNATREMIA

La causa de la poliuria o la polidipsia patológicas (más de $2 \text{ l/m}^2/24 \text{ h}$) puede ser difícil de establecer en los niños. Los lactantes pueden presentar irritabilidad, fallo de medro y fiebre intermitente. En los pacientes con sospecha de DI debe realizarse una cuidadosa historia clínica, que cuantifique la ingesta y eliminación diarias de líquido y establezca el patrón de diuresis, la nicturia y la enuresis primaria o secundaria. Una exploración física completa debe establecer el grado de hidratación del paciente y buscar cualquier signo de disfunción visual o del sistema nervioso central, así como otros déficits hormonales hipofisarios.

Si existe una poliuria o una polidipsia patológicas, debe obtenerse: suero para la determinación de la osmolalidad, sodio, potasio, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, glucosa y calcio, y orina para la determinación de la osmolalidad, densidad y glucosa. El diagnóstico de DI se establece si la osmolalidad plasmática es $>300 \text{ mOsm/kg}$ y la osmolalidad urinaria es $<300 \text{ mOsm/kg}$. La DI es improbable si la osmolalidad plasmática es $<270 \text{ mOsm/kg}$ o la osmolalidad urinaria es $>600 \text{ mOsm/kg}$. Si la osmolalidad plasmática del paciente es $<300 \text{ mOsm/kg}$ (pero $>270 \text{ mOsm/kg}$) y existen poliuria y polidipsia patológicas, está indicado realizar una prueba de privación hídrica para establecer el diagnóstico de DI y para diferenciar las causas centrales de las nefrógenas.

En los pacientes neuroquirúrgicos ingresados la DI central es probable si la hipertermia (osmolalidad plasmática $>300 \text{ mOsm/kg}$) se asocia a una osmolalidad urinaria menor que la osmolalidad plasmática. Es importante distinguir entre la poliuria secundaria a una DI central posquirúrgica y la poliuria secundaria a la diuresis normal de los líquidos administrados durante la intervención. Ambos casos pueden asociarse con un gran volumen ($>200 \text{ ml/m}^2/\text{h}$) de orina diluida, aunque en los pacientes con DI la osmolalidad plasmática es alta en comparación con los pacientes con diuresis posquirúrgica.

CAUSAS DE HIPERNATREMIA

La hipernatremia se describe en el capítulo 68.3.

Diabetes insípida central

La DI central puede tener múltiples etiologías, incluidas mutaciones genéticas del gen de la vasopresina, traumatismos (accidentales o quirúrgicos) sobre las neuronas que sintetizan vasopresina, malformaciones congénitas del hipotálamo o la hipófisis, neoplasias, enfermedades infiltrativas, autoinmunes e infecciosas que afectan a las neuronas que sintetizan vasopresina o a sus trayectos axonales, y aumento del metabolismo de la vasopresina. En alrededor del 10% de los niños con DI central la etiología es idiopática. Puede haber otros déficits de hormonas hipofisarias (v. cap. 573). Con el tiempo hasta un 35% de los pacientes con una DI central idiopática desarrollan otras deficiencias hormonales o se consigue identificar una etiología de base.

La DI central autosómica dominante suele presentarse en los 5 primeros años de vida y se debe a mutaciones del gen de la vasopresina, AVP. Varias mutaciones pueden producir defectos de procesamiento génico en un subgrupo de neuronas que expresan vasopresina, lo que se ha postulado que origina estrés en el retículo endoplásmico y muerte celular. El **síndrome de Wolfram**, que incluye DI, diabetes mellitus, atrofia óptica e hipoacusia, también se asocia a un déficit de vasopresina. Mutaciones en dos genes que originan proteínas del retículo endoplásmico se han asociado con este síndrome. Las alteraciones cerebrales congénitas (v. cap. 609) como el **síndrome de hipoplasia del nervio óptico** con agenesia del cuerpo calloso, el síndrome de Niikawa-Kuroki, la holoprosencefalía y la hipoplasia hipofisaria familiar con ausencia de tallo pueden estar asociadas con la DI central y los defectos en la percepción de la sed (*adipsia*). El síndrome de la silla turca vacía, posiblemente secundario a un infarto hipofisario no reconocido, puede estar asociado con la DI en los niños.

Los traumatismos en la base del cráneo y la neurocirugía en la región del hipotálamo o la hipófisis son causas frecuentes de DI central. La respuesta trifásica tras la cirugía consiste en una fase inicial de DI transitoria que dura 12-48 horas, seguida de una segunda fase de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) que dura hasta 10 días, y puede seguirse de una DI permanente. La fase inicial sería resultado del edema local, que interferiría con la secreción normal de vasopresina; la segunda fase está causada por la liberación descontrolada de vasopresina desde las neuronas que mueren, mientras que en la tercera fase se produce una DI permanente si se destruyen más del 90% de las neuronas.

Debido a la distribución anatómica de las neuronas que expresan vasopresina en un área extensa del hipotálamo, los tumores que producen DI deben ser muy grandes e infiltrantes, o estar estratégicamente localizados cerca de la base del hipotálamo, donde convergen los axones antes de entrar en la hipófisis posterior. Los germinomas y los pinealomas surgen típicamente en esta región y se encuentran entre los tumores cerebrales primarios que se asocian con mayor frecuencia con DI. Los germinomas pueden ser muy pequeños y ser indetectables en la RM durante varios años tras el inicio de la poliuria. Por este motivo, la medición cuantitativa de la α -fetoproteína y la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana, a menudo secretada por los germinomas, debe realizarse en los niños con DI idiopática o no explicada, además de las RM seriadas. Los craneofaringiomas y los gliomas ópticos pueden también causar DI central cuando son muy grandes, aunque con más frecuencia suelen aparecer como una complicación posquirúrgica del tratamiento de estos tumores (v. cap. 524). Las neoplasias hematológicas, como la leucemia mieloide aguda, pueden causar DI mediante la infiltración del tallo hipofisario y la silla turca.

La histiocitosis de células de Langerhans (v. cap. 534.1) y la hipofisitis linfocítica son tipos frecuentes de trastornos infiltrativos que causan DI central, siendo la **hipofisitis** la causa del 50% de las DI centrales idiopáticas. Las infecciones que afectan a la base del cráneo (v. cap. 621), como la meningitis (meningocócica, criptocócica, por *Listeria* y toxoplasmática), la infección congénita por citomegalovirus y las enfermedades inflamatorias inespecíficas cerebrales, pueden dar lugar a una DI central que suele ser transitoria. Los fármacos asociados con la inhibición de la liberación de vasopresina son el etanol, la fenitoína, los antagonistas de los opiáceos, el halotano y los agentes α -adrenérgicos.

Diabetes insípida nefrogénica

La DIN puede ser debida a causas genéticas o adquiridas. Las causas genéticas de DIN son menos frecuentes pero más graves que las formas adquiridas. La poliuria y polidipsia asociadas con la DIN genética generalmente se presentan en las primeras semanas de vida, pero puede que se hagan evidentes solo tras el destete o con los períodos más prolongados de

sueño nocturno. Inicialmente muchos lactantes presentan fiebre, vómitos y deshidratación. El retraso del crecimiento puede ser secundario a la ingesta de grandes cantidades de agua, lo que produce una malnutrición calórica. La ingesta y la excreción de grandes volúmenes de agua durante un periodo prolongado pueden causar hidronefrosis no obstructiva, hidrouréter y megavejiga.

La DIN **congénita ligada al X** es la consecuencia de mutaciones inactivadoras del receptor V_2 de la vasopresina, AVPR2. La **DIN congénita autosómica recesiva** está causada por defectos en el gen de la acuaporina 2, AQP2. Una **forma autosómica dominante de la DIN** está asociada con mutaciones en el procesamiento del gen de la acuaporina 2.

Las formas adquiridas de DIN pueden estar causadas por hipercalcemia o por hipopotasemia y se asocian a los siguientes fármacos: litio, dexametasona, fosfocarnet, clozapina, anfotericina, meticilina y rifampicina. La capacidad renal de concentración puede verse también alterada en la obstrucción ureteral, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad poliquística renal, la enfermedad quística medular, el síndrome de Sjögren y la anemia drepanocítica. La ingesta escasa de proteínas o de sodio, o la ingesta excesiva de agua, como en la polidipsia primaria, pueden causar una hipotonía del intersticio medular renal y una DIN.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

Fluidoterapia

Con un mecanismo intacto de la sed y un acceso libre a los líquidos orales, una persona con DI completa puede mantener una osmolalidad y un sodio plasmáticos en el límite alto de lo normal, aunque con grandes molestias. Con frecuencia el mejor tratamiento para los recién nacidos y los lactantes es solo la fluidoterapia, ya que requieren grandes volúmenes ($\sim 3 \text{ l}/\text{m}^2/24 \text{ h}$) de líquido nutricional. El uso de los análogos de la vasopresina en los pacientes con ingesta obligada de grandes cantidades de líquido es difícil por el riesgo de hiponatremia potencialmente mortal. Aunque no está aprobada por la FDA, la administración de la forma parenteral y liofilizada diluida de DDAVP (desmopresina), un análogo de acción larga de la vasopresina, ha sido empleada con éxito en niños con DI central, tanto por vía subcutánea como oral, sin provocar hiponatremias graves. Los pacientes con DIN y central deben ingerir una dieta sin exceso de solutos (p. ej., cloruro sódico) para ayudar a disminuir la diuresis cuando declina la acción de la vasopresina.

Análogos de la vasopresina

El tratamiento de la DI central en los niños mayores se consigue mejor con el uso de DDAVP. La DDAVP está disponible en una preparación intranasal (inicio de acción en 5-10 min) y en comprimidos (inicio de acción en 15-30 min). La preparación intranasal de DDAVP (10 µg/0,1 ml) puede administrarse a través de un tubo nasal (lo que permite titular la dosis) o mediante un pulverizador nasal (10 µg/pulsación). El uso de los comprimidos orales de DDAVP requiere un incremento de la dosis de, al menos, 10 veces comparado con la dosis de la preparación intranasal. Las dosis orales de 25-300 µg cada 8-12 horas son seguras y efectivas en niños. La dosis y la vía de administración apropiada se determinan de forma empírica en función de la duración deseada del efecto antidiurético y las preferencias del paciente. El uso de DDAVP oral en el tratamiento de la enuresis en los niños mayores debe considerarse una medida temporal dado que no actúa sobre el trastorno subyacente y debería emplearse con mucha precaución dado el riesgo de hiponatremia si la ingesta de agua supera la capacidad de eliminación renal. Para evitar la intoxicación hídrica, los pacientes deberían tener diariamente un periodo de diuresis libre de, al menos, 1 hora entre las dosis y se les debe recomendar que beban solo cuando tengan sensación de sed, si la tienen. El uso de DDAVP en pulverizador nasal ya no está autorizado en niños debido al riesgo de provocar hiponatremia.

Vasopresina acuosa

La DI central de inicio agudo tras una neurocirugía se trata mejor con una administración continua de vasopresina acuosa sintética (pitressina). En la mayoría de los casos el aporte total de líquidos durante el efecto antidiurético debe limitarse a $1 \text{ l}/\text{m}^2/24 \text{ h}$. Una dosis terapéutica típica de vasopresina intravenosa es 1,5 mU/kg/h, que produce una concentración sanguínea de vasopresina de alrededor de 10 pg/ml. En ocasiones, tras una cirugía hipotalámica (pero no transesfenoidal) pueden ser necesarias concentraciones iniciales de vasopresina más elevadas para tratar la DI aguda, lo que se ha atribuido a la liberación de una sustancia inhibidora de la vasopresina. Deben evitarse concentraciones $>1.000 \text{ pg/ml}$ porque pueden producir necrosis cutánea, rabdomiolisis, arritmias cardíacas e hipertensión. Los pacientes neuroquirúrgicos tratados con infusión de vasopresina deben

sustituir los líquidos intravenosos por líquidos orales tan pronto como sea posible para permitir que la sensación de sed, si está intacta, ayude a regular la osmolalidad.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA NEFROGENICA

El tratamiento de la DIN adquirida se centra en la eliminación, si es posible, del trastorno subyacente, como los fármacos causantes, la hipercalcemia, la hipopotasemia o la obstrucción ureteral. La DIN congénita suele ser difícil de tratar. Los objetivos principales son asegurar un aporte adecuado de calorías para el crecimiento y evitar la deshidratación grave. Deben ingerirse comidas con la mayor relación entre el contenido calórico y la carga osmótica ($\text{Na} < 1 \text{ mmol/kg}/24 \text{ h}$) para maximizar el crecimiento y minimizar el volumen urinario requerido para excretar la carga de solutos. Sin embargo, incluso con el tratamiento precoz, el fallo de crecimiento y las discapacidades por falta de desarrollo son frecuentes.

Los enfoques farmacológicos del tratamiento de la DIN incluyen el uso de diuréticos tiazídicos, con los cuales se pretende disminuir la diuresis total. Las tiazidas parecen inducir un estado de deplección leve de volumen mediante la estimulación de la excreción de sodio a expensas del agua y mediante un descenso del filtrado glomerular, lo que produce una reabsorción de sodio y de agua en el tubo proximal. La indometacina y la amilorida pueden emplearse junto con las tiazidas para reducir aún más la poliuria. El tratamiento con dosis altas de DDAVP en combinación con indometacina se ha empleado en algunos individuos con DIN. Este tratamiento podría ser útil en los pacientes con defectos genéticos del receptor V_2 asociados con una reducción de la afinidad para unirse a la vasopresina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 575

Otras alteraciones del metabolismo y acción de la arginina vasopresina

David T. Breault y Joseph A. Majzoub

La hiponatremia (sodio plasmático $<130 \text{ mEq/l}$) en los niños se asocia habitualmente con trastornos sistémicos graves y se debe en su mayor parte a deplección de volumen intravascular, pérdida excesiva de sal o sobrecarga de líquidos hipotónicos, especialmente en los lactantes (v. cap. 68).

El enfoque inicial en el paciente con hiponatremia comienza con la determinación del volumen. Una revisión cuidadosa de los antecedentes del paciente, la exploración física, incluidos los cambios en el peso, y las constantes vitales determinan si el paciente está hipovolémico o hipervolémico. Otras pruebas que apoyan el diagnóstico incluyen datos de laboratorio, como los electrolitos, el nitrógeno ureico sanguíneo, la creatinina y el ácido úrico plasmáticos, así como el sodio, la densidad y la osmolalidad urinarias (v. cap. 68; tablas 575.1 y 575.2).

CAUSAS DE HIPONATREMIA

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) se caracteriza por hiponatremia, una orina inapropiadamente concentrada ($>100 \text{ mOsm/kg}$), un volumen plasmático normal o ligeramente elevado, un sodio en orina normal o elevado y un ácido úrico plasmático bajo. El SIADH es infrecuente en los niños y la mayoría de los casos se deben a la administración excesiva de vasopresina en el tratamiento de la diabetes insípida central. También puede producirse en la encefalitis, los tumores cerebrales, los traumatismos craneoencefálicos, las enfermedades psiquiátricas, las náuseas prolongadas, la neumonía, la meningitis tuberculosa, el SIDA y en el periodo poscrítico tras las convulsiones generalizadas (tabla 575.3). El SIADH es la causa de la segunda fase hiponatremica de la respuesta trifásica que se aprecia tras la cirugía hipotálamo-hipofisaria. Se encuentra hasta en

un 35% de los pacientes 1 semana después de la cirugía y puede deberse a la degeneración neuronal retrógrada con muerte celular y liberación de vasopresina. Los fármacos que frecuentemente se han visto implicados en el aumento de la secreción de vasopresina o que simulan la acción de esta, dando lugar a hiponatremia, son la oxcarbazepina, la carbamazepina, la clorpropamida, la vinblastina, la vincristina y los antidepresivos tricíclicos.

Tabla 575.1 Diagnóstico diferencial de la hiponatremia

TRASTORNO	ESTADO DEL VOLUMEN INTRAVASCULAR	SODIO URINARIO
Deshidratación sistémica	Bajo	Bajo
Disminución del volumen plasmático efectivo	Bajo	Bajo
Pérdida primaria de sal (no renal)	Bajo	Bajo
Pérdida primaria de sal (renal)	Bajo	Alto
SIADH	Alto	Alto
Pérdida cerebral de sal	Bajo	Muy alto
Disminución del aclaramiento de agua libre	Normal o alto	Normal o alto
Polidipsia primaria	Normal o alto	Normal
Hiponatremia del corredor	Bajo	Bajo
SNADI	Alto	Alto
Seudohiponatremia	Normal	Normal
Hiponatremia facticia	Normal	Normal

SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; SNADI, síndrome nefrógeno de antidiuresis inadecuada.

Síndrome nefrógeno de antidiuresis inapropiada (SNADI)

Las mutaciones que producen un aumento de la función del gen del receptor V_2 de la vasopresina, AVPR2, se han descrito en lactantes masculinos que presentaban un cuadro clínico similar al SIADH con concentraciones indetectables de vasopresina. Las mutaciones activadoras del gen de la acuaporina 2, AQP2, también podrían producir el mismo síndrome, pero aún no han sido descritas.

Deshidratación sistémica

Las manifestaciones iniciales de la deshidratación sistémica son con frecuencia la hipernatremia y la hiperosmolalidad, lo que produce de forma secundaria la activación de la secreción de vasopresina y una disminución en la excreción de agua. A medida que la deshidratación progresá, la hipovolemia y/o la hipotensión se convierten en el principal estímulo para la liberación de vasopresina, lo que disminuye cada vez más el aclaramiento de agua libre. La ingesta excesiva de agua libre con la pérdida continua de sal también puede producir hiponatremia. La excreción urinaria de sodio es baja (habitualmente $<10 \text{ mEq/l}$) debido a un filtrado glomerular bajo y a una activación concomitante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, a menos que exista una enfermedad renal primaria o un tratamiento con diuréticos.

Pérdida primaria de sal

La hiponatremia puede deberse a la pérdida primaria de cloruro sódico, como ocurre en trastornos específicos del riñón (enfermedad renal poliquística congénita, nefritis intersticial aguda, insuficiencia renal crónica), del tubo digestivo (gastroenteritis) o de las glándulas sudoríparas (fibrosis quística). La hiponatremia no se debe únicamente a la pérdida de sal, sino que esta produce también hipovolemia, lo que lleva a un aumento de la vasopresina. El déficit de mineralcorticoides (hipoaldosteronismo), el seudohipoaldosteronismo (genético o presente a veces en los niños con obstrucción o infección urinarias) y los diuréticos también pueden producir pérdida de cloruro sódico. Los cuadros de hipoaldosteronismo se asocian a pérdida de sal, hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia y retraso del crecimiento (tabla 575.4).

Tabla 575.2 Parámetros clínicos para diferenciar el SIADH, la pérdida cerebral de sal y la diabetes insípida central

PARÁMETRO CLÍNICO	SIADH	PÉRDIDA CEREBRAL DE SAL	DI CENTRAL
Sodio plasmático	Bajo	Bajo	Alto
Diuresis	Normal o baja	Alta	Alta
Sodio urinario	Alto	Muy alto	Bajo
Estado del volumen intravascular	Normal o alto	Bajo	Bajo
Concentración de vasopresina	Alta	Baja	Baja

DI, diabetes insípida; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Tabla 575.3 Trastornos asociados con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

CARCINOMAS	TRASTORNOS PULMONARES	TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	OTROS TRASTORNOS
Timoma	Neumonía vírica	Encefalitis (vírica o bacteriana)	SIDA
Linfoma	Neumonía bacteriana	Meningitis (vírica, bacteriana, tuberculosa, micótica)	Ejercicio prolongado
Sarcoma de Ewing	Absceso pulmonar	Traumatismo encefálico	Idiopático (en ancianos)
Tumor orofaríngeo	Tuberculosis	Absceso encefálico	Nefrógeno
	Aspergilosis	Síndrome de Guillain-Barré	Porfiria aguda intermitente
	Respiración con presión positiva	Hemorragia subaracnoidal o hematoma subdural	
	Asma	Atrofia cerebelosa y cerebral	
	Neumotórax	Trombosis del seno cavernoso	
	Fibrosis quística	Hipoxia neonatal	
		Síndrome de Shy-Drager	
		Fiebre de las Montañas Rocosas	
		Delirium tremens	
		Accidente cerebrovascular (trombosis o hemorragia cerebral)	
		Psicosis aguda	
		Neuropatía periférica	
		Esclerosis múltiple	

Modificada de Verbalis JG: Disorders of water balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al, editors: Brenner & Rector's the kidney, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier. Table 16.6.

Tabla 575.4

Mutaciones genéticas asociadas a hipoaldosteronismo/seudohipoaldosteronismo (acidosis tubular renal de tipo IV)

CROMOSOMA DEL GEN OMIM	FISIOPATOLOGÍA	MUTACIÓN-MANIFESTACIONES CLÍNICAS-HERENCIA OMIM
HIPOAldosteronismo PRIMARIO		
CYP21A2—citocromo P450, subfamilia XXIA, polipéptido 2 6p21.3 613815	P450c21—21-hidroxilasa esteroidea que convierte la 17 α-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol y la progesterona en 11-desoxicorticosterona en la zona fascicular de la suprarrenal	Las mutaciones con pérdida de función reducen la síntesis de cortisol y aldosterona, lo que se traduce en la variante pierde sal de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica, AR-201910
CYP11B2—citocromo P450, subfamilia XIB, polipéptido 2 8q21 124080	P450c11B2—La aldosterona sintasa/corticosterona metiloxidasa de tipos I y II expresadas exclusivamente en la zona glomerular; hidroxila la desoxicorticosterona en el carbono 11 y la corticosterona en el carbono 18 y oxida la 18-hidroxicorticosterona a aldosterona	Las mutaciones con pérdida de función se asocian a una pérdida grave de sal y deplección de volumen, pero no a trastornos de la formación de los genitales o de la síntesis de los glucocorticoides, AR (CMO1 203400; CMOII 610600)
SEUDOHIPOAldosteronismo DE TIPO I		
NR3C2—subfamilia del receptor nuclear 3, grupo C, miembro 2 (receptor de mineralcorticoides MR), 4q31.1 600983	Factor de transcripción nuclear activado por ligando, que transmite el control mediado por la aldosterona de la expresión génica mediante la unión al elemento de respuesta a los mineralcorticoides en la región promotora del gen diana	Las mutaciones con pérdida de función condicionan resistencia a los mineralcorticoides y seudohipoaldosteronismo de tipo I, AD-177735
SCNN1A—canal de sodio no regulado por voltaje, subunidad α 12p13.31 600228	Mutación inactivadora de la subunidad α del canal de sodio epitelial	Seudohipoaldosteronismo de tipo I, AR-264350
SCNN1B—canal de sodio no regulado por voltaje, subunidad β 16p12.2 600760	Mutación inactivadora de la subunidad β del canal de sodio epitelial	Seudohipoaldosteronismo de tipo I, AR-264350
SCNN1G—canal de sodio no regulado por voltaje, subunidad γ 16p12.2 600761	Mutación inactivadora de la subunidad γ del canal de sodio epitelial	Seudohipoaldosteronismo de tipo I, AR-264350
SEUDOHIPOAldosteronismo DE TIPO II		
WNK4—proteína cinasa, deficiente en lisina 4 17q21.31 601844	Proteína cinasa de serina-treonina multifuncional cuyo sustrato es SLC12A3, el cotransportador de sodio/cloruro sensible a tiacidas (NCCT), OMIM 600968, que también regula la degradación lisosómica de NCCT y la endocitosis del canal de potasio KCNJ1	Seudohipoaldosteronismo de tipo IIB, AD-614491
WNK1—proteína cinasa, deficiente en lisina 1 12p13.33 605232	Proteína cinasa de serina-treonina que inactiva WNK4 mediante la fosforilación de su dominio cinasa	Seudohipoaldosteronismo de tipo IIC, AD-614492
KLH3—Kelch-like 3 5q31.2 605775	Proteína adaptadora dentro de la secuencia de ubiquitinización, que une WNK1 y WNK4 con CUL3	Seudohipoaldosteronismo de tipo IID, AD/AR-614495
CUL3—Cullin 3 2q36.2 603136	Proteína de soporte que se une a la caja RING E3 ligasa facilitando la ubiquitinización de WNK4 y la destrucción proteosómica de WNK4	Seudohipoaldosteronismo de tipo IIE, AD-614496

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; CMO, corticosterona metiloxidasa; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man.
De Root AW: Disorders of aldosterone synthesis, secretion, and cellular function. *Curr Opin Pediatr* 26:480-486, 2014. Table 1.

Disminución del volumen plasmático efectivo

La hiponatremia puede producirse por disminución del volumen plasmático efectivo, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis, el síndrome nefrótico, la ventilación mecánica con presión positiva, las quemaduras graves, la displasia broncopulmonar en los recién nacidos, la fibrosis quística con obstrucción y el asma grave. La disminución secundaria del gasto cardíaco produce una reducción de la excreción de agua y sal, como en la deshidratación sistémica, y un aumento de la secreción de vasopresina. En los pacientes con afectación del gasto cardíaco y un volumen auricular aumentado (insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar), las concentraciones del péptido natriurético auricular se elevan aún más, lo que conduce a hiponatremia por estimulación de la natriuresis. Sin embargo, debido a que estos pacientes presentan una elevación marcada de la aldosterona, su excreción urinaria de sodio permanece baja (<20 mEq/l). A diferencia de los pacientes deshidratados, estos pacientes también tienen un exceso de sodio corporal total debido a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y pueden presentar, igualmente, edema periférico.

Polidipsia primaria (ingesta aumentada de agua)

En los pacientes con función renal normal, el riñón puede excretar orina diluida con una osmolalidad de tan solo 50 mOsm/kg. Para excretar una carga diaria de solutos de 500 mOsm/m², el riñón debe producir 10 l/m² de

orina al día. Por tanto, para evitar la hiponatremia, la cantidad máxima de agua que una persona con función renal normal puede consumir al día es 10 l/m². Los recién nacidos, sin embargo, no pueden diluir la orina hasta este punto, lo que les pone en riesgo de intoxicación hídrica si la ingesta de agua excede los 4 l/m²/día (alrededor de 60 ml/h en un recién nacido). Los lactantes desarrollan convulsiones hiponatrémicas, transitorias pero sintomáticas, tras ser alimentados con agua pura sin electrolitos en lugar de con leche materna o fórmulas adaptadas.

Disminución del aclaramiento de agua libre

La hiponatremia debida a la disminución del aclaramiento renal de agua libre, incluso en ausencia de un aumento de la secreción de vasopresina, puede ser debida a una insuficiencia suprarrenal o un déficit tiroideo, o estar relacionada con un efecto directo de algunos fármacos sobre el riñón. Tanto los mineralcorticoides como los glucocorticoides son necesarios para un aclaramiento normal de agua libre de manera independiente de la vasopresina. En los pacientes con hiponatremia inexplicada debe considerarse una insuficiencia suprarrenal o tiroidea. Además, los pacientes con insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida coexistente pueden no tener síntomas de la última hasta que la terapia glucocorticoidea revela la necesidad de una sustitución de la vasopresina. Algunos fármacos pueden inhibir la excreción renal de agua a través de un efecto directo sobre la nefrona, causando

hiponatremia; entre estos fármacos se encuentran la ciclofosfamida a dosis altas, la vinblastina, el cisplatino, la carbamazepina y la oxcarbazepina.

Pérdida cerebral de sal

La pérdida cerebral de sal es una entidad controvertida y parece deberse a la hipersecreción de péptido natriurético auricular y se ve principalmente en trastornos del sistema nervioso central, como los tumores cerebrales, los traumatismos craneoencefálicos, la hidrocefalia, la neurocirugía, los accidentes cerebrovasculares y la muerte cerebral. La hiponatremia se acompaña de una excreción urinaria de sodio elevada (con frecuencia >150 mEq/l), una diuresis excesiva, hipovolemia, ácido úrico normal o elevado, vasopresina suprimida y concentraciones elevadas de péptido natriurético auricular (>20 pmol/l). Por ello se distingue del SIADH, en el que existe una diuresis normal o disminuida, euolemia, una concentración de sodio en orina solo moderadamente elevada y un aumento de las concentraciones de vasopresina. La distinción entre la pérdida cerebral de sal y el SIADH es importante porque el tratamiento de los dos trastornos es muy diferente. Sin embargo, su existencia ha sido cuestionada porque pocos pacientes con sospecha de este síndrome tienen una hipovolemia documentada, por lo que podrían tener un verdadero SIADH.

Hiponatremia del corredor

La ingesta excesiva de líquidos durante las carreras de larga distancia (maratones) puede provocar una hiponatremia grave debido a la activación de la secreción de arginina vasopresina inducida por la hipovolemia añadida a la ingesta excesiva de agua y se correlaciona con la ganancia de peso, una duración prolongada de la carrera y un índice de masa corporal extremo.

Seudohiponatremia y otras causas de hiponatremia

La seudohiponatremia puede ser secundaria a una hipertrigliceridemia (v. cap. 68.3). Los niveles elevados de lípidos producen un descenso relativo del contenido plasmático de agua. Como los electrólitos están disueltos en la fase acuosa del plasma, aparecen bajos cuando se expresan como una fracción del volumen plasmático total. Sin embargo, como fracción del agua plasmática el contenido de electrólitos es normal. Los métodos modernos de laboratorio que miden directamente la concentración de sodio, independientemente del volumen de la muestra, no producen este problema. La hiponatremia facticia puede deberse a una extracción de sangre proximal al lugar de infusión intravenosa de un líquido hipotónico.

La hiponatremia se asocia también a hiperglucemias, que causa la afluencia de agua hacia el espacio intravascular. El sodio plasmático disminuye 1,6 mEq/l por cada incremento de 100 mg/dl de la glucemia por encima de 100 mg/dl. La glucosa no suele ser un agente osmótico activo y no estimula la liberación de vasopresina, probablemente porque es capaz de equilibrarse libremente a través de las membranas plasmáticas. Sin embargo, en presencia de déficit de insulina y de hiperglucemias, la glucosa actúa como un agente osmótico, presumiblemente porque su acceso intracelular normal a los osmorreceptores está impedido. En estas circunstancias existe un gradiente osmótico que estimula la liberación de vasopresina.

TRATAMIENTO

Los pacientes con deshidratación sistémica e hipovolemia deberían ser rehidratados con líquidos salinos, como el suero salino fisiológico o la solución de Ringer lactato. Debido a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sodio administrado se conserva con avidez y se produce una diuresis acuosa con rapidez según se restaura el volumen y disminuyen las concentraciones de vasopresina. En estas circunstancias debe tenerse cuidado para evitar una corrección demasiado rápida de la hiponatremia (lo ideal es que no aumente más de 0,5 mEq/l/h), puesto que se podría producir una mielinólisis pontina central, caracterizada por regiones discretas de desmielinización axonal y un posible daño cerebral irreversible.

La hiponatremia debida a una disminución del volumen plasmático efectivo por trastornos de la función cardíaca, hepática, renal o pulmonar es más difícil de revertir. El tratamiento más eficaz es tratar el trastorno sistémico subyacente. Por ejemplo, los pacientes a los que se les retira la ventilación con presión positiva realizan rápidamente una diuresis acuosa y resuelven la hiponatremia a medida que se restaura el gasto cardíaco y disminuyen las concentraciones de vasopresina. Los vaptanes son una nueva clase de antagonistas del receptor V₂ de la arginina vasopresina (acuaréticos) de molécula pequeña útiles para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica asociada a una insuficiencia cardíaca congestiva grave y la insuficiencia hepática crónica. Aunque estos fármacos consiguen aumentar con éxito el sodio plasmático, también incrementan la sed y las concentraciones de vasopresina plasmática, lo que puede limitar su eficacia y puede aumentar el

sodio plasmático demasiado rápido, a mayor velocidad que la segura, por lo que no han sido aprobados por la FDA para su uso en niños.

Los pacientes con hiponatremia debida a pérdida primaria de sal requieren suplementos de cloruro sódico y líquidos. Inicialmente puede ser necesaria la reposición intravenosa del volumen urinario con líquidos que contengan cloruro sódico, 150-450 mEq/l en función del grado de pérdida de sal; posteriormente pueden requerirse suplementos orales de sal. Este tratamiento contrasta con el del SIADH, en el que lo principal es la restricción de agua sin suplementación de sodio.

Tratamiento urgente de la hiponatremia

El desarrollo de una hiponatremia aguda (instauración en <12 horas) o una concentración de sodio <120 mEq/l puede asociarse a letargo, psicosis, coma o convulsiones generalizadas, sobre todo en los niños más pequeños. La hiponatremia aguda puede causar edema celular y producir disfunción neuronal o herniación cerebral. *El tratamiento urgente de la disfunción cerebral secundaria a la hiponatremia aguda incluye la restricción hídrica y puede requerir una corrección rápida con cloruro sódico hipertónico al 3%.* Si se lleva a cabo un tratamiento con suero salino hipertónico, el sodio plasmático debería elevarse solo lo suficiente para producir una mejoría del estado mental y en ningún caso más rápido que 0,5 mEq/l/h o 12 mEq/l/24 h.

Tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El mejor tratamiento del SIADH crónico es la restricción hídrica oral. Con un efecto antidiurético pleno (osmolalidad urinaria de 1.000 mOsm/kg), la carga renal diaria de solutos obligada de 500 mOsm/m² se excretaría en 500 ml/m² de agua. Esto, sumado a una pérdida diaria de agua por vía no renal de 500 ml/m², requeriría que la ingesta oral de líquido se limitase a 1.000 ml/m²/24 h para evitar la hiponatremia. En los niños pequeños, este grado de restricción hídrica podría no proporcionar las calorías adecuadas para el crecimiento. En esta situación, un vaptán como el tolvaptán, aunque no está autorizado por la FDA para niños y puede producir una corrección inicial de la hiponatremia demasiado rápida, podría permitir una ingesta suficiente de líquido que posibilite un crecimiento normal sin hiponatremia concomitante. La urea ha sido también empleada con seguridad en lactantes y niños para inducir una diuresis osmótica.

Tratamiento de la pérdida cerebral de sal

El tratamiento de los pacientes con pérdida cerebral de sal consiste en la reposición del volumen intravascular con cloruro sódico y agua, como en el tratamiento de otras causas de deshidratación sistémica. La causa subyacente del trastorno, que por lo general se debe a una lesión cerebral aguda, también debería tratarse si es posible. El tratamiento implica la reposición continua de las pérdidas urinarias de sodio volumen por volumen.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 576

Hiperpituitarismo, talla alta y síndromes por exceso de crecimiento

Omar Ali

HIPERPITUITARISMO

El hiperpituitarismo primario es una entidad infrecuente en la población pediátrica y debe distinguirse del hiperpituitarismo secundario, que aparece como respuesta fisiológica a deficiencias hormonales de las glándulas diana y que da lugar a una disminución de la retroalimentación hormonal, como sucede en el hipogonadismo, el hiposuprarrenalismo o el hipotiroidismo. En el hiperpituitarismo secundario, la hipersecreción hipofisaria crónica se produce en respuesta a la deficiencia de la hormona diana y se asocia a una hiperplasia hipofisaria, que puede agrandar y erosionar

la silla turca y, en raras ocasiones, aumentar la presión intracranal. Estos agrandamientos no deben confundirse con tumores hipofisarios; desaparecen y las concentraciones elevadas de hormonas hipofisarias se suprimen fácilmente hasta alcanzar valores normales cuando la deficiencia hormonal responsable se trata mediante la reposición de las hormonas de las glándulas terminales.

La **hipersecreción primaria de hormonas hipofisarias por un adenoma** es relativamente infrecuente en la infancia. El adenoma diagnosticado con mayor frecuencia en niños es el prolactinoma, seguido por el corticotropinoma y a continuación el somatotropinoma, que secretan prolactina, corticotropina y hormona del crecimiento (GH), respectivamente. Se han publicado unos cuantos casos clínicos de tirotropinoma en niños y adolescentes. No se han publicado casos pediátricos de gonadotropinoma, pero los hamartomas hipotalámicos que secretan un exceso de hormona liberadora de gonadotropinas son una de las causas de pubertad precoz. En poquísimos casos, la hiperplasia hipofisaria también puede deberse a la estimulación por la producción ectópica de hormonas liberadoras, como la que en ocasiones ocurre en los pacientes con síndrome de Cushing secundario a un exceso de hormona liberadora de corticotropina, o en los niños con acromegalía secundaria a la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) producida por algunos tumores sistémicos.

La naturaleza monoclonal de la mayoría de los adenomas hipofisarios implica que la mayor parte se origina a raíz de un suceso clonal en una única célula. En algunos casos, los tumores hipofisarios se deben a la estimulación con hormonas liberadoras hipotalámicas y en otros casos, como en el **síndrome de McCune-Albright (SMA)**, el tumor está causado por mutaciones activadoras del gen *GNAS1* que codifica la subunidad α de G_A, una proteína que une guanil nucleótidos. La presentación clínica suele depender de la hormona hipofisaria que se hipersecreta. Además, son frecuentes las alteraciones de la regulación del crecimiento y/o de la maduración sexual debido a una hipersecreción hormonal o a una compresión local por el tumor. El SMA asocia también displasia fibrosa poliostótica y manchas café con leche de diferente localización.

TALLA ALTA

La distribución normal de la altura predice que el 2,3% de la población tendrá una talla 2 DE (97,7%) por encima de la media. La aceptación social e incluso el deseo de altura hacen que la talla alta sea un motivo de consulta poco frecuente en la práctica clínica. En Norteamérica es excepcionalmente infrecuente que los niños y hombres busquen atención médica por una talla excesiva. Históricamente era más probable que las niñas (o sus padres) consultaran al médico preocupados por la talla alta, pero incluso en las niñas este síntoma es cada vez menos frecuente conforme la talla alta resulta más aceptable e incluso deseable desde una perspectiva social en las mujeres adultas. La preocupación por los efectos secundarios del tratamiento estrogénico y las publicaciones que recogen la falta de satisfacción de las mujeres adultas que lo emplean han condicionado un menor uso de los estrógenos para limitar la talla adulta en niñas que creen que son excesivamente altas.

Diagnóstico diferencial de la talla alta

La tabla 576.1 enumera las causas de talla alta al nacer, y en la infancia y la adolescencia. La figura 576.1 resume un abordaje diagnóstico.

Hipercrecimiento en fetos y neonatos

La diabetes materna es la causa más frecuente de gran tamaño para la edad gestacional en lactantes. Incluso en ausencia de síntomas clínicos o antecedentes familiares, el nacimiento de un bebé grande para la edad gestacional debería llevar a la evaluación de una diabetes materna (o gestacional).

Síndromes de hipercrecimiento: Se ha descrito un grupo de trastornos asociados a un crecimiento somático excesivo con aumento de tamaño de órganos específicos y de forma colectiva se llaman síndromes por hipercrecimiento. Estos trastornos se deben en muchos casos a una producción y disponibilidad excesiva del factor de crecimiento parecido a la insulina 2 (IGF-2), codificado por el gen *Igf2*. El mejor descrito de estos síndromes es el **síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)**, que es un síndrome malformativo con hipercrecimiento con una incidencia de 1 de cada 13.700 nacimientos, con igual afectación de ambos sexos. Se debe a alteraciones genéticas o epigenéticas en la región cromosómica 11p15, siendo la mayoría de los casos secundarios a alteraciones epigenéticas (pérdida o ganancia de metilación del ADN) en dos regiones de control de impronta; IC1 e IC2. Otras causas son mutaciones, duplicaciones de genes y pérdida de heterocigosisidad en esta región. Los genes «improntados» que se ven afectados en el SBW y los tumores infantiles asociados son, además de *Igf2*, el gen *H19*, involucrado en la supresión de *Igf2*, y *WT-1*.

Tabla 576.1 Diagnóstico diferencial de la talla alta y los síndromes de hipercrecimiento

HIPERCRECIMIENTO FETAL

Diabetes mellitus materna
Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos: NSD1)
Síndrome de Weaver (EZH2)
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Otros síndromes por exceso de IGF-2
Síndrome de Marshall-Smith (NFIK)

HIPERCRECIMIENTO POSNATAL QUE PRODUCE TALLA ALTA EN LA INFANCIA O EN LA EDAD ADULTA

Causas no endocrinas
Talla alta familiar (constitucional)
Obesidad exógena
Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos: NSD1)
Síndrome de Weaver
Síndrome de Perlman
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (GPC3, GPC4)
Síndrome de Marfan
Homocistinuria
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Síndrome de Klinefelter (XXY)
Otros síndromes con cromosomas X o Y extra
Síndromes de hipercrecimiento con discapacidad intelectual (*DNMT3A*, *CHD8*, *HIST1H1E*, *EED*)

Causas endocrinas

Secreción excesiva de GH por adenomas (gigantismo hipofisario)
Acrogigantismo ligado al X (duplicación Xq26.3)
Síndrome de McCune-Albright o MEN asociado con exceso de secreción de GH
Deficiencia de aromatasa y defectos del receptor de estrógenos
Pubertad precoz (aceleración inicial, talla definitiva baja)
Hipertiroidismo (aceleración pero con talla adulta normal)

ACTH, corticotropina; GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento similar a insulina; MEN, neoplasia endocrina múltiple.

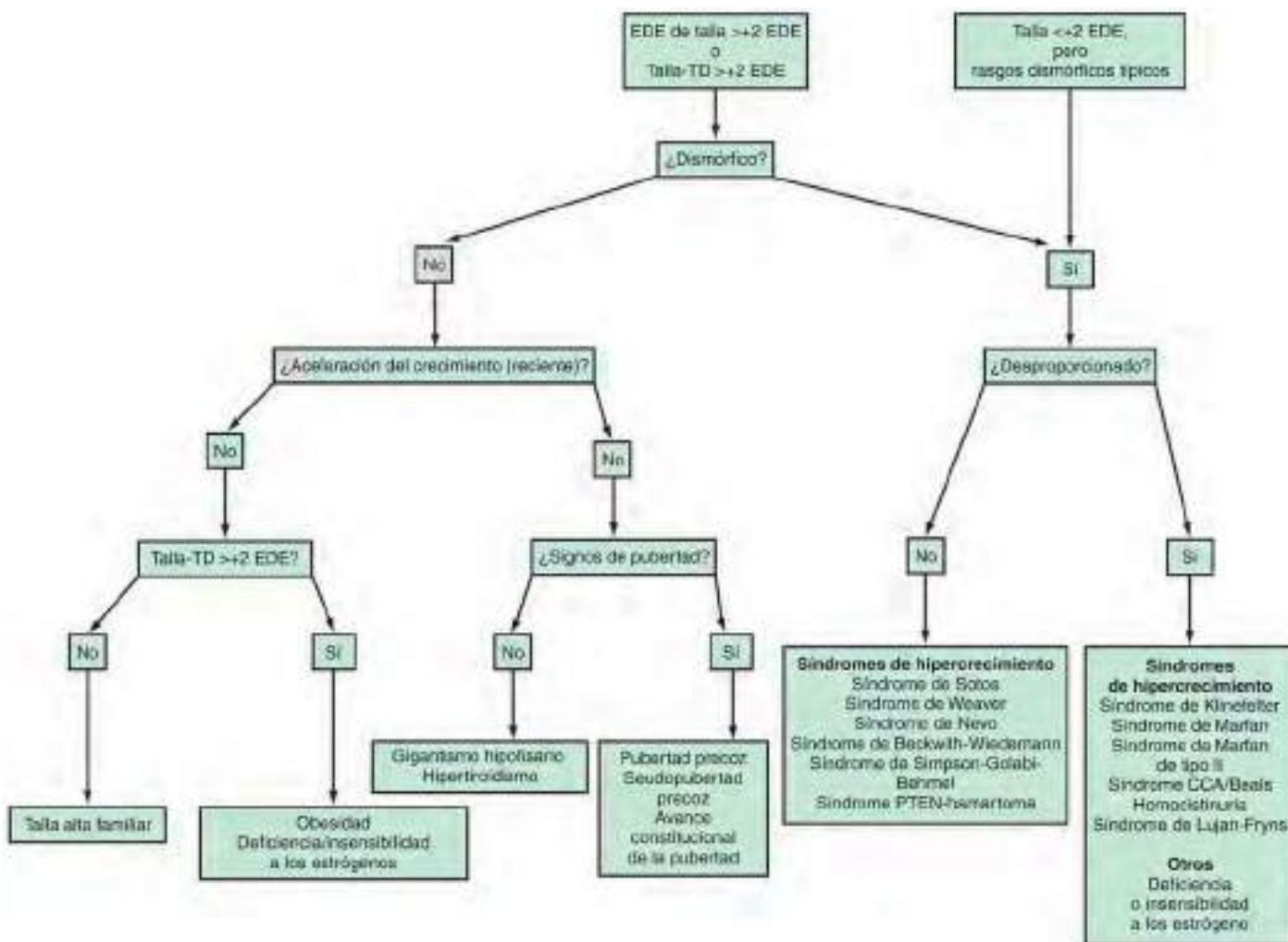
(el gen del tumor de Wilms), el inhibidor 1C de la cinasa dependiente de ciclina (CDKN1C), el miembro 1 de la subfamilia parecida a KQT de los canales de potasio regulados por voltaje (KCNQ1) y el transcriso 1 de solapamiento de KCNQ1 (KCNQ1OT1 o transcriso intrónico del QT largo, LIT1).

Aproximadamente el 15% de los casos son familiares, mientras que el resto parecen ser esporádicos. Entre los rasgos clínicos destacan la proptosis ocular con abombamiento periorbitario, malformación capilar en medio de la glávea (nevo flamígero), surcos y hoyos en el lóbulo de la oreja y macrosomías, como macroglosia, hepatosplenomegalia, nefromegalia y onfalocele. También desarrollan hipoglucemia secundaria a una hiperinsulinemia, consecuencia de una hiperplasia de las células β pancreáticas. Estos niños muestran predisposición al desarrollo de tumores embrionarios, como el tumor de Wilms, el hepatoblastoma, el neuroblastoma y el carcinoma corticosuprarrenal. El tratamiento se centra en el onfalocele, los problemas producidos en la vía aérea como consecuencia de la macroglosia y la hipoglucemia neonatal. El riesgo de cáncer es alto hasta los 8 años de edad y se recomienda una vigilancia habitual mediante ecografía abdominal y determinación de la α -fetoproteína cada 3 meses hasta esta edad. Posteriormente se recomienda una ecografía renal cada 1-2 años porque pueden desarrollar riñón en esponja medular y nefrocalcinosis de forma más tardía.

Las mutaciones de GPC3, un gen del glicopícano (que codifica un receptor de membrana neutralizante de IGF-2), producen el síndrome de hipercrecimiento de **Simpson-Golabi-Behmel** vinculado al anterior. Otras causas sindrómicas de hipercrecimiento fetal son los **síndromes de Costello, Weaver, Sotos y Perlman**.

Hipercrecimiento en la infancia o la adolescencia

La variante normal, familiar o constitucional de talla alta es con diferencia la causa más frecuente. De forma casi invariable, se puede obtener una historia familiar de talla alta y no existe ninguna patología orgánica. El niño suele ser más alto que sus compañeros durante la infancia y disfruta de una salud excelente. No se hallan alteraciones en la exploración física y las pruebas de laboratorio, si se obtienen, son negativas.



La **obesidad exógena** puede asociarse a pubertad relativamente precoz (sobre todo en niñas) y a rápido crecimiento lineal. La edad ósea está acelerada y ello conduce a una estatura alta relativa en la infancia, aunque se termina normalizando en la edad adulta.

El **síndrome de Klinefelter (síndrome XXY)** es una alteración cromosómica relativamente frecuente (1:500-1.000 recién nacidos vivos varones) asociada a talla alta, dificultades de aprendizaje (incluyendo necesidad de logopedia), ginecomastia y una disminución en la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo. Los niños afectados pueden tener hipotonía, clinodactilia e hipertelorismo. Los testículos son invariablemente pequeños aunque la producción de andrógenos por las células de Leydig suele situarse en el límite bajo de la normalidad. La espermatogénesis y la función de las células de Sertoli son deficientes, por lo que existe infertilidad. Pueden encontrarse otras alteraciones genitales como un pene relativamente pequeño, y una mayor incidencia de hipospadias y criptorquidia.

El **síndrome XYY** se asocia con talla alta, acné severo en la adolescencia, mayor incidencia de problemas de aprendizaje y de comportamiento, sobre todo impulsividad. La inteligencia suele estar dentro del rango normal, pero puede ser 10-15 puntos de CI menor que la de sus hermanos. Otras anomalías cromosómicas raras con un número excesivo de cromosomas X o Y (p. ej., XXX, XXXY, XXXYY) también se asocian a talla alta.

El **síndrome de Marfan** es un trastorno del tejido conjuntivo autosómico dominante que consiste en talla alta, aracnodactilia, extremidades finas, gran envergadura y una disminución en la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo (v. cap. 702). Pueden presentar otras alteraciones como trastornos oculares (p. ej., subluxación del cristalino), hipotonía, cifoescoliosis, malformaciones de las válvulas cardíacas y dilatación de la raíz aórtica.

La **homocistinuria** es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos autosómico recesivo producido por la deficiencia de la enzima cistationina sintetasa. Se caracteriza por discapacidad intelectual si no se trata,

y muchas de sus características clínicas recuerdan al síndrome de Marfan, en especial las manifestaciones oculares (v. cap. 85).

SÍNDROME DE SOTOS (GIGANTISMO CEREBRAL)

Los niños con gigantismo cerebral (llamado también síndrome de Sotos) se encuentran por encima del percentil 90 de talla y peso al nacer y también pueden tener en ese momento un tamaño aumentado de la cabeza. En otros casos, el macrocráneo se hace más evidente después del nacimiento. La mayor parte de los casos de este síndrome se deben a mutaciones en el gen *NSD1* (proteína 1 del receptor nuclear que contiene el dominio SET), aunque en la población japonesa la mayor parte de los casos se pueden explicar por microdeleciones de la región 5q35 en la que está incluida este gen. La herencia es autosómica dominante, pero un 95% de los casos son consecuencia de mutaciones de novo. La incidencia estimada es de 1 caso por cada 14.000 nacidos vivos. Se cree que el gen *NSD1* participa en la regulación epigenética, pero los mecanismos exactos mediante los cuales sus mutaciones producen los rasgos del síndrome de Sotos no están claros de momento.

Aunque se caracteriza por un crecimiento rápido, no existen evidencias de que el síndrome de Sotos se deba a una disregulación endocrina. Se ha sugerido que la causa es un defecto hipotalámico, aunque no se ha demostrado ninguno a nivel funcional ni en las autopsias. El crecimiento es muy rápido y al año de edad los lactantes afectados superan el percentil 97 de talla. El crecimiento acelerado persiste durante los 4-5 primeros años de vida y luego se normaliza (fig. 576.2). La pubertad tiene lugar en el momento esperado, aunque puede anticiparse ligeramente. La talla adulta se suele encontrar en el límite alto de la normalidad.

A nivel clínico este síndrome se caracteriza por una cabeza grande (macrocefalia) y dolicocefálica, con frente y mandíbula prominentes, hipertelorismo, oblicuidad antimongólica de las fisuras palpebrales, paladar



Fig. 576.2 Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos) en un niño de 8 años. La talla correspondía a una edad de 12 años y la edad ósea era de 12 años. El CI era de 60. El electroencefalograma mostraba alteraciones. Obsérvese la prominencia de la frente y de la mandíbula, y el gran tamaño de las manos y los pies. El desarrollo sexual concordaba con la edad cronológica. Los resultados de los estudios hormonales fueron normales. La talla adulta fue de 208 cm; el desarrollo sexual fue normal. Utiliza zapatos de la talla 54.

arqueado y manos y pies grandes con engrosamiento del tejido subcutáneo. Se describe también torpeza y trastornos de la marcha y los niños afectados presentan muchas dificultades para la práctica deportiva, para aprender a montar en bicicleta y en otras tareas que exigen coordinación. La mayor parte de ellos presentan cierto grado de discapacidad por trastorno del desarrollo y en algunos casos predominan las deficiencias de percepción. Se han descrito muchos tipos de convulsiones no febiles distintas y hasta un 25% de los niños con este síndrome las presentan en algún momento de la vida. Puede que los pacientes afectados tengan un cierto aumento del riesgo de sufrir neoplasias, como neuroblastomas, hepatoblastomas y leucemias, con un riesgo estimado durante toda la vida del 2-4%. La maduración ósea suele ser compatible con la talla del paciente, aunque se han publicado casos de edad ósea avanzada. Se produce escoliosis hasta en un 30% de los casos, en general desde la edad escolar. Las concentraciones de GH e IGF-1 y las pruebas endocrinológicas suelen ser normales; no se dispone de marcadores analíticos o radiológicos de este síndrome. Es frecuente encontrar alteraciones en el electroencefalograma y las pruebas de imagen suelen identificar un aumento de tamaño del sistema ventricular, aunque la presión intracranal es normal. Se dispone de pruebas genéticas para identificar las mutaciones de *NSD1* (o las microdeleciones de 5q35 por hibridación fluorescente *in situ* en población japonesa) y se deberían emplear de forma habitual. El tratamiento es sintomático e incluye especial atención a los problemas de desarrollo y conducta (que suelen mejorar con la edad), la escoliosis y las convulsiones. No es preciso tratamiento específico del hipercrecimiento. De momento no existe consenso sobre la necesidad de vigilar la aparición de cáncer.

La tabla 576.2 resume rasgos adicionales de los síndromes de hipercrecimiento genéticos.

El **hipertiroidismo** en adolescentes se asocia a un crecimiento rápido, aunque la talla final adulta será normal. Casi siempre se debe a una enfermedad de Graves y es mucho más frecuente en niñas (v. cap. 584).

La **pubertad precoz**, ya sea central (aumento de la secreción de gonadotropinas) o periférica (aumento de la secreción de andrógenos, estrógenos o de ambos), produce un crecimiento lineal acelerado durante la infancia que simula el estirón puberal v. (cap. 578). Debido a que la maduración esquelética también se encuentra avanzada, la talla adulta suele comprometerse.

Aunque la pubertad retrasada puede asociarse con una talla baja durante la infancia, como en el retraso constitucional, el retraso del desarrollo puberal y de la maduración sexual completa puede conllevar un crecimiento sostenido durante la edad adulta, con una talla final alta. Tanto en niños como en niñas, la fusión de las epífisis es mediada por los estrógenos (producidos mediante la aromatización de testosterona y otros andrógenos), por lo que algunos defectos raros de la enzima aromatasa o del receptor de estrógenos pueden provocar el fracaso de la fusión epifisaria y, en consecuencia, talla alta, al mantenerse el crecimiento hasta bien entrada la edad adulta, por no haberse fusionado las epífisis.

Evaluación diagnóstica: El objetivo de la evaluación diagnóstica de la talla alta es diferenciar la variante normal más frecuente de tipo constitucional de las formas patológicas raras. A menudo cuando la anamnesis sugiere una talla alta familiar y la exploración física es normal, no está indicado hacer ninguna prueba analítica. Resulta útil realizar una radiografía para determinar la edad ósea y predecir la talla adulta porque este dato se utiliza como base al analizar el tema con la familia y adoptar decisiones terapéuticas. Si la anamnesis sugiere uno de los trastornos antes descritos o se identifican alteraciones en la exploración, se deberían solicitar pruebas analíticas. La determinación de IGF-1 y la proteína 3 transportadora de IGF (IGFBP-3) son excelentes herramientas de cribado del exceso de GH y se pueden confirmar con una prueba de supresión de glucosa. Si se encuentra evidencia analítica de un exceso de GH, será obligado solicitar una RM hipofisaria. Los análisis cromosómicos tienen utilidad en varones, sobre todo cuando muestran una reducción del cociente entre el segmento superior e inferior del cuerpo o cuando tienen discapacidad del desarrollo, para descartar el síndrome de Klinefelter. Cuando la exploración física orienta a un síndrome de Marfan o una homocistinuria, se debería derivar al paciente a un cardiólogo y a un oftalmólogo. Las pruebas de función tiroidea permiten descartar el hipertiroidismo cuando exista sospecha.

TRATAMIENTO DE LA VARIANTE DE TALLA ALTA NORMAL

Tranquilizar a la familia y a los pacientes es la clave en el tratamiento de la variante normal de talla alta. El uso de la edad ósea para predecir la talla adulta podría proporcionar cierta seguridad, como lo harían conversaciones de apoyo sobre la aceptabilidad social de este trastorno. Aunque se puede realizar tratamiento para las niñas y los niños con crecimiento excesivo, su uso debería restringirse a los pacientes con una predicción de talla adulta $> 3-4$ DE por encima de la media (200 cm en los niños, 185 cm en las niñas), con una afectación psicosocial significativa.

Los esteroides sexuales se han usado en el tratamiento de la talla alta para acelerar la pubertad y promover la fusión de las epífisis; por ello tienen un beneficio escaso cuando se administran en la pubertad tardía. La falta de experiencia suficiente con este tipo de tratamiento y los riesgos de los andrógenos y estrógenos como tratamiento de la talla alta deberían ser valorados de forma cuidadosa y comentados con la familia y se debería desaconsejar su uso, salvo en casos extremos. Se recomienda discutir la situación de forma detallada con el propio niño adaptándose a su nivel porque hasta un 40% de los niños tratados de este modo quedan insatisfechos del resultado cuando llegan a adultos y consideran que no se les consultó de forma adecuada sobre esta actuación. El tratamiento se inicia preferiblemente antes de la pubertad o al comienzo de la misma (antes de que la edad ósea sea de 14 años). En los muy infrecuentes casos que desean tratamiento, se administra enantato de testosterona a dosis de 250-500 mg por vía intramuscular cada 2 semanas durante 6 meses en los varones. En las niñas, los estrógenos orales a diferentes dosis se han empleado para reducir la talla prevista en 5-10 cm de media. El tratamiento debe comenzar antes de que la edad ósea haya alcanzado los 12 años. En los infrecuentes casos en los que es recomendable tratar, se ha usado etinilestradiol oral en dosis de 0,15-0,5 mg/día hasta que se produzca la interrupción del crecimiento. Los efectos secundarios a corto plazo incluyen patología benigna de mama, coletitis, hipertensión, irregularidades menstruales, ganancia de peso, náuseas, dolores en las extremidades, galactorrea y trombosis. La reducción de la fertilidad en la vida adulta puede ser una complicación a largo plazo. Una alternativa al tratamiento con esteroides sexuales

Tabla 576.2 Síndromes de hipercrecimiento

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ETOLOGÍA GENÉTICA	VIGILANCIA TUMORAL
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Hipoglucemia, macroglosia, pliegues auriculares, onfalocele o hernia umbilical, hemihiperplasia, organomegalia y alto riesgo de tumores embrionarios hasta los 8 años	Diversas alteraciones genéticas y epigenéticas en 11p15, sobre todo en la región IC2	Vigilancia de tumores al menos hasta los 8 años
Síndrome de Perlman	Macrosomía, facies peculiar, hipotonía grave, altísimo riesgo de tumor de Wilms	Mutaciones de <i>DIS3L2</i> (<i>DIS3 like 3 -5 exoribonucleasa 2</i>) (autosómicas recesivas)	Vigilancia de tumores
Síndrome de Simpson-Golabi-Behme	Facies tosca, macroglosia, surco central en labio inferior, mamilas supernumerarias, defectos cardíacos y esqueléticos	Mutaciones de <i>GPC3</i> (glipicano 3) (recesivas ligadas al X)	ECO cardiaca, renal Rayos X columna (segmentación vertebral anómala) Vigilancia de tumores justificada
Síndrome de Sotos	Crecimiento excesivo en los primeros 4 años, dolicocefalia, macrocráneo, facies típica, miembros alargados, convulsiones, hipotonía	Mutación o delección de <i>NSD1</i> (autosómica dominante) Raros casos familiares Las mutaciones de <i>NF1X</i> (factor nuclear I X) pueden producir el síndrome relacionado de Malan	No se recomienda el cribado tumoral de rutina
Síndrome de Weaver	Frente ancha, hipertelorismo, micrognatia, filtrum largo, camptodactilia, piel de la nuca redundante, defectos cardíacos y encefálicos	Mutaciones del gen <i>EZH2</i> (<i>Enhancer of zeste homolog 2</i>)	No se recomienda el cribado tumoral de rutina
Síndromes de hamartoma-PTEN (incluido el de Bannayan-Ruvalcaba-Riley)	Macrocefalia, hipotonía, piel pigmentada, máculas peneanas, lipomas, convulsiones	Mutaciones esporádicas o autosómicas dominantes de <i>PTEN</i>	Se recomienda la vigilancia tumoral
Síndromes relaciones con PI3K	Hipertrofia encefálica (megaencefalía), microgiria, malformaciones vasculares cutáneas, sindactilia, convulsiones, retraso del desarrollo	Mutaciones de varios genes relacionados con PI3K, entre ellos <i>PI3R2</i> , <i>AKT3</i> , <i>CCND2</i> , <i>PIK3CA</i> , etc. Se recomienda la vigilancia tumoral	Se recomienda la vigilancia tumoral
Síndrome de Marfan	Facies característica, luxación del cristalino, aracnodactilia, escoliosis, pectus carinatum o excavatum, dilatación de la raíz aórtica	Mutaciones de <i>FBN1</i> (fibrilina 1) (autosómicas dominantes)	Ninguna
Síndrome de Loeys-Dietz	Hábito marfanoide, dilatación de la raíz aórtica, disección aórtica, vasculopatía (más agresiva que en Marfan)	Autosómica dominante, genes de la vía del TGF-β como <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>SMAD3</i> , <i>TGFB2</i>	Ninguna
Homocistinuria	Hábito marfanoide Retraso del desarrollo Luxación del cristalino	Gen <i>CBS</i> (cistationina β-sintasa) autosómica recesiva Mutación de la cistationina β sintetasa (CBS)	Ninguna
Síndrome de Lujan	Hábito marfanoide con discapacidad intelectual, ausencia de anomalías oculares o cardiovasculares	Gen <i>MED12</i> (Mediator Complex Subunit 12) Recesiva ligada al X	Ninguna

es la epifisiodesis (destrucción de los cartílagos de crecimiento) alrededor de la rodilla para limitar el crecimiento lineal, pero esta intervención sigue siendo controvertida y no se han establecido su perfil de seguridad a largo plazo ni sus riesgos y beneficios psicológicos.

SECRECIÓN EXCESIVA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO Y GIGANTISMO HIPOFISARIO

En las personas jóvenes con epífisis abiertas, la hiperproducción de GH produce **gigantismo**; en las personas con epífisis cerradas, el resultado es la **acromegalia**. Con frecuencia, en el gigantismo se aprecian características de la acromegalia, incluso en niños y adolescentes. Tras el cierre de las epífisis, los rasgos acromegálicos se hacen más evidentes.

El gigantismo es infrecuente y solo se han publicado hasta la fecha unos cientos de casos en el mundo. Actualmente se ha reconocido la presencia de mutaciones genéticas en alrededor de la mitad de los casos, aunque muchas son esporádicas (lo que indica que son nuevas mutaciones). En una amplia serie reciente, el análisis genético detallado ha revelado mutaciones en el gen de la AIP (proteína de interacción con el receptor de aril-hidrocarburo) en el 29% de los casos, acrogigantismo ligado al X (AGLX) por microdelecciones de Xq26.3 en el 10% y SMA en el 5% de los casos. Aunque con el tiempo hasta un 60% de los pacientes con MEN1 desarrollan adenomas secretores de GH,

la mayoría de ellos aparecen en adultos y, por tanto, causan acromegalia en vez de gigantismo. También puede encontrarse un aumento de la secreción de GH o adenomas secretores de GH en la **neurofibromatosis**, la **esclerosis tuberosa** y el **complejo de Carney**.

Manifestaciones clínicas: La manifestación clínica principal del gigantismo es la aceleración del crecimiento longitudinal secundaria al exceso de GH. Las manifestaciones habituales son los rasgos faciales toscos y unas manos y pies grandes. En los niños pequeños el rápido crecimiento de la cabeza puede preceder al crecimiento lineal. Algunos pacientes tienen problemas visuales y de comportamiento. En la mayoría de los casos descritos, el crecimiento anómalo se hizo evidente en la pubertad, pero el trastorno se había establecido tan pronto como en el periodo neonatal en un niño y a los 21 meses de edad en otro. Los gigantes rara vez crecen por encima de los 2,44 m. En algunos casos el paciente puede debutar con efectos locales propios del tumor hipofisario (cefalea, defectos del campo visual y otras deficiencias de hormonas hipofisarias) como síntoma fundamental y al menos se ha publicado el caso de un paciente que debutó como una cetoacidosis diabética inducida por el exceso de GH. A diferencia del inicio insidioso de la acromegalia en adultos, la presentación del gigantismo es habitualmente dramática.

Los adenomas hipofisarios secretores de GH son más frecuentes en varones, pero en las niñas pueden aparecer a edad más temprana. Los tumores con

mutaciones de AIP son más frecuentes en varones, más grandes e invasivos, y secretan GH o prolactina. El **síndrome AGLX** es una causa familiar de adenomas hipofisarios recientemente identificada y en estos pacientes el crecimiento rápido comienza durante la lactancia y es más frecuente en niñas. Los pacientes con **SMA** suelen presentar otros rasgos del SMA, como displasia fibrosa poliostótica, manchas de color café con leche y pubertad precoz. Los tumores hipofisarios secretan GH en cantidades extremadamente altas (se han llegado a observar cifras de hasta 1.500 µg/l) y en torno al 50% de los adenomas hipofisarios presentan también hiperprolactinemia porque secretan tanto GH como prolactina. Los adenomas pueden comprometer otras funciones de la hipófisis anterior por el crecimiento o la degeneración quística. La secreción de gonadotropinas, tirotropina o corticotropina, puede estar afectada. Puede haber un retraso de la maduración sexual o un hipogonadismo. Cuando la hipersecreción de GH se acompaña de déficit de gonadotropinas, el crecimiento lineal acelerado puede persistir durante décadas. En algunos casos el tumor se extiende por fuera de la silla turca, invadiendo el hueso esfenoides, los nervios ópticos y el cerebro. En los pacientes pediátricos los tumores secretores de GH suelen ser más invasivos o agresivos que en los adultos.

Los **rasgos acromegálicos** incluyen fundamentalmente un aumento de tamaño de las porciones distales del cuerpo, aunque las manifestaciones del crecimiento anormal afectan a todas las regiones. El perímetro craneal aumenta, la nariz se ensancha y la lengua está aumentada con frecuencia de tamaño, con un aspecto embrutecido de los rasgos faciales. La mandíbula crece de forma excesiva y los dientes se separan. Los defectos del campo visual y los trastornos neurológicos son frecuentes, mientras que los signos de hipertensión intracranal aparecen más tarde. Se produce un aumento del grosor de los dedos de pies y manos. Puede encontrarse una cifosis dorsal. La fatiga y la laxitud se hallan entre los síntomas precoces. Las concentraciones de GH están aumentadas y pueden llegar a superar 100 ng/ml. En general no se suprime las concentraciones de GH por la hiperglucemia de la prueba de tolerancia a la glucosa y las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3 están incrementadas de forma constante en la acromegalía y el gigantismo hipofisario.

Diagnóstico

La mayor parte de los niños con una talla alta no sufren un gigantismo hipofisario y se deben descartar otras causas de crecimiento lineal rápido, como la talla alta genética, la pubertad precoz y el hipertiroidismo. Los hallazgos asociados (p. ej., rasgos faciales dismórficos, problemas neurocognitivos, hemihipertrofia) pueden sugerir una causa sindrómica o cromosómica para la talla alta, como los síndromes de Sotos, Weaver, Klinefelter o XYY. La hipersecreción de GH se puede detectar mediante la determinación de las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3. Una cifra de IGF-1 en un paciente con una sospecha clínica adecuada indica casi siempre un exceso de GH. Puede surgir confusión al evaluar a adolescentes sanos porque durante la pubertad la concentración de IGF-1 es significativamente más alta que durante la edad adulta; los niveles de IGF-1 deben ajustarse por edad y sexo. Los niveles plasmáticos de IGFBP-3 son un marcador sensible de las elevaciones de GH y estarán aumentados en casi todos los casos. Cuando existe un incremento de los niveles de IGF-1 y/o IGFBP-3, el siguiente paso diagnóstico es valorar el exceso de GH mediante una prueba de supresión con glucosa oral. El criterio de referencia para diagnosticar el exceso de GH en adultos es la falta de supresión de las concentraciones de GH sérica a valores inferiores a 1 ng/dl en cualquier momento durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral con una provocación con 1,75 g/kg de glucosa oral (máxima dosis: 75 g). Puede que los niveles de GH no se supriman hasta este nivel en adolescentes normales y en este grupo de edad puede ser más adecuado establecer un valor umbral de 5 ng/ml. Si los hallazgos de laboratorio sugieren un exceso de GH, debe buscarse la presencia de un adenoma hipofisario con una RM cerebral. En casos excepcionales no se identifica una masa hipofisaria. Esto podría deberse a un microadenoma hipofisario oculto o a una producción ectópica de GHRH o GH. La TC es aceptable cuando no se dispone de RM.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son extirpar o reducir el volumen de la masa hipofisaria, restaurar los patrones de secreción y los niveles de GH, normalizar la concentración de IGF-1 y de IGFBP-3, mantener la secreción hipofisaria normal de otras hormonas y prevenir la recidiva de la enfermedad.

Para los adenomas hipofisarios bien circunscritos, la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección y puede ser curativa. El tumor debe extirparse completamente. La probabilidad de curación quirúrgica depende en gran medida de la experiencia del cirujano, así como del tamaño y la extensión de la masa. Las mediciones intraoperatorias de GH pueden mejorar los resultados de la resección tumoral. La cirugía transesfenoidal para la resección de tumores es tan segura en niños como en adultos. Algunas veces puede ser necesario un abordaje transcraneal. El objetivo principal del tratamiento es normalizar los niveles de GH e IGF-1. Las concentraciones

de GH (<1 ng/ml 2 h después de una sobrecarga de glucosa) y de IGF-1 (intervalo normal ajustado por edad) son las mejores exploraciones para definir una curación bioquímica.

Si los niveles de GH e IGF-1 no se normalizan mediante cirugía, las opciones incluyen la radioterapia hipofisaria y el tratamiento médico. La irradiación evita el crecimiento tumoral en >99% de los pacientes. La principal desventaja es el retraso en la eficacia para disminuir los niveles de GH. La GH se reduce alrededor de un 50% respecto a la concentración inicial en 2 años, un 75% en 5 años, y se acerca al 90% en 15 años. Es previsible que se produzca un hipopituitarismo, que ocurre en el 40-50% de los pacientes 10 años después de la radioterapia.

La cirugía no consigue curar a un número significativo de pacientes y la radioterapia puede no actuar con suficiente rapidez; por tanto, el tratamiento médico tiene un importante papel en el abordaje de los pacientes que tienen un exceso de GH. El tratamiento es efectivo y bien tolerado con antagonistas de GH, análogos de acción larga de la somatostatina y, en algunos casos, con agonistas de la dopamina.

Pegvisomant es un antagonista del receptor de GH que compite con la GH endógena por el receptor de GH. Suprime eficazmente los niveles de GH e IGF-1 en pacientes con acromegalía causada por tumores pituitarios, así como por hipersecreción ectópica de GHRH. Los niveles de IGF-1 se normalizan en hasta el 90% de los pacientes tratados a diario con este medicamento durante 3 meses o más. La dosis para adultos es de 10-40 mg mediante inyección subcutánea una vez al día, aunque también se han descrito muy buenos resultados con pautas de dos veces a la semana. Se deben controlar los niveles de IGF-1 y de enzimas hepáticas. La terapia combinada con análogos de somatostatina e inyecciones semanales de pegvisomant también es efectiva. La experiencia pediátrica es limitada, pero hay casos clínicos publicados que indican que puede suprimir con éxito los niveles de IGF-1 a dosis de 10-30 mg/día.

Los análogos de la somatostatina han demostrado ser a menudo eficaces en el tratamiento de los pacientes con exceso de GH. La octreotida suprime la GH hasta <2,5 ng/ml en el 65% de los pacientes con acromegalía y normaliza los niveles de IGF-1 en el 70%. Los efectos de la octreotida se mantienen bien en el tiempo. También produce reducción del volumen tumoral, aunque suele ser modesta. Se puede obtener una supresión mantenida de la GH mediante una bomba de infusión subcutánea continua de octreotida o con compuestos de acción prolongada, como octreotida de acción prolongada y lanreotida. Estos compuestos consiguen una supresión mantenida de GH e IGF-1 en pacientes acromegálicos con inyecciones depot intramusculares mensuales o bisemanales. Las preparaciones de liberación mantenida no han sido evaluadas oficialmente en niños. En la población pediátrica se han empleado inyecciones de octreotida a dosis de 1-40 µg/kg/24 h. En los adultos la forma de acción prolongada se administra en dosis de 10-40 mg una vez al mes, pero no se ha establecido todavía el intervalo de dosis pediátricas.

Para los casos con hipersecreción de GH y de prolactina pueden considerarse también los agonistas dopamiméticos, como la **bromocriptina** y la **cabergolina**, que se unen a los receptores dopamiméticos hipofisarios de tipo 2 y puede suprimir la secreción de GH. Los niveles de prolactina se suprimen con frecuencia de forma adecuada, pero los de GH y de IGF-1 rara vez se normalizan con esta modalidad de tratamiento. La reducción del volumen tumoral se produce en una minoría de los pacientes. La eficacia de estos fármacos puede sumarse a la de la octreotida. Se han empleado dosis de 0,25-4 mg/semana de cabergolina (administradas 1-2 veces a la semana) en adultos con acromegalía y, dada la menor frecuencia de administración y la menor incidencia de efectos secundarios en comparación con la bromocriptina, actualmente se considera el compuesto de elección para adultos y niños. Los efectos secundarios pueden incluir náuseas, vómitos, dolor abdominal, arritmias, congestión nasal, hipotensión ortostática, alteraciones del sueño y cansancio.

HIPERSECRECIÓN DE OTRAS HORMONAS HIPOFISARIAS

Prolactinoma

Los adenomas hipofisarios secretores de prolactina son los tumores hipofisarios más frecuentes en la adolescencia. Con la llegada de la RM se están detectando más tumores de este tipo, sobre todo microadenomas (<1 cm de diámetro). Las manifestaciones más frecuentes al inicio son la cefalea, la amenorrea primaria o secundaria y la galactorrea. El trastorno afecta al doble de niñas que de niños; la mayoría de los pacientes ha tenido una pubertad normal antes del inicio de los síntomas. Solo unos pocos tienen una pubertad retrasada. En algunas familias con neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo I, los prolactinomas son las manifestaciones iniciales durante la adolescencia. Cada vez se identifican más casos familiares así como casos esporádicos con mutaciones *de novo* del gen AIP y con AGLX al realizarse con mayor frecuencia pruebas genéticas.

Los niveles de prolactina pueden estar elevados de forma leve (40-50 ng/ml) o importante (10.000-15.000 ng/ml) y se correlacionan con el

tamaño del tumor. La mayoría de los prolactinomas en los niños son grandes (macroadenomas), causan aumento de tamaño de la silla turca y, en algunos casos, provocan defectos del campo visual. Aproximadamente el 30% de los pacientes con macroadenomas desarrolla deficiencias de otras hormonas hipofisarias, en especial déficit de GH. De forma alternativa, los adenomas secretores de prolactina también pueden ser positivos en la tinción para GH y/o TSH y secretar una cantidad excesiva de estas hormonas.

Los prolactinomas no deben confundirse con la hiperprolactinemia y la hiperplasia hipofisaria que pueden producirse en los pacientes con hipotiroidismo primario, que se trata fácilmente con hormona tiroidea (v. cap. 565). Las elevaciones moderadas (<200 ng/ml) de la prolactina se asocian también con varios fármacos (fundamentalmente antipsicóticos, metoclopramida, fenotiazinas, verapamil), con disfunción del tallo hipofisario, como puede ocurrir en el craneofaringioma, con el estrés crónico (no suele superar 40 ng/ml) y con la estimulación del pezón, y pueden ser idiopáticas en algunos casos.

En algunos casos la hiperprolactinemia extrema se asocia a un «efecto anzuelo» que puede producir unos valores artificialmente bajos en las pruebas sanguíneas. Cuando los rasgos clínicos sean compatibles con una hiperprolactinemia, se debería diluir de forma seriada la muestra de laboratorio para descartar este tipo de error de medida. Por otro lado, algunos pacientes pueden tener unos niveles falsamente elevados de prolactina en los inmunoensayos como consecuencia de la presencia de polímeros y dímeros de prolactina (macroprolactinemia) que no son fisiológicamente activos. Cuando se detecta un aumento de la prolactina en pacientes asintomáticos, se podría evitar la realización de pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios mediante la precipitación con polietilenglicol que descarta la macroprolactinemia, un proceso benigno a nivel clínico.

En la mayoría de los pacientes cuya hiperprolactinemia es secundaria a un adenoma, el cuadro puede tratarse de forma efectiva con agonistas de la dopamina. El tratamiento consigue reducir los niveles de prolactina y reducir el tamaño tumoral en la inmensa mayoría de los pacientes. Dada su mayor eficacia y la menor incidencia de efectos secundarios, se considera que cabergolina es el fármaco de elección en el tratamiento de la hiperprolactinemia. La pauta habitual es comenzar con 0,25 mg dos veces por semana y aumentar según la respuesta hasta 1 mg dos veces por semana. Pueden necesitarse dosis más altas en algunos casos, pero deben ser cuidadosamente vigiladas; las dosis altas empleadas de forma prolongada en pacientes ancianos con Parkinsonismo se asocian a alteraciones valvulares cardíacas, aunque estas no se han descrito con las dosis usadas en la hiperprolactinemia pediátrica; puede ser aconsejable vigilar las válvulas cardíacas mediante ecocardiograma cuando se empleen dosis altas de forma prolongada.

Cuando el tratamiento con agonistas de la dopamina no ha sido efectivo para disminuir los niveles plasmáticos de prolactina o el tamaño del adenoma, y cuando persisten durante el tratamiento los síntomas o signos secundarios a la hiperprolactinemia o al tamaño del adenoma, puede considerarse la cirugía transesfenoidal. Algunos casos muy raros de prolactinomas malignos pueden requerir quimioterapia con temozolomida, aunque la curación es difícil.

Corticotropinoma

El corticotropinoma es muy infrecuente en niños y su pico de incidencia se sitúa a los 14 años. La **enfermedad de Cushing** se define específicamente por un adenoma hipofisario secretor de ACTH que estimula una producción y secreción excesivas de cortisol. Es más frecuente que las causas adrenales de síndrome de Cushing, excepto en los niños más pequeños (menores de 5 años), en los que los carcinomas adrenales y las mutaciones activadoras de la suprarrenal del SMA, aunque raros, son la causa más frecuente de este síndrome. Los adenomas que provocan enfermedad de Cushing son casi siempre microadenomas con un diámetro inferior a 5 mm y son significativamente más pequeños que todos los demás tipos de adenomas en el momento de su presentación. El indicador más sensible del exceso de secreción de glucocorticoides en la edad pediátrica es el retraso del crecimiento, que suele preceder a las demás manifestaciones. Los pacientes presentan una ganancia de peso que suele ser centríptica más que generalizada. La interrupción de la pubertad, la hipertensión, las estrías grandes purpúreas, el cansancio y la depresión también son frecuentes. En edad prepuberal, se ven afectados más los niños que las niñas.

Es posible emplear las determinaciones de cortisol salival a media noche como prueba de cribado del exceso de cortisol, pero este resultado se debe confirmar al menos con otra prueba más (cortisol libre en orina de 24 horas o una prueba de supresión con dexametasona durante la noche). La localización del microadenoma suele ser determinada por RM y puede ser necesaria la toma de muestras bilaterales del seno petroso inferior en casos difíciles. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing en los niños. Se han descrito tasas de remisión inicial del 70-98% de

los pacientes y tasas de éxito a largo plazo del 50-98%. Es frecuente observar una insuficiencia suprarrenal transitoria residual tras la cirugía, que puede durar hasta 30 meses. La radioterapia hipofisaria se usa si los niveles de cortisol permanecen elevados y/o los niveles de ACTH continúan siendo detectables. Puede que el tratamiento exitoso no corrija el fallo de talla y puede aparecer una deficiencia de GH tras el tratamiento, que debería ser tratada según corresponda.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 577

Fisiología de la pubertad

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaïtilly

Entre la primera infancia y aproximadamente los 8-9 años de edad (la etapa prepupal), el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal permanece latente, como se refleja en las concentraciones plasmáticas indetectables de hormona luteinizante (LH) y hormonas sexuales (estradiol en niñas y testosterona en niños). Entre 1 y 3 años antes de que la pubertad sea clínicamente evidente, se puede demostrar la existencia de niveles plasmáticos bajos de LH durante el sueño. Esta secreción de LH durante el sueño se produce de manera pulsátil y refleja una descarga endógena episódica de hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámica (GnRH). Los pulsos nocturnos de LH continúan incrementándose en amplitud y, en menor medida, en frecuencia según se acerca la pubertad clínica. Esta secreción pulsátil de gonadotropinas es la responsable del aumento de tamaño y la maduración de las gónadas y de la secreción de hormonas sexuales. La aparición de los caracteres sexuales secundarios en el inicio de la pubertad es la culminación visible de la interacción mantenida del hipotálamo, la hipófisis y las gónadas en el período peripupal. Hacia la mitad de la pubertad, los pulsos de LH se hacen evidentes incluso durante el día y se producen a intervalos de 90-120 minutos. Un segundo acontecimiento fundamental se produce en la etapa intermedia o tardía de la adolescencia en las niñas en las que comienzan los ciclos menstruales y la ovulación. Se desarrolla un mecanismo de retroalimentación positiva por el que los niveles crecientes de estrógenos en la mitad del ciclo causan un claro aumento de la LH.

El incremento de la secreción hipotalámica de GnRH de manera pulsátil subyace detrás del inicio del desarrollo puberal. El *generador de pulsos de GnRH* está regulado por múltiples neuropéptidos, entre los que se incluyen el ácido glutámico, la kisspeptina y la neurocinina B (todos estimuladores) y el ácido γ -aminobutírico, la pre-proencefalina y la dinorfina (todos inhibidores). Las mutaciones del gen *KISS1 R* (antes conocido como *GPR54*, un gen que codifica un receptor acoplado a proteína G cuyo ligando es la kisspeptina) son una causa rara de hipogonadismo hipogonadotrópico autosómico recesivo (mutaciones con pérdida de función) o de pubertad precoz (mutaciones con ganancia de función). Se ha descrito que el gen con impronta (materna) de la proteína con dedo RING macorina 3 (*MKRN3*) actúa como *freno* para el inicio de la pubertad. Las mutaciones de pérdida de función de este gen son responsables de pubertad precoz familiar de trasmisión paterna en ambos性es.

La interpretación de los cambios hormonales de la pubertad es compleja. Algunos problemas para la interpretación de los niveles de LH y hormona foliculoestimulante (FSH) son la presencia de múltiples isoformas de la gonadotropina, la variabilidad relacionada con los inmunoanálisis y los problemas inherentes a su secreción pulsátil, que obligan a tomar muestras seriadas en plasma. Además, existen importantes diferencias entre sexos en la maduración del hipotálamo y la hipófisis, porque las concentraciones plasmáticas de LH tienden a aumentar antes en el transcurso de la pubertad en los niños que en las niñas. Los andrógenos suprarrenales también desempeñan un papel en la maduración sexual. Los niveles plasmáticos de deshidroepiandrosterona (DHEA) y de su sulfato (SDHEA) comienzan a elevarse aproximadamente a los 6-8 años, antes de cualquier incremento de LH u hormonas sexuales y antes de que los cambios físicos más precoces de la pubertad sean evidentes; este proceso se denomina adrenarquia. El SDHEA es el esteroide adrenal de 19 carbonos más abundante en la sangre y su concentración plasmática permanece bastante estable durante 24 horas.

Una determinación única de esta hormona se usa habitualmente como marcador de la secreción adrenal de andrógenos. Aunque la adrenarquia típicamente precede al inicio de la actividad gonadal (gonadarquia) unos pocos años, no parece que los dos procesos tengan una relación causal, porque la adrenarquia y la gonadarquia están disociadas en trastornos como la pubertad precoz central y el fallo adrenocortical.

Los efectos de los esteroides gonadales (testosterona en niños, estradiol en niñas) en el crecimiento y la maduración del hueso son fundamentales. Tanto el déficit de aromatasa como del receptor de estrógenos producen un retraso de la fusión epifisaria y dan lugar a talla alta en los varones afectados. Estas observaciones sugieren que los estrógenos, y no los andrógenos, son los responsables de la maduración ósea que dará lugar a la fusión de las epífisis y al cese del crecimiento. Los estrógenos también aumentan la producción de hormona del crecimiento que, junto con un efecto directo de los esteroides sexuales sobre el crecimiento óseo, es la responsable del estirón puberal.

La edad de inicio de la pubertad varía y se correlaciona más con la maduración ósea que con la edad cronológica (v. caps. 26 y 132). En las niñas, la aparición del **botón mamario** (telarquia) suele ser el primer signo de la **pubertad** (10-11 años), seguido de la aparición de vello púbico (pubarquia) 6-12 meses después. El intervalo hasta el inicio de la **actividad menstrual** (menarquía) es habitualmente de 2-2,5 años, pero puede ser de hasta 6 años. En Estados Unidos, al menos un signo de pubertad está presente en aproximadamente el 95% de las niñas a los 12 años de edad y en el 99% de las niñas a los 13 años. El pico de velocidad de crecimiento se produce de forma precoz (en el estadio mamario II-III, típicamente entre los 11 y los 12 años) en las niñas y siempre precede a la menarquía. La media de edad de la menarquía es aproximadamente 12,75 años. Existen, sin embargo, amplias variaciones en la secuencia de cambios que implica el estirón puberal, el brote mamario, el vello público y la maduración de los genitales internos y externos.

En los niños, el **crecimiento de los testículos** (≥ 4 ml de volumen o 2,5 cm en su diámetro mayor) y el adelgazamiento del escroto son los primeros signos de la pubertad (11-12 años). Estos se siguen de la pigmentación del escroto y del crecimiento del pene y de la **pubarquia**. La aparición de **vello axilar** habitualmente se produce en la etapa intermedia de la pubertad. En los niños, a diferencia de lo que ocurre en las niñas, la aceleración del crecimiento comienza después de que la pubertad ya está bien establecida y es máxima en el estadio genital IV-V (típicamente entre los 13 y los 14 años). En los niños, el estirón puberal se produce unos 2 años más tarde que en las niñas y el crecimiento puede continuar más allá de los 18 años.

El inicio de la pubertad se ve afectado por factores genéticos y ambientales. Los estudios poblacionales realizados en EE.UU. y en Europa sugieren una tendencia secular hacia una aparición más temprana de la pubertad en las últimas décadas en las mujeres y, en menor medida, en los hombres. Parece que las niñas afroamericanas, y en menor medida las hispanas, presentan un desarrollo de los caracteres sexuales secundarios más adelantado que las niñas caucásicas. Sin embargo, el momento de aparición de la menarquía ha experimentado solo un avance marginal (2,5-4 meses) en las niñas blancas y ligeramente mayor (hasta 6 meses) en las niñas afroamericanas. En el Copenhagen Puberty Study se observó que el inicio más precoz del desarrollo mamario encontrado en las niñas analizadas entre 2006 y 2008 en comparación con las analizadas entre 1991 y 1993 (medias: 10,9 frente a 9,9 años) no se asociaba a niveles distintos de estradiol o gonadotropinas o estradiol al comparar a las niñas de la misma edad cronológica en los dos grupos. Por tanto, puede que un desarrollo mamario más temprano no indique simplemente una activación o maduración más precoz del eje hipotalamo-hipófiso-gonadal y sea consecuencia de otros factores como el aumento de la grasa o una creciente exposición a algunos agentes medioambientales. De hecho, se ha descrito una correlación positiva entre el grado de adiposidad y un desarrollo puberal precoz en niñas. En cambio, las deportistas femeninas en las que coexisten la delgadez y un ejercicio físico vigoroso desde la infancia suelen mostrar un retraso importante en la pubertad o la menarquia, y con frecuencia presentan oligomenorrea o amenorrea en la edad adulta (v. cap. 711). El retraso puberal también es prevalente en los niños que realizan una actividad física muy intensa. Por tanto, el equilibrio energético está muy relacionado con la actividad del generador de pulsos de GnRH y los mecanismos iniciadores y mantenedores de la pubertad, quizás mediante señales hormonales entre las que se pueden encontrar la leptina y otras adipocinas.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 578

Trastornos del desarrollo puberal

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

La pubertad precoz se define por la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños. La variabilidad en la edad de inicio de la pubertad en los niños normales, particularmente entre las diferentes etnias, hace que esta definición sea de alguna manera arbitraria. Sigue siendo usada por la mayoría de los clínicos.

En función de cuál sea la fuente primaria de hormonas, la pubertad precoz puede clasificarse como **central** (también conocida como **dependiente de gonadotropinas o verdadera**) o **periférica** (también conocida como **independiente de gonadotropinas o pseudopubertad precoz**) (tabla 578.1). La pubertad precoz **central** (PPC) es siempre isosexual y tiene su origen en la activación hipotálamo-hipófiso-gonadal, con la consiguiente secreción de hormonas sexuales y la maduración sexual progresiva. En la pubertad precoz **periférica** aparecen algunos de los caracteres sexuales secundarios, pero no se produce una activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal normal. En este último grupo, los caracteres sexuales pueden ser isosexuales o heterosexuales («contrasexuales») (v. caps. 600 a 606).

La pubertad precoz periférica puede inducir también la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y desencadenar el inicio de una pubertad central. Este tipo mixto de pubertad precoz se produce con frecuencia en enfermedades como la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de McCune-Albright y la pubertad precoz masculina familiar, cuando la edad ósea alcanza el intervalo puberal (10,5-12,5 años).

578.1 Pubertad precoz central

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

La PPC se define por el comienzo del desarrollo mamario antes de los 8 años en las niñas y por el comienzo del desarrollo testicular (volumen ≥ 4 ml) antes de los 9 años en los niños, como resultado de una activación precoz del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Es 5-10 veces más frecuente en niñas que en niños y es habitualmente esporádica. Aunque al menos el 90% de las niñas presentan una forma idiopática, en el 25-75% de los varones con PPC puede existir alguna anomalía estructural del sistema nervioso central (SNC). Se han descrito recientemente formas genéticas de PPC, como el tipo de transmisión paterna por mutación del gen *MKRN3*. Se ha encontrado una alta prevalencia de PPC en niñas adoptadas procedentes de países en vías de desarrollo, probablemente debido a factores nutricionales o ambientales indefinidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo sexual puede comenzar a cualquier edad y por lo general sigue la secuencia observada en la pubertad normal. En las niñas los primeros ciclos menstruales pueden ser más irregulares que en la pubertad normal. Los ciclos iniciales son generalmente anovulatorios, pero se ha comunicado un embarazo tan precoz como a los 5,5 años de edad (fig. 578.1). En los niños las biopsias testiculares han mostrado la estimulación de todos los elementos de los testículos y se ha observado espermatogénesis con tan solo 5-6 años. En las niñas y los niños afectados, la altura, el peso y la velocidad de la talla están acelerados. La elevada velocidad de maduración ósea produce un cierre temprano de las epífisis, lo que compromete la talla adulta, sobre todo cuando la pubertad comienza a edad muy temprana. Históricamente, alrededor del 30% de las niñas y un porcentaje aún mayor de niños alcanzan una talla adulta por debajo del percentil 5 sin tratamiento. El desarrollo mental es generalmente compatible con la edad cronológica. La conducta emocional y los cambios de humor son frecuentes, pero los problemas psicológicos graves son poco habituales.

Aunque el curso clínico es variable, se pueden identificar tres patrones principales de progresión puberal. La mayoría de las niñas (especialmente aquellas <6 años al inicio) y una gran mayoría de los niños tienen una pubertad rápidamente progresiva, caracterizada por una rápida maduración física y ósea, lo que lleva a una pérdida de potencial de talla. Un porcentaje cada vez más importante de niñas (>6 años al inicio con una forma idiopática), y raramente los niños, tienen una variante lentamente progresiva, caracterizada por

Tabla 578.1 Clasificación de la precocidad sexual

PUBERTAD PRECOZ VERDADERA O PRECOCIDAD ISOSEXUAL COMPLETA (PRECOCIDAD SEXUAL DEPENDIENTE DE GNRH O ACTIVACIÓN PREMATURA DEL GENERADOR DE PULSOS DE GNRH HIPOTALÁMICO)	Niñas Quiste ovárico Neoplasia ovárica o suprarrenal secretora de estrógenos Síndrome de Peutz-Jeghers con SCTAT
Pubertad precoz verdadera idiopática	Ambos性 Síndrome de McCune-Albright Hpotiroidismo
Tumores del SNC	Precocidad sexual iatrógena o exógena (incluida la exposición inadvertida a estrógenos en alimentos, medicamentos o cosméticos)
Glioma óptico asociado a neurofibromatosis tipo 1	
Astrocitoma hipotalámico	
Otros trastornos del SNC	
Alteraciones del desarrollo incluido el hamartoma hipotalámico del <i>tuber cinereum</i>	
Encefalitis	VARIANTES DEL DESARROLLO PUBERAL
Encefalopatía estática	Telarquia prematura
Absceso cerebral	Menarquia aislada prematura
Granulomas sarcoideos o tuberculosos	Adrenarquia prematura
Traumatismo encefálico	Ginecomastia del adolescente en varones
Hidrocefalia	Macrorquidia
Quiste aracnoideo	
Mielomeningocele	
Lesión vascular	
Irradiación craneal	
Pubertad precoz verdadera tras el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal virilizante u otra exposición crónica previa a esteroides sexuales	PRECOCIDAD CONTRASEXUAL
Pubertad precoz verdadera causada por mutaciones:	Feminización en niños
del gen KISS1R/GRP54	Neoplasia suprarrenal
del gen KISS1	Corioepiteloma
del gen MKRN3	Deficiencia de CYP11B1
Neoplasia testicular (síndrome de Peutz-Jeghers)	Neoplasia testicular (síndrome de Peutz-Jeghers)
Aumento de la conversión extraglandular de andrógenos suprarrenales circulantes a estrógenos	Aumento de la conversión extraglandular de andrógenos suprarrenales circulantes a estrógenos
Yatrógena (exposición a estrógenos)	Yatrógena (exposición a estrógenos)
Virilización en niñas	
Hiperplasia suprarrenal congénita	
deficiencia de CYP21	
deficiencia de CYP11B1	
deficiencia de 3β-HSD	
Neoplasia suprarrenal virilizante (síndrome de Cushing)	
Neoplasia ovárica virilizante (p. ej., arrenoblastoma)	
Yatrógena (exposición a andrógenos)	
Síndrome de resistencia al cortisol	
Deficiencia de aromatasa	
Síndrome de resistencia al cortisol	

CYP11B1, 11-hidroxilasa; CYP21, 21-hidroxilasa; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana; 3β-HSD, 3β-hidroxiesteroid deshidrogenasa 4,5-isomerasa; KISS1R/GRP54, kisspeptina/receptor acoplado a proteínas G 54; SCTAT, tumor del cordón sexual con túbulos anulares; SNC, sistema nervioso central.

Modificada de Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.25, p 1163.

una maduración ósea y un crecimiento lineal paralelos, con preservación del potencial de talla. Muy raramente, la pubertad precoz central puede remitir espontáneamente (PPC no sostenida). Esta variabilidad en la historia natural de la precocidad sexual subraya la necesidad de una observación longitudinal en el inicio del desarrollo sexual antes de considerar un tratamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las concentraciones de hormonas sexuales habitualmente son adecuadas a la fase puberal en ambos sexos (**tabla 578.2**). A pesar de la disponibilidad de pruebas sensibles y específicas para medir las hormonas sexuales (cromatografía líquida/espectrometría de masas en tandem), las concentraciones plasmáticas de estradiol en las niñas son bajas o indetectables en la primera fase de precocidad sexual. En los niños, los niveles de testosterona plasmática suelen ser detectables o estar claramente elevados en el momento en el que los padres buscan atención médica siempre que se obtenga una muestra a primera hora de la mañana. El uso de pruebas inmunofluorométricas y quimioluminiscentes de alta sensibilidad para medir la hormona luteinizante (LH) indica que las concentraciones de LH son indetectables en los niños y niñas prepúberales cuando se usan muestras de sangre aleatorias, pero se hacen detectables en el 50-75% de las niñas y en un mayor porcentaje de los niños con PPC. Por desgracia, algunos hospitales solo emplean determinaciones inmunoenzimáticas de sensibilidad moderada para medir la LH y con frecuencia determinaciones de estradiol y testosterona insensibles, lo que reduce la sensibilidad diagnóstica de estas. La medición

de LH en muestras sanguíneas seriadas obtenidas durante el sueño tiene un poder diagnóstico mayor que la medición en una única muestra al azar y refleja típicamente una secreción pulsátil bien definida de LH. La administración de hormona liberadora de gonadotropinas (prueba de estimulación con GnRH intravenosa) o un agonista de GnRH (prueba de estimulación con leuproreliada subcutánea) es un instrumento diagnóstico útil, sobre todo en los varones, en los que en la primera fase de la precocidad sexual tiende a producirse una respuesta de LH «puberal» (pico de LH >5 UI/l) con predominio de la LH sobre la hormona foliculoestimulante (FSH). Sin embargo, en las niñas con precocidad sexual la secreción nocturna de LH y la respuesta de LH a la GnRH o a los agonistas de GnRH pueden ser bastantes bajas en los estadios mamarios II y III precoz (pico de LH con frecuencia <5 UI/l), y la relación LH:FSH puede permanecer baja hasta la fase media avanzada de la pubertad. En estas niñas con respuesta baja de LH, la etiología central de la precocidad sexual puede demostrarse mediante la detección de niveles puberales de estradiol (>50 pg/ml), 20-24 horas después de la estimulación con leuproreliada.

La maduración ósea está acelerada de forma variable, con frecuencia más de 2-3 DE. La ecografía pélvica en las niñas muestra un aumento progresivo del tamaño de los ovarios, seguido de un aumento del fondo del útero y posteriormente de todo el órgano hasta un tamaño puberal. Una RM suele demostrar un aumento fisiológico del tamaño de la hipófisis, al igual que en la pubertad normal, y a veces revela la presencia de patología del SNC (v. cap. 578.2).

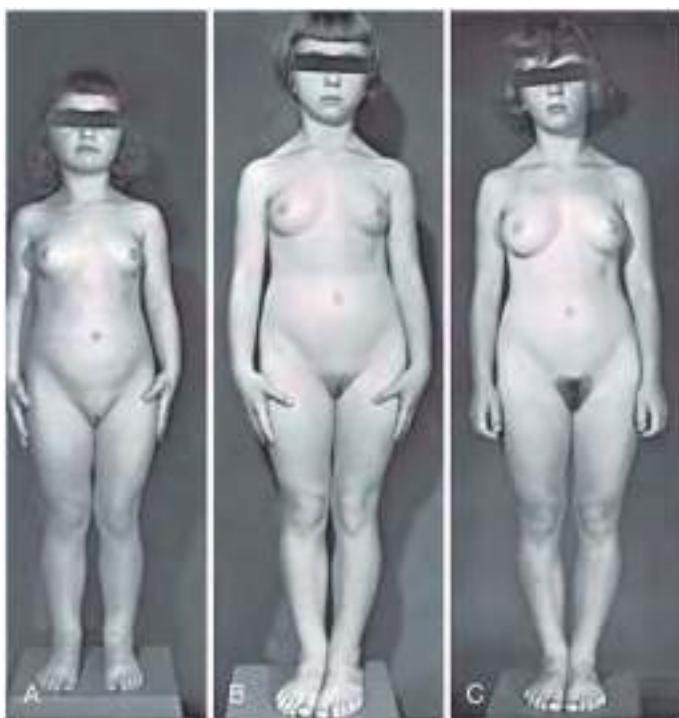


Fig. 578.1 Evolución natural de la pubertad precoz central idiopática. Paciente a los 3 años y 11 meses (A), a los 5 años y 8 meses (B) y a los 8 años y 6 meses (C). El desarrollo mamario y la hemorragia vaginal comenzaron a los 2 años y medio. La edad ósea era de 7 años y medio a los 3 años y 11 meses y de 14 años a los 8 años. La inteligencia y la edad dental eran normales para la edad cronológica. El crecimiento se completó a los 10 años. La talla final fue 142 cm. En el momento en el que esta paciente consultó con el médico no se disponía de ningún tratamiento eficaz.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas orgánicas del SNC de la precocidad sexual son más probables en los niños varones y en aquellas niñas con un desarrollo mamario rápido, las que presentan niveles de estradiol mayores de 30 pg/ml o que son menores de 6 años de edad. En todos los niños de estos grupos se debería realizar una RM cerebral o hipofisaria. Los criterios para solicitar un estudio de imagen cerebral en niñas mayores de 6 años son controvertidos, aunque algunos autores recomiendan realizar RM en todos los niños con PPC.

Las causas **no dependientes de gonadotropinas** de pubertad precoz isosexual deben considerarse en el diagnóstico diferencial (v. [tablas 578.1](#) y [578.2](#)). En las niñas, estas incluyen tumores ováricos, quistes ováricos con funcionamiento autónomo, tumores suprarrenales feminizantes, síndrome de McCune-Albright y fuentes exógenas de estrógenos. En los niños, debería considerarse la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores suprarrenales, los tumores de células de Leydig, los tumores productores de gonadotropina coriónica humana (hCG), la exposición a andrógenos exógenos y la pubertad precoz familiar masculina.

TRATAMIENTO

Prácticamente todos los niños y el numeroso grupo de niñas con pubertad precoz rápidamente progresiva son candidatos a tratamiento. Las niñas con PPC idiopática lentamente progresiva no parecen beneficiarse de la terapia con agonistas de GnRH en términos de pronóstico de talla. Los niños que fueron pequeños para la edad gestacional pueden presentar un mayor riesgo de talla baja en la edad adulta y pueden requerir un tratamiento más agresivo de la pubertad precoz, posiblemente junto con un tratamiento con hormona del crecimiento humana (hGH). Algunos pacientes requieren tratamiento predominantemente por motivos psicológicos o sociales, incluyendo niños con necesidades especiales y niñas muy jóvenes con riesgo de menarquia precoz.

La observación de que las células gonadotropas hipofisarias requieren una estimulación pulsátil, más que continua, por parte de la GnRH para mantener la liberación continua de gonadotropinas proporciona la base lógica para emplear agonistas de GnRH en el tratamiento de la PPC. Gracias a que son más potentes y tienen una mayor duración de acción que la GnRH nativa, estos análogos de GnRH (tras un breve periodo de estimulación) «desensibilizan» las células gonadotropas de la hipófisis frente al efecto estimulador de la GnRH endógena y detienen eficazmente la progresión de la precocidad sexual central.

Tabla 578.2 Diagnóstico diferencial de la precocidad sexual

TRASTORNO	GONADOTROPINAS PLASMÁTICAS	RESPUESTA DE LH A GNRH	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ESTEROIDES SEXUALES	TAMAÑO GONADAL	MISCELÁNEA
DEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS					
Pubertad precoz verdadera (central)	Pulsos de LH prominentes (reactivación prematura del generador de pulsos de GnRH)	Respuesta de LH puberal inicialmente durante el sueño	Cifras puberales de testosterona o estradiol	Crecimiento puberal normal de testículos y ovarios, y crecimiento uterino	RM cerebral para descartar tumores del SNC u otras alteraciones
INDEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS					
Varones					
Tumores secretores de gonadotropina coriónica en varones	hCG elevada, LH baja	Respuesta prepupal de LH	Cifras puberales de testosterona	Crecimiento ligero o moderado y uniforme de los testículos	La hepatomegalia sugiere hepatoblastoma; RM cerebral en caso de sospecha de tumor del SNC secretor de gonadotropina coriónica
Tumor de células de Leydig en varones	Suprimidas	No hay respuesta de LH	Testosterona elevada	Crecimiento asimétrico e irregular de los testículos	
Pubertad precoz familiar limitada al varón (PPFLV, «testotoxicosis»)	Suprimidas	No hay respuesta de LH	Cifras de testosterona puberales	Testículos simétricos y >2,5 cm pero menores de lo esperado para el desarrollo puberal; se produce espermatogénesis	Mutación activadora del receptor de LHCG; transmisión autosómica dominante

Tabla 578.2 Diagnóstico diferencial de la precocidad sexual (cont.)

TRASTORNO	GONADOTROPINAS PLASMÁTICAS	RESPUESTA DE LH A GNRH	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ESTEROIDES SEXUALES	TAMAÑO GONADAL	MISCELÁNEA
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Elevación de 17-OHP en la deficiencia de CYP21 o elevación de 11-deoxicortisol en la deficiencia de CYP11B1	Testículos prepuberales	Autosómica recesiva, intensidad/edad de inicio variables; en la deficiencia de CYP21 puede haber pérdida de sal y en la deficiencia de CYP11B1, hipertensión
Tumores suprarrenales virilizantes	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Elevación de cifras de DHEAS, DHEA, y/o androstenediono	Testículos prepuberales	TC, RM, o ecografía de abdomen
Mujeres					
Tumor de células de la granulosa (los quistes foliculares pueden tener la misma presentación)	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol muy alto	Aumento del tamaño ovárico en la exploración física, TC, RM o ecografía	Tumor generalmente palpable en la exploración física
Quiste folicular	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol desde prepuberal hasta muy alto	Aumento del tamaño ovárico en la exploración física, TC, RM o ecografía	Episodios aislados o recurrentes de menstruación y/o desarrollo mamario; descartar síndrome de McCune-Albright
Tumor suprarrenal feminizante	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol alto, aumento variable de DHEAS	Ovarios prepuberales	Masa suprarrenal unilateral
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	17-OHP elevado en estadio basal o estimulado por corticotropina	Ovarios prepuberales	Autosómica recesiva
En ambos sexos					
Síndrome de McCune-Albright	Suprimidas	Suprimidas	Esteroides sexuales puberales. El estradiol puede estar muy elevado en niñas	Aumento del tamaño ovárico (asimétrico) en la ecografía; ligero aumento del tamaño testicular (generalmente simétrico)	Serie ósea/gammagrafía ósea para detectar displasia fibrosa poliostótica y búsqueda de manchas de color café con leche
Hipotiroidismo primario	LH prepuberal; FSH puede estar ligeramente aumentada	Prepuberal; respuesta plana de FSH	El estradiol puede ser puberal	Aumento del tamaño testicular; ovarios quísticos	TSH y prolactina elevadas; T ₄ baja
PRECOCIDAD INCOMPLETA/VARIANTES DE LA PUBERTAD					
Telarquia prematura	Prepuberales	LH prepuberal	Respuesta de estradiol prepuberal o puberal temprana	Ovarios prepuberales	Inicio generalmente antes de los 3 años
Adrenarquia prematura (varones)	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Testosterona prepuberal; DHEAS o 17-cetoesteroides urinarios apropiados para el estadio 2 de vello púbico	Testículos prepuberales	Inicio generalmente después de los 6 años; más frecuente en niños con lesiones del SNC
Adrenarquia prematura (mujeres)	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol prepuberal; DHEAS o 17-cetoesteroides urinarios apropiados para el estadio 2 de vello público	Ovarios prepuberales	Inicio generalmente después de los 6 años; más frecuente en niños con lesiones encefálicas

CYP, isoenzima citocromo P450; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; 17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; T₄, tiroxina; TC, tomografía computarizada; TSH, tirotropina.

Modificada de Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.41, p 1196-1197.

Las formulaciones de acción prolongada de los análogos de GnRH, que mantienen concentraciones bastante estables de fármaco durante semanas o meses, constituyen las preparaciones de elección para el tratamiento de la PPC. En Estados Unidos se dispone de los siguientes compuestos: 1) acetato de leuproreliada, a dosis de 0,2-0,3 mg/kg (7,5-15 mg) por vía intramuscular

una vez cada 4 semanas; 2) preparados de acción más prolongada de leuproreliada depot que permiten la administración de las inyecciones (11,25 o 30 mg i.m.) cada 90 días; 3) histrelinina, un implante subcutáneo de 50 mg cuyos efectos duran al menos 12 meses; y 4) triptorelin, 22,5 mg i.m. cada 6 meses. Otras preparaciones, como el acetato de goserelina, están aprobadas

para el tratamiento de la pubertad precoz en otros países. La acumulación recurrente estéril de líquido en las zonas de inyección es un efecto secundario local poco frecuente y se presenta en 1-3 % de los pacientes tratados con leuproliida depot. La rotura o el mal funcionamiento de la histrelina es muy poco frecuente. Otras opciones de tratamiento, que se suelen reservar para los niños que no toleran los productos recogidos antes, son las inyecciones subcutáneas de leuproliida acuosa, administradas una o dos veces al día (dosis total de 60 µg/kg/24 h), o la administración intranasal del agonista de GnRH nafareolina, 800 µg dos veces al día. La posibilidad de un cumplimiento irregular en la administración diaria, así como la variabilidad de la absorción intranasal de la nafareolina, pueden limitar el beneficio a largo plazo de estas preparaciones sobre la talla adulta. Los antagonistas de la GnRH no se han estudiado suficientemente y no están aprobados por la FDA. Los antagonistas de la GnRH, incluidos algunos nuevos compuestos orales, no se han investigado suficientemente en niños y no han sido aprobados por la FDA.

El tratamiento produce una disminución de la velocidad de crecimiento, generalmente hasta los valores correspondientes a la edad, y un descenso incluso mayor de la velocidad de maduración ósea. Algunos niños, en especial aquellos con edad ósea muy avanzada (puberal), pueden mostrar una desaceleración importante de su velocidad de crecimiento y una parada completa en la velocidad de maduración ósea. El tratamiento produce una mejoría de la talla prevista, aunque la talla adulta real de los pacientes tras el cierre epifisario ha sido, históricamente, de alrededor de 1 DE por debajo de la talla media de los padres. En las niñas, el desarrollo mamario puede regresar en aquellas en estadio II-III de Tanner pero tiende a mantenerse inalterado en niñas en estadio III-V del desarrollo, o puede incluso aumentar ligeramente debido al depósito progresivo de tejido adiposo. La cantidad de tejido glandular disminuye. El vello púbico suele permanecer estable en las niñas o puede progresar lentamente durante el tratamiento, reflejando el incremento gradual de los andrógenos suprarrenales. La menstruación, si está presente, desaparece. La ecografía pélvica muestra una disminución del tamaño ovárico y uterino. En los niños, se produce una disminución del tamaño testicular, una regresión variable del vello púbico y una disminución de la frecuencia de las erecciones.

Aparte de una disminución reversible de la densidad ósea (de significado clínico incierto), no se han documentado efectos adversos graves de los análogos de GnRH en los niños tratados por precocidad sexual. Si el tratamiento es eficaz, las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales disminuyen hasta niveles prepúberes (testosterona <10-20 ng/dl en niños; estradiol <5-10 pg/ml en niñas). Las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, medidas con pruebas sensibles inmunométricas, disminuyen hasta <1 UI/l en la mayoría de los pacientes, aunque rara vez la LH vuelve a los verdaderos niveles prepúberes (<0,1 UI/l). Además, el incremento de FSH y LH como respuesta a la estimulación con GnRH disminuye hasta <2-3 UI/l. Los niveles plasmáticos de LH, FSH y de hormonas sexuales permanecen suprimidos de forma más completa y uniforme con los implantes de histerelina que con las inyecciones de agonistas de GnRH. El tratamiento se suelo suspender a la edad cronológica puberal, tras lo cual la pubertad se reanuda con rapidez. En las niñas, la menarqua suele aparecer de media a los 18 meses (rango 6-24 meses) tras el cese del tratamiento i.m. y algo más pronto tras retirar los implantes de histrelina. La adición de hormona del crecimiento humana a los agonistas de GnRH se ha empleado de forma experimental en los niños con pubertad precoz, edad ósea muy avanzada y predicción de talla baja. Los datos disponibles, aunque limitados, indican que la terapia combinada puede mejorar la talla adulta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.2 Pubertad precoz secundaria a lesiones orgánicas cerebrales

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

ETIOLOGÍA

Los **hamartomas hipotalámicos** son las lesiones cerebrales que con más frecuencia causan PPC (fig. 578.2). Esta malformación congénita está formada por un tejido nervioso de localización ectópica, dentro del cual las células gliales pueden producir factor de crecimiento transformante α , (TGF- α), que tiene la capacidad de activar el generador de pulsos de GnRH. En la RM, aparece como una masa pediculada pequeña unida al *tuber cinereum* o al suelo del tercer ventrículo o, con menos frecuencia, como una masa sésil (fig. 578.3) cuyo tamaño no varía durante años.

Otra gran variedad de lesiones o agresiones sobre el SNC, que generalmente afectan al hipotálamo por cicatrización, invasión o presión se ha asociado con la precocidad sexual dependiente de gonadotropinas (v. tabla 578.1).



Fig. 578.2 Evolución natural de la pubertad precoz asociada a una lesión del sistema nervioso central. Fotografías a los 1,5 (A) y 2,5 (B) años. El crecimiento acelerado, el desarrollo muscular, la maduración ósea y el desarrollo testicular eran compatibles con el grado de maduración sexual secundaria. En la fase temprana de la lactancia, el paciente comenzó a tener períodos frecuentes de movimientos rápidos, sin propósito; más adelante, tenía episodios de risa incontrolable con movimientos oculares. A los 7 años mostraba labilidad emocional, comportamiento agresivo y tendencias destructivas. Aunque se sospechaba un hamartoma hipotalámico, no se pudo establecer el diagnóstico hasta que se dispuso de TC cuando el paciente tenía 23 años. Las epífisis se fusionaron a los 9 años; la talla final fue 142 cm. A los 24 años desarrolló un carcinoma embrionario en el retroperitoneo.

Entre ellas se incluyen las cicatrices postencefalíticas, la meningitis tuberculosa, la esclerosis tuberosa, el traumatismo craneoencefálico grave y la hidrocefalia aislada o asociada a mielomeningocele. La pubertad precoz dependiente de gonadotropinas se produce en el 26-29% de los niños con tumores dentro del hipotálamo o las vías ópticas, o en su proximidad. Los gliomas de bajo grado, que son las neoplasias de este tipo más frecuentes, son altamente prevalentes (15-20%) en los niños con neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1) y constituyen el principal factor etiológico de la precocidad sexual central que se encuentra en un pequeño subgrupo (alrededor del 3%) de niños con NF-1.

Aproximadamente un 50% de los tumores de la región pineal son tumores de células germinales o astrocitomas; los demás comprenden una gran variedad de tumores con diferentes tipos histológicos. En los niños varones, los tumores de células germinales pineales o hipotalámicos pueden producir pubertad precoz por secreción de hCG, que estimula los receptores de LH de las células de Leydig de los testículos (v. cap. 578.5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hamartomas hipotalámicos no varían de tamaño o crecen lentamente y pueden asociarse a convulsiones gelásticas o psicomotoras, aunque habitualmente su única manifestación es la pubertad precoz. Esta suele dar lugar a precocidad sexual rápidamente progresiva en niños muy jóvenes. En las lesiones que causan síntomas neurológicos, las manifestaciones neuroendocrinas pueden estar presentes durante 1-2 años antes de que el tumor pueda detectarse radiológicamente. Los signos o síntomas hipotalámicos, como la diabetes insípida, la adipsia, la hipertermia, el llanto o la risa no naturales, la obesidad y la caquexia, deben sugerir la posibilidad de una lesión intracraneal. Los signos visuales (proptosis, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual) pueden ser la primera manifestación de un glioma óptico.

La precocidad sexual es siempre isosexual y los patrones endocrinológicos suelen ser los encontrados en los niños sin lesiones orgánicas demostrables.



Fig. 578.3 RM de una lesión del sistema nervioso central en un niño con pubertad precoz central. Una niña de 6 años fue remitida por un desarrollo mamario en estadio IV y aceleración del crecimiento. Las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante y de estradiol se encontraban en los niveles del adulto. La imagen mediosagital potenciada en T1 muestra una masa hipotalámica iso intensa (puntas de flecha), típica de un hamartoma. (De Sharafuddin M, Luisiri A, Garibaldi LR, et al: MR imaging diagnosis of cerebral precocious puberty: importance of changes in the shape and size of the pituitary gland, Am J Roentgenol 162:1167-1173, 1994.)

En trastornos diferentes al hamartoma hipotalámico, puede haber un déficit de GH que puede estar enmascarado por el efecto promotor del crecimiento de los niveles aumentados de hormonas sexuales. La estadificación puberal de los varones sometidos a tratamientos gonadotóxicos como agentes alquilantes a dosis altas o radioterapia testicular no debe basarse en mediciones del volumen testicular, ya que este puede haberse visto afectado por la depleción de células germinales y de Sertoli provocada por el tratamiento. El desarrollo del vello púbico, el adelgazamiento escrotal y el tamaño del pene pueden ser mejores indicadores y, en caso de duda, los profesionales sanitarios no deben dudar en determinar las concentraciones séricas de LH y testosterona.

TRATAMIENTO

Los análogos de la GnRH (formas depot o implantes) son el tratamiento de elección de la PPC inducida por tumores. En un subgrupo de los pacientes con hamartoma hipotalámico asociado con convulsiones gelásticas o psicomotoras refractarias la radioterapia estereotáctica (radiocirugía mediante *gamma knife*) puede ser más eficaz y conlleva menos riesgos que la intervención neuroquirúrgica. Para otras lesiones neurológicas, el tratamiento depende de la naturaleza y la localización del proceso patológico. El tratamiento combinado con GH debe considerarse en los pacientes con déficit asociado de GH. La talla final dependerá también de otros factores como la carga de morbilidad del tumor primario, los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos y las enfermedades crónicas asociadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.3 Pubertad precoz tras radioterapia cerebral

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Los niños tratados con radioterapia craneal a muy distintas dosis (18-50 Gy) presentan un mayor riesgo de desarrollar pubertad precoz dependiente de gonadotropinas. Se ha descrito una prevalencia del 6,6% de este trastorno en los niños tratados con radioterapia por tumores localizados fuera de la región hipotálamo-hipofisaria o de las vías ópticas. Otros factores de riesgo son la hidrocefalia, la exposición a la radiación a edad temprana (<5 años), el sexo femenino y el IMC más alto. Este trastorno se asocia con frecuencia

con un déficit de GH, y a veces con otros trastornos (radioterapia espinal, hipotiroidismo) que tienen un efecto negativo sobre el pronóstico de talla adulta. A menos que se preste una cuidadosa atención a los signos precoces de desarrollo puberal en estos niños, la combinación del déficit de GH y el efecto promotor del crecimiento de los esteroides sexuales con frecuencia produce una velocidad de crecimiento normal a expensas de una edad ósea rápidamente acelerada y de un potencial de talla adulta mermado. La estadificación puberal de los varones sometidos a tratamientos gonadotóxicos como agentes alquilantes a dosis altas o radioterapia testicular no debe basarse en la medición del volumen testicular (v. cap. 578.2).

TRATAMIENTO

Los análogos de GnRH son eficaces para detener la progresión puberal, pero el déficit concomitante de GH (y/o el déficit de hormona tiroidea) deben ser diagnosticados y tratados de forma precoz para mejorar el pronóstico de talla adulta.

De forma paradójica, puede desarrollarse un hipopituitarismo con déficit de gonadotropinas como consecuencia tardía de la radioterapia a dosis altas sobre el SNC, en pacientes con o sin antecedentes de pubertad precoz, que puede requerir tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.4 Síndrome de pubertad precoz e hipotiroidismo

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

El inicio de la pubertad generalmente se retrasa en los niños con formas leves de hipotiroidismo. Sin embargo, hasta el 50% de los niños con hipotiroidismo profundo no tratado pueden desarrollar paradójicamente pubertad precoz. La **tiroditis de Hashimoto** es una causa frecuente de estas formas de hipotiroidismo. Los pacientes tienen las manifestaciones habituales del hipotiroidismo (v. cap. 581): los síntomas pueden ser difíciles de reconocer en niños con necesidades especiales. Los niños con pubertad precoz secundaria a hipotiroidismo presentan, al contrario que otros niños con precocidad sexual, una velocidad de crecimiento de la talla disminuida y edad ósea retrasada. Las niñas pueden presentar desarrollo de las mamas y sangrado menstrual; este último puede ocurrir incluso en niñas con un desarrollo mamario mínimo. La ecografía pélvica puede mostrar unos ovarios grandes, multiquísticos. Los niños presentan un aumento de tamaño de los testículos asociado a un crecimiento discreto o nulo del pene. No se produce desarrollo del vello púbico en ninguno de los sexos. El aumento de tamaño de la silla turca, típico del hipotiroidismo primario de larga evolución, puede apreciarse en una radiografía craneal o una RM. Los niveles plasmáticos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encuentran muy elevados, con frecuencia por encima de 500 µU/ml, y los niveles plasmáticos de prolactina y estradiol se encuentran ligeramente elevados. Aunque la FSH plasmática es baja y la LH es indetectable, cuando se miden con pruebas específicas, parece que las excesivamente elevadas concentraciones de TSH interaccionan con el receptor de FSH (excedente de especificidad), por lo que se inducen efectos similares a los de FSH en ausencia de los efectos de LH sobre las gónadas. El efecto parecido a la FSH es suficiente para inducir la secreción ovárica de estradiol, mientras que en los varones se produce el aumento del tamaño testicular sin una secreción sustancial de testosterona. El tratamiento del hipotiroidismo logra un rápido restablecimiento bioquímico y clínico. En los meses posteriores al inicio de la administración hormonal tiroidea puede producirse la progresión hacia una pubertad central con un aumento rápido de la edad ósea, una complicación que podría justificar el retraso de la pubertad con análogos de la GnRH. La macrorquidia (volumen testicular >30 ml) puede persistir en los hombres a pesar del tratamiento adecuado con levotiroxina. Los niños con alto riesgo de hipotiroidismo primario, especialmente aquellos con necesidades especiales como los que tienen trisomía 21, deben ser evaluados al menos anualmente mediante determinación de concentraciones séricas de T₄ libre y de TSH.

578.5 Tumores secretores de gonadotropina coriónica

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Los tumores secretores de hCG son una causa rara de pubertad precoz en varones. La secreción de hCG activa los receptores LHCG de las células de Leydig, dando lugar a producción de testosterona y virilización con mínimo

aumento del tamaño testicular. La histología testicular muestra una hiperplasia de células intersticiales sin espermatogénesis. Los niveles de testosterona plasmática están elevados, mientras que los de FSH y LH, medidos con técnicas inmunométricas específicas, están bajos. Las niñas con tumores secretores de hCG no presentan pubertad precoz porque los ovarios no pueden producir estradiol en ausencia de estimulación por FSH.

TUMORES HEPÁTICOS

Todos los casos de hepatoblastoma responsables de pubertad precoz isosexual publicados han sido varones, con una media de edad de aparición de 2 años (intervalo: 4 meses a 8 años). Un aumento del tamaño del hígado o una masa en el hipocondrio derecho puede sugerir el diagnóstico. Los niveles plasmáticos de hCG y de α -fetoproteína (AFP) suelen estar muy elevados y sirven como marcadores útiles para el seguimiento de los efectos del tratamiento. Al igual que sucede con otros carcinomas hepáticos, el pronóstico de supervivencia más allá de 1-2 años desde el momento del diagnóstico es malo.

TUMORES INTRACRANEALES

Los tumores de células germinales distintos del disgerminoma o mixtos, coriocarcinomas, teratomas y teratocarcinomas, entre otros, representan menos del 5% de los tumores intracraneales. En general se localizan en la región neurohipofisaria o pineal y pueden provocar una pubertad precoz en los varones si secretan hCG; con menos frecuencia se puede producir pubertad precoz en las niñas por un efecto masa. Se encuentran elevaciones significativas de hCG y de AFP en el líquido cefalorraquídeo, aunque pueden encontrarse elevaciones más modestas en la sangre. El tratamiento incluye radioterapia, quimioterapia y cirugía de reducción de volumen tumoral.

TUMORES DE OTRAS LOCALIZACIONES

Las localizaciones más infrecuentes son el mediastino, las gónadas e incluso las suprarrenales. En los niños con síndrome de Klinefelter se ha documentado que los tumores de células germinales mediastínicos causan pubertad precoz.

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

Las causas suprarrenales de pubertad precoz periférica se exponen en el capítulo 594 y las causas gonadales se analizan en los capítulos 602 y 605.

*La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.*

578.6 Síndrome de McCune-Albright

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

El síndrome de McCune-Albright, o pubertad precoz con displasia fibrosa poliostótica y pigmentación anómala, es un síndrome de disfunción endocrina que se asocia con pigmentación cutánea parcheada y displasia fibrosa del sistema esquelético. Es una enfermedad infrecuente con una prevalencia entre 1/100.000 y 1/1.000.000. Es una causa clásica de pubertad precoz, y se caracteriza por una hiperfunción autónoma de una o más glándulas (entre las que pueden estar las glándulas hipófisis, tiroides y suprarrenales). Una mutación activadora de aminoácido en el gen GNAS1, que codifica la subunidad α de G_s, la proteína G que estimula la formación de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), produce la activación de receptores (receptores de ACTH, TSH, FSH y LH) que funcionan por un mecanismo dependiente de AMPc, así como a través de la proliferación celular. Como la mutación es poscigótica más que genómica, se expresa de forma diferente en los distintos tejidos (mosaicismo somático); de ahí la variabilidad en la expresión clínica y la limitada fiabilidad de las pruebas genéticas a partir de ADN leucocitario de tejidos no afectados. La pubertad precoz se ha descrito sobre todo en las niñas (fig. 578.4) y se caracteriza por quistes ováricos recurrentes, episodios de secreción de estrógenos y hemorragias vaginales con un escaso desarrollo mamario. La edad de inicio en las niñas afectadas suele ser de 3 a 6 años, pero se han descrito casos tan pronto como a los 4-6 meses. Las concentraciones séricas de LH y FSH están suprimidas y no existe respuesta a la estimulación con GnRH. Los niveles de estradiol varían entre bajos y muy elevados (>300 pg/ml), suelen ser cíclicos y se pueden correlacionar con el tamaño de los quistes. En los niños la pubertad precoz es menos frecuente. A diferencia del aumento de tamaño de los ovarios en las niñas, el aumento de los testículos en los niños suele ser simétrico. Se sigue de la aparición de crecimiento fálico y de vello púbico, como en la pubertad normal. La histología testicular ha mostrado focos o nódulos (a menudo detectables ecográficamente) de hiperplasia de las células de Leydig. En las

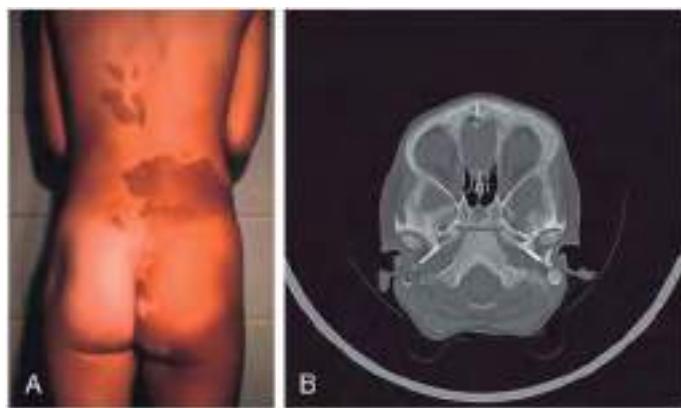


Fig. 578.4 Pubertad precoz asociada con síndrome de McCune-Albright (SMA). **A**, Niña de 5 años que presentaba desarrollo mamario en estadio III y sangrado vaginal. Obsérvese las extensas manchas de color café con leche, algunas de las cuales no cruzaban la línea media. **B**, Niña que presentaba ligero aumento de las mamas y sangrado vaginal, asociados a quistes ováricos, desde los 7 meses. No presentaba lesiones cutáneas y la serie ósea radiográfica y la gammagrafía ósea fueron negativas a los 4 años. El diagnóstico de SMA se estableció a los 5 años, cuando se realizó una TC por protuberancia de la zona frontal y el arco superciliar izquierdos, en la que se observó engrosamiento unilateral de los huesos craneales (**B**). Las lesiones craneales suelen ser hiperostóticas, mientras que las lesiones de huesos largos suelen mostrar un aspecto en vidrio esmerilado.

niñas y los niños, cuando la edad ósea alcanza el intervalo de edad puberal normal, comienza la secreción de gonadotropinas, provocando una PPC que predomina sobre la pubertad previa (independiente de gonadotropinas). En las niñas, las menstruaciones se vuelven más regulares, pero habitualmente no del todo, y se ha demostrado fertilidad.

En estos pacientes la progresión de la pubertad es variable. Los quistes ováricos funcionantes suelen desaparecer de forma espontánea; la indicación de aspiración o resección quirúrgica de los quistes es excepcional, aunque se puede producir una torsión ovárica. En las niñas con secreción persistente o recurrente de estradiol, los inhibidores de la aromatasa, que inhiben el paso final de la biosíntesis de estrógenos, como el letrozol (1,25-2,5 mg/día oral) han demostrado ser seguros y eficaces para limitar los efectos de los estrógenos sobre la maduración puberal y ósea. Estos mismos compuestos también se han empleado en niños combinados con antiandrógenos. Estos fármacos no están aprobados por la FDA para esta indicación. El tratamiento asociado con análogos de GnRH de acción prolongada está indicado solo en niños pequeños cuya pubertad ha cambiado de un mecanismo independiente de gonadotropinas a uno predominantemente dependiente de gonadotropinas. La torsión ovárica es una complicación grave de los quistes ováricos grandes.

MANIFESTACIONES EXTRAGONADALES

El hipertiroidismo que se produce en este trastorno suele ser clínicamente leve o subclínico, a diferencia del observado en la enfermedad de Graves. Se han descrito niveles ligeramente elevados de triyodotironina, niveles suprimidos de TSH y nódulos ecográficos. La tiroidectomía pocas veces es necesaria.

El síndrome de Cushing secundario a hiperplasia corticosuprarrenal nodular bilateral se ha observado solo en recién nacidos o lactantes. Los niveles de ACTH son bajos, y el cortisol está elevado y no se suprime por altas dosis de dexametasona. El trastorno se puede resolver espontáneamente; en caso contrario el tratamiento es la suprarreñectomía bilateral.

El aumento de secreción de GH es infrecuente y se manifiesta en la clínica por gigantismo o acromegalia. La velocidad de crecimiento es elevada (incluso en ausencia de pubertad precoz). Los niveles plasmáticos de GH están elevados, se incrementan durante el sueño y se suprime poco con la administración oral de glucosa. Los niveles plasmáticos de prolactina están elevados en la mayoría de los pacientes. Menos de la mitad tiene un tumor hipofisario demostrable. El tratamiento puede realizarse con octreotida o lanreotida, análogos de acción prolongada de la somatostatina, para reducir los niveles elevados de GH; o con pegvisomant, para antagonizar el efecto de la GH a nivel de su receptor.

La displasia fibrosa de (generalmente) múltiples huesos (poliostótica) representa una causa importante de morbilidad en este síndrome (fig. 578.5). Los huesos involucrados con mayor frecuencia son la base del cráneo y los fémures proximales, pero cualquier hueso puede verse afectado. Incluso



Fig. 578.5 Displasia fibrosa poliostótica en una mujer de 22 años. **A**, El fémur está expandido y arqueado en forma de «cayado de pastor». Las trabéculas femorales están sustituidas por una matriz en «vidrio esmerilado». **B**, Se observa esclerosis difusa en mano y muñeca con ligera expansión y transición poco definida entre la corteza y el espacio medular. (De Thapa MM, Kaste SC, Meyer JS: *Soft tissue bone tumors*. En Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 13, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 138.31.)

en ausencia de deformidades, varios investigadores recomiendan una TC craneal. El pronóstico es favorable en relación con la longevidad, pero las lesiones óseas pueden producir deformidades, fracturas de repetición, dolor y ocasionalmente compresión de los pares craneales.

El dolor óseo a menudo responde al pamidronato i.v. o a otros bifosfonatos. Las lesiones óseas extensas pueden estar asociadas con fosfaturia, debido a la sobrecreción de FGF 23, que provoca raquitismo u osteomalacia. Las manifestaciones extraglandulares de este síndrome son poco frecuentes, pero la afectación cardiovascular y hepática (colestasis neonatal grave) puede ser potencialmente mortal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

578.7 Pubertad precoz masculina familiar independiente de gonadotropinas

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Esta forma de pubertad precoz periférica infrecuente, autosómica dominante se transmite a la descendencia masculina por los pacientes varones afectados y las mujeres no afectadas portadoras del gen. Los signos de la pubertad aparecen hacia los 2-3 años de edad. Los testículos están solo ligeramente aumentados de tamaño. Las biopsias testiculares muestran maduración y, en ocasiones, marcada hiperplasia de las células de Leydig. Puede existir maduración de los túbulos seminíferos. Los niveles de testosterona están elevados de forma variable, aunque a menudo están muy aumentados, incluso con valores superiores a los de los adultos; sin embargo, los niveles basales de LH son prepúberes, no existe secreción pulsátil de LH y la LH no responde a la estimulación con GnRH o agonistas de la GnRH. La causa de la activación de las células de Leydig independiente de la estimulación con gonadotropinas es una mutación de aminoácido del receptor LHCG que produce una activación constitutiva de la producción de APMc. La maduración ósea puede estar muy avanzada; cuando alcanza el intervalo de edad puberal, la maduración hipotalámica cambia el mecanismo del desarrollo puberal hacia uno dependiente de gonadotropinas. Esta secuencia de acontecimientos es similar a la que se produce en los niños con síndrome de McCune-Albright (v. cap. 578.6) o en aquellos con hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 576).

La pubertad precoz independiente de gonadotropinas se ha diagnosticado en algunos niños no emparentados con **seudohipoparatiroidismo tipo IA** y que tenían una mutación única de la proteína G_a. Esta mutación es inactivadora a la temperatura corporal normal y causa seudohipoparatiroidismo, pero a la temperatura más baja de los testículos es constitucionalmente

activadora, produciendo una estimulación de la adenil ciclase y de la síntesis de testosterona. Aunque esta mutación es diferente de la del receptor constitutivo de LH, que suele provocar pubertad precoz masculina familiar independiente de gonadotropinas, el resultado final es el mismo.

TRATAMIENTO

Los niños pequeños se han tratado con éxito con ketoconazol (10-15 mg/kg/día dividido cada 8 h), un fármaco antifúngico que inhibe la C-17,20 liasa y la síntesis de testosterona. Otros investigadores han empleado una combinación de antiandrógenos (como espironolactona, 50-100 mg dos veces al día; flutamida, 125-250 mg al día o dos veces al día, o bicalutamida, 25-50 mg diarios) y de inhibidores de la aromatasa (letrozol, 2,5 mg/día o anastrozol, 1 mg/día), ya que los estrógenos derivados de los andrógenos estimulan la maduración ósea. Estos tratamientos no son capaces de disminuir la testosterona plasmática hasta las concentraciones normales (prepúberes) o de contrarrestar completamente los efectos de las hormonas sexuales elevadas. Desaceleran, pero no detienen, la progresión de la pubertad y podrían no mejorar el pronóstico de la talla. Los niños cuyo generador de pulsos de GnRH ha madurado requieren un tratamiento combinado con agonistas de GnRH.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

578.8 Desarrollo precoz incompleto (parcial)

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

El desarrollo aislado de las mamas en las niñas y del vello sexual en ambos性, sin otros signos de pubertad, son las dos formas más frecuentes de precocidad incompleta y no son infrecuentes en la práctica pediátrica.

TELARQUIA PREMATURA

Este término se aplica a un trastorno transitorio esporádico aislado del desarrollo mamario que con más frecuencia aparece en los 2 primeros años de vida. En algunas niñas el desarrollo mamario está presente al nacer y persiste. Puede ser unilateral o asimétrico y con frecuencia es fluctuante. El crecimiento y la maduración ósea son normales y están ligeramente avanzados. Los genitales no muestran signos de estimulación estrogénica. El desarrollo mamario podría regresar después de los 2 años, con frecuencia persiste durante 3-5 años y excepcionalmente es progresivo. La menarquía se produce a la edad esperada y la reproducción es normal. Los niveles plasmáticos basales de FSH y la respuesta de FSH a la estimulación con GnRH pueden ser mayores que en las niñas controles normales. Los niveles plasmáticos de LH y estradiol son sistemáticamente menores que los límites detectables. La exploración ecográfica de los ovarios muestra un tamaño normal, pero no es infrecuente encontrar algunos quistes pequeños (<9 mm).

En algunas niñas el desarrollo mamario se asocia con signos definitivos de efectos estrogénicos sistémicos, como la aceleración del crecimiento o el avance de la edad ósea. La ecografía pélvica podría mostrar un aumento de tamaño de los ovarios o del útero. Este trastorno, denominado **telarquia exagerada o atípica**, es diferente de la pubertad precoz central, ya que regresa espontáneamente. La estimulación con leuproreliodo o GnRH induce una respuesta intensa de FSH, baja de LH y (solo después de leuproreliodo) un incremento moderado del estradiol a las 24 horas (media 60-90 pg/ml). La patogenia de las formas típica y exagerada de telarquia no está clara. Se ha propuesto la inactivación tardía del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, que está activo durante el periodo prenatal y posnatal precoz, el aumento de la sensibilidad periférica a los estrógenos, entre otras hipótesis, pero todavía no se han demostrado. La telarquia prematura es un trastorno benigno, pero puede ser el primer signo de una pubertad precoz verdadera o periférica, o puede estar causada por una exposición exógena a estrógenos. Además de una anamnesis detallada, debe determinarse la edad ósea cuando existan características poco frecuentes. Las concentraciones plasmáticas de FSH, LH y estradiol medidas al azar generalmente son bajas y no son diagnósticas. La ecografía pélvica o la prueba de estimulación con leuproreliodo no suelen estar indicadas. La observación continua es importante porque el trastorno no se diferencia con facilidad de la pubertad precoz verdadera. La regresión y la recurrencia sugieren la existencia de quistes foliculares funcionantes. La telarquia en pacientes mayores de 3 años suele deberse a un trastorno diferente a la telarquia precoz benigna.

PUBARQUIA PREMATURA (ADRENARQUIA)

El término adrenarquia prematura se aplica a la aparición de vello sexual antes de los 8 años en las niñas o de los 9 años en los niños sin otros signos de maduración. Es mucho más frecuente en niñas que en niños. La mayor

prevalencia de este cuadro en niñas afroamericanas y, en menor medida, latinoamericanas puede indicar que es necesario ajustar el punto de corte para definir *prematuro* en los distintos grupos étnicos en función de los datos epidemiológicos. El vello aparece en el monte de Venus y los labios mayores en las niñas y en la zona perineal y escrotal en los niños; el vello axilar generalmente aparece más tarde. El olor axilar tipo adulto es frecuente. Los niños afectados suelen tener una talla y una maduración ósea ligeramente avanzadas. La adrenarquia prematura es un evento de maduración temprana de la producción adrenal de andrógenos. Este fenómeno coincide con la maduración precoz de la zona reticular, una disminución asociada de la actividad de la 3 β -hidroxisteroide-deshidrogenasa y un aumento de la actividad de la C17,20-lisasa. Estos cambios enzimáticos producen unas concentraciones plasmáticas elevadas de los Δ^5 -esteroides (17-hidroxipregnolona y deshidroepiandrosterona) y, en menor medida, de los Δ^4 -esteroides (sobre todo androstendiona) en comparación con los controles de la misma edad. Los niveles de estos esteroides y de sulfato de deshidroepiandrosterona suelen ser comparables a los de niños en etapas tempranas de la pubertad normal. La adrenarquia prematura idiopática es un trastorno lento progresivo que no requiere tratamiento. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con pubarquia precoz tiene uno o más signos relacionados con efectos sistémicos de los andrógenos, como una intensa aceleración del crecimiento, un aumento del tamaño del clitoris (en niñas) o del pene (en niños), acné quístico o edad ósea avanzada (>2 DE por encima de la media para la edad). En estos pacientes con **adrenarquia prematura atípica** está indicado realizar una prueba de estimulación con ACTH para medir los productos intermedios del metabolismo esteroideo (sobre todo las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona sérica) para descartar una **hiperplasia suprarrenal congénita no clásica** debida a un déficit de 21-hidroxilasa. Los estudios epidemiológicos y de genética molecular han demostrado que la prevalencia del déficit no clásico de 21-hidroxilasa es aproximadamente el 3-6% de los niños no seleccionados que presentan pubarquia precoz; la prevalencia de otros déficits enzimáticos (p. ej., déficit de 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa o de 11 β -hidroxilasa) es extremadamente baja. Aunque la adrenarquia prematura idiopática se ha considerado una entidad benigna, los estudios longitudinales sugieren que alrededor del 50% de las niñas con adrenarquia prematura tienen un alto riesgo de **hiperandrogenismo** y de **síndrome de ovario poliquístico**, de forma aislada o, con más frecuencia, en combinación con otros componentes del denominado síndrome metabólico (resistencia a la insulina que puede progresar a una diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión, aumento de la grasa abdominal) en la edad adulta. Aún está por demostrar con estudios más extensos si la progresión desfavorable al hiperandrogenismo puberal puede evitarse con fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina 850-2.000 mg/día) o con modificaciones del estilo de vida (dieta, ejercicio). Se ha descrito un riesgo aumentado de adrenarquia prematura y de síndrome metabólico en los niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Esto parece que está asociado con la resistencia a la insulina y con una reserva reducida de las células β , quizás como consecuencia de una malnutrición fetal.

MENARQUIA PREMATURA

Se trata de una entidad infrecuente, mucho menos habitual que la telarquia o la adrenarquia prematuras, y es un diagnóstico de exclusión. En las niñas que presentan una hemorragia vaginal aislada en ausencia de otros caracteres sexuales secundarios, deben excluirse cuidadosamente causas más frecuentes, como la vulvovaginitis, la presencia de un cuerpo extraño (típicamente asociada a una secreción maloliente) o el abuso sexual, y causas infrecuentes, como el prolapsus uretral y el sarcoma botriode. La mayoría de las niñas con menarquia prematura idiopática tiene solo 1-3 episodios de hemorragia; la pubertad se produce en el momento habitual y los ciclos menstruales son normales. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas son bajos, pero los niveles de estradiol pueden estar ocasionalmente elevados, probablemente debido a una secreción episódica de estrógenos por el ovario asociada a la presencia de quistes foliculares ováricos que se pueden observar en la ecografía.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

578.9 Precocidad de origen medicamentoso

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

Existen varios fármacos capaces de inducir la aparición de caracteres sexuales secundarios (es decir, pubertad precoz periférica). Entre ellos están la ingestión accidental de estrógenos (incluidas píldoras anticonceptivas) y

la administración de esteroides anabolizantes. Los estrógenos exógenos pueden producir un oscurecimiento de las areolas que no suele observarse en la precocidad sexual central. La causa más frecuente de precocidad de origen medicamentoso se relaciona en este momento con el uso generalizado de geles o cremas de testosterona, que se aplican sobre la piel como tratamiento del hipogonadismo masculino, con la consiguiente virilización de mujeres y niños tras el contacto con la piel. La absorción sistémica a partir del lugar en que se aplicó el gel/crema puede dar lugar a concentraciones plasmáticas de testosterona de 50-100 mg/dl en los niños.

Con menos frecuencia, los estrógenos de los cosméticos, las espumas capilares y las cremas que aumentan el volumen mamario han causado desarrollo mamario en niñas y ginecomastia en niños tras ser absorbidos a través de la piel. Los aceites de lavanda y de árbol del té se han asociado a ginecomastia prepupal según varios autores. La genisteína, un compuesto de la soja, posee actividad estrogénica en ratones, pero los datos en seres humanos son contradictorios. Los cambios físicos desaparecen tras cesar la exposición a las hormonas. Es importante realizar una anamnesis cuidadosa sobre la posibilidad de exposición accidental o ingestión de hormonas sexuales.

578.10 Pubertad tardía o ausente

Peter M. Wolfgram

Para Hipofunción testicular, véase el capítulo 601.

Para Hipofunción ovárica, véase el capítulo 604.

La pubertad tardía es la falta de desarrollo de cualquier signo puberal a los 13 años en mujeres o a los 14 años en varones. Un umbral de corte más bajo podría ser adecuado en niños con antecedentes familiares claros de pubertad temprana¹.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pubertad tardía o ausente se puede deber a:

- ◆ Retraso constitucional: una variante de la normalidad.
- ◆ Hipogonadismo hipogonadotrópico: niveles bajos de gonadotropinas debido a un defecto del hipotálamo y/o la hipófisis ([tablas 578.3 y 578.4](#)).
- ◆ Hipogonadismo hipergonadotrópico: niveles elevados de gonadotropinas por falta de retroinhibición debido a un problema gonadal (v. [tablas 578.3 y 578.4](#)). Las niñas pueden presentar ausencia aislada de adrenarquia con desarrollo normal de las mamas.

Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad

Esta es la causa más frecuente de pubertad tardía y se considera una variante de la normalidad. Suele diagnosticarse más en varones, probablemente por un sesgo en el patrón de remisión. Su causa es desconocida, pero alrededor del 50% de los pacientes afectados presentan un familiar de primer grado con pubertad y/o crecimiento tardío. Esta tendencia puede manifestarse en un hijo del mismo sexo del padre afectado o en un hijo del sexo opuesto. Los pacientes suelen consultar en la adolescencia temprana, cuando otros compañeros están comenzando a desarrollarse y presentar estirones, pero el paciente no. La talla suele encontrarse en el tercer percentil o por debajo (v. cap. 573). En los casos clásicos, el niño afectado tiene una talla normal a nacer y presenta una ralentización de la velocidad de crecimiento entre los 6 meses y los 2 años de edad, que da lugar a talla baja, y una velocidad de crecimiento posterior normal o casi normal a lo largo del percentil de talla del niño. La exploración física no muestra datos reseñables y, dependiendo de la edad, el niño puede presentar retraso de la pubertad. La prueba diagnóstica fundamental es la edad ósea, que se encuentra moderadamente retrasada respecto a la edad cronológica. Puede haber también antecedentes de dentición tardía. Sin intervención, la talla adulta final suele alcanzar la talla diana o se aproxima a ella. Sin embargo, los niños con retraso constitucional pueden experimentar un menor estirón puberal que sus compañeros y, por tanto, puede que no alcancen su talla genética potencial.

Hipogonadismo hipogonadotrópico

Diversas agresiones al SNC pueden alterar la producción de gonadotropinas. El generador de pulsos de GnRH puede verse interferido por algunas sustancias, como un exceso de prolactina (con o sin hipotiroidismo), o por

¹Partes de este capítulo se han publicado previamente en Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*. Philadelphia, 2018, Elsevier.

Tabla 578.3 Clasificación de la pubertad tardía y del infantilismo sexual

Retraso idiopático (constitucional) del crecimiento y la pubertad (activación tardía del generador de pulsos de LRF hipotalámico)	Desnutrición
Hipogonadismo hipogonadotrópico: infantilismo sexual relacionado con deficiencia de gonadotropinas	Anorexia nerviosa
TRASTORNOS DEL SNC	Bulimia
Tumores	Amenorrea psicógena
Craneofaringiomas	Pubertad alterada y menarquia tardía en atletas y bailarinas de ballet (amenorrea por ejercicio)
Germínomas	Hipotiroidismo
Otros tumores de células germinales	Diabetes mellitus
Gliomas hipotalámicos y ópticos	Enfermedad de Cushing
Astrocitomas	Hiperprolactinemia
Tumores hipofisarios (incluidos NEM-1, prolactinoma)	Consumo de marihuana
Otras causas	Enfermedad de Gaucher
Histiocitosis de Langerhans	HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO
Lesiones postinfecciosas del SNC	Hombres
Anomalías vasculares del SNC	Síndrome de disgenesia de túbulos seminíferos y sus variantes (síndrome de Klinefelter)
Radioterapia	Otras formas de insuficiencia testicular primaria
Malformaciones congénitas, sobre todo las asociadas a anomalías craneofaciales	Quimioterapia
Traumatismos craneales	Radioterapia
Hipofisitis linfocítica	Defectos de la biosíntesis de esteroides testiculares
DEFICIENCIA AISLADA DE GONADOTROPINAS	Síndrome de Sertoli solo
Síndrome de Kallmann	Mutación del receptor de LH
Con hiposmia o anosmia	Anorquía y criptorquidia
Sin anosmia	Traumatismos/cirugía
Mutación del receptor de LHRH	Mujeres
Hipoplásia suprarrenal congénita (mutación de DAX1)	Síndrome de disgenesia gonadal (síndrome de Turner) y sus variantes
Deficiencia aislada de LH	Disgenesia gonadal XX y XY
Deficiencia aislada de FSH	Disgenesia gonadal familiar y esporádica XX y sus variantes
Deficiencia de prohormona convertasa 1 (PC1)	Disgenesia gonadal familiar y esporádica XY y sus variantes
FORMAS IDIOPÁTICAS Y GENÉTICAS DE DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE HORMONAS HIPOFISARIAS, INCLUIDA LA MUTACIÓN DE PROP1	Deficiencia de aromatasa
TRASTORNOS DIVERSOS	Otras formas de insuficiencia ovárica primaria
Síndrome de Prader-Willi	Menopausia prematura
Síndromes de Laurence-Moon y de Bardet-Biedl	Radioterapia
Deficiencia funcional de gonadotropinas	Quimioterapia
Enfermedades sistémicas crónicas y desnutrición	Oforitis autoinmune
Drepanocitosis	Galactosemia
Fibrosis quística	Síndrome de glucoproteínas tipo 1
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)	Ovario resistente
Enfermedades gastrointestinales crónicas	Mutación del receptor de FSH
Insuficiencia renal crónica	Resistencia a LH/hCG

FSH, hormona foliculoestimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; LRF, factor liberador de hormona luteinizante; NEM, neoplasia endocrina múltiple; SNC, sistema nervioso central.

De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams Textbook of Endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.15, p 1129.

estrés, enfermedades crónicas, desnutrición o actividad física excesiva. El núcleo arcuato hipotalámico puede ser dañado por traumatismos, radiación, infecciones, infiltración, hipertensión intracranal o cirugía. Las masas más frecuentes que pueden afectarlo son craneofaringiomas, gliomas y quistes. Algunas enfermedades o malformaciones congénitas pueden permitir una producción de GnRH suficiente para el desarrollo infantil pero no para las necesidades puberales.

Síndrome de Kallman

Este síndrome combina una disminución o ausencia de sentido del olfato con una deficiencia de gonadotropinas. Otras manifestaciones son la ceguera para los colores, comunicaciones interauriculares y anomalías estructurales renales (agenesia renal unilateral). La forma ligada al X se debe a una mutación del gen *KAL*; existen formas autosómicas recesiva y dominante.

Las **deficiencias de LH y FSH** pueden ser aisladas o secundarias a deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias. Esta última situación puede deberse a afectación de la hipófisis por traumatismos, radiación, infecciones, drepanocitosis, compresión por infiltrados o tumores, o procesos autoinmunitarios. Para diferenciar un defecto hipofisario primario de otro secundario a un defecto hipotalámico, el profesional clínico debe recordar que todas las hormonas hipofisarias, excepto la prolactina, son estimuladas

por hormonas liberadoras hipotalámicas; la prolactina es inhibida por un factor hipotalámico inhibidor de prolactina. Por tanto, si se observa falta de todas las hormonas hipofisarias, incluida la prolactina, el problema reside en la hipófisis. Si la prolactina está presente, o incluso elevada, pero se observa falta de otras hormonas hipofisarias, el problema se sitúa por encima de la glándula hipofisaria, a nivel del tallo o del hipotálamo. En el caso de las deficiencias aisladas de LH y FSH la alteración primaria puede afectar a las neuronas hipofisarias o hipotalámicas productoras de GnRH; se han observado también alteraciones aún más altas. En concreto, los defectos de las moléculas necesarias para la migración neuronal correcta (incluido el gen *KAL*) o la falta de las señales necesarias para las neuronas productoras de GnRH (defectos de la kisspeptina o la neurocinina B y sus receptores) pueden provocar deficiencia de LH y FSH por secreción alterada de GnRH.

Hipogonadismo hipergonadotrópico: varones

Si los testículos son pequeños, pueden haber sido dañados por torsión, drepanocitosis, infección, enfermedades autoinmunitarias, quimioterapia o radiación, y pueden ser incapaces de responder a la estimulación por LH y FSH. Si la edad ósea es mayor de 10 años y el hipotálamo probablemente haya madurado, las concentraciones séricas de LH y FSH pueden ser altas.

Tabla 578.4 Base molecular de los trastornos del desarrollo asociados a hipogonadismo hipogonadotrópico

GEN	FENOTIPO	FENOTIPO COMPLEJO
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO AISLADO		
<i>Síndrome de Kallmann o IHH normósmico (con el mismo gen mutante)</i>		
KAL1 (Xp22.3)	Síndrome de Kallmann ligado al X	Anosmia/hiposmia, agenesia renal, discinesia
FGFR1 (KAL2) (8p11.2)	Síndrome de Kallmann autosómico dominante (\pm recesivo)	Anosmia/hiposmia, labio/paladar hendido
FGF8 (ligando de FGFR1) (10q25)		
NELF (9p34.3)	Autosomal dominante (?) Síndrome de Kallmann	
PROK2 (3p21.1)	Síndrome de Kallmann autosómico recesivo	
PROKR2* (20p12.3)		
CHD7 (8p12.1)	Autosomal dominante (algunos casos)	Síndrome CHARGE incluye hiposmia
Hipogonadismo hipogonadotrópico aislado normósmico		
GNRH1 (8p21-11.2)	Autosomal recesivo	
GNRHR* (4q13.2-3)	Autosomal recesivo (\pm dominante)	
GPR54* (19p13.3)	Autosomal recesivo	
SNRPN		Síndrome de Prader-Willi Obesidad
Falta de función de la región 15q11-q13 paterna o disomía uniparental materna		
LEP (7q31.3)	Autosomal recesivo	Obesidad
LEPR (1p31)	Autosomal recesivo	Obesidad
NR0B1 (DAX1) (X21.3-21.2)	Recesivo ligado al X	Hipoplasia suprarrenal
TAC3 (12q13-12)	Autosomal recesivo	
TACR3 (4q25)	Autosomal recesivo	
Deficiencias múltiples de hormonas hipofisarias		
PROP1 (POU1F1)	Deficiencia autosómica recesiva de GH, PRL, TSH y LH/FSH (con menor frecuencia, deficiencia de ACTH de inicio más tardío)	
HESX1 (RPX)	Autosomal recesivo; y mutaciones heterocigóticas Deficiencias hipofisarias múltiples, incluida la diabetes insípida, pero LH/FSH poco frecuente	Displasia septoóptica
LHX3	Autosomal recesiva; GH, PRL, TSH, FSH/LH	Columna cervical rígida
PHF6	Ligada al X; GH, TSH, ACTH, LH/FSH	Síndrome de Börjeson-Lehmann: retraso mental; facies

*Receptor acoplado a proteína AG.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; CHD7, factor de remodelación de cromatina; DAX1, región crítica de inversión del sexo-hiperplasia congénita suprarrenal del cromosoma X, gen 1; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; GNRH, hormona liberadora de gonadotropinas; GPR54, receptor acoplado a proteína G-kisspeptina 54; HESX1, gen homeobox expresado por las células ES; IHH, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático; LEP, leptina; LH, hormona luteinizante; LHX3, gen lim homeobox 3; NELF, factor liberador de hormona luteinizante embrionaria nasal; NR0B1, familia 0 de receptores nucleares, grupo B, miembro 1; PHF6, gen plant homeodomain-like finger; PRL, prolactina; PROK2, prokinética 2; PROP1, profeta de Pit-1; R, receptor; SNRPN, pequeño polipéptido de ribonucleoproteína nuclear SmN; TAC3, neurokinina 3; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.19, p 1138.

Cuando el tamaño testicular es prepupal y hay LH presente pero no aumenta la testosterona, puede existir algún problema con el receptor de LH.

Síndrome de Klinefelter

Afecta a 1 de cada 500 varones y a menudo se acompaña de un cariotipo 47,XXY; otras manifestaciones frecuentes son inteligencia limitada, ginecomastia del adolescente (a menudo marcada) y testículos pequeños y firmes. El volumen testicular no suele superar los 5 ml (en torno al 25% del volumen medio adulto). Los pacientes, generalmente altos y delgados, con hábito eunucoide, pueden presentar pubertad tardía. La virilización puede ser incompleta, el tamaño del pene suele ser inferior a la media y la tasa de infertilidad es cercana al 100%.

Hipogonadismo hipergonadotrópico: mujeres

En este trastorno, el ovario puede ser incapaz de sintetizar estrógenos (un defecto metabólico heredado, generalmente asociado a exceso de mineralocorticoides e hipertensión), puede presentar alguna alteración morfológica (disgenesia) o puede haber sido dañado por alguno de los factores citados como productores de lesión testicular, y por la galactosemia.

El ovario puede ser normal pero no responder a las gonadotropinas. Si hay gonadotropinas presentes pero no resultan eficaces, es que existe algún problema con el receptor de FSH.

Síndrome de Turner

Las dos manifestaciones más frecuentes del síndrome de Turner son la talla baja (que afecta a los miembros en mayor medida que al tronco) y la insuficiencia ovárica. El linfedema y el cuello alado son características diagnósticas presentes en la recién nacida. Otras manifestaciones son el tórax en escudo, cubito valgo, cuarto metacarpiano corto, uñas hipoplásicas, anomalías renales y defectos del corazón izquierdo (coartación aórtica, válvula mitral bicúspide, etc.). En torno al 50% de las niñas afectadas no muestran ningún signo excepto talla baja, y por ello suelen identificarse más tarde. Alrededor del 20% puede presentar pubertad espontánea con ovarios funcionantes durante al menos un breve periodo de tiempo, que depende en gran medida del cariotipo, pero la tasa de infertilidad es superior al 99%.

Niñas con adrenarquia tardía o ausente

Si una niña presenta desarrollo adelantado de las mamas pero sin signos androgénicos, puede presentar algún defecto de los receptores de andrógenos, como ocurre en el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos** (feminización testicular). En niñas, los andrógenos proceden sobre todo de las glándulas suprarrenales (adrenarquia). Si la edad ósea no supera los 8 años, momento en el que suele amentar la DHEAS, la adrenarquia puede simplemente retrasarse (adrenarquia tardía). Sin embargo, si la edad ósea está adelantada, existirá un defecto de la producción de andrógenos. Además,

puede existir algún problema congénito de la síntesis de andrógenos por una deficiencia enzimática o por lesión de las suprarrenales de causa autoinmunitaria, infecciosa o hipoxica. En estos últimos casos serán evidentes otros signos de insuficiencia suprarrenal.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD TARDÍA

Una velocidad de crecimiento normal, con pubertad tardía, pero no ausente, y con antecedentes familiares de desarrollo tardío sugieren el diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento y la pubertad, que es la causa más frecuente. La correlación entre la edad ósea y el estadio puberal del paciente confirma la impresión clínica, no siendo necesarias más pruebas.

La evaluación inicial debe incluir:

- ◆ anamnesis: traumatismos, enfermedades, medicaciones (p. ej., estimulantes, quimioterapia), radiación, infecciones, desnutrición, problemas autoinmunitarios, drepanocitosis, estrés psíquico, registros del crecimiento, galactosemia
- ◆ revisión de los síntomas: problemas visuales, cefaleas, vómitos, incapacidad para detectar los olores (hiposmia o anosmia), edad al comienzo de los signos androgénicos, edad al comienzo de los signos estrogénicos, genitales pequeños al nacer, signos de insuficiencia suprarrenal primaria como hiperpigmentación, necesidad de usar desodorantes, necesidad de lavarse el pelo con mayor frecuencia
- ◆ antecedentes familiares: cronología del desarrollo estatural y puberal materno y paterno, hermanos y primos con retraso del desarrollo
- ◆ exploración física: signos de enfermedades crónicas, temperatura, presión arterial, peso, circunferencia cefálica, edad dental, pigmentación cutánea (hiperpigmentación), vello púbico y axilar, olor corporal adulto,

piel y cabellos grasos, campos visuales, papillas ópticas, capacidad de detectar olores, desarrollo mamario, cornificación/flujo vaginal, tamaño del pene, desarrollo escrotal, volumen testicular, estadio del vello púbico, estado neurológico, estado de ánimo, capacidad intelectual, rasgos dismórficos

Deben realizarse inicialmente pruebas de laboratorio para detectar enfermedades crónicas (hemograma completo, perfil de bioquímica, velocidad de sedimentación), hipotiroidismo (tiroxina libre y TSH) e hiperprolactinemia (nivel de prolactina). Si el crecimiento es lento, deben determinarse niveles del factor de crecimiento insulínico-1 (marcador de la actividad basal de la GH) y hay que considerar la determinación de GH. El profesional clínico debe determinar las concentraciones de testosterona en varones y de estradiol en mujeres.

Las determinaciones aleatorias de FSH y LH, y los resultados de una prueba de estimulación con GnRH pueden diferir entre hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia gonadal primaria ([figs. 578.6 y 578.7](#)). Los niveles altos de gonadotropinas apoyan el diagnóstico de insuficiencia gonadal primaria. A continuación se realiza un cariotipo (síndrome de Klinefelter en varones y síndrome de Turner en mujeres). A menudo se emplea la prueba de estimulación con GnRH, con determinación de los niveles séricos de LH a las 1-2 horas. Esta prueba se basa en que los niños en la fase puberal presentarán un aumento significativo de LH sérica respecto a la basal. Por desgracia, la prueba de la GnRH no ayuda a distinguir entre retraso constitucional e hipogonadismo hipogonadotrópico ya que, en ambos casos, la respuesta de LH es escasa debido a la falta de sensibilización de los gonadotropos por la GnRH endógena. Sin embargo, los niños con retraso constitucional con el tiempo acaban desarrollando una respuesta puberal adecuada a la estimulación con GnRH.

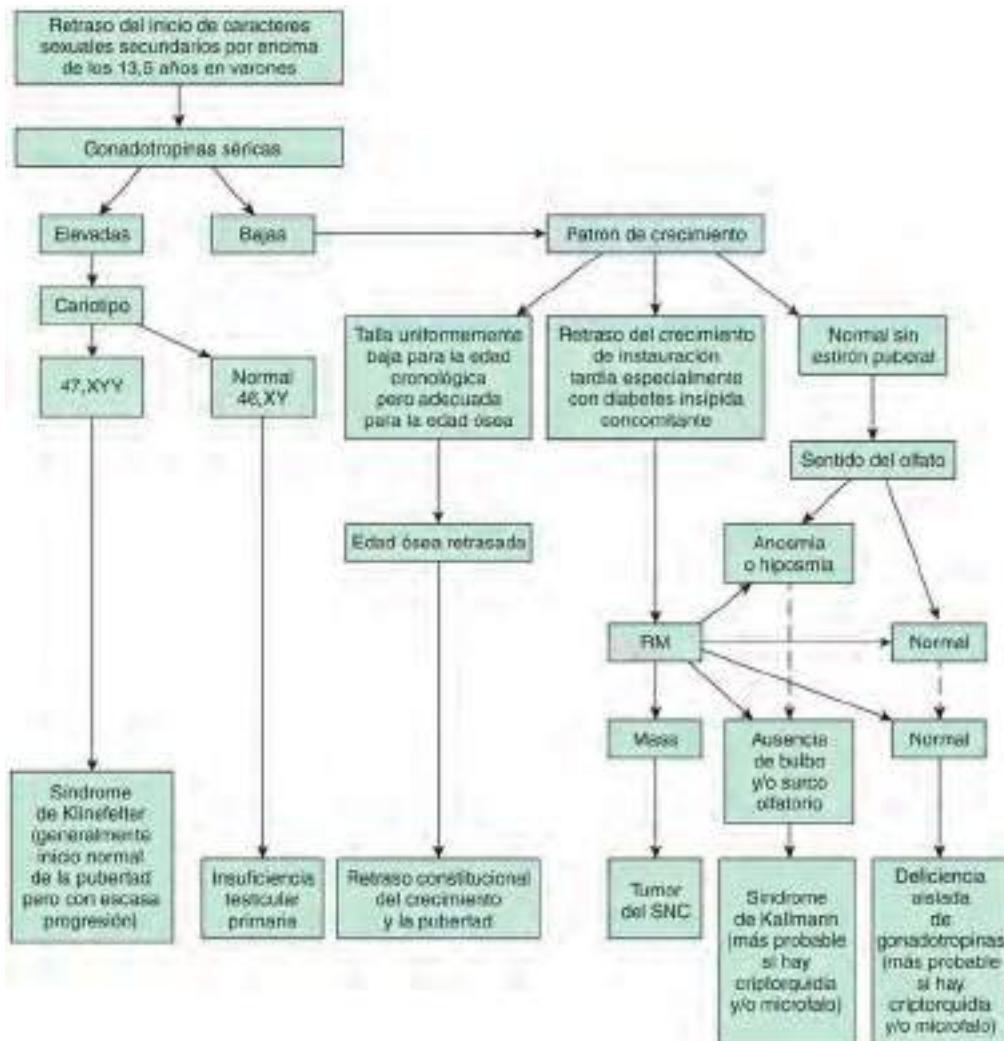


Fig. 578.6 Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la pubertad retrasada en varones. RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central. (De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: Williams textbook of endocrinology, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 25.48.)

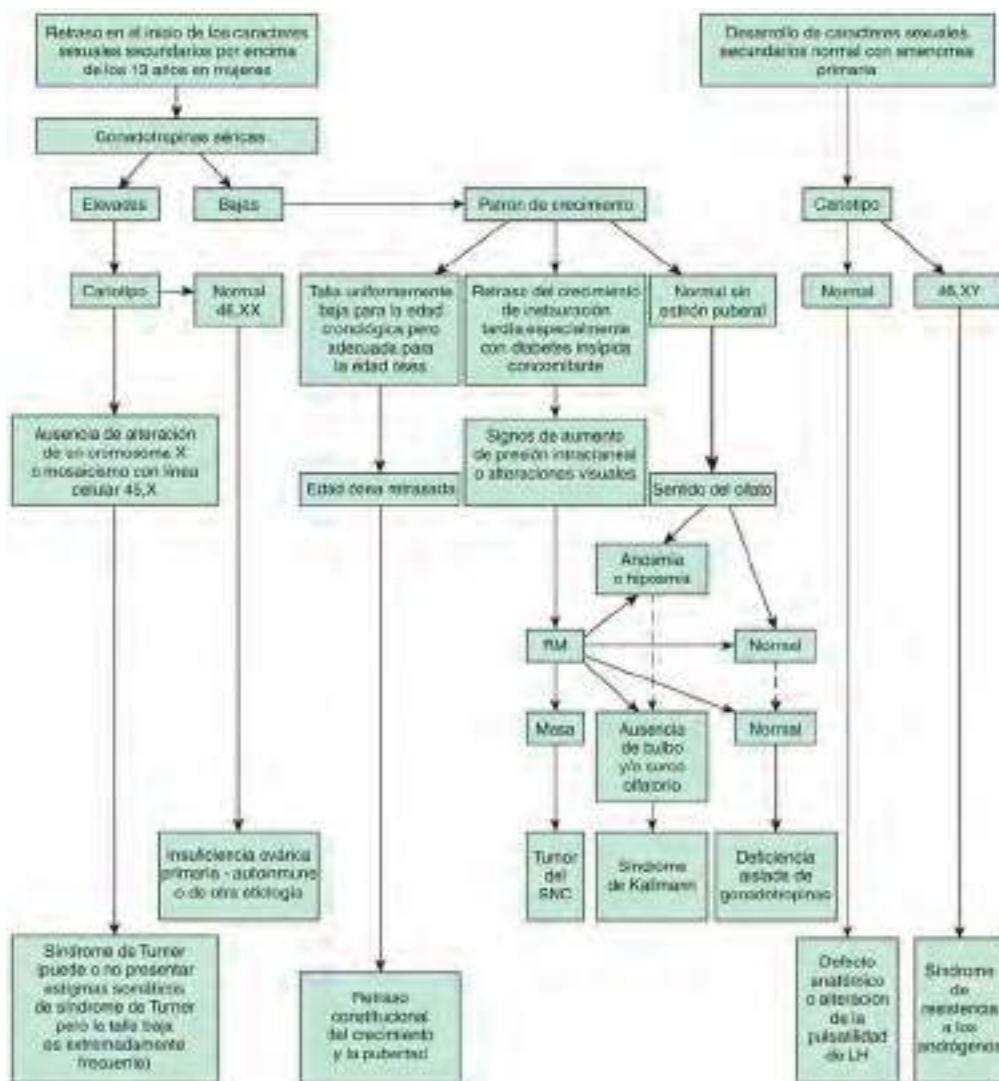


Fig. 578.7 Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la pubertad retrasada en niñas. RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central. (De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: Williams textbook of endocrinology, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 25.49, p 1157.)

Si se sospecha un síndrome de Kallmann, la resonancia magnética puede mostrar alteraciones en la región olfatoria. Si una mujer 46,XX presenta insuficiencia ovárica de causa desconocida, se realiza una determinación de anticuerpos antiováricos y se puede emplear la sustancia inhibidora mülleriana para valorar la reserva folicular y la fertilidad potencial. La prueba de estimulación con hCG para evaluar la capacidad de producir testosterona, y la concentración sérica de sustancia inhibidora mülleriana (secretada por las células de Sertoli) son útiles para determinar si existe tejido testicular funcional.

TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD TARDÍA

Si la pubertad tardía es fisiológica no hay necesidad médica de iniciar la administración de esteroides sexuales. Lo más adecuado es mantener una actitud expectante. Los adolescentes varones con retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo que tienen talla baja, escaso desarrollo y afectación psicológica a menudo pueden beneficiarse de un ciclo corto de tratamiento con testosterona. Este se suele administrar en forma de testosterona intramuscular de acción prolongada a dosis de 50-100 mg cada 3-4 semanas durante un tiempo de 3 a 12 meses. El tratamiento se suele iniciar en torno a los 13 años de edad y, si es posible, cuando los testículos presentan un volumen de 6-8 ml. Estas dosis estimulan el aumento de talla y peso, permiten una virilización adecuada (aumento del crecimiento de vello púbico y axilar, y del tamaño del pene) y no suelen suprimir la secreción hipofisaria de FSH y LH, por lo que permiten la progresión simultánea de la pubertad endógena (crecimiento testicular). De este modo el paciente se aproxima a sus compañeros, sin que se produzca un avance indebido de la edad ósea. El acné es el principal efecto secundario y la talla definitiva no se ve alterada. Se espera que, tras concluir el tratamiento, el varón seguirá creciendo y desarrollándose con rapidez, y que perciba al tratamiento con testosterona

como un empujón para la pubertad endógena. Se puede administrar también un ciclo corto de esteroides anabolizantes, como oxandrolona o fluoximesterona, a dosis bajas, en varones prepúberales y puberales, o de estradiol a bajas dosis, en niñas prepúberales y puberales con desarrollo constitucional.

El tratamiento del hipogonadismo trata de simular la fisiología normal, mediante la administración progresiva de testosterona en varones y de estrógenos y progesterona en mujeres. En los varones con hipogonadismo, la testosterona parenteral se inicial a dosis de 50 mg cada 3-4 semanas, que se incrementan de 50 en 50 mg a lo largo de 2-3 años. La mayoría de los varones adultos reciben 200 mg cada 3-4 semanas, cifra basada en una tasa de producción diaria de testosterona en el varón adulto de 6 mg. Algunos varones adultos se tratan con 300 mg cada 2 semanas. Los varones adultos pueden emplear testosterona en parches, que a menudo provocan irritación local, o en gel, pero en adolescentes en crecimiento se suele prescribir testosterona intramuscular.

En mujeres se administran estrógenos diarios durante un año. Esto puede hacerse en forma de estrógenos conjugados a dosis de 0,3 mg diarios durante los 6 primeros meses y 0,625 mg diarios durante los 6 meses siguientes, o con una pauta análoga de etinil estradiol, o con un parche semanal de 17 β -estradiol. Esta duración no supone un riesgo indebido de hiperplasia u tumores uterinos, pero a partir de 2 años de tratamiento (o antes si se produce algún manchado menstrual), debe añadirse progesterona. Entre las opciones a considerar al añadir la progesterona están continuar con píldoras solo de estrógenos (estrógenos conjugados o etinil estradiol) o con parches de 17 β -estradiol junto con acetato de medroxiprogesterona, o cambiar a la paciente a anticonceptivos orales convencionales. Si la paciente no toma un anticonceptivo oral convencional, el estrógeno (píldora o parche) se prescribe los días 1-23 del calendario mensual, y se añade acetato de medroxiprogesterona los días 10-23. De este modo se suele producir una hemorragia

por retirada entre el día 23 y el final del mes, aunque puede existir cierta variabilidad cronológica entre las pacientes.

Los pacientes de ambos性 con hipogonadismo hipogonadotrópico son potencialmente fértiles, pero el tratamiento aislado con esteroides sexuales no suele ser suficiente para iniciar la gametogénesis. Existen, no obstante, raros casos de varones en quienes la reposición de testosterona, por sí sola, ha estimulado la espermatogénesis. La forma habitual de inducir la fertilidad en ambos性 consiste en añadir tratamiento cíclico con gonadotropinas o un tratamiento con bomba de GnRH a la edad en la que se desea la concepción. *Por último, si el hipogonadismo hipogonadotrópico está presente como componente de un hipopituitarismo, es fundamental sustituir adecuadamente todas las hormonas deficitarias.* Por su parte, los pacientes con hipogonadismo primario presentan una lesión gonadal intrínseca y suelen ser estériles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Trastornos de la glándula tiroideas

Capítulo 579

Desarrollo y fisiología de la glándula tiroideas

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

DESARROLLO FETAL

La tiroides fetal se origina a partir de una evaginación del intestino anterior en la base de la lengua (agujero ciego). Emigra a su localización normal sobre el cartílago tiroideo hacia la semana 8-10 de gestación. La forma bilobulada de la glándula tiroidea fetal es apreciable desde la semana 7 de gestación y la formación de los característicos folículos y coloide tiroideos se observa hacia la semana 10. La síntesis de tiroglobulina se produce desde la semana 4, la captación de yodo hacia la semana 8-10 y la síntesis y secreción de tiroxina (T_4) y, en menor medida, de triyodotironina (T_3) tienen lugar desde la semana 12 de gestación. Existen pruebas de que varios factores de transcripción –como NKX2.1, FOXE1 y PAX8– son importantes en la morfogénesis y diferenciación tiroidea, y posiblemente también en su migración caudal hasta su localización final. Estos factores se unen a los promotores de los genes de la tiroglobulina y de la tiroperoxidasa (TPO) y de esta forma influyen en la producción de hormonas tiroideas. Las neuronas hipotalámicas sintetizan hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la secreción de tirotropina (TSH) es evidente hacia las 10-12 semanas de gestación. La maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo se produce durante la segunda mitad de la gestación, pero las relaciones normales de retroalimentación no están maduras aproximadamente hasta los 1-3 meses de vida posnatal. Otros factores de transcripción, incluidos PROP1 y POU1F1, son importantes para la diferenciación y el crecimiento de las células tirotropas, junto con las somatotropas y las lactotropas.

FISIOLOGÍA TIROIDEA

La función principal de la glándula tiroideas es sintetizar T_4 y T_3 . La única función conocida del yodo es la síntesis de estas hormonas. La ingesta diaria recomendada de yodo es 110-130 µg para los lactantes, 90-120 µg para los niños y 150 µg para los adolescentes y adultos.

La ingesta mediana de yodo en Estados Unidos se redujo aproximadamente un 50% entre las décadas de 1970 (320 µg/l) y 1990 (145 µg/l), aunque

parece haberse estabilizado (2009-2010 = 144 µg/l). Con independencia de la forma química ingerida, el yodo acaba alcanzando la glándula tiroideas en su forma ionizada de yoduro [I⁻]. El tejido tiroideo tiene avidez por el yoduro y es capaz de captarlo (con un gradiente de 100:1), transportarlo y concentrarlo en la luz folicular para la síntesis de hormona tiroidea. La entrada de yoduro desde la circulación hasta la célula folicular de la tiroideas se lleva a cabo mediante un cotransportador de sodio-yoduro (NIS). El yoduro difunde a través de la célula hasta la membrana apical, donde se transporta hacia el coloide por acción de la pendrina (y probablemente al menos por otro transportador no identificado).

Para formar hormona tiroidea, el yoduro inorgánico captado debe organificarse en residuos de tirosina de la tiroglobulina de la luz folicular. Esta reacción está catalizada por la TPO y requiere H₂O₂, producido por la enzima DUOX2, cuya expresión depende a su vez del factor de maduración de oxidasa dual 2 (DUOX2). La tiroglobulina es una gran glucoproteína homodimérica con un peso molecular aproximado de 660 kDa que contiene 138 residuos de tirosina. La yodación de unas 14 de estas tirosinas forma monoyodotirosina (MIT) o diyodotirosina (DIT). Dos moléculas de DIT se unen para formar una molécula de T_4 o una molécula de DIT y una de MIT se unen para formar T_3 . Una vez formadas, las hormonas se almacenan como tiroglobulina en el coloide de la luz folicular, listas para ser secretadas por la tiroideas. Las hormonas T_4 y T_3 se liberan cuando el coloide es captado por endocitosis por las células foliculares y la tiroglobulina es degradada por proteasas y peptidasas endosómicas.

En los adultos la glándula tiroideas produce alrededor de 85 µg de T_4 y 6-7 µg de T_3 al día. Solo el 20% de la T_3 circulante es secretado por la tiroideas; el resto se produce por desyodación de T_4 en tejidos extratiroideos por las yodotirosina desoyodinasas (tipos 1 y 2). En la hipófisis y el cerebro, alrededor del 80% de la T_3 requerida se produce localmente a partir de la T_4 mediante la desyodinasa tipo 2. Aunque los niveles sanguíneos de T_3 son 1/50 respecto a los de T_4 , la T_3 es la hormona tiroidea fisiológicamente activa, ya que su afinidad por el receptor de hormonas tiroideas es 10-15 veces mayor que la de la T_4 .

Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno, estimulan la síntesis de proteínas, influyen en el crecimiento y la diferenciación, y afectan al metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las vitaminas. La entrada de T_3 y T_4 en las células es facilitada por transportadores específicos de hormona tiroidea, entre los que destaca por su importancia el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8). Una vez dentro de la célula, T_4 se convierte en T_3 por acción de la 5'-desyodasa de tipo 1 o 2. Posteriormente se produce la entrada de T_3 intracelular en el núcleo, donde se liga a los receptores para las hormonas tiroideas. Los receptores de hormonas tiroideas son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas, que incluyen receptores de glucocorticoides, andrógenos, estrógenos, progesterona, vitamina D y retinoides. Cuatro isoformas diferentes del receptor de hormonas tiroideas (α_1 , α_2 , β_1 y β_2) se expresan en los distintos tejidos, aunque se desconoce si TR α_2 tiene alguna función fisiológica. Los receptores de hormonas tiroideas tienen un dominio de unión al ligando que se une a T_3 , a una región bisagra y a un dominio de unión al ADN (dedo de zinc) que se une a los elementos de respuesta al receptor de hormonas tiroideas. La unión de T_3 al receptor de hormonas tiroideas provoca el reclutamiento de moléculas coactivadoras, la transcripción de ARN mensajero y la síntesis de proteínas. De este modo, los múltiples niveles de regulación de la señalización de hormonas tiroideas, incluidos la desyodación, el transporte transmembrana y la expresión del receptor de hormonas tiroideas facilitan la modulación, específica para cada tejido, de la acción de las hormonas tiroideas en función de la concentración de T_4 circulante.

Aproximadamente un 70% de la T_4 circulante está firmemente unida a la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y el riesgo, en su mayor parte, se encuentra unida a la albúmina y la prealbúmina (también llamada *transferrina*). Solo el 0,03% de la T_4 plasmática no está ligada y constituye la T_4 libre. Aproximadamente el 50% de la T_3 circulante está unido a la TBG y el otro 50% está unido a la albúmina, mientras que solo el 0,3% de la T_3 no está ligado y representa la T_3 libre. Como la concentración o la unión de la TBG se modifica en muchas circunstancias clínicas, debe considerarse su estado al interpretar los niveles totales de T_4 o de T_3 .

REGULACIÓN TIROIDEA

La glándula tiroideas está regulada por la TSH, una hormona glucoproteica secretada por la hipófisis anterior. La unión al receptor de TSH activa la adenil ciclasa en la glándula tiroidea y estimula todos los pasos en la biosíntesis de hormonas tiroideas, desde la captura de yodo a la liberación de hormonas tiroideas (v. fig. 572.1). La TSH es un heterodímero compuesto de subunidades α y β . La subunidad α es común a la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante y la gonadotropina coriónica humana, mientras

que la especificidad de cada hormona viene dada por la subunidad β correspondiente. La síntesis y liberación de TSH son estimuladas por la TRH, un tripéptido que se sintetiza en el hipotálamo y se secreta dentro de la hipófisis. En las situaciones en las que hay una producción disminuida de hormonas tiroideas, la TSH y la TRH están aumentadas, mientras que el aumento de la concentración de hormonas tiroideas inhibe la producción de TSH y TRH. Aunque se pueden medir concentraciones de TSH séricas, las concentraciones circulantes de TRH son muy bajas, salvo en el periodo neonatal.

En los tejidos periféricos se produce un nuevo control del nivel de hormonas tiroideas circulantes. En muchas enfermedades no tiroideas, las concentraciones de T_3 circulantes disminuyen debido a la reducción de la producción extratiroidea de T_3 por la desyodasa tipo 1 y al aumento de la inactivación de T_4 (a T_3 inversa) y de T_3 (aT_2) por la desyodasa tipo 3. Estos cambios pueden ser inducidos por factores como el ayuno, la malnutrición crónica, la enfermedad aguda y algunos fármacos. Estos factores aumentan la conversión por la 5'-desyodasa de tipo III de T_4 a T_3 inversa. Aunque los niveles de T_3 pueden estar disminuidos de forma significativa, los niveles de T_4 libre y de TSH permanecen normales. Los niveles disminuidos de T_3 pueden representar una adaptación fisiológica, que se traduce en una tasa baja de consumo de oxígeno, de uso de sustratos y de otros procesos catabólicos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

579.1 Estudios de las hormonas tiroideas

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

HORMONAS TIROIDEAS PLASMÁTICAS

Existen métodos para medir todas las hormonas tiroideas en plasma: T_4 , T_4 libre, T_3 y T_3 libre. La metabólicamente inactiva T_3 reversa (3,5,3'-triyodotironina) también está presente en el plasma, pero la medición de la rT_3 rara vez es clínicamente útil. Existe una gran disponibilidad de análisis directos de T_4 libre y generalmente son fiables en pacientes sanos; sin embargo, estos análisis pueden no ser tan fiables durante una enfermedades agudas o en caso de alteraciones graves de la unión a las hormonas tiroideas. Por tanto, en estas situaciones puede ser preferible medir la T_4 total y un índice de unión a TBG, o bien medir la T_4 libre mediante la técnica de referencia, que es el la diálisis de equilibrio. Muchas pruebas de T_3 libres están poco estandarizadas y su utilidad clínica es limitada. Al interpretar los resultados de todos los estudios tiroideos debe tenerse en cuenta la edad, especialmente en el recién nacido.

La tiroglobulina es una glucoproteína que se secreta a través de la superficie apical de las células foliculares tiroideas hacia el coloide. Pequeñas cantidades escapan hacia la circulación y son cuantificables en plasma. Los niveles de tiroglobulina aumentan con la estimulación por TSH y disminuyen con la supresión de la TSH. Los niveles de tiroglobulina sérica están elevados en el recién nacido, en los pacientes con enfermedad de Graves y otras formas de enfermedad tiroidea autoinmunitaria y en aquellos con bocio endémico. También pueden producirse grandes elevaciones de la tiroglobulina en los pacientes con carcinoma diferenciado de la tiroide. Los lactantes atíreóticos presentan niveles muy disminuidos de tiroglobulina en plasma.

Los niveles de TSH sérica son la prueba más sensible para valorar la disfunción tiroidea primaria. Están aumentados en el hipotiroidismo primario y suprimidos en el hipertiroidismo. Tras el periodo neonatal, los niveles normales de TSH son menores de 5 mUI/l. En el hipotiroidismo central, la TSH sérica puede estar por debajo de los valores normales, aunque con frecuencia se encuentra de forma «inadecuada» dentro de los límites normales al margen de que la concentración de T_4 sérica o T_4 libre sea normal. Aunque puede encontrarse en concentración normal, la TSH tiene menos actividad biológica en los pacientes con hipotiroidismo central. La disponibilidad de ensayos sensibles para TSH y T_4 libre hacen innecesaria la estimulación con TRH en el diagnóstico de la mayoría de los pacientes con trastornos tiroideos.

GLÁNDULA TIROIDES FETAL Y DEL RECIÉN NACIDO

La T_4 sérica y la T_4 libre fetal aumentan de forma progresiva desde la mitad de la gestación hasta acercarse a 9,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y 1,4 ng/dl a término, respectivamente. Los niveles fetales de T_3 están bajos antes de la semana 20 y después aumentan de forma gradual hasta unos 60 ng/dl a término. Sin embargo, los niveles de T_3 inversa (forma inactiva de T_3) son altos en el feto (300 ng/dl en la semana 30) y disminuyen hasta 200 ng/dl a término. Los niveles plasmáticos de TSH aumentan de forma gradual hasta 6 mUI/l a término. Aproximadamente un tercio de la T_4 materna atraviesa la placenta y llega al feto. La T_4 materna participa en el desarrollo fetal, especialmente del cerebro,

antes de que comience la síntesis fetal de hormonas tiroideas. Por tanto, un feto hipotiroido puede estar protegido parcialmente hasta el parto por la T_4 materna si la madre es eutiroidea, pero tiene riesgo de sufrir lesiones neurológicas si la madre es hipotiroida. La cantidad de T_4 que atraviesa la placenta generalmente no es suficiente para interferir con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el neonato.

Al nacer existe una liberación aguda de TSH, con concentraciones plasmáticas máximas que alcanzan las 70-100 mUI/l a los 30 minutos del parto en los lactantes a término. Se produce una rápida reducción a lo largo de las siguientes 24 horas y una disminución más gradual en los 5 días siguientes hasta <10 mUI/l. El incremento agudo de TSH produce un aumento dramático de los niveles de T_4 hasta aproximadamente 16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y de T_3 hasta aproximadamente 300 ng/dl ~4 horas. Esta T_3 parece que deriva sobre todo de la elevada conversión periférica de T_4 a T_3 . Los niveles de T_4 disminuyen de forma gradual durante las primeras 2 semanas de vida hasta 10-12 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Los niveles de T_3 disminuyen durante la 1.^a semana de vida por debajo de 200 ng/ml . Las concentraciones plasmáticas de T_4 libre son 0,9-2,3 ng/dl en la lactancia y disminuyen hasta 0,7-1,8 ng/dl en la infancia. Las concentraciones plasmáticas de T_3 libre son aproximadamente 180-760 pg/dl en la lactancia y disminuyen hasta 230-650 pg/dl en la infancia. Los niveles de T_3 reversa se mantienen altos durante 2 semanas (200 ng/dl) y disminuyen sobre la semana 4 hasta 50 ng/dl . En los lactantes pretermino los cambios en la función tiroidea tras el nacimiento son cualitativamente similares, pero cuantitativamente menores que los que se producen en los lactantes a término. Las concentraciones plasmáticas de T_4 y T_3 están disminuidas en proporción a la edad gestacional y al peso al nacer.

LOBULINA TRANSPORTADORA DE TIROXINA SÉRICA

Las hormonas tiroideas son transportadas en el plasma ligadas principalmente a la TBG, una glucoproteína sintetizada en el hígado. La estimación de la unión a TBG es necesaria ocasionalmente porque la TBG está elevada o disminuida en varias situaciones clínicas, con efectos sobre el nivel de tiroxina total. La TBG liga alrededor del 70% de la T_4 y el 50% de la T_3 . Los niveles de TBG aumentan en el embarazo, en el periodo neonatal, en las hepatitis y con la administración de estrógenos (anticonceptivos orales), modulares selectivos de los receptores de estrógenos, heroína o metadona, mitotano y 5-fluorouracilo. Los niveles de TBG disminuyen con los andrógenos, los esteroides anabólicos, los glucocorticoides, el ácido nicotínico y la l-asparaginasa. Estos efectos son el resultado de la modulación de la síntesis hepática de TBG. Los niveles de TBG pueden estar muy disminuidos por descenso de la producción en enfermedades hepáticas o debido a pérdidas intestinales masivas (enteropatías perdedoras de proteínas), o urinarias (síndrome nefrótico congénito). Los niveles disminuidos o elevados de TGB también aparecen como rasgos genéticos (v. cap. 580).

Algunos fármacos, como la furosemida, los salicilatos, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la heparina, así como los ácidos grasos libres, inhiben la unión de T_4 y T_3 a la TBG. Además, la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la rifampicina pueden reducir los niveles de T_4 al estimular la conjugación y excreción de T_4 mediadas por el citocromo P450 hepático.

ESTUDIOS GAMMAGRÁFICOS

La disponibilidad de determinaciones de alta sensibilidad de la función tiroidea ha reducido la necesidad de realizar estudios de captación de radioyodo, salvo en determinadas situaciones clínicas. La capacidad de la tiroide de captar y organizar el yoduro puede ser evaluada midiendo la captación del isótopo radiactivo I^{123} (vida media 13 horas), usando dosis de yodo radiactivo (0,1-0,5 mCi) que solo son una fracción de las que antiguamente se empleaban con el I^{131} . El tecnecio (Tc^{99m}) es un isótopo radiactivo útil en los niños porque, a diferencia del yodo, es captado, pero no organizado, por la glándula tiroidea y tiene una vida media de solo 6 horas. La gammagrafía tiroidea puede estar indicada en casos de disgenesia tiroidea, para detectar el tejido tiroideo ectópico y para evaluar posibles nódulos tiroideos autónomos (calientes). Los estudios diagnósticos deberían realizarse con Tc^{99m} en forma de perteconetato o con I^{123} porque tienen la ventaja de una menor exposición a la radiación y una obtención de gammagrafías de alta calidad. El tratamiento con yodo radiactivo, que puede emplearse en niños como tratamiento del hipertiroidismo de Graves o para el carcinoma diferenciado de tiroides, se basa en el I^{131} , con una semivida más prolongada (8 días) y mayor efecto citotóxico.

ECOGRAFÍA TIROIDEA

Las exploraciones ecográficas tiroideas pueden determinar la localización, el tamaño y la forma de la tiroide, así como las características de los nódulos tiroideos. La ecografía puede ser útil también para estudiar lactantes con sospecha de disgenesia tiroidea, pero su sensibilidad es dependiente del usuario

y no resulta fiable para detectar las glándulas tiroideas ectópicas. La ecografía es útil en la identificación de la posición de la tiroide normal en los niños con sospecha de quistes del conducto tirogloso. En los niños con tiroiditis autoinmune, la ecografía puede mostrar una ecoestructura heterogénea. La ecografía es más precisa que la exploración física en la estimación del tamaño de la glándula tiroidea y en la valoración de nódulos tiroideos. Algunas características de los mismos, como márgenes irregulares, microcalcificaciones, hipoeogenicidad y forma más alta que ancha, aumentan la probabilidad de que un nódulo tiroideo sea maligno, aunque ninguna de estas características es sensible o específica al 100%.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 580

Trastornos de la globulina transportadora de tiroxina

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

Las alteraciones de los niveles de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) no se asocian a enfermedades clínicas y no requieren tratamiento. Generalmente se descubren de forma casual por el hallazgo de niveles de tiroxina (T_4) anormalmente bajos o altos, y puede ser un motivo de confusión en el diagnóstico del hipo o hipertiroidismo.

El **déficit congénito de TBG** es un rasgo dominante ligado al X. Se descubre con frecuencia mediante los programas de detección selectiva de hipotiroidismo neonatal que miden sobre todo los niveles de T_4 . Los pacientes afectados tienen niveles bajos de T_4 total (generalmente menores de 4 µg/dl) y una captación aumentada de triyodotironina (T_3) por resina, pero los niveles de T_4 libre y de tirotropina (TSH) son normales. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de niveles plasmáticos bajos o indetectables de TBG. No es necesario ningún tratamiento, pero puede ser necesario realizar pruebas a los miembros potencialmente afectados de la familia para evitar diagnósticos incorrectos de hipotiroidismo en el futuro. El déficit de TBG aparece en 1 de cada 1.700 recién nacidos varones, de los cuales el 36% tiene niveles de TBG < 1 mg/dl. Formas más leves de déficit de TBG se presentan en aproximadamente 1/15.000 niñas recién nacidas que son portadoras heterocigóticas. El déficit completo de TBG (TBG plasmática < 0,5 mg/dl) en niñas es extremadamente raro. Se han descrito más de 40 mutaciones diferentes en el gen de la TBG, que producen disminución de los niveles de

Tabla 580.1

Causas adquiridas de deficiencia y exceso de globulina transportadora de tiroxina (TBG)

REDUCCIÓN DE TBG	AUMENTO DE TBG
Andrógenos	Estrógenos
Esteroides anabolizantes	Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
Glucocorticoides	Embarazo
Enfermedades hepatocelulares	Hepatitis
Enfermedad grave	Porfiria
Síndrome nefrótico	Heroína, metadona
Enteropatía con pérdida de proteínas	Mitotano
Ácido nicotínico	5-fluorouracilo
L-Asparaginasa	Perfenazina

TBG o reducen la afinidad de la TBG por la T_4 . En la [tabla 580.1](#) se resumen las causas de deficiencia adquirida de TBG.

El **exceso de TBG** es también una alteración infensiva de herencia dominante ligada al X, que se presenta en alrededor de 1/25.000 personas. Se ha observado sobre todo en adultos, pero los programas de detección neonatal descubren el trastorno en el recién nacido. Los niveles de T_4 están elevados, los niveles de T_3 están elevados de forma variable, la TSH y la T_4 libre son normales y la captación de T_3 por resina está disminuida. Los niveles elevados de TBG confirman el diagnóstico. En los recién nacidos afectados se han encontrado niveles de T_4 tan altos como 95 µg/dl, que disminuyen hasta 20-30 µg/dl tras 2-3 semanas. Estos niveles tan elevados de T_4 podrían estar relacionados, en parte, con los niveles normalmente elevados de TBG en los recién nacidos, presumiblemente por efecto de los estrógenos maternos. Los pacientes afectados son eutiroideos, pero pueden estar indicados estudios familiares para advertir a otros miembros de la familia afectados. La [tabla 580.1](#) resume las causas de exceso adquirido de TBG.

La **hipertiroxinemia disalbúminémica familiar** es un trastorno autosómico dominante que puede ser confundido con el hipertiroidismo. Los pacientes presentan una variante anómala de la albúmina con una afinidad muy elevada por la T_4 que da lugar a concentraciones séricas aumentadas de T_4 . Los niveles de T_3 son normales o están solo ligeramente elevados. Sin embargo, los niveles de T_4 libre, T_3 libre y TSH son normales, y los pacientes afectados son eutiroideos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 581

Hipotiroidismo

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

El hipotiroidismo es un estado de insuficiente hormona tiroidea circulante. El hipotiroidismo se debe, casi siempre, a una producción deficiente de hormona tiroidea, ya sea por un defecto de la propia glándula tiroidea (hipotiroidismo primario) o como resultado de una deficiente estimulación por parte de la tirotropina (TSH) (hipotiroidismo central o secundario; [tabla 581.1](#)). El hipotiroidismo puede manifestarse desde el nacimiento (congénito) o ser adquirido, aunque algunos casos adquiridos se deben a defectos congénitos en los cuales la manifestación del hipotiroidismo es tardía.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

La mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito se deben a la formación anómala de la glándula tiroidea (disgenesia tiroidea) y una minoría se deben a errores innatos de la síntesis de hormona tiroidea (dishormonogénesis) u otras causas más raras. La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito se detecta en los programas de detección selectiva neonatal en las primeras semanas después del nacimiento, antes de que se desarrollen síntomas y signos clínicos evidentes. En los niños que nacen en zonas que carecen de programas de cribado los lactantes con afectación grave suelen manifestarse en las primeras semanas de vida, aunque en lactantes con hipotiroidismo más leve las manifestaciones clínicas pueden no ser evidentes durante meses.

Epidemiología

La incidencia mundial del hipotiroidismo congénito según los programas nacionales de detección selectiva neonatal se estimó inicialmente como de 1 por cada 4.000 lactantes en todo el mundo. Durante las últimas décadas, la incidencia aparente ha aumentado hasta uno de cada 2.000 fundamentalmente debido a que los algoritmos de cribado más estrictos han permitido la detección de casos de hipotiroidismo más leves. Los estudios realizados en Estados Unidos describen que la incidencia es menor en afroamericanos y mayor en habitantes de las islas del Pacífico y asiáticos, hispanos y nativos americanos comparados con los niños de raza blanca.

Etiología

Véase la [tabla 581.1](#).

Hipotiroidismo primario

Disgenesia tiroidea. La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente es la disgenesia tiroidea, que representa el 80-85% de los casos. En alrededor del 33% de los casos de disgenesia no existe tejido

Tabla 581.1 Clasificación etiológica del hipotiroidismo congénito

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

Defectos del desarrollo fetal de la tiroides (disgenesias)

- Agenesia
- Hipoplasia
- Ectopia

Defectos en la respuesta a la tirotropina (TSH)

- Anticuerpos bloqueantes de los receptores de TSH
 - Mutaciones de receptor de TSH (TSHR)
 - Defectos de Gs α (GNAS)-seudohipoparatiroidismo
- Defectos en la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis)
- Defecto del transporte de yoduro de la sangre a la célula folicular: mutación del gen del cotransportador sodio-yoduro (NIS)
 - Defecto en el transporte de yoduro de la célula folicular al coloide: síndrome de Pendred (SLC26A4)
 - Defectos de la organificación del yoduro: tiroperoxidasa (TPO), oxidasa dual 2 (DUOX2), factor de maduración de la oxidasa dual 2 (DUOXA2)
 - Defecto de la síntesis de tiroglobulina: (TG)
 - Defecto de la desyodación: yodotirosina desyodasa (IYD)
 - Defecto en el transporte de hormonas tiroideas: mutación del gen del transportador de monocarboxilato 8 (SLC16A2)-ligado al X

Déficit de yodo (bocio endémico)

Exceso de yodo

Medicación materna

- Yoduros, amiodarona
- Metimazol, propiltiouracilo
- Yodo radiactivo (^{131}I)

HIPOTIROIDISMO CENTRAL (SECUNDARIO)

Deficiencia aislada de TSH

- Mutación del gen de la subunidad β de TSH (TSH β); según la mutación, TSH puede ser baja, normal o elevada
 - Mutación del receptor de TRH (TRHR)
 - Mutación de IGFS-1, hipotiroidismo central y macrorquidia ligados al X (deficiencia de prolactina y deficiencia variable de GH)
- Múltiples deficiencias congénitas de hormonas hipofisarias
- Mutaciones de POU1F1-deficiencia de TSH, GH y prolactina
 - Mutaciones de PROP-1-deficiencia de TSH, GH, LH, FSH, prolactina y, variablemente, de ACTH
 - Mutaciones de HESX1-deficiencias variables de TSH, GH, LH, FSH, prolactina y ACTH
 - Mutaciones de otros genes: OTX2, LHX3, LHX4, SOX3, FGF8, FGFR1, GLI2, LEPR

ACTH, hormona adrenocorticotropa; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; LH, hormona luteinizante; TRH, hormona liberadora de tirotropina.

tiroideo presente (**agenesia**). En el otro 66% de los lactantes se encuentra tejido tiroideo rudimentario, bien sea en posición normal (**hipoplasia**) o en localizaciones **ectópicas**, en cualquier lugar a lo largo de la ruta embrionaria de descenso del toroíde, desde la base de la lengua (tiroídes lingual) hasta su posición normal. La disgenesia tiroidea es dos veces más frecuente en el sexo femenino.

La causa de la disgenesia tiroidea es, en gran medida, desconocida. La disgenesia tiroidea suele ser esporádica, pero se han descrito casos familiares. Se observan anomalías del desarrollo tiroideo, como los quistes del conducto tirogloso y las hemiagenesias tiroideas, en el 8-10% de los familiares de primer grado de lactantes con disgenesia tiroidea. Sin embargo, no está claro si esto constituye una verdadera susceptibilidad genética, sobre todo dado el alto grado de discordancia en la disgenesia tiroidea entre gemelos monocigóticos.

Alrededor del 2 al 5% de los casos de disgenesia tiroidea se deben a defectos genéticos en uno de varios factores de transcripción importantes para la morfogénesis y diferenciación de la tiroides, como NKX2.1 (antes TTF1), FOXE1 (antes TTF-2) y PAX8. NKX2.1 se expresa en la glándula tiroidea, el pulmón y el sistema nervioso central, y las mutaciones recesivas de NKX2-1 causan disgenesia tiroidea, distrés respiratorio y problemas neurológicos como corea y ataxia, a pesar del tratamiento precoz con hormona tiroidea. Las mutaciones recesivas de FOXE1 causan disgenesia tiroidea, cuello rizado o encrespado, paladar hendido y a veces atresia de coanas y epiglottitis bifida (**síndrome de Bamforth-Lazarus**). El gen PAX8 se expresa en tiroídes y riñones, y sus mutaciones dominantes se asocian a disgenesia tiroidea y malformaciones renales y ureterales..

Se han descrito mutaciones inactivadoras del receptor de tirotropina (TSHR) en pacientes con hipotiroidismo congénito, incluidos los casos de agenesia o hipoplasia tiroidea. Las mutaciones de TSHR pueden ser homocigotas, o heterocigotas, con o sin una mutación simultánea en otro gen de hipotiroidismo congénito (como DUOX2 o TG; v. más adelante). Los bebés con un defecto grave de TSHR tienen niveles elevados de TSH y se detectan por el cribado neonatal, mientras que los niños con un defecto leve pueden permanecer eutiroideos sin tratamiento. El hipotiroidismo congénito puede aparecer también en lactantes con seudohipoparatiroidismo tipo 1a. Estos pacientes presentan mutaciones somáticas inactivadoras de la subunidad α estimuladora, G α , de la proteína G (GNAS), dando lugar a señalización alterada del receptor de TSH (v. cap. 590).

Trastornos de la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis). Varios defectos de la biosíntesis de la hormona tiroidea suponen el 15% de los casos de hipotiroidismo congénito permanente detectados en los programas de detección selectiva neonatal (1/30.000-1/50.000 recién nacidos vivos). Estos defectos se suelen transmitir de forma autosómica recesiva. Dado que la glándula tiroidea responde con normalidad a la estimulación por la TSH elevada, casi siempre existe bocio. Cuando el defecto sintético es incompleto el inicio del hipotiroidismo puede retrasarse años.

Trastornos del transporte de yoduro. Los trastornos de la captación de yoduro son muy raros y se deben a mutaciones del cotransportador de sodio-yoduro (NIS), responsable de concentrar el yoduro en la glándula tiroidea. Entre los varios casos descritos, se han encontrado 9 lactantes emparentados de la secta huterita y aproximadamente el 50% de los casos procede de Japón. La consanguinidad es un factor en cerca del 30% de los casos.

En el pasado, el hipotiroidismo clínico, con o sin bocio, se desarrollaba con frecuencia en los primeros meses de vida y el trastorno se detectaba en los programas de detección selectiva neonatal. En Japón, sin embargo, la aparición del bocio y del hipotiroidismo puede retrasarse hasta después de los 10 años de edad, quizás por el alto contenido en yodo de la dieta japonesa.

En este trastorno, los mecanismos de concentración del yoduro son defectuosos en las glándulas tiroideas y salivales. A diferencia de otros defectos de la síntesis de hormonas tiroideas, la captación de radioyodo y de perteclorato es baja; la relación de I^{123} entre saliva y plasma establecerá el diagnóstico, que se puede confirmar mediante la identificación de una mutación en el gen NIS. Este trastorno responde al tratamiento con dosis elevadas de yoduro potásico, pero es preferible el tratamiento con levoftiroxina.

El **síndrome de Pendred** es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hipoacusia neurosensorial y bocio. El síndrome de Pendred es causado por una mutación en la proteína de transporte de cloruro-yoduro pendrina (SLC26A4) que se expresa en la tiroides y en la cóclea, y es la causa más frecuente de sordera sindrómica. La pendrina permite el transporte de yoduro a través de la membrana apical de la célula folicular al coloide, donde se organiza y se incorpora a los residuos de tirosina de la tiroglobulina. Los pacientes con una mutación del gen de la pendrina presentan también defectos en la organificación del yoduro y una descarga positiva con perclorato. Las mutaciones de la pendrina son una causa genética relativamente frecuente de sordera neurosensorial, aunque algunos pacientes diagnosticados debido a su trastorno auditivo no presentan bocio ni disfunción tiroidea. Este hallazgo ha hecho que se especule que la pendrina puede no ser el único transportador apical de yoduro de la tiroides, aunque hasta ahora no se ha identificado ningún otro transportador.

Defectos de la organificación del yoduro. Los defectos de la organificación de yoduro son el tipo de defecto más frecuente en la síntesis de hormona tiroidea. Después de que el yoduro es captado por la tiroides, es rápidamente oxidado a yodo reactivo, que se incorpora a la tiroglobulina en residuos de tirosina. Estas reacciones son catalizadas por la enzima esencial tiroperoxidasa (TPO) y precisa de H_2O_2 generado localmente y de hematina (un cofactor enzimático). Los defectos pueden afectar a cualquiera de estos componentes, y existe una considerable heterogeneidad clínica y bioquímica. En el programa holandés de cribado neonatal se encontraron 23 lactantes con un defecto completo de organificación (1/60.000 nacidos vivos), pero su prevalencia en otras áreas es desconocida. Un hallazgo característico en los pacientes con este defecto es una marcada descarga de radiactividad tiroidea cuando se administra perclorato o tiocianato 2 horas después de la administración de una dosis de prueba de radioyodo (el perclorato descarga el 40-90% del yodo radiactivo en comparación con <10% en las personas sanas). Se han descrito numerosas mutaciones del gen de la TPO en los niños con hipotiroidismo congénito.

La enzima oxidasa dual 2 (DUOX2) produce el H_2O_2 necesario para la organificación del yoduro. Las mutaciones de DUOX2 pueden producir hipotiroidismo congénito permanente o transitorio. Previamente, se creía que las mutaciones monoalélicas de DUOX2 provocan una afectación

transitoria, y las mutaciones bialélicas provocan una afectación permanente, pero en algunos casos se ha observado lo contrario, por lo que esta relación sigue sin aclararse. Se han descrito mutaciones de *DUOX2* en el 15-40% de los pacientes con aparente dishormonogénesis, con tasas de mutación tan altas como el 50-60% en algunos estudios de China y Corea del Sur. Se requiere de factor de maduración de oxidasa dual 2 (*DUOXA2*) para que se exprese la actividad enzimática de *DUOX2*, y las mutaciones recesivas del gen *DUOXA2* son una causa rara de hipotiroidismo congénito.

Defectos de la síntesis de tiroglobulina. Los defectos de la síntesis de tiroglobulina se caracterizan por hipotiroidismo congénito con bocio y niveles bajos o indetectables de tiroglobulina circulante. Se ha descrito más de 40 mutaciones diferentes del gen de la tiroglobulina (*TG*).

Defectos de la desyodación. La monoyodotirosina y la diyodotirosina son normalmente liberadas de la tiroglobulina junto con tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3). El gen *IYD* (antes llamado *DEHAL1*) codifica la enzima tiroidea yodotirosina desyodasa, que desyoda estos intermedios y permite que el yodo liberado se recicle para la síntesis de hormonas tiroideas. La excreción urinaria de monoyodotirosina y diyodotirosina en pacientes con mutaciones raras de *IYD* hace que desarrollen con rapidez una grave deficiencia de yodo, que provoca hipotiroidismo y bocio, que pueden aparecer poco después del nacimiento o meses o años más tarde.

Defectos del transporte de hormonas tiroideas. El paso de las hormonas tiroideas a las células está facilitado por transportadores específicos. Las mutaciones del transportador MCT8 (*SLC16A2*), localizado en el cromosoma X dificultan la entrada de T_4 y T_3 en las células. Esto provoca manifestaciones neurológicas graves, como retraso grave del desarrollo, una menor masa muscular, disartria, movimientos atetoides e hipotonía, que evolucionan a una paraplejia espástica (**síndrome de Allan-Herndon-Dudley**). Este síndrome se caracteriza también por niveles séricos elevados de T_3 , pero bajos de T_4 , y niveles de TSH normales o ligeramente elevados.

Anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina. Los anticuerpos maternos bloqueantes del TSHR (AcTRB) causan alrededor del 2% de los casos de hipotiroidismo congénito transitorio detectados en los programas de detección selectiva neonatal (1/50.000-100.000 lactantes). Los AcTRB maternos adquiridos a través de la placenta inhiben la unión de TSH a su receptor en el recién nacido. Este trastorno debe sospecharse cuando existan antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune materna, incluyendo la tiroiditis linfocitaria crónica, la enfermedad de Graves, el hipotiroidismo materno o el hipotiroidismo congénito de naturaleza transitoria en los hermanos anteriores. Sin embargo, los AcTRB pueden producir hipotiroidismo congénito en ausencia de antecedentes maternos. Cuando se sospeche esta situación deben determinarse los niveles maternos de AcTRB (medidos como inmunoglobulina inhibidora de la transportadora de tirotropina [TBII] durante el embarazo). Los lactantes afectados y sus madres pueden tener también anticuerpos estimuladores del receptor TSHR y anticuerpos anti-TPO. La ecografía mostrará típicamente un glándula tiroidea de posición normal pero pequeña; sin embargo, a menudo no se detectará tejido tiroideo en la gammagrafía con perteconato de tecnecio o I^{123} debido a que la alteración funcional del TSHR suprime la captación de yodo por la tiroide. La tiroglobulina sérica también es baja. Inicialmente es necesario el tratamiento con levotiroxina, aunque el hipotiroidismo remite en unos 3-6 meses, una vez eliminados los AcTRB de la circulación del lactante. El diagnóstico correcto de esta causa de hipotiroidismo congénito evita la instauración de tratamientos prolongados innecesarios y advierte al clínico de posibles recurrencias en futuros embarazos. El pronóstico es, en general, favorable, pero puede producirse un retraso del desarrollo en pacientes cuyas madres habían presentado un hipotiroidismo no sospechado (y no tratado) por los AcTRB durante la gestación.

Administración de radioyodo. Puede desarrollarse hipotiroidismo neonatal como consecuencia de la administración de radioyodo para tratamiento de la enfermedad de Graves o de un cáncer de tiroides en la madre durante un embarazo (generalmente no conocido). La glándula tiroidea fetal es capaz de captar yoduro a los 70-75 días de gestación. Por ello, se debe realizar una prueba de embarazo a cualquier mujer en edad fértil antes de recibir I^{131} , con independencia de los antecedentes menstruales o de anticoncepción indicados por la paciente. La administración de yodo radiactivo a mujeres durante la lactancia está también contraindicada porque se excreta con la leche.

Exposición al yodo. El hipotiroidismo congénito puede deberse a la exposición fetal a un **exceso** de yoduros. La exposición perinatal puede producirse con el uso de antisépticos yodados para preparar la piel para la incisión de la cesárea o para pintar el cuello uterino antes del parto. También se han descrito casos de hipotiroidismo en lactantes nutridos solo con leche materna de madres que habían consumido grandes cantidades

de yodo diario (hasta 12 mg) en forma de suplementos nutricionales o que habían consumido grandes cantidades de algas ricas en yodo. El hipotiroidismo inducido por yodo es transitorio una vez que la exposición cesa y no debe confundirse con las otras formas de hipotiroidismo congénito. En el recién nacido, sobre todo en los de bajo peso al nacer (BPN), los antisépticos tópicos que contienen yodo utilizados en el nido y perioperatoriamente pueden causar hipotiroidismo congénito transitorio, que puede detectarse con las pruebas de cribado neonatal. Los niños mayores pueden recibir un exceso de yodo con preparaciones patentadas empleadas para el tratamiento del asma o con la amiodarona, un fármaco antiarrítmico con alto contenido en yodo. En la mayoría de estos casos existe bocio (v. cap. 583).

Bocio endémico por déficit de yodo.

Véase el capítulo 583.3.

El déficit de yodo o bocio endémico es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito en el mundo. La ingesta de yodo recomendada en adultos son 150 µg diarios, pero se debe aumentar a 220 µg durante el embarazo para cubrir las necesidades de yodo del feto. A pesar de los esfuerzos para la yodación universal de la sal, en muchos países existen obstáculos económicos, políticos y prácticos que siguen dificultando alcanzar este objetivo. Aunque en su conjunto la población norteamericana recibe, en general, suficiente cantidad de yodo, aproximadamente un 15% de las mujeres en edad fértil sufren una deficiencia de yodo. El déficit límite de yodo es más probable que cause problemas en los lactantes pretérmino, que dependen de una fuente materna de yodo para la síntesis de hormonas tiroideas normales y que a menudo reciben una cantidad insuficiente de yodo a partir de las leches artificiales habituales para lactantes pretérmino, que son bajas en yodo.

Hipotiroidismo central (secundario)

Déficit de tirotropina y de hormona liberadora de tirotropina. El déficit de TSH y el hipotiroidismo central pueden aparecer en cualquier trastorno asociado con defectos del desarrollo de la hipófisis o del hipotálamo (v. cap. 573). El hipotiroidismo central afecta a 1 de cada 16.000-30.000 lactantes, pero muchos casos no se detectan con el cribado neonatal, sobre todo porque muchos programas de cribado neonatal están diseñados para detectar solo el hipotiroidismo primario. La mayoría (75%) de los lactantes afectados tiene déficits de múltiples hormonas hipofisarias y puede presentar hipoglucemia, ictericia persistente, micropene o criotorquidia (en varones) o defectos de la línea media como labio leporino, paladar hendido o hipoplasia mediofacial.

La deficiencia congénita de TSH puede deberse a mutaciones de genes que codifican factores de transcripción esenciales para el desarrollo hipofisario o para la diferenciación de las células tirotropas. Las mutaciones de *POU1F1* provocan deficiencia de TSH, hormona del crecimiento y prolactina. Los pacientes con mutaciones de *PROPI* también presentan deficiencia de TSH, hormona del crecimiento prolactina, así como deficiencia de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante, y déficit variable de hormona adrenocorticotropa. Las mutaciones de *HESX1* se asocian con déficits de TSH, hormona del crecimiento, prolactina y hormona adrenocorticotropa, y se encuentran en algunos pacientes con hipoplasia del nervio óptico (**síndrome de displasia septoóptica**; v. cap. 609).

El déficit congénito aislado de TSH es un trastorno infrecuente. La causa genética más común es una mutación de *IGSF1*, un gen de función poco conocida, que da lugar a un síndrome congénito ligado al X con hipotiroidismo central y macrorquidia. Suele existir deficiencia de prolactina y algunos pacientes presentan también deficiencia de hormona del crecimiento. Los pacientes con mutaciones del gen que codifica la subunidad β de la TSH (*TSHB*) presentan hipotiroidismo central con niveles de TSH muy bajos, aunque en algunos casos los niveles de TSH son normales o elevados. En algunos de estos casos los niveles de subunidad α de TSH están elevados. Las mutaciones del gen del receptor de TRH (*TRHR*) son una causa infrecuente de hipotiroidismo congénito central, en unas pocas familias. En este trastorno, ni la TSH ni la prolactina responden a la estimulación con TRH.

Función tiroidea en niños pretérmino y de bajo peso al nacer

La función tiroidea posnatal en niños pretérmino y de BPN es cualitativamente similar, pero cuantitativamente reducida comparada con los recién nacidos a término. La T_4 en sangre de cordón está disminuida de forma proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento. La elevación posnatal de TSH está reducida y los lactantes más prematuros o con marcado PBN experimentan una disminución de la T_4 plasmática durante la primera semana de vida, a diferencia de los lactantes a término, en los cuales la T_4 aumenta en este periodo. La T_4 plasmática aumenta de forma gradual, hasta

Tabla 581.2 Genes y desarrollo tiroideo

GEN	FENOTIPO TIROIDEO	OTRAS CARACTERÍSTICAS
TTF-2/FOXE-1	Atireosis	Paladar hendido, atresia de coanas, cabello ensortijado, epiglotis bifida
TTF-1/NKX2.1	Desde atireosis hasta glándula normal	Síndrome de distrés respiratorio, retraso del desarrollo/hipotonía, ataxia/coreoatetosis
PAX-8	Desde atireosis hasta glándula normal	Quistes dentro de vestigios tiroideos, malformaciones renales y de las vías urinarias
GLIS3	Desde atireosis hasta glándula normal	Glaucoma congénito, sordera, anomalías hepáticas/renales y pancreáticas
TSHR	Desde atireosis hasta glándula normal	Ninguna
NKX2.5	Atireosis, ectopia	Defectos cardiacos

FOXE-1, Forkhead box E1; GLIS3, GLIS family zinc finger 3; PAX-8, paired box 8; TSHR, receptor de hormona estimulante de la tiroides; TTF-1, factor de terminación de la transcripción 1; TTF-2, factor de terminación de la transcripción 2.

De Kim G, Nandi-Munshi D, Diblasi CC: Disorders of the thyroid gland. En Gleason CA, Juul SE, editors: *Avery's diseases of the newborn*, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier. Table 98.3, p 1396.

los niveles observados en los lactantes a término, en torno a las 6 semanas de vida. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de T_4 libre parecen verse menos afectadas que las de T_4 total y los niveles de T_4 libre, cuando se determinan mediante diálisis de equilibrio, los niveles suelen ser normales. Los niños pretermino y de BPN también tienen una elevada incidencia de elevaciones tardías de TSH y un aparente hipotiroidismo primario transitorio. Entre los mecanismos que explican estos cambios de la función tiroidea en los lactantes pretermino y de BPN pueden estar la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroidea, la pérdida de la contribución de la hormona tiroidea materna, normalmente presente en el tercer trimestre; enfermedades graves y complicaciones de la prematuridad; y la exposición a fármacos que pueden afectar a la función tiroidea (p. ej., dopamina y glucocorticoides).

Manifestaciones clínicas

Antes de instaurarse los programas de cribado neonatal, el hipotiroidismo congénito raramente se reconocía en el recién nacido, puesto que la mayoría de los lactantes afectados están asintomáticos al nacer, incluso cuando existe una agenesia completa de la glándula tiroidea. Esto se debe al paso transplacentario de T_4 materna, lo que hace que los niveles fetales sean un 33% de lo normal al nacer. A pesar de esta contribución materna de T_4 , los niños con hipotiroidismo primario presentan niveles elevados de TSH y, en su mayoría, niveles bajos de T_4 ; por ello, son identificados en los programas de cribado neonatal.

Dado que normalmente los síntomas no están presentes al nacer, el clínico depende de las pruebas de detección selectiva neonatal para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito. Sin embargo, algunos niños no se someten al cribado neonatal y se producen errores de laboratorio, por lo que los pediatras deben estar muy alerta antes posibles síntomas y signos de hipotiroidismo. El peso y la longitud al nacer son normales, pero el perímetrocefálico puede estar ligeramente incrementado debido al mixedema cerebral. Las fontanelas anterior y posterior están muy ensanchadas, y la presencia de este signo en el momento del parto puede ser la pista para reconocer de forma temprana el hipotiroidismo congénito (solo un 3% de los recién nacidos normales tienen una fontanela posterior mayor de 0,5 cm). Puede producirse ictericia prolongada (hiperbilirrubinemia indirecta) debido al retraso de la maduración de la glucuronidación hepática. Los lactantes afectados lloran poco, duermen mucho, tienen poco apetito y están generalmente letárgicos. Las dificultades en la alimentación, en especial la letargia, la pérdida de interés, la somnolencia y los episodios de sofocación durante la lactancia, pueden estar presentes durante el primer mes de vida. Las dificultades respiratorias, debidas en parte a la macroglosia, incluyen episodios de apnea, respiración ruidosa y obstrucción nasal. Puede haber estreñimiento, que habitualmente no responde al tratamiento. El abdomen es grande y es frecuente la existencia de hernia umbilical. La temperatura puede ser más baja de lo normal, con frecuencia <35 °C, y la piel, sobre todo la de las extremidades, puede estar fría y moteada. Puede haber edema en los genitales y las extremidades. El pulso es lento y son frecuentes los soplos cardíacos, la cardiomegalia y el derrame pericárdico asintomático. La anemia macrocítica es frecuente. El diagnóstico clínico del hipotiroidismo neonatal se suele retrasar porque los síntomas aparecen de forma gradual y pueden ser inespecíficos.

Aproximadamente el 10% de los lactantes con hipotiroidismo congénito asocia otras anomalías congénitas. Las más frecuentes son las anomalías cardíacas, pero se han descrito también en el sistema nervioso y a nivel ocular. Los niños con hipotiroidismo congénito pueden asociar pérdida de

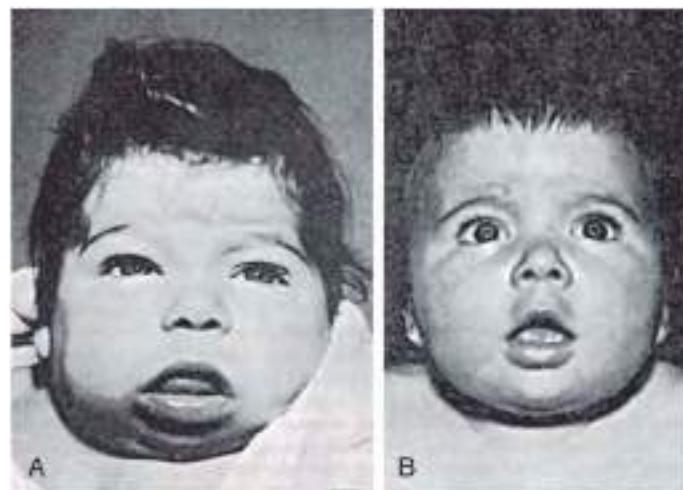


Fig. 581.1 Hipotiroidismo congénito en una lactante de 6 meses. La lactante comía poco en el periodo neonatal y tenía estreñimiento. Presentaba riorrea persistente y una lengua de gran tamaño; estaba muy letárgica y no tenía sonrisa social ni control cefálico. **A**, Obsérvese la cara edematosas, la expresión triste y el hirsutismo en la frente. Las pruebas mostraron una captación insignificante de radioyodo. El desarrollo óseo era propio de un recién nacido. **B**, Tras 4 meses de tratamiento, obsérvese la disminución del edema facial, la disminución del hirsutismo de la frente y la expresión de alerta.

la audición. Las mutaciones de ciertos genes implicados en el desarrollo de la glándula tiroidea provocan un hipotiroidismo congénito acompañado de otros rasgos sindrómicos (tabla 581.2). Las mutaciones de NKX2-1 se caracterizan por hipotiroidismo congénito, dificultad respiratoria y ataxia o incluso coreoatetosis. Las mutaciones de FOXE1 provocan hipotiroidismo congénito, pelo rizado o a modo de púas y paladar hendido. Las mutaciones de PAX-8 causan hipotiroidismo congénito y malformaciones genitourinarias, incluida la agenesia renal.

Si el hipotiroidismo congénito no se detecta y no se trata, las manifestaciones clínicas progresan. El retraso del desarrollo físico y mental se agrava con el tiempo y a los 3-6 meses de edad el cuadro clínico está totalmente desarrollado (fig. 581.1). Cuando solo existe un déficit parcial de hormona tiroidea, los síntomas pueden ser más leves, el síndrome y su inicio pueden ser tardíos. Aunque la leche materna contiene cantidades significativas de hormonas tiroideas, especialmente T_3 , es insuficiente para proteger al lactante con hipotiroidismo congénito y no tiene efectos sobre las pruebas de detección selectiva neonatal.

El crecimiento del paciente con hipotiroidismo congénito no tratado es lento, las extremidades son cortas y el perímetrocefálico es normal o grande. La fontanela anterior es grande y la posterior queda abierta. Los ojos están separados y el puente de la nariz ancha está deprimido. Las fisuras palpebrales son estrechas y los párpados están edematosos. La boca se mantiene abierta y la lengua gruesa y ancha protruye. La dentición se retrasa. El cuello es corto y grueso, y puede haber depósitos de grasa por

encima de las clavículas y entre el cuello y los hombros. Las manos son anchas y los dedos, cortos. La piel es seca y descamativa y existe poca transpiración. El mixedema afecta sobre todo a la piel de los párpados, el dorso de las manos y los genitales externos. La piel muestra una palidez general con una coloración cetrina. La carotinemia puede causar una coloración amarillenta de la piel, pero las escleras permanecen blancas. El cuero cabelludo está engrosado y el pelo es baste, frágil y escaso. La línea del cabello alcanza la parte inferior de la frente, que suele estar arrugada, especialmente cuando el lactante llora.

El desarrollo está generalmente retrasado. Los lactantes hipotiroides se muestran letárgicos y tardan en adquirir habilidades motrices gruesas y finas. La voz es ronca y no aprenden a hablar. El grado de retraso físico e intelectual aumenta con la edad. La maduración sexual puede estar retrasada o incluso ausente.

Los músculos son habitualmente hipotónicos, pero en casos excepcionales se produce una seudohipertrofia muscular generalizada (**síndrome de Kocher-Debré-Séméaigne**). Los niños afectados de mayor edad pueden tener un aspecto atlético debido a la seudohipertrofia, sobre todo en los músculos de la pantorrilla. Su patogenia es desconocida; los cambios histofisiológicos y ultraestructurales inespecíficos de la biopsia muscular se normalizan con el tratamiento. Los niños varones tienen más tendencia a desarrollar el síndrome, como se ha observado en hermanos nacidos de una pareja consanguínea. Los pacientes afectados tienen un hipotiroidismo de mayor duración y gravedad.

Algunos lactantes con hipotiroidismo congénito leve tienen una función tiroidea normal al nacer y no son identificados en los programas de cribado neonatal. En particular, algunos niños con tejido tiroideo ectópico (lingual, sublingual, subhioideo) producen una cantidad adecuada de hormona tiroidea durante un tiempo variable (años), hasta que el tejido tiroideo anómalo fracasa. Los niños afectados consultan por una masa que crece en la base de la lengua o en la línea media del cuello, habitualmente a la altura del hioides. De forma ocasional la ectopia tiroidea se asocia con **quistes del conducto tiroglosa**. La resección quirúrgica del tejido tiroideo en un paciente eutiroideo generalmente desencadena un hipotiroidismo debido a que muchos de estos pacientes no tienen otro tejido tiroideo.

Pruebas complementarias

En los países donde se lleva a cabo la detección sistemática neonatal, este es el principal método para identificar a los niños con hipotiroidismo congénito. La sangre obtenida en la prueba del talón entre los 1 y 5 días de vida se recoge en un papel de filtro que se envía al laboratorio central encargado del cribado. La mayoría de los programas de cribado miden el nivel de TSH, que detecta los lactantes con hipotiroidismo primario, incluidos aquellos con afectación más leve en quienes la TSH está elevada y la T_4 es normal. Sin embargo, este planteamiento puede no detectar trastornos más raros como el hipotiroidismo central o el hipotiroidismo primario congénito con elevación tardía de la TSH. Algunos programas de cribado comienzan midiendo los niveles de T_4 , seguido de la determinación automática de TSH cuando la T_4 es baja. Esta estrategia identifica a los lactantes con hipotiroidismo primario, a algunos con hipotiroidismo central o elevación tardía de TSH, y también a los lactantes con defectos de la globulina transportadora de tiroxina (una variante benigna). Todos los resultados del cribado de los recién nacidos deben interpretarse según el intervalo normal de valores para la edad del paciente, sobre todo en la primera semana de vida (tabla 581.3). Independientemente de la estrategia empleada para el cribado, algunos lactantes escapan a la detección debido a errores técnicos o humanos; los clínicos deben mantener la alerta sobre las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.

Varios grupos de pacientes merecen vigilancia por hipotiroidismo congénito. Los bebés con trisomía 21 o defectos cardíacos tienen un mayor riesgo de hipotiroidismo congénito. Los gemelos monocigóticos generalmente son *discordantes* para el hipotiroidismo congénito, pero si son monocoríónicos, el hipotiroidismo fetal en el gemelo afectado puede ser compensado por el gemelo normal a través de su circulación fetal compartida. En tales casos, el gemelo afectado puede pasar desapercibido en la evaluación del recién nacido el primer día de vida y presentarse más tarde con hipotiroidismo no tratado. Los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer tienen una mayor incidencia de hipotiroidismo congénito y es más probable que tengan un retraso en la elevación de la TSH que puede perderse en el examen inicial. Por tanto, en todos estos grupos de bebés, muchos programas de detección de recién nacidos realizan una segunda prueba de rutina 2-6 semanas después del nacimiento.

Los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan niveles plasmáticos bajos de T_4 y T_4 libre. Los niveles plasmáticos de T_3 suelen ser normales y no son útiles en el diagnóstico. Si existe hipotiroidismo primario, los niveles de TSH están elevados, con frecuencia $>100 \text{ mU/l}$. Los niveles



Fig. 581.2 Hipotiroidismo congénito. **A**, Ausencia de epífisis femorales distales en un lactante de 3 meses que nació a término. Este es un signo del inicio del estado hipotiroidoide durante la vida fetal. **B**, Disgenesia epifisaria en la cabeza del húmero en una niña de 9 años que fue tratada con hormona tiroidea de forma inadecuada.

plasmáticos de tiroglobulina son generalmente bajos en los niños con agenesia tiroidea, defectos del receptor de TSH (incluidas las mutaciones del gen *TSHR* y los *AcTRB*), o con defectos en la síntesis o secreción de la propia tiroglobulina. Por el contrario, los niveles de tiroglobulina suelen estar elevados en pacientes con tiroides ectópicos y con otros defectos de la síntesis de hormona tiroidea, aunque existe un amplio solapamiento entre los rangos.

El **retraso del desarrollo óseo** puede observarse radiológicamente al nacer en aproximadamente un 60% de lactantes con hipotiroidismo congénito e indica cierta deficiencia de hormona tiroidea durante la vida intrauterina. Las epífisis femoral distal y tibial proximal, presentes normalmente al nacer, con frecuencia están ausentes (fig. 581.2A). En los pacientes no tratados la discrepancia entre la edad cronológica y el desarrollo óseo aumenta con el tiempo. Las epífisis suelen tener múltiples focos de osificación (disgenesia epifisaria; v. fig. 581.2B). Es frecuente la deformidad (en «pico») de la 12.^a vértebra dorsal o de la 1.^a o 2.^a vértebra lumbar. Las radiografías del cráneo muestran fontanelas grandes y suturas amplias, y los huesos intersuturales (wormianos) son frecuentes. La silla turca puede ser grande y redondeada y, en casos excepcionales, puede existir erosión y adelgazamiento óseos. La formación y la erupción de los dientes pueden estar retrasadas. Puede existir cardiomegalia o derrame pericárdico.

La gammagrafía puede ayudar a esclarecer la causa subyacente en los lactantes con hipotiroidismo congénito, pero el tratamiento no debe retrasarse excesivamente por realizar este estudio. El yoduro sódico con I^{123} es mejor que el perteconetato sódico con Tc^{99m} para este propósito. La gammagrafía mostrará una glándula tiroidea ectópica, pero la ausencia de captación en los trastornos del receptor de TSH (incluido por *AcTRB*) o del NIS pueden confundirse con una agenesia tiroidea. Por otro lado, la exploración ecográfica de la glándula tiroideas puede documentar la presencia o ausencia de una glándula anatómicamente normal, pero puede no detectar algunas glándulas ectópicas detectables con la gammagrafía. La demostración de tejido tiroideo ectópico diagnostica la disgenesia tiroidea y establece la necesidad de tratamiento con T_4 de por vida. La no detección de tejido tiroideo sugiere una agenesia tiroidea. Una glándula tiroidea en situación normal con una captación normal o aumentada indica un defecto de la síntesis de hormona tiroidea. Antiguamente, para determinar la naturaleza bioquímica del defecto, los pacientes con hipotiroidismo congénito con bocio (presumiblemente por dishormonogénesis) eran sometidos a una evaluación extensa que incluía gammagrafía, pruebas de descarga con perclorato, estudios cinéticos, cromatografía y estudios del tejido tiroideo. Actualmente, muchos pueden evaluar mediante estudios genéticos dirigidos a identificar posibles defectos en la vía biosintética de las hormonas tiroideas; sin embargo, tratar de definir la etiología genética precisa puede ser costoso, resulta infructuoso en al menos el 40% de los casos y puede tener poca relevancia sobre el abordaje clínico.

Tratamiento

La levotiroxina ($L-T_4$) oral es el tratamiento del hipotiroidismo congénito. Aunque la T_3 es la forma biológicamente activa de la hormona tiroidea, el 80% de la T_3 circulante procede de la desyodación de la T_4 circulante y, por tanto, el tratamiento solo con $L-T_4$ restablece los niveles plasmáticos normales de T_4 y T_3 . La dosis de inicio recomendada de $L-T_4$ es de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (37,5-50 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ en la mayor parte de los lactantes a término) y, dentro de este rango, la dosis inicial puede ajustarse en función de la gravedad del hipotiroidismo. En los recién nacidos con hipotiroidismo más grave,

Tabla 581.3 Pruebas de función tiroidea

EDAD	VALOR DE REFERENCIA EN EE.UU.	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALOR DE REFERENCIA DEL SI
TIROGLOBULINA TIROIDEA, PLASMA			
Sangre de cordón	14,7-101,1 ng/ml	×1	14,7-101,1 µg/l
Nacimiento-35 meses	10,6-92,0 ng/ml	×1	10,6-92,0 µg/l
3-11 años	5,6-41,9 ng/ml	×1	5,6-41,9 µg/l
12-17 años	2,7-21,9 ng/ml	×1	2,7-21,9 µg/l
TIROTROPINA, PLASMA			
<i>Prematuros (28-36 semanas)</i>			
1. ^a semana de vida	0,7-27,0 mUI/l	×1	0,7-27,0 mUI/l
<i>Niños a término</i>			
Nacimiento-4 días	1,0-17,6 mUI/l	×1	1,0-17,6 mUI/l
2-20 semanas	0,6-5,6 mUI/l	×1	0,6-5,6 mUI/l
5 meses-20 años	0,5-5,5 mUI/l	×1	0,5-5,5 mUI/l
GLOBULINA TRANSPORTADORA DE TIROXINA, PLASMA			
Sangre de cordón	1,4-9,4 mg/dl	×10	14-94 mg/l
1-4 semanas	1,0-9,0 mg/dl	×10	10-90 mg/l
1-12 meses	2,0-7,6 mg/dl	×10	20-76 mg/l
1-5 años	2,9-5,4 mg/dl	×10	29-54 mg/l
5-10 años	2,5-5,0 mg/dl	×10	25-50 mg/l
10-15 años	2,1-4,6 mg/dl	×10	21-46 mg/l
Adulto	1,5-3,4 mg/dl	×10	15-34 mg/l
TIROXINA, TOTAL, PLASMA			
<i>Niños a término</i>			
1-3 días	8,2-19,9 µg/dl	×12,9	106-256 nmol/l
1 semana	6,0-15,9 µg/dl	×12,9	77-205 nmol/l
1-12 meses	6,1-14,9 µg/dl	×12,9	79-192 nmol/l
<i>Niños prepuberales</i>			
1-3 años	6,8-13,5 µg/dl	×12,9	88-174 nmol/l
3-10 años	5,5-12,8 µg/dl	×12,9	71-165 nmol/l
<i>Adolescentes y adultos</i>			
>10 años	4,2-13,0 µg/dl	×12,9	54-167 nmol/l
TIROXINA, LIBRE, PLASMA			
Niños a término (3 días)	2,0-4,9 ng/dl	×12,9	26-63,1 pmol/l
Lactantes	0,9-2,6 ng/dl	×12,9	12-33 pmol/l
Niños prepuberales	0,8-2,2 ng/dl	×12,9	10-28 pmol/l
Adolescentes y adultos	0,8-2,3 ng/dl	×12,9	10-30 pmol/l
TIROXINA, TOTAL, SANGRE COMPLETA			
Cribado neonatal (papel de filtro)	6,2-22 µg/dl	×12,9	80-283 nmol/l
TRIYODOTIRONINA, LIBRE, SUERO			
Sangre de cordón	20-240 pg/dl	×0,01536	0,3-0,7 pmol/l
1-3 días	180-760 pg/dl	×0,01536	2,8-11,7 pmol/l
1-5 años	185-770 pg/dl	×0,01536	2,8-11,8 pmol/l
5-10 años	215-700 pg/dl	×0,01536	3,3-10,7 pmol/l
10-15 años	230-650 pg/dl	×0,01536	3,5-10,0 pmol/l
>15 años	210-440 pg/dl	×0,01536	3,2-6,8 pmol/l
CAPTACIÓN DE TRIYODOTIRONINA POR RESINA (T₃RU), SUERO			
Recién nacido	26-36%	×0,01	0,26-0,36 captación fraccional
Posteriormente	26-35%	×0,01	0,26-0,35 captación fraccional
TRIYODOTIRONINA, TOTAL, PLASMA			
Sangre de cordón	30-70 ng/dl	×0,0154	0,46-1,08 nmol/l
1-3 días	75-260 ng/dl	×0,0154	1,16-4,00 nmol/l
1-5 años	100-260 ng/dl	×0,0154	1,54-4,00 nmol/l
5-10 años	90-240 ng/dl	×0,0154	1,39-3,70 nmol/l
10-15 años	80-210 ng/dl	×0,0154	1,23-3,23 nmol/l
>15 años	115-190 ng/dl	×0,0154	1,77-2,93 nmol/l

Adaptada de Nicholson JF, Pesce MA: Reference ranges for laboratory tests and procedures. En Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 17, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 2412-2413; TSH de Lem AJ, de Rijke YB, van toor H, et al: Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3170-3718, 2012; T₃ libre de Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht H-G, et al: Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T₄), triiodothyronine (T₃), free T₃, free T₄, thyroxine binding globulin (TBG), and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med* 39:973-979, 2001.

definido por valores de $T_4 < 5 \mu\text{g/dl}$ y/o pruebas de imagen que confirmen la aplasia, se debería comenzar con la dosis más elevada del rango posológico. Es importante la normalización rápida de la función tiroidea (a ser posible en 2 semanas) para lograr un desarrollo neurológico óptimo.

La L-T₄ solo se comercializa en forma de comprimidos en EE.UU., aunque en Europa existe un preparado líquido aprobado. Los comprimidos se deberían triturar y mezclar con un pequeño volumen de líquido (1-2 ml). Los comprimidos de L-T₄ no deben mezclarse con fórmulas de proteínas de soja, concentrados de hierro o calcio, porque pueden inhibir la absorción de T₄. Aunque se recomienda administrar la L-T₄ en ayunas y evitar la comida durante 30-60 minutos, este abordaje no resulta práctico en los lactantes. Siempre que se mantenga un método de administración constante, será posible ajustar las dosis en función de los resultados de las pruebas tiroideas séricas para conseguir los objetivos terapéuticos deseados. Un estudio ha sugerido que la L-T₄ original podría ser superior a los preparados genéticos en niños con hipotiroidismo congénito grave.

Los niveles plasmáticos de T₄ o de T₄ libre y de TSH deben ser controlados en los intervalos recomendados (aproximadamente cada 1-2 meses durante los 6 primeros meses de vida, y posteriormente cada 2-4 meses entre los 6 meses y los 3 años). Los objetivos del tratamiento incluyen mantener el nivel sérico de TSH dentro del rango de referencia para la edad y el nivel de T₄ libre o total sérico en la mitad superior de los valores de referencia para la edad (v. tabla 581.3). Hay que tener cuidado de evitar el infratratamiento o sobretratamiento, ya que ambos pueden ocasionar alteraciones del desarrollo neurológico, incluido un cociente de inteligencia (CI) bajo.

Alrededor del 35% de los lactantes con hipotiroidismo congénito y una glándula tiroidea de localización normal presentan una afectación transitoria y no requieren tratamiento de por vida. En pacientes que pudieran tener un trastorno transitorio puede realizarse una prueba de L-T₄ durante 4 semanas a partir de los 3 años de edad durante 3-4 semanas para comprobar si la TSH se eleva significativamente, indicando la presencia de un hipotiroidismo permanente. Esto es innecesario en los lactantes con disgenesia tiroidea demostrada o en aquellos que han presentado previamente niveles elevados de TSH tras 6-12 meses de tratamiento debido a un mal cumplimiento terapéutico o a una dosis inadecuada de T₄.

Pronóstico

La hormona tiroidea es crucial para el normal desarrollo neurológico, sobre todo en los primeros meses posnatales. El diagnóstico y tratamiento precoz del hipotiroidismo congénito en la primera semana de vida es fundamental para prevenir daños cerebrales irreversibles, y consigue que el crecimiento lineal y el desarrollo sean normales. En la mayoría de los lactantes detectados mediante detección selectiva neonatal el desarrollo verbal, el desarrollo psicomotor y las puntuaciones globales de CI son parecidos al de los hermanos no afectados u otros compañeros de clase usados como control. Sin embargo, los lactantes con una afectación más grave, que son aquellos con niveles más bajos de T₄ y maduración esquelética más retrasada, pueden tener CI menores y otras secuelas neuropsicológicas, como descoordinación, hipotonía o hipertonia, o problemas de atención o del lenguaje, a pesar del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado. Las pruebas psicométricas pueden mostrar problemas con el vocabulario y la comprensión lectora, la aritmética y la memoria. Alrededor del 10% de los niños tiene un déficit auditivo neurosensorial. Los estudios de pronóstico realizados en adultos que fueron diagnosticados y tratados durante la edad neonatal indicaron retraso del desarrollo social, menor autoestima y menor calidad de vida relacionada con la salud. Parece que este último efecto se asocia a los casos de peor evolución neurocognitiva y con malformaciones congénitas asociadas.

El retraso en el diagnóstico o el tratamiento, el fallo en la corrección de la hipotiroxinaemia inicial de forma rápida, el tratamiento inadecuado o la pobre adherencia al tratamiento en los primeros 2-3 años de vida pueden producir daños cerebrales de grado variable. Sin tratamiento, los lactantes con afectación grave presentan un retraso mental profundo y un retraso del crecimiento. Cuando el hipotiroidismo se inicia después de los 2 años de edad, la perspectiva de desarrollo neurológico normal es mucho mejor incluso si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan, lo que indica que el desarrollo cerebral depende enormemente de la hormona tiroidea durante el primer año de vida.

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Epidemiología

El hipotiroidismo afecta aproximadamente al 0,3% (1/333) de los niños en edad escolar. El hipotiroidismo subclínico (definido como TSH elevada con T₄ y T₄ libre normales) es más frecuente, presentándose aproximadamente en el 2% de los adolescentes. Las enfermedades tiroideas autoinmunitarias son la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido; un 6% de los niños

de 12-19 años tiene signos de enfermedad tiroidea autoinmune, y las niñas presentan el doble de probabilidad de verse afectadas que los varones. Aunque este trastorno aparece típicamente en la adolescencia, puede aparecer antes, incluso en el primer año de vida.

Etiología

La causa más frecuente del hipotiroidismo adquirido (tabla 581.4) es la tiroiditis linfocitaria crónica (también denominada tiroiditis de Hashimoto o autoinmunitaria; v. cap. 582). Los niños con trisomía 21, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, enfermedad celíaca o diabetes mellitus tipo 1 tienen un riesgo mayor de enfermedades tiroideas autoinmunes (v. cap. 582), igual que sucede en los que tienen **síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA)** (v. cap. 586). El SPA tipo 1 (SPA-1) es un trastorno autosómico recesivo raro causado por mutaciones del gen AIRE. Clásicamente se caracteriza por la triada de candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria. La tiroiditis autoinmunitaria es una manifestación menos frecuente (menos del 10%), al igual que la diabetes mellitus de tipo 1, hipogonadismo primario, anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, nefritis, hepatitis y disfunción gastrointestinal. El SPA tipo 2 (SPA-2) es mucho más frecuente que el SPA-1 y su patogenia combina factores genéticos y ambientales mal conocidos. El SPA-2 consiste en cualquier combinación de tiroiditis autoinmune (70%), diabetes mellitus de tipo 1, enfermedad celíaca, o manifestaciones menos frecuentes como insuficiencia suprarrenal primaria, hipogonadismo primario, anemia perniciosa y vitíligo. Los pacientes con cualquiera de estos otros trastornos autoinmunitarios presentan un riesgo elevado de desarrollar hipotiroidismo. Por ejemplo, en torno al 20% de los niños con **diabetes mellitus de tipo 1** desarrollan anticuerpos antitiroideos y en torno al 5% se convierten en hipotiroides.

En los niños con **trisomía 21**, se desarrollan anticuerpos antitiroideos en alrededor del 30%, y un hipotiroidismo subclínico o evidente en aproximadamente el 15-20%. En las niñas con **síndrome de Turner** se desarrollan anticuerpos antitiroideos en alrededor del 40%, y un hipotiroidismo subclínico o evidente en aproximadamente el 15-30%. Otras enfermedades autoinmunes con un mayor riesgo de hipotiroidismo incluyen el síndrome de dis regulación inmune-poliendoocrinopatía-enteropatía ligado al X (IPEX) y los trastornos parecidos a IPEX, las enfermedades relacionadas con la inmunoglobulina G4, el síndrome de Sjögren y la esclerosis múltiple. El **síndrome**

Tabla 581.4 Clasificación etiológica del hipotiroidismo adquirido

Autoinmune

- Tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto)
- Síndrome poliglandular autoinmune tipos I y II (SPA-1 y SPA-2)
- Celiaquía
- IPEX

Inducido por fármacos

- Exceso de yoduro: amiodarona, suplementos nutricionales, expectorantes
- Antiepilepticos: oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato
- Fármacos antitiroideos: metimazol, propiltiouracilo
- Otros: litio, rifampicina, inhibidores de tirosina cinasa, interferón- α , estavudina, talidomida, aminoglutetimida, dopamina, amiodarona, tetraciclina

Tras la ablación

- Radioterapia (p. ej., tratamiento del cáncer, trasplante de médula ósea)
- Yodo radiactivo (^{131}I)
- Tiroidectomía

Enfermedades sistémicas infiltrativas

- Cistinosis
- Histiocitosis de células de Langerhans

Inactivación de la hormona tiroidea por grandes hemangiomas hepáticos (desyodasa tipo 3)

Disminución de sensibilidad a las hormonas tiroideas (mutaciones de MCT8, SEC16A2, THRA, THRB)

Enfermedad hipotálamo-hipofisaria con deficiencias de múltiples hormonas hipofisarias

- Tumores del sistema nervioso central (p. ej., craneofaringioma)
- Meningoencefalitis
- Irradiación craneal
- Traumatismo craneal
- Histiocitosis de células de Langerhans

IPEX, inmunodisregulación y poliendoocrinopatía ligadas al X.

de Williams se asocia con hipotiroidismo subclínico, pero este no parece de origen autoinmune, ya que no se observan anticuerpos antitiroideos.

Algunos fármacos pueden producir hipotiroidismo adquirido. Algunos fármacos que contienen yoduros (p. ej., expectorantes o suplementos nutricionales) pueden causar hipotiroidismo a través del efecto Wolff-Chaikoff (v. cap. 583). La amiodarona, un fármaco empleado para las arritmias cardíacas y que contiene un 37% de su peso de yodo, produce hipotiroidismo en alrededor del 20% de los niños tratados. En los niños tratados con amiodarona deben realizarse determinaciones seriadas de la función tiroidea.

Los antiepilépticos, como fenitoína, fenobarbital y valproato, pueden ocasionar una disfunción tiroidea, en general en forma de hipotiroidismo subclínico. En algunos casos, esto se debe a su efecto estimulante del metabolismo de P450 hepático y de la excreción de T₄. El anticonvulsivante oxcarbazepina puede producir hipotiroidismo (secundario) central. Los niños con una enfermedad de Graves tratados con fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo) pueden desarrollar un hipotiroidismo. Otros fármacos que pueden producirlo son el litio, la rifampicina, los inhibidores de la tirosina cinasa, el interferón α , la estavudina, la talidomida y la aminoglutetimida.

Los niños sometidos a radioterapia, por ejemplo por una enfermedad de Hodgkin o por otras neoplasias malignas de la cabeza y el cuello, o antes del trasplante de médula ósea, con frecuencia tienen riesgo de daño tiroideo y de hipotiroidismo. Aproximadamente un 30% de estos niños presenta niveles elevados de TSH en el año posterior al tratamiento, y otro 15-20% progresará a hipotiroidismo en 5-7 años. Pueden desarrollar un hipotiroidismo central hasta un 10% de los niños sometidos a radioterapia craneovertebral.

La administración de **yodo radiactivo** como tratamiento ablativo o la **tiroidectomía** por una enfermedad de Graves o un cáncer de tiroides produce un hipotiroidismo, igual que sucede cuando se extirpa el tejido tiroideo ectópico. El tejido tiroideo de un quiste del conducto tiroglosa puede constituir la única fuente de hormona tiroidea y, en tal caso, la resección del quiste provoca hipotiroidismo. El estudio ecográfico o gammagráfico está indicado en estos pacientes antes de la cirugía.

Los niños con **cistinosis nefropática**, un trastorno caracterizado por el depósito intralisosómico de cistina en los tejidos corporales, presentan alteraciones adquiridas de la función tiroidea. El hipotiroidismo suele ser subclínico, pero puede ser manifiesto. Está indicada la valoración periódica de los niveles de TSH. A los 13 años de edad, dos tercios de estos pacientes requieren tratamiento sustitutivo con L-T₄.

La infiltración histiocitaria de la glándula tiroidea en los niños con **histiocitosis de células de Langerhans** (v. cap. 534.1) puede producir hipotiroidismo. Los niños con **infección por hepatitis C** crónica presentan un mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico que no parece ser autoinmunitario.

El hipotiroidismo **consuntivo** puede presentarse en los niños con **hemangiomas** hepáticos de gran tamaño. Estos tumores pueden expresar cantidades masivas de la enzima desyodasa tipo 3, que convierte T₄ y T₃, respectivamente, en los metabolitos inactivos T₃ inversa y diyodotironina. Se produce hipotiroidismo cuando la secreción aumentada de hormona tiroidea es insuficiente para compensar su rápida inactivación.

Algunos pacientes con formas leves de hipotiroidismo congénito (disgenesia tiroidea o defectos genéticos de la síntesis de hormonas tiroideas) no muestran manifestaciones clínicas hasta la infancia. Aunque estos trastornos suelen detectarse en los programas de cribado neonatal, algunos defectos muy leves pueden no ser detectados y manifestarse más tarde con un hipotiroidismo aparentemente adquirido.

Cualquier enfermedad **hipotalámica** o **hipofisaria** puede producir un hipotiroidismo central adquirido (v. cap. 573). El déficit de TSH puede ser consecuencia de un tumor hipotálico-hipofisario (lo más frecuente en niños es un craneofaringioma) o del tratamiento del tumor. Otras causas serían la irradiación craneal, el traumatismo craneoencefálico o las enfermedades que infiltran la hipófisis, como la histiocitosis de células de Langerhans.

Manifestaciones clínicas

La desaceleración del crecimiento es generalmente la primera manifestación clínica del hipotiroidismo adquirido, pero este signo suele pasar inadvertido ([figs. 581.3 y 581.4](#)). El bocio es una característica inicial frecuente. En la tiroiditis linfocitaria crónica, la tiroides es típicamente firme y no doloroso, con una consistencia gomosa y una superficie agujurrada. La ganancia de peso es mayoritariamente por retención de líquidos (mixedema), no verdadera obesidad. Los cambios mixedematosos de la piel, el estreñimiento, la intolerancia al frío, la hipoactividad y un aumento de la necesidad de sueño se desarrollan de forma insidiosa. El rendimiento escolar generalmente no se ve afectado, incluso en niños con hipotiroidismo grave. Otras características pueden ser la bradicardia, la debilidad muscular o los calambres, el atrapamiento nervioso o la ataxia. La maduración esquelética está retrasada, con frecuencia de forma muy llamativa, y su intensidad refleja la duración del hipotiroidismo. Los adolescentes tienen típicamente una pubertad retrasada.

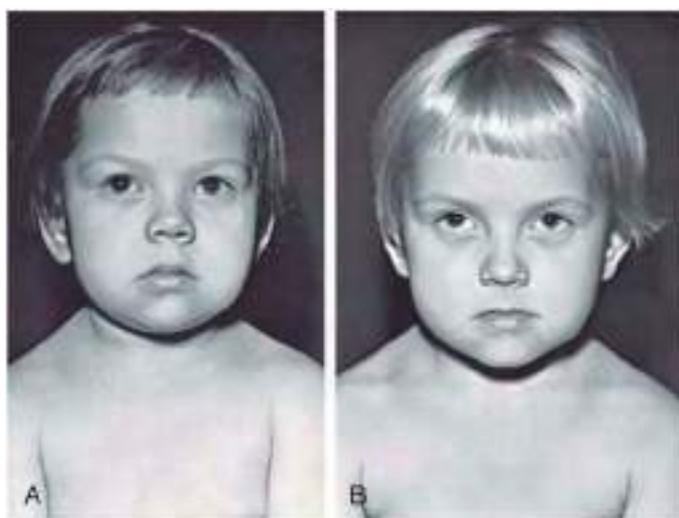


Fig. 581.3 A, Hipotiroidismo adquirido en una niña de 6 años. Fue tratada con una amplia variedad de antianémicos para una anemia refractaria durante 3 años. Presentó una interrupción casi completa del crecimiento, estreñimiento y carácter perezoso durante 3 años. La talla era equivalente a 3 años; la edad ósea era de 4 años. Tenía un aspecto cetrino y una cara inmadura, con un puente nasal poco desarrollado. El colesterol plasmático era 501 mg/dL; la captación de radioyodo, 7% a las 24 horas; la unión de yodo a proteínas, 2,8 mg/dL. B, Despues de un tratamiento de 18 meses, obsérvese el desarrollo nasal, el aumento del brillo y la menor pigmentación del cabello y la maduración de la cara. La talla equivalía a 5,5 años; la edad ósea era de 7 años. Se produjo una considerable mejoría en su estado general. La menarquía se produjo a los 14 años. La talla final fue 155 cm. Se graduó en el instituto. El trastorno se controló bien con L-tiroxina diaria.



Fig. 581.4 A, Este niño de 12 años con hipotiroidismo presenta talla baja (108 cm, <p3), mixedema generalizado, expresión aletargada, abdomen protuberante y cabello ralo. Las proporciones corporales son inmaduras para su edad (1,25:1). B, El mismo niño 4 meses después del tratamiento. Su altura se incrementó en 4 cm; obsérvese el marcado cambio del hábito corporal debido a la pérdida del mixedema generalizado, la mejoría del tono muscular y la expresión facial exultante. (De LaFranchi SH: Hypothyroidism, Pediatr Clin North Am 26:33-51, 1979.)

Tabla 581.5 Presentación clínica e implicaciones del hipotiroidismo

PRESENTACIÓN		SÍGNOS E IMPLICACIONES
Metabolismo general	Aumento de peso, intolerancia al frío, cansancio	Aumento del índice de masa corporal, mixedema*, hipotermia*
Cardiovasculares	Cansancio con el esfuerzo, disnea	Dislipemia, bradicardia, hipertensión, disfunción endotelial o aumento del grosor de íntima-media*, disfunción diastólica*, derrame pericárdico*, hiperhomocisteinemia*, cambios electrocardiográficos*
Neurosensoriales	Voz ronca, disminución del gusto, la visión o la audición	Neuropatía, disfunción coclear, disminución de sensibilidad olfatoria y gustativa
Neurológicas y psiquiátricas	Alteraciones de la memoria, parestesias, alteraciones del estado de ánimo	Alteraciones cognitivas, relajación tardía de reflejos tendinosos, depresión*, demencia*, ataxia*, síndrome del túnel carpiano y otros síndromes de atrapamiento nervioso coma mixedematoso*
Gastrointestinales	Estreñimiento	Disminución de la motilidad esofágica, hígado graso no alcohólico*, ascitis (muy raro)
Endocrinológicas	Infertilidad y subfertilidad, trastornos menstruales, galactorrea	Bocio, disregulación del metabolismo de la glucosa, infertilidad, disfunción sexual, hiperprolactinemia, hiperplasia hipofisaria*
Musculoesqueléticas	Debilidad muscular, calambres musculares, artralgias	Elevación de creatina fosfocinasa, síndrome de Hoffman*, fractura osteoporótica* (sobre todo por sobretratamiento)
Hemostáticas y hematológicas	Hemorragias, cansancio	Anemia leve, enfermedad de von Willebrand adquirida*, disminución de proteínas C y S*, aumento de anchura de distribución de los eritrocitos*, aumento del volumen plaquetario medio*
Piel y cabello	Piel seca, caída del cabello	Piel áspera, pérdida de la cola de las cejas*, palmas de las manos amarillentas*, alopecia areata*
Electrólitos y función renal	Deterioro de la función renal	Disminución de la velocidad de filtración glomerular estimada, hiponatremia*

*Presentación infrecuente.

De Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al: Hypothyroidism, Lancet 390:1550-1560, 2017, Table 1.

Las adolescentes mayores pueden presentar menometrorragia y algunas pueden desarrollar galactorrea debido a un aumento de la secreción de prolactina. De hecho, el hipotiroidismo primario de larga evolución puede provocar aumento de tamaño de la hipófisis, que puede llegar a causar problemas de visión. Se cree que esto se debe a una hiperplasia de las células tirotropas, pero puede ser confundido con un tumor hipofisario, sobre todo con un prolactinoma si la prolactina está elevada (v. cap. 573). Raramente, los niños pequeños con hipotiroidismo profundo pueden desarrollar caracteres sexuales secundarios (seudopubertad precoz), incluido desarrollo mamario o sangrado vaginal en las niñas y aumento del tamaño testicular en los niños. Se ha propuesto la hipótesis de que este fenómeno se debe a que las concentraciones anormalmente elevadas de TSH se unen al receptor de la hormona folícuolostimulante y lo estimulan.

En el hipotiroidismo pueden observarse alteraciones analíticas como hiponatremia, anemia macrocítica, hipercolesterolemia y elevación de la creatina fosfocinasa. Las complicaciones observadas en el hipotiroidismo grave se resumen en la tabla 581.5 y todas ellas se normalizan con un adecuado tratamiento sustitutivo con T₄.

Estudios diagnósticos

En los niños con sospecha de hipotiroidismo deben realizarse mediciones plasmáticas de TSH y de T₄ libre. Como el rango normal de las pruebas de función tiroidea varía con la edad y es diferente en niños y en adultos, es importante comparar los resultados con intervalos de normalidad específicos para cada edad (v. tabla 581.3). La detección de tiroglobulina o anticuerpos TPO establece el diagnóstico etiológico de tiroiditis linfocitaria crónica (autoinmunitaria). En los casos de bocio secundario a una tiroiditis autoinmune, la ecografía muestra característicamente un aumento difuso de tamaño con ecogenicidad heterogénea; sin embargo, en general no existe indicación de ecografía salvo que en la exploración física exista sospecha de nódulo tiroideo. La determinación de la edad ósea mediante una radiografía puede indicar la duración y gravedad del hipotiroidismo, en función del grado de retraso de la edad ósea.

Tratamiento y pronóstico

La L-T₄ es el tratamiento en niños con hipotiroidismo. La dosis en relación con el peso disminuye progresivamente con la edad. Para niños de 1-3 años, la dosis media diaria de L-T₄ es 4-6 µg/kg/día; de 3-10 años es 3-5 µg/kg/día, y de 10-16 años es 2-4 µg/kg/día. El tratamiento debe monitorizarse con los niveles de T₄ libre y de TSH plasmáticas cada 4-6 meses, así como 4-6 semanas después de cada cambio de dosis y la TSH debe mantenerse dentro del intervalo de referencia para cada edad. En niños pequeños (menores de 3 años) debe determinarse también la T₄ libre y a ser posible debe mantenerse en la mitad superior del intervalo de referencia para la edad. En niños mayores con hipotiroidismo primario no es necesario medir la T₄ libre plasmática de forma rutinaria, aunque puede ser útil en ciertas situaciones, como para vigilar el cumplimiento correcto de la medicación. En niños con hipotiroidismo central, en los que los niveles de TSH, por definición, no reflejan la función tiroidea sistémica, debe vigilarse solo la T₄ libre, que se debe mantener en la mitad alta del rango normal para la edad.

Durante el primer año de tratamiento puede haber un deterioro en el rendimiento escolar, trastornos del sueño, inquietud, períodos cortos de atención y problemas de conducta, pero estos problemas son transitorios; avisar a las familias acerca de estas manifestaciones favorece el tratamiento adecuado. Algunos profesionales sanitarios creen que estos síntomas pueden mejorar parcialmente comenzando con dosis más bajas de T₄ y subiendo lentamente la dosis. La aparición de cefaleas persistentes o cambios en la vista obligan a valorar un posible seudotumor cerebral, una complicación infrecuente tras el inicio del tratamiento con L-T₄ en niños mayores (8-13 años).

En los niños mayores, después de completar el crecimiento de recuperación, la velocidad de crecimiento es un buen indicador de que el tratamiento es adecuado. En niños con un hipotiroidismo de larga evolución, el crecimiento de recuperación puede ser incompleto y la talla final puede verse comprometida irremediablemente (v. fig. 581.4).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 582

Tiroiditis

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

Se denomina tiroiditis a cualquier trastorno que provoque inflamación de la glándula tiroidea. La tiroiditis puede ser aguda o crónica y puede clasificarse según su etiología, características anatomo-patológicas y/o manifestaciones clínicas. La tiroiditis dolorosa se debe típicamente a infecciones o traumatismos, mientras que la tiroiditis indolora suele deberse a mecanismos autoinmunitarios o a exposición a fármacos.

Dependiendo de la etiología y de la fase de la enfermedad, los pacientes con tiroiditis pueden ser eutiroideos, hipotiroides o hipertiroides. El patrón clásico de función tiroidea en las formas transitorias de tiroiditis (como la tiroiditis subaguda y la tiroiditis indolora) es el hipertiroidismo, seguido de hipotiroidismo y posteriormente restablecimiento del eutiroidismo. El hipotiroidismo (niveles elevados de hormona tiroidea) causado por la tiroiditis no se debe al aumento de síntesis de hormona tiroidea (a diferencia de la enfermedad de Graves), sino al escape de hormona tiroidea preformada a la circulación desde la glándula dañada, que puede durar hasta 60 días. En algunos casos, el hipotiroidismo puede persistir después de la tiroiditis transitoria.

El tratamiento de los pacientes con tiroiditis tiene como objetivo aliviar el dolor y los síntomas de hipertiroidismo, como taquicardia, palpitaciones y temblores. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) suelen ser eficaces para aliviar el dolor de la tiroides. Si el dolor es intenso, se puede considerar un ciclo corto de esteroides (prednisona). Dado que el hipertiroidismo se debe a la liberación de hormona tiroidea preformada, los fármacos antitiroides no suelen ser efectivos. Resulta más útil el tratamiento con betabloqueantes (atenolol o propranolol) para ayudar a controlar los síntomas cardiovasculares. Deben realizarse pruebas de función tiroidea cada 6-8 semanas, y si el hipotiroidismo se prolonga o es muy sintomático, se puede considerar el reemplazo con hormona tiroidea.

TIROIDITIS CON DOLOR

La **tiroiditis infecciosa (supurativa) aguda** es poco frecuente en niños. Generalmente viene precedida por una infección respiratoria o faringitis, y afecta con mayor frecuencia al lóbulo izquierdo. La infección puede ser causada por organismos grampositivos o gramnegativos, y puede llegar a formar abscesos. Los microorganismos más comunes son el estreptococo α -hemolítico y el *Staphylococcus aureus*, seguidos de bacterias gramnegativas y bacterias anaerobias. Otros patógenos, como micobacterias, hongos y *Pneumocystis*, causan una infección menos aguda y se presentan principalmente en pacientes inmunodeprimidos. Las recaídas o la detección de flora bacteriana mixta sugieren que la infección surge de una **fístula del seno piriforme** o, con menor frecuencia, de un vestigio del **conducto tirogoso**. La tiroiditis infecciosa aguda se caracteriza por la aparición repentina de dolor cervical, hipersensibilidad de la glándula, hinchazón, eritema, disfagia y disminución de la movilidad del cuello. Es frecuente la presencia de fiebre, escalofríos, dolor de garganta y leucocitosis. La función tiroidea suele ser normal, pero puede haber hipertiroidismo debido al escape de hormona tiroidea preformada. La ecografía tiroidea puede detectar posibles abscesos, y la aspiración con aguja fina puede ayudar a identificar los microorganismos responsables. En caso de aparición de abscesos están indicados la incisión y el drenaje, y la administración de antibióticos parenterales. Una vez resuelta la infección, está indicado realizar una tomografía computarizada con contraste para buscar tractos fistulosos y, si se encuentra alguno, generalmente es necesaria su extirpación quirúrgica.

Se cree que la **tiroiditis subaguda** (enfermedad de Quervain, tiroiditis granulomatosa subaguda) tiene una etiología viral o posviral y suele ser transitoria. Por lo general, se presenta con fiebre baja, ligera hipersensibilidad tiroidea y datos analíticos de hipertiroidismo (TSH suprimida y elevación de T₄ y T₃) causada por escape de hormona tiroidea preformada desde la glándula inflamada a la circulación. Puede haber síntomas leves de hipertiroidismo, pero la captación de yodo radiactivo está deprimida en la fase hipertiroidea. La velocidad de sedimentación globular (VSG) se encuentra elevada. La evolución es variable, pero generalmente se caracteriza por cuatro fases: hipertiroidea, eutiroidea, hipotiroidea y restablecimiento del eutiroidismo, generalmente tras varios meses. Existe una fuerte asociación con el HLA-B35.

La **tiroiditis por radiación** puede ocurrir en niños que reciben tratamiento con radioyodo para la enfermedad de Graves. Entre 2 y 5 días después pueden aparecer dolor e hipersensibilidad tiroidea debido a la destrucción por la radiación de las células foliculares de la tiroides, con la consiguiente

liberación de hormona tiroidea preformada. El dolor de cuello responde a tratamientos antiinflamatorios.

La **tiroiditis inducida por la palpación o por traumatismos** puede ser el resultado de un traumatismo directo en la glándula tiroidea, generalmente por cirugía, accidentes, biopsia o, raramente, por una palpación vigorosa de la glándula tiroidea.

TIROIDITIS SIN DOLOR

Tiroiditis linfocitaria crónica

(tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune)

La tiroiditis linfocitaria crónica es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea en niños y adolescentes, y es la responsable de muchas de las glándulas tiroideas de gran tamaño previamente denominadas bocio *del adolescente o simple*. Es también la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido, con o sin bocio.

Un 1-2% de los niños en edad escolar y un 6-8% de los adolescentes tienen anticuerpos antitiroides positivos como prueba de una enfermedad tiroidea autoinmune.

Etiología

Esta enfermedad autoinmunitaria específica de órgano se produce por la herencia de genes de susceptibilidad implicados en la inmunorregulación y por estímulos ambientales todavía poco caracterizados. En una fase temprana de la enfermedad puede haber solo hiperplasia tiroidea; esta se sigue de infiltración por linfocitos y células plasmáticas entre los folículos y posterior atrofia de estos. La formación de folículos linfoides con centros germinales está casi siempre presente, y el grado de atrofia y fibrosis de los folículos varía. Determinados haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) (HLA-DR4, HLA-DR5) se asocian con un aumento de riesgo de bocio y de tiroiditis, y otros (HLA-DR3) se relacionan con la variante atrófica de la tiroides.

También están presentes varios autoanticuerpos contra diferentes抗ígenos tiroideos. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (AcTPO) y los anticuerpos antitiroglobulina (AcTG) están presentes en el plasma del 95% de los niños con tiroiditis linfocitaria crónica y en muchos pacientes con enfermedad de Graves. Los AcTPO están implicados en la activación de la cascada del complemento y en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada células. Los AcTG no parecen intervenir en la destrucción autoinmune de la glándula. Los anticuerpos bloqueantes del receptor de la tirotropina se relacionan con el desarrollo de hipotiroidismo y la atrofia tiroidea y se han demostrado en un 18% de los pacientes con un hipotiroidismo grave (TSH > 20 mU/l) causado por una tiroiditis autoinmunitaria. Los anticuerpos frente a la pendrina, una proteína de la membrana apical de las células foliculares tiroideas, se demuestran en el 80% de los niños con tiroiditis autoinmune. También se han identificado anticuerpos frente al cotransportador de sodio-yoduro (NIS), pero no está clara su importancia en la patogenia.

Manifestaciones clínicas

El trastorno es 2-4 veces más frecuente en las niñas que en los niños. Puede producirse durante los 3 primeros años de vida, pero pasa a ser mucho más frecuente tras los 6 años de edad y alcanza su pico de incidencia durante la adolescencia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el bocio y la desaceleración del crecimiento. El bocio puede aparecer de forma insidiosa y puede ser de tamaño variable. En la mayoría de los pacientes, la glándula tiroidea está aumentada de tamaño de forma difusa, es firme y no dolorosa a la palpación. En aproximadamente un 30% de los pacientes, la glándula es asimétrica y puede simular presentar nódulos. La mayoría de los niños afectados son clínicamente eutiroideos y están asintomáticos. Algunos tienen signos y síntomas de hipotiroidismo, pero otros que parecen clínicamente eutiroideos tienen signos bioquímicos de hipotiroidismo. Algunos niños tienen manifestaciones que sugieren hipertiroidismo, como temblores, nerviosismo, irritabilidad, aumento de sudoración e hiperactividad, y los estudios de laboratorio pueden mostrar que se encuentran en la fase de hashitoxicosis, caracterizada por hipertiroidismo secundario a destrucción autoinmunitaria de la tiroides. En la tiroiditis autoinmunitaria puede haber oftalmopatía incluso en ausencia de enfermedad de Graves.

La evolución clínica es variable. El bocio puede regresar de forma espontánea, o puede persistir invariable durante años mientras el paciente permanece eutiroideo. La mayoría de los niños que son eutiroideos en la presentación inicial permanecen eutiroideos, aunque un porcentaje de pacientes adquiere gradualmente hipotiroidismo con los meses o años. De los niños que inicialmente presentan un hipotiroidismo leve o subclínico (elevación plasmática de TSH, niveles normales de tiroxina [T₄] libre), alrededor del 35% vuelven a ser eutiroideos, aproximadamente el 50% continúa con un hipotiroidismo subclínico y hacia el 15% desarrolla un hipotiroidismo manifiesto (incremento del nivel de TSH sérica, T₄ libre por debajo de la normalidad) en el transcurso de 5 años.

La acumulación familiar de tiroiditis linfocitaria crónica es frecuente y la incidencia en los hermanos o los padres de los niños afectados puede ser de hasta un 25%. Los AcTPO y AcTG parecen heredarse de forma autosómica dominante en estas familias, con penetrancia reducida en los varones. La concurrencia en estas familias de pacientes con tiroiditis linfocitaria crónica, hipotiroidismo y enfermedad de Graves proporciona una prueba sólida de la relación básica entre estas tres entidades.

El trastorno se asocia a muchas otras enfermedades autoinmunes. La tiroiditis autoinmune se presenta en el 10% de los pacientes con **síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA-1)**, que se caracteriza por una poliendoocrinopatía autoinmune, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED). Los pacientes con SPA-1 presentan al menos dos elementos de la tríada de hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y candidiasis mucocutánea. Este trastorno autosómico recesivo infrecuente aparece en la infancia y está causado por mutaciones del gen regulador autoinmune (*AIRE*) (v. cap. 586).

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se presenta en el 70% de los pacientes con **síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA-2)**. El SPA-2 consiste en la asociación de tiroiditis autoinmune con enfermedad de Addison (síndrome de Schmidt), diabetes mellitus tipo 1 (síndrome de Carpenter) u otros trastornos autoinmunitarios como anemia perniciosa, vitíligo y alopecia. Se detectan AcTPO en alrededor del 20% de los niños caucásicos y del 4% de los afroamericanos con diabetes mellitus de tipo 1. El SPA-2 aparece típicamente en niños mayores o en la edad adulta precoz. Su causa es desconocida, pero puede estar relacionada con factores genéticos predisponentes compartidos por todos estos trastornos autoinmunitarios (v. cap. 586). Se ha descrito también la tiroiditis autoinmune en niños con **un síndrome de enteropatía y poliendoocrinopatía por inmunodisregulación ligado al X (IPEX)**, que incluye diabetes de inicio precoz y colitis (v. cap. 586).

La tiroiditis linfocitaria crónica aparece con frecuencia en pacientes con celiaquía o con determinados trastornos cromosómicos, en especial con el síndrome de Turner (8-30%) y el síndrome de Down (7-10%). Los varones con síndrome de Klinefelter también parecen tener un mayor riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune. En la **tabla 582.1** se comparan las características de la tiroiditis linfocitaria crónica con las de otros síndromes que cursan con tiroiditis.

Pruebas complementarias

Las pruebas de función tiroidea son con frecuencia normales, aunque el nivel de TSH puede estar ligero o incluso moderadamente elevado en algunos pacientes con un nivel de T_4 libre normal, lo que se denomina **hipotiroidismo subclínico**. El hecho de que muchos niños con tiroiditis linfocitaria crónica presentan bocio a pesar de niveles normales de TSH indica que el bocio se debe fundamentalmente a la infiltración linfocitaria de la glándula. Los niños pequeños con tiroiditis linfocitaria crónica tienen títulos de AcTPO,

pero el análisis de los AcTG es positivo en menos del 50%. Los AcTPO y AcTG se encuentran igualmente en adolescentes con tiroiditis linfocitaria crónica. Cuando se emplean ambas pruebas, se detecta alrededor del 95% de los pacientes con autoinmunidad tiroidea. Los niveles en niños y adolescentes son menores que los de los adultos con tiroiditis linfocitaria crónica y en los casos dudosos está indicado realizar mediciones repetidas porque los títulos podrían incrementarse durante la evolución de la enfermedad. En las mujeres adolescentes con hipotiroidismo franco, la determinación de los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH puede identificar a las pacientes con riesgo futuro de tener bebés con un hipotiroidismo congénito transitorio.

Las gammagrafías tiroideas y la ecografía no suelen ser necesarias. Si se realizan, las gammagrafías tiroideas muestran una captación irregular, parcheada y en general baja del radioisótopo. La ecografía tiroidea muestra hipoeogenicidad dispersa en la mayoría de los pacientes, además de un gran número de ganglios linfáticos de aspecto hiperplásico benigno en el cuello. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante la biopsia tiroidea, que pocas veces está clínicamente indicada.

Tratamiento

Si existen signos de hipotiroidismo franco (aumento de TSH y con T_4 libre baja), está indicado el tratamiento con levotiroxina a las dosis específicas para la edad y el peso. El bocio generalmente muestra cierta disminución del tamaño, pero puede persistir durante años. En un paciente eutiroideo, el tratamiento con dosis supresivas de levotiroxina es poco probable que reduzca el tamaño del bocio de manera significativa. Los niveles de anticuerpos fluctúan tanto en los pacientes tratados como en los no tratados y persisten durante años. Como la enfermedad es autolimitada en algunos casos, la necesidad de tratamiento continuo puede reevaluarse periódicamente, sobre todo después de completados el crecimiento y el desarrollo puberal. Los pacientes no tratados también deben ser evaluados de forma periódica. Existe cierta controversia sobre el abordaje de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. No se ha demostrado que este trastorno tenga consecuencias clínicas significativas, pero los estudios son pequeños y de calidad limitada. Por ello, muchos clínicos prefieren tratar a estos niños hasta que se complete el crecimiento y la pubertad, y después reevaluar su función tiroidea.

OTRAS CAUSAS DE TIROIDITIS

La **tiroiditis indolora** (tiroiditis silente) se caracteriza principalmente por hipertiroidismo transitorio, seguido a veces por hipotiroidismo y luego recuperación. Representa del 1 al 5% de los casos de hipertiroidismo. También puede aparecer en el período posparto, así como en respuesta a ciertos tipos de medicamentos (v. más abajo).

La **tiroiditis inducida por fármacos** puede deberse a determinados fármacos, como litio, amiodarona, interferón- α , interleucina-2 e inhibidores

Tabla 582.1 Características de los síndromes de tiroiditis

CARACTERÍSTICA	TIROIDITIS LINFOCITARIA CRÓNICA	TIROIDITIS INDOLORA	TIROIDITIS SUBAGUDA DOLOROSA	TIROIDITIS INFECCIOSA AGUDA	TIROIDITIS FIBROSANTE
Proporción de sexos (M:V)	4-6:1	2:1	5:1	1:1	3-4:1
Causa	Autoinmune	Autoinmune	Desconocida (probablemente viral)	Infecciosa (bacteriana)	Desconocida
Hallazgos patológicos	Infiltración linfocítica, centros germinales, fibrosis	Infiltración linfocítica	Células gigantes, granulomas	Formación de abscesos	Fibrosis densa
Función tiroidea	En general eutiroidismo; algunos hipotiroidismo	Hipertiroidismo y/o hipotiroidismo	Hipertiroidismo y/o hipotiroidismo	Generalmente eutiroidismo	Generalmente eutiroidismo
Anticuerpos TPO	Título alto, persistente	Título alto, persistente	Título bajo, o ausentes, o transitorio	Ausentes	Generalmente presentes
VSG	Normal	Normal	Alta	Alta	Normal
Captación de ^{123}I de 24 horas	Variable	<5%	<5%	Normal	Baja o normal

¹²³I, yodo 123; TPO, peroxidasa tiroidea; VSG, velocidad de sedimentación globular.

De Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 4:541-556, 1996.

de la tirosina cinasa. Los pacientes que toman litio son susceptibles de presentar tanto hipotiroidismo inducido por litio como tiroiditis indolora. La amiodarona es un antiarrítmico que contiene una alta concentración de yodo y puede causar dos tipos de hipertiroidismo. El tipo 1 es hipertiroidismo verdadero (sobreproducción de hormona tiroidea) y generalmente se observa en pacientes con tendencia a la autoinmunidad tiroidea. El tipo 2 es una tiroiditis destructiva y provoca una liberación excesiva de hormona tiroidea preformada.

La **tiroiditis fibrosante** (tiroiditis invasiva o de Riedel) es muy rara en niños y se caracteriza por fibrosis extensa e infiltración de macrófagos y eosinófilos en la glándula tiroidea. La tiroides se agranda, se endurece y se adhiere a las estructuras circundantes. Por lo general, las pruebas de función tiroidea son normales y la aspiración con aguja fina puede revelar células mononucleares y tejido fibroso. Sin embargo, suele ser necesaria la biopsia para confirmar el diagnóstico. Los glucocorticoides pueden aliviar los síntomas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 583

Bocio

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

El bocio es un aumento de tamaño de la glándula tiroidea. El volumen normal de la tiroides al nacer es de en torno a 1 ml y aumenta con la edad y con el índice de masa corporal. Para evaluar el tamaño de la tiroides en niños mayores (>5 años) se puede emplear la regla del pulgar, según la cual cada lóbulo de la glándula tiroidea infantil tiene el tamaño aproximado de la falange distal del pulgar del niño. Los niños con aumento del tamaño de la tiroides pueden tener una función tiroidea normal (**eutiroidismo**), baja producción de hormonas tiroideas (**hipotiroidismo**) o exceso de producción de hormonas tiroideas (**hipertiroidismo**).

El bocio puede ser congénito o adquirido, endémico o esporádico. El bocio se debe a menudo a una secreción hipofisaria aumentada de tirotropina (TSH) en respuesta a niveles circulantes disminuidos de hormonas tiroideas. Las causas más frecuentes de bocio pediátrico son la inflamación (tiroiditis linfocitaria crónica) y, en áreas endémicas, la deficiencia de yodo (bocio endémico). Otras causas pueden ser errores congénitos de la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis), anticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina (AcTRS) en la enfermedad de Graves, ingestión materna de fármacos antitiroides, bociógenos, mutaciones del receptor de TSH o trastornos con secreción inadecuada de TSH. El aumento de tamaño de la tiroides también puede deberse a nódulos tiroideos u otros procesos infiltrativos. La mayoría de los bocios se descubren incidentalmente por parte del paciente o un cuidador, o en la exploración física. Siempre que se detecte un bocio debe investigarse su causa y se debe evaluar la función tiroidea.

583.1 Bocio congénito

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

El bocio congénito es habitualmente esporádico y se debe a un defecto de la síntesis fetal de tiroxina (T_4) que provoca hipotiroidismo neonatal y bocio. Este defecto puede ser intrínseco a la tiroides fetal o puede ser causado por la administración de fármacos antitiroides (metimazol o propiltiouracilo) o yoduros durante el embarazo para el tratamiento de la tirotoxicosis materna. Estos fármacos atraviesan la placenta y pueden interferir con la síntesis fetal de hormonas tiroideas. Las consecuencias para el recién nacido son más graves cuando un sobretratamiento con fármacos antitiroides condiciona también un hipotiroidismo concomitante en la madre, reduciendo así el aporte de hormona tiroidea materna disponible para el feto. Se pueden producir efectos sobre el feto incluso con dosis relativamente bajas de fármacos antitiroides, por ello, todas las madres tratadas con estos fármacos durante el tercer trimestre deberían ser sometidas a determinación de hormonas tiroideas plasmáticas perinatales aunque clínicamente se encuentren eutiroideas. Puede estar indicada la administración de hormona tiroidea a

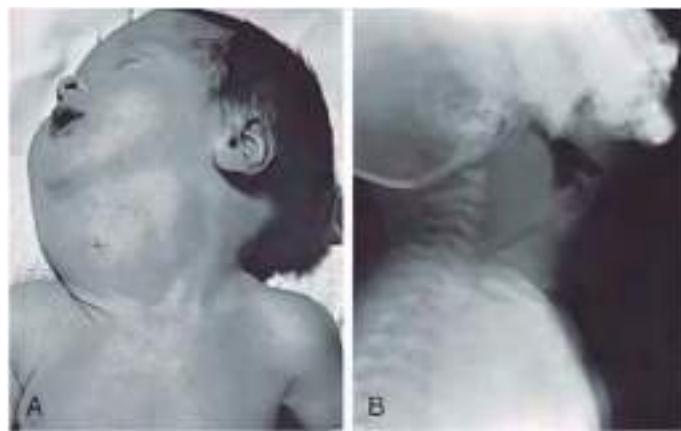


Fig. 583.1 Bocio congénito en lactantes. **A**, Bocio congénito grande en un lactante nacido de una madre con tirotoxicosis que recibió tratamiento con yoduros y metimazol durante el embarazo. **B**, Otro niño diferente, de 6 semanas, con dificultad respiratoria progresiva y masa cervical desde el nacimiento. La operación mostró un bocio de gran tamaño que prácticamente rodeaba la tráquea. Obsérvese la desviación anterior y la compresión posterior de la tráquea. La tiroidectomía parcial resolvió completamente los síntomas. Es evidente por qué la traqueostomía no es un tratamiento adecuado para estos pacientes. No se encontró el motivo del bocio.

los lactantes afectados para tratar un hipotiroidismo clínico o para reducir el tamaño del bocio (sobre todo si provoca obstrucción de la vía aérea). El hipotiroidismo secundario a toma materna de fármacos antitiroides es transitorio y el tratamiento con hormona tiroidea puede ser interrumpido de forma segura después de que el fármaco antitiroides haya sido excretado por el recién nacido, habitualmente tras 1-2 semanas. Además de los fármacos antitiroides, otros medicamentos que contienen cantidades significativas de yodo pueden producir bocio congénito, como la amiodarona y algunos compuestos antitusigenos utilizados como tratamiento del asma.

El aumento de tamaño de la glándula tiroideas al nacer puede en ocasiones ser suficiente para causar una dificultad respiratoria que interfiere con la lactancia y que puede incluso causar la muerte. La cabeza debe mantenerse en hiperextensión extrema. En las gestantes que producen sobretratamiento con fármacos antitiroides, el diagnóstico prenatal de un bocio fetal incluso masivo puede corregirse a menudo con la sencilla retirada o disminución de dosis de la medicación materna, asociada o no a la inyección de hormona tiroidea intraamniótica. Cuando la obstrucción respiratoria posnatal es grave, está indicada la tiroidectomía parcial más que la traqueostomía (fig. 583.1).

El bocio casi siempre está presente en el lactante con hipertiroidismo de Graves neonatal. El aumento del tamaño tiroideo se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos estimulante del receptor de TSH (v. cap. 584.2). Estos bocios no suelen ser grandes y el lactante presenta síntomas clínicos de hipertiroidismo. La madre suele tener antecedentes de enfermedad de Graves, pero en ocasiones se puede descubrir el diagnóstico de la enfermedad de Graves materna por la valoración de un hipertiroidismo neonatal. Las mutaciones activadoras del receptor de TSH son también una causa infrecuente de bocio congénito con hipertiroidismo.

En casos de bocio congénito e hipotiroidismo en los que no se identifica un factor causal en los antecedentes de la madre o por consumo de fármacos, se debe sospechar un **defecto intrínseco de la síntesis** de hormona tiroidea (dishormonogénesis). Los programas de cribado neonatal encuentran hipotiroidismo congénito causado por este defecto en alrededor de 1/30.000 lactantes. Debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con hormona tiroidea. Si se sospecha un defecto específico, pueden realizarse pruebas genéticas para identificar una mutación (v. cap. 581). El control ecográfico de los siguientes embarazos puede ser útil para detectar bocios fetales (v. cap. 115).

El **síndrome de Pendred** se caracteriza por bocio familiar y sordera neurosensorial. El síndrome está causado por una mutación de *SLC26A4*, que codifica la pendrina, un transportador de cloro-yoduro presente en la glándula tiroideas y en la cóclea. Los defectos de la pendrina originan una organificación anormal en la tiroides y puede causar un bocio al nacer, pero la forma más habitual de presentación es la hipoacusia neurosensorial, con desarrollo de un bocio eutiroideo en etapas posteriores de la vida.

El **déficit de yodo** como causa de bocio congénito es infrecuente en los países desarrollados, pero persiste en áreas endémicas aisladas (v. cap. 583.3). Es más importante el hallazgo de que un déficit grave de yodo en las fases iniciales del embarazo puede causar lesiones neurológicas durante

el desarrollo fetal, incluso en ausencia de bocio. Esto sucede porque el déficit de yodo puede producir hipotiroidismo materno y fetal combinado, lo que reduce la protección parcial de las hormonas tiroideas maternas transferidas al feto.

Cuando un bocio palpable es lobulado, asimétrico, de consistencia firme o de un tamaño inusualmente grande, debe incluirse en el diagnóstico diferencial el teratoma en la tiroides o en su proximidad (v. cap. 585).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

583.2 Bocio intratraqueal

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

Una de las muchas posibles localizaciones ectópicas del tejido tiroideo es dentro de la tráquea. Cuando está presente, el tejido tiroideo intraluminal se encuentra bajo la mucosa traqueal y con frecuencia se continúa con la glándula tiroidea normal situada por fuera de la tráquea. Tanto el tejido tiroideo eutópico como el ectópico pueden aumentar su tamaño hasta formar un bocio. Por tanto, cuando se produce obstrucción de la vía respiratoria asociada a bocio, debe determinarse si la obstrucción es extra o intratraqueal. Si las manifestaciones obstructivas son leves, la administración de levotiroxina sódica generalmente reduce el tamaño del bocio. Cuando los síntomas son graves, está indicada la resección quirúrgica del bocio intratraqueal.

583.3 Bocio y cretinismo endémicos

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

ETIOLOGÍA

El bocio causado por el déficit de yodo se denomina bocio endémico, mientras que el cretinismo hace referencia a las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo grave en las primeras etapas de la vida. La asociación entre déficit dietético de yodo y el bocio endémico o el cretinismo está bien demostrada. La glándula tiroidea puede compensar un déficit moderado de yodo aumentando la eficacia de la síntesis de hormona tiroidea. El yodo liberado en los tejidos periféricos aumenta la velocidad de síntesis de hormonas tiroideas y produce una proporción más alta de triyodotironina (T_3) en relación a tiroxina (T_4). Este aumento de la actividad se logra mediante una hipertrofia e hiperplasia de la tiroides compensadoras. En las áreas donde el déficit de yodo es grave, estos mecanismos compensadores son insuficientes y puede producirse un hipotiroidismo. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que casi dos mil millones de personas no realizan en este momento una ingesta adecuada de yodo, incluido un tercio de los niños en edad escolar. Por tanto, a pesar de los grandes progresos en el esfuerzo global de reducir la deficiencia de yodo, sigue siendo la principal causa de discapacidad intelectual prevenible a nivel mundial.

Dado que el agua de mar es rica en yodo, el contenido de yodo del pescado y el marisco es también alto. El bocio endémico es, por tanto, infrecuente en las poblaciones costeras. El yodo es insuficiente en el agua y en las comidas originarias de las áreas del Pacífico occidental y de los Grandes Lagos en Estados Unidos. El déficit de yodo dietético es incluso mayor en algunos valles alpinos, el Himalaya, los Andes, el Congo y las tierras altas de Papúa Nueva Guinea. La sal yodada logra una excelente profilaxis frente al déficit de yodo y, en Estados Unidos y muchos otros países que han introducido programas de yodación de la sal, el bocio endémico ha desaparecido. También se contribuye a este aporte de yodo con los yoduros empleados en la panadería, los colorantes con yodo y los antisépticos yodados empleados en la industria lechera. La ingesta diaria recomendada de yodo en Estados Unidos es la siguiente:

- ◆ Lactantes menores de 6 meses: 110 µg/día.
- ◆ Lactantes de 7-12 meses: 130 µg/día.
- ◆ Niños de 1-8 años: 90 µg/día.
- ◆ Niños de 9-13 años: 120 µg/día.
- ◆ Niños de 14 años y mayores: 150 µg/día.
- ◆ Gestantes: 220 µg/día.
- ◆ Durante la lactancia: 290 µg/día.

Aunque la ingesta dietética de yodo en EE.UU. se considera adecuada de forma global, los informes más recientes de 2007 a 2010 de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) describen una mediana

de concentración urinaria de yodo en las mujeres norteamericanas no gestantes inferior a 150 µg/l. Esto indica una deficiencia leve de yodo y recuerda el riesgo de reaparición de la deficiencia de yodo en los países industrializados como consecuencia de una menor ingesta de sal. Es posible reducir estos riesgos mediante una monitorización continuada de la situación del yodo, el ajuste del grado de yodación de la sal y el aporte dirigido de suplementos en las poblaciones vulnerables (p. ej., fomento de las vitaminas prenatales que contienen yodo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si el déficit de yodo es leve, el aumento de tamaño de la tiroides generalmente no es detectable, excepto cuando hay un aumento de la demanda de síntesis de hormona tiroidea, como sucede durante los períodos de rápido crecimiento, como en la adolescencia y durante el embarazo. En las regiones con déficit moderado de yodo, el bocio observado en los niños escolares puede desaparecer con la maduración y reaparecer durante el embarazo o la lactancia. Los bocios por déficit de yodo son más frecuentes en las niñas que en los niños. En las áreas donde el déficit es grave, como en las hiperendémicas tierras altas de Papúa Nueva Guinea, casi la mitad de la población tiene bocios de gran tamaño y el cretinismo endémico es frecuente (fig. 583.2).

Los niveles plasmáticos de T_4 suelen ser bajos en las personas con bocio endémico, aunque el hipotiroidismo clínico es infrecuente. Esto ocurre en Papúa Nueva Guinea, el Congo, el Himalaya y Sudamérica. A pesar de los bajos niveles plasmáticos de T_4 , las concentraciones plasmáticas de TSH suelen ser normales o mostrar solo un aumento moderado, debido a que los niveles circulantes de T_3 están elevados. De hecho, los niveles de T_3 están elevados incluso en los pacientes con niveles normales de T_4 , lo que refleja el hecho de que el déficit de yodo condiciona una secreción preferente de T_3 por la tiroides y el aumento adaptativo de la conversión periférica de T_4 a T_3 .

El **cretinismo endémico** es la consecuencia más grave del déficit de yodo, y se produce solo en asociación geográfica con el bocio endémico. El término *cretinismo endémico* incluye dos síndromes diferentes, pero que se

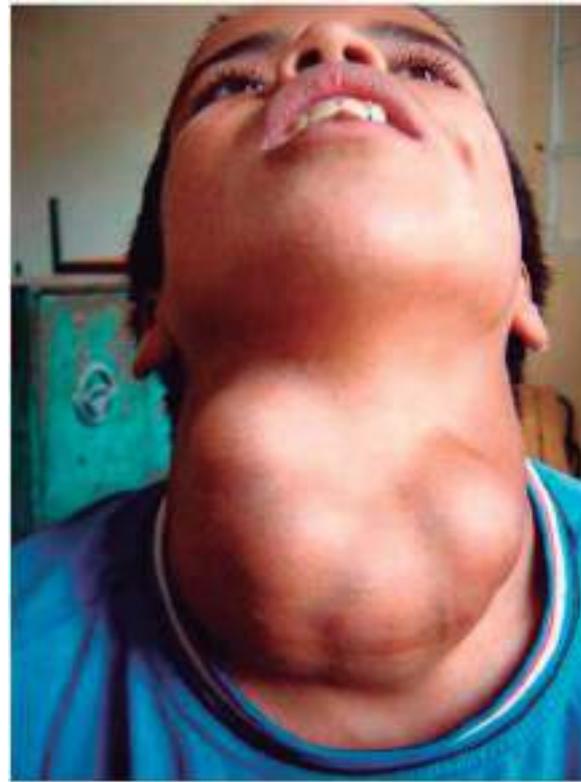


Fig. 583.2 Niño de 14 años con bocio nodular de gran tamaño; se trata de un caso de 2004, en una zona con déficit grave de yodo en el norte de Marruecos. Tenía compresión traqueal y esofágica y disfonía, probablemente por lesión de los nervios recurrentes. (De Zimmern MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders, Lancet 372:1251-1262, 2008, Fig. 2.)

solapan: un **tipo neurológico** y un **tipo mixedematoso**. La incidencia de los dos tipos varía entre las diferentes poblaciones. En Papúa Nueva Guinea se presenta casi exclusivamente el tipo neurológico, mientras que en el Congo predomina el tipo mixedematoso. Sin embargo, ambos tipos se encuentran en todas las áreas endémicas y algunos individuos tienen características intermedias o mixtas.

El **síndrome neurológico** se caracteriza por discapacidad intelectual, sordomudez, alteraciones en la bipedestación y la marcha, y signos piramidales, como el clonus del pie, signo de Babinski e hiperreflexia rotuliana. Las personas afectadas tienen bocio, pero presentan una afectación ligera o nula de la función tiroidea y un desarrollo puberal y una talla adulta normales. Las personas con el **síndrome mixedematoso** también tienen discapacidad intelectual, hipoacusia y síntomas neurológicos, pero, a diferencia del tipo neurológico, presentan retraso del desarrollo sexual y del crecimiento, mixedema y ausencia de bocio; los niveles plasmáticos de T_4 son bajos y los niveles de TSH están muy elevados. El retraso de la maduración ósea puede extenderse hasta la 3.^a década o más. La exploración ecográfica muestra atrofia tiroidea.

PATOGENIA

La patogenia del **síndrome neurológico** se ha atribuido al déficit de yodo materno y a la hipotiroxinemia durante el embarazo, lo que produciría hipotiroidismo fetal y posnatal. Aunque algunos investigadores han atribuido el daño cerebral a un efecto directo del déficit de yodo elemental en el feto, la mayoría cree que los síntomas neurológicos se deben a la hipotiroxinemia fetal y materna combinadas. Existen pruebas de la presencia de receptores de hormona tiroidea en el cerebro fetal tan pronto como a las 7 semanas de gestación. Aunque la glándula tiroideas fetal no comienza a producir cantidades significativas de hormona tiroidea hasta la mitad de la gestación, hay T_4 medible en el líquido celómico a las 6 semanas, casi seguro de origen materno. Estas líneas de evidencia apoyan el papel de las hormonas tiroideas maternas en el desarrollo del cerebro fetal durante el primer trimestre. Además, hay pruebas del paso transplacentario de hormona tiroidea materna hacia el feto, que normalmente alivia los efectos del hipotiroidismo fetal en el sistema nervioso en desarrollo en la segunda mitad del embarazo. Por tanto, el déficit materno de yodo afecta al desarrollo cerebral tanto en el primer trimestre como a lo largo del resto del embarazo. La ingesta de yodo después del nacimiento suele ser suficiente para una función tiroidea normal o mínimamente alterada.

La patogenia del **síndrome mixedematoso** que produce una atrofia tiroidea no se conoce bien. La búsqueda de factores ambientales adicionales que podrían inducir un hipotiroidismo posnatal continuo ha implicado al déficit de selenio, a los alimentos bociógenos, a los tiocianatos y a *Yersinia* (tabla 583.1). Los estudios en China occidental sugieren que la autoinmunidad tiroidea podría tener un papel. Algunos autores han sugerido que las inmunoglobulinas bloqueantes del receptor de TSH similares a las encontradas en los lactantes con hipotiroidismo congénito esporádico podrían jugar un papel en el cretinismo mixedematoso con atrofia tiroidea, pero no en el cretinismo eutiroideo; sin embargo, otro estudio no logró reproducir estos hallazgos, y el posible papel de las inmunoglobulinas bloqueantes del receptor de TSH sigue siendo incierto.

TRATAMIENTO

En muchos países en vías de desarrollo, la administración de una única inyección intramuscular de aceite de semilla de amapola yodado a las mujeres previene el déficit de yodo para los futuros embarazos durante aproximadamente 5 años. Esta forma de tratamiento administrada a los niños menores de 4 años con cretinismo mixedematoso produce un estado eutiroideo en 5 meses. Los niños mayores responden mal y los adultos nada a las inyecciones de aceite yodado, lo que indica una incapacidad de la glándula tiroidea para sintetizar la hormona; estos pacientes requieren tratamiento con T_4 . Mediante los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud y su programa de yodación universal de la sal, el número de hogares que tienen acceso a una sal bien yodada ha aumentado a nivel mundial de menos del 10% en 1990 a un 70% en 2012. En la provincia china de Xinjiang, donde los métodos habituales de suplementos yodados han fracasado, la yodación del agua de riego ha aumentado los niveles de yodo en el suelo, en los animales y en los seres humanos. En otros países, la sal yodada en los programas de alimentación escolar aporta a los niños las necesidades dietéticas de yodo. No obstante, existen en todo el mundo obstáculos políticos, económicos y prácticos que han limitado la penetración de la comida yodada en las dietas habituales.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 583.1 Bociógenos y sus mecanismos	
BOCIÓGENO	MECANISMO
ALIMENTOS	
Yuca, frijoles, semillas de lino, sorgo, batata	Contienen glucósidos cianogénicos que se metabolizan a tiocianatos, que compiten con el yodo por su captación por la tiroídes
Verduras crucíferas (repollo, col rizada, coliflor, brócoli, nabos y colza)	Contienen glucosinolatos; sus metabolitos compiten con el yodo por su captación por la tiroídes
Soja, mijo	Los flavonoides alteran la función de la peroxidasa
CONTAMINANTES INDUSTRIALES	
Perclorato	Inhibidor competitivo del simportador sodio-yoduro, disminuye el transporte de yodo hacia el interior de la tiroídes
Otros (p. ej., bisulfuros del procesamiento del carbón)	Reducen la captación tiroidea de yodo
Tabaquismo	El consumo de tabaco durante la lactancia se asocia con concentraciones reducidas de yodo en la leche materna; las altas concentraciones de tiocianatos debidas al tabaco podrían competir con el yodo por el transporte activo dentro del epitelio secretor de la mama
NUTRIENTES	
Déficit de selenio	La acumulación de peróxidos puede dañar la tiroídes, y el déficit de desyodasa altera la activación de hormonas tiroideas
Déficit de hierro	Reduce la actividad tioperoxidasa hemodependiente en la tiroídes y puede disminuir la eficacia de la profilaxis con yodo
Déficit de vitamina A	Incrementa la estimulación de TSH y el bocio porque disminuye la supresión del gen de la TSH-β mediada por vitamina A

TSH, tirotropina.

De Zimmernann MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders, *Lancet* 372:1251-1262, 2008, Table 1..

583.4 Bocio adquirido

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

El bocio adquirido suele ser esporádico y puede desarrollarse por varias causas. Los pacientes son generalmente eutiroideos, pero pueden ser hipotiroides o hipertiroideos. La causa más frecuente de bocio adquirido es la tiroiditis linfocitaria crónica (v. cap. 582). Causas más raras en niños son la tiroiditis esporádica indolora y la tiroiditis subaguda o dolorosa (enfermedad de De Quervain; v. cap. 582). El exceso de ingestión de yoduros y algunos fármacos, como la amiodarona y el litio, pueden producir bocio, al igual que los defectos congénitos de la hormonogénesis tiroidea. La presentación del trastorno en hermanos, el debut en edades tempranas y la posible asociación con hipotiroidismo (hipotiroidismo con bocio) son pistas relevantes en el diagnóstico de dishormonogénesis congénita.

BOCIO POR YODUROS

La administración excesiva de yoduro puede provocar bocio. Se encuentra yodo en expectorantes para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias crónica o para la fibrosis quística. La mayoría de los niños con bocios inducidos por yodo presentan una tiroiditis linfocitaria crónica o un error congénito subclínico de la síntesis de hormona tiroidea. En una glándula tiroidea normal, la administración aguda de dosis altas de yodo inhibe la organificación del yodo y la síntesis de hormona tiroidea (efecto de Wolff-Chaikoff). Este efecto dura poco y no produce un hipotiroidismo permanente. Cuando la administración de yodo persiste, un mecanismo de

autorregulación limita la captación de yoduro y permite disminuir el nivel de yoduro en la tiroides y que la organificación normal se reestablece con normalidad. En los pacientes con bocio inducido por yodo, este mecanismo de escape no se produce, generalmente debido a una alteración subyacente en la biosíntesis de la hormona tiroidea.

Bocio por déficit de yodo

La deficiencia de yodo es la causa más común de bocio endémico en todo el mundo, pero la suplementación con sal yodada casi ha erradicado esta entidad en Estados Unidos. Una dieta muy pobre en yodo puede provocar bocio e hipotiroidismo en niños y adolescentes, o en recién nacidos de madres con déficit grave de yodo (concentración de yodo en la orina <50 mcg/l). Los niños con deficiencia moderada o grave de yodo y bocio presentan hipotiroidismo subclínico o leve, pero sus concentraciones plasmáticas de T_3 pueden ser normales o altas debido a la secreción preferente de T_3 por la tiroides. Se pueden tratar con suplementos de yodo o levotiroxina.

Bociógenos

Ciertos alimentos contienen sustancias bociógenas (v. tabla 583.1). Es poco probable que estas sustancias causen bocio cuando se consumen solas, pero pueden contribuir a la formación de bocio cuando la ingesta de yodo es muy escasa.

El **carbonato de litio** puede producir bocio e hipotiroidismo en niños. El litio disminuye la síntesis y liberación de T_3 y T_4 ; el mecanismo de producción del bocio o del hipotiroidismo es similar al descrito antes para el bocio por yoduros. El litio y el yoduro actúan de forma sinérgica para producir bocio, por lo que su uso combinado debe evitarse.

La **amiodarona**, un fármaco empleado para tratar las arritmias cardíacas, puede causar disfunción tiroidea con bocio porque es rica en yodo. También inhibe la desyodasa tipo 1, por lo que impide la conversión de T_4 a T_3 . La amiodarona puede provocar hipotiroidismo, sobre todo en los pacientes con una enfermedad autoinmune tiroidea subyacente; en otros pacientes puede producir hipertiroidismo por una tiroiditis transitoria o por el efecto Jod-Basedow (hipertiroidismo inducido por yodo).

BOCIO SIMPLE (BOCIO COLOIDE)

Algunos niños con bocio eutiroideo tienen bocios simples, un trastorno de causa desconocida no asociado con hipotiroidismo o hipertiroidismo y no causado por inflamación ni neoplasia. El bocio simple es más frecuente en las niñas, puede ser familiar y tiene un pico de incidencia durante la adolescencia. El examen histológico de la tiroides es normal o muestra tamaños foliculares variables, un coloide denso y un epitelio aplano. El tamaño del bocio es variable. Puede ser de consistencia firme, asimétrico o nodular. Los niveles de TSH son normales o bajos, las gammagrafías tiroideas son normales y no existen anticuerpos tiroideos. El diagnóstico diferencial con una tiroiditis linfocitaria puede no ser posible sin una biopsia, pero esta habitualmente no está indicada. Los bocios simples no tratados generalmente disminuyen de tamaño progresivamente en unos años. Los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica porque algunos tienen una tiroiditis linfocitaria crónica con anticuerpos negativos y, por tanto, tienen riesgo de sufrir alteraciones de la función tiroidea (v. cap. 582).

BOCIO MULTINODULAR

El bocio multinodular suele manifestarse como un bocio de consistencia firme con una superficie lobulada y uno o más nódulos palpables únicos o múltiples. Pueden existir áreas de cambios quísticos, hemorragia y fibrosis. La incidencia de este trastorno ha disminuido mucho con el uso de sal enriquecida con yodo. Se cree que la causa es un estímulo bociogénico leve que actúa durante mucho tiempo. La exploración ecográfica puede mostrar múltiples nódulos que son no funcionantes en la gammagrafía tiroidea. Los estudios tiroideos suelen ser normales. Algunos niños con tiroiditis linfocitaria crónica desarrollan un bocio multinodular y, en tales casos, la TSH puede estar elevada y pueden existir anticuerpos tiroideos. Los niños pueden desarrollar un bocio tóxico multinodular, que se caracteriza por supresión de la TSH e hipertiroidismo. El trastorno puede aparecer en los niños con **síndrome de McCune-Albright** o con **mutaciones activadoras del receptor de TSH**. Si los nódulos hipofuncionantes en un bocio multinodular crecen hasta alcanzar un tamaño significativo (1 cm o más) se debería plantear una punción-aspiración con aguja fina para descartar malignidad (v. cap. 585).

BOCIO TÓXICO (HIPERTIROIDISMO)

Véase el capítulo 584.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 584

Tirotoxicosis

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

Aunque los términos hipertiroidismo y tirotoxicosis a menudo son intercambiables en la literatura, no son sinónimos. Se denomina **hipertiroidismo** específicamente a la síntesis y secreción excesiva de hormona tiroidea por la glándula tiroideas; por el contrario, se denomina **tirotoxicosis** a cualquier estado de exceso de hormona tiroidea circulante (y sus manifestaciones clínicas) independientemente de su fuente. Esta distinción tiene relevancia fisiológica y clínica ya que puedes estar indicados distintos tratamientos dependiendo del mecanismo causal del exceso de hormona tiroidea.

La **enfermedad de Graves** es la causa más frecuente de hipertiroidismo en niños (tabla 584.1). La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune que da lugar a la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de tirotropina (TSH), o AcTRTS, que se ligan a un receptor de TSH (TSHR) acoplado a proteína G y lo activan, dando lugar a aumento de la hormonogénesis tiroidea y a un crecimiento difuso de la glándula. Entre las causas no autoinmunitarias de hipertiroidismo están los nódulos tiroideos hiperfuncionantes y las mutaciones con ganancia de función del TSHR en la línea germinal (autosómicas dominantes o esporádicas). También pueden presentar hipertiroidismo algunos pacientes con **síndrome de McCune-Albright** debido a una mutación activadora de la subunidad estimuladora α de la proteína G. Estos pacientes pueden desarrollar también un bocio multinodular. Otras causas infrecuentes de hipertiroidismo son el hipertiroidismo inducido por yodo, los adenomas secretores de TSH, los bocios multinodulares tóxicos y el carcinoma tiroideo hiperfuncionante. La tirotoxicosis no debida a hipertiroidismo (es decir, no causada por la producción excesiva de hormona tiroidea por la glándula) puede deberse a tiroiditis (v. cap. 582) o a ingestión de hormona tiroidea exógena (tirotoxicosis facticia).

En el hipertiroidismo primario los estudios de laboratorio muestran supresión de la TSH plasmática y elevación de la tiroxina total (T_4) y triyodotironina (T_3) total plasmáticas. El hipertiroidismo causado por una secreción inadecuada de TSH suele deberse a una mutación dominante negativa del receptor β de hormona tiroidea (*THRB*), que provoca **resistencia a las hormonas tiroideas (RHT)**. Los tumores hipofisarios secretores de TSH son extremadamente infrecuentes en la población pediátrica. En los lactantes nacidos de madres con enfermedad de Graves, el hipertiroidismo es transitorio y se resuelve cuando se eliminan los AcTRTS de la circulación del recién nacido. El coriocarcinoma, la mola hidatiforme, el estruma ovárico y el cáncer funcional tiroideo pueden producir hipertiroidismo en adultos, pero se diagnostican muy raramente en niños.

584.1 Enfermedad de Graves

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Graves se presenta en alrededor del 0,02% de los niños (1:5.000) y es la causa más frecuente de hipertiroidismo pediátrico. Solo el 5% de todos los pacientes con hipertiroidismo son menores de 15 años. La enfermedad de Graves tiene un pico de incidencia a los 11-15 años de edad y es cinco veces más frecuente en mujeres. Muchos niños con enfermedad de Graves tienen antecedentes familiares de patología tiroidea autoinmune. Aunque infrecuente, se ha descrito la enfermedad de Graves entre las 6 semanas y los 2 años en niños nacidos de madres sin antecedentes de hipertiroidismo.

ETIOLOGÍA

El aumento de tamaño del timo, la esplenomegalia, las adenopatías, la linfocitosis periférica y la infiltración de la glándula tiroidea y los tejidos retroorbitarios con linfocitos y células plasmáticas, y la linfocitosis periférica son hallazgos bien establecidos en la enfermedad de Graves. En la glándula tiroidea predominan las células T colaboradoras ($CD4^+$) en agregados linfoides densos; en las áreas con menor densidad celular predominan las células T citotóxicas ($CD8^+$). El porcentaje de linfocitos B activados que infiltran la tiroides es más alto que en la sangre periférica. Se ha propuesto

Tabla 584.1 Mecanismos patogénicos y causas de tirotoxicosis

CAUSA	
Tirotoxicosis con hipertiroidismo (captación de yodo radiactivo normal o elevada)	
Efecto del aumento de estimulantes tiroideos	
Anticuerpos contra el receptor de TSH	Enfermedad de Graves
Secreción inadecuada de TSH	Adenoma hipofisario secretor de TSH; resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas
Exceso de secreción de hCG	Tumores trofoblásticos (coriocarcinoma o mola hidatiforme); hiperemesis gravídica
Función tiroidea autónoma	
Mutaciones activadoras del receptor de TSH o de la proteína G _s α	Adenoma solitario hiperfuncionante; bocio multinodular, hipertiroidismo no autoinmune familiar
Tirotoxicosis sin hipertiroidismo (captación de yodo radiactivo baja)	
Inflamación y liberación de hormona almacenada	
Destrucción autoinmune de la glándula tiroidea	Tiroiditis indolora; tiroiditis posparto
Infeción viral*	Tiroiditis subaguda (dolorosa) (tiroiditis de De Quervain)
Efecto tóxico de fármacos	Tiroiditis inducida por fármacos (amiodarona, litio, interferón α)
Infección bacteriana o fúngica	Tiroiditis supurativa aguda
Radiación	Tiroiditis rígida
Fuente extratiroides de hormona	
Ingesta excesiva de hormonas tiroideas	Hormona tiroidea exógena en exceso (iatrógeno o facticio)
Hipertiroidismo ectópico (hormona tiroidea producida fuera de la tiroide)	Estruma ovárico; metástasis funcionales de cáncer tiroideo
Ingestión de alimentos contaminados	Tirotoxicosis por hamburguesas
Exposición a exceso de yodo	
Efecto Jod-Basedow	

*La etiología no es definitiva.

G_s α, subunidad alfa de la proteína G; hCG, gonadotropina coriónica humana; TSH, hormona estimulante de la tiroide.

De De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-916, 2016, Table 1.

que un fallo de las células T supresoras permite la expresión de las células T colaboradoras, sensibilizadas ante el antígeno TSH, que interacciona con las células B. Estas células se diferencian a células plasmáticas que producen AcTRS. Los AcTRS se unen al receptor de TSH y estimulan la producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), lo que produce hiperplasia tiroidea y síntesis descontrolada de hormona tiroidea. En algunos pacientes con enfermedad de Graves se producen **anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (AcTRB)** que se unen al TSHR pero no lo activan. La evolución clínica de la enfermedad se correlaciona con la proporción entre anticuerpos estimulantes y bloqueantes.

La oftalmopatía que se produce en la enfermedad de Graves parece estar causada por anticuerpos contra antígenos compartidos por el tejido tiroideo y retroorbitario. Se han identificado receptores de TSH en los adipocitos retroorbitarios y podrían representar la diana para los anticuerpos. Los AcTRS se unen a los músculos extraoculares y a los fibroblastos orbitarios, y estimulan la síntesis de glucosaminoglucanos y de citocinas. Aunque el 50-75% de los niños con enfermedad de Graves presentan alguna alteración ocular, los síntomas son mucho más leves que en los adultos.

En la raza blanca, la enfermedad de Graves se asocia con el antígeno leucocitario humano (HLA) B8 y el HLA-DR3; este último conlleva un riesgo siete veces mayor de enfermedad de Graves. La enfermedad de Graves se asocia también con otros trastornos relacionados con el HLA-D3, como la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus tipo 1, la miastenia grave y la enfermedad celiaca (**tabla 584.2**). El lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el vitíligo, la púrpura trombocitopénica idiopática y la anemia perniciosa también se han descrito en los niños con enfermedad de Graves. En las agrupaciones de casos familiares, la enfermedad asociada con mayor frecuencia es la tiroiditis autoinmune. En niños japoneses, la enfermedad de Graves se asocia con distintos haplotipos HLA: HLA-DRB1*0405 y HLA-DQB1*0401. En la población china la región RNASET2-FGFR1OP-CCR6 en

Tabla 584.2 Trastornos asociados con hipertiroidismo

Diabetes mellitus de tipo 1	Anemia perniciosa
Enfermedad de Addison	Alopecia areata
Vitíligo	Miastenia grave
Psoriasis	Celiaquía
Trisomía 21	Artritis reumatoide
Síndrome de Turner	

6q27 y una región intergénica en 4p14 son importantes loci de sensibilidad. Los polimorfismos del gen TSHR y de numerosos genes inmunomoduladores, como FOXP3, IL2RA, CD40, CTLA4, PTPN22 y FCRL3, también se han asociado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad de Graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución clínica de la enfermedad de Graves es muy variable y suele tardar más tiempo en remitir que en los adultos. Dado que los síntomas se desarrollan de forma progresiva, el intervalo habitual que transcurre entre el inicio y el diagnóstico suele ser de 6-12 meses y puede ser más largo en los niños prepuberales que en los adolescentes. Muchos de los signos y síntomas de la enfermedad de Graves en los niños son similares a los observados en adultos (**fig. 584.1** y **tabla 584.3**). Sin embargo, los signos más precoces y las diferencias más marcadas en los niños pueden ser los relacionados con el crecimiento y los sistemas neuropsicológicos. Los temblores, las cefaleas, los trastornos afectivos, los trastornos de la conducta, las dificultades con el sueño, la disminución de la atención, la hiperactividad y la disminución del rendimiento escolar son, todos ellos, frecuentes en la infancia, y muchos

niños hipertiroides son remitidos para evaluación de un posible trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Los niños con hipertiroidismo pueden mostrar aceleración en la velocidad de crecimiento y maduración esquelética avanzada. El efecto sobre el crecimiento puede ser más marcado cuando el hipertiroidismo se presenta más temprano en la infancia. Con el tratamiento con fármacos antitiroides (AT), la velocidad de crecimiento y la edad ósea se aproximan a un patrón más normal. Se puede observar también un aumento del apetito con falta



Fig. 584.1 Adolescente de 15 años con enfermedad de Graves clásica. El cuadro clínico incluye bocio y exoftalmos. Fue tratada con fármacos antitiroides, a los que tuvo buena respuesta.

de ganancia de peso o incluso pérdida de peso. La poliuria y la defecación más frecuente (aunque no suele llegar a ser diarrea franca) contribuyen a los cambios de peso. Debido al mayor riesgo de trastornos autoinunitarios, debe considerarse realizar pruebas para la detección de diabetes de tipo 1, celiaquía y enfermedad inflamatoria intestinal en los pacientes que presenten estos síntomas.

La edad de inicio de la pubertad no parece verse alterada por el hipertiroidismo; sin embargo, las mujeres menstruantes pueden desarrollar amenorrea secundaria. El hipertiroidismo también se asocia a una mayor aromatización de los andrógenos a estrógenos, aunque no se observa ginecomastia en los varones.

La mayoría de los niños con enfermedad de Graves presentan un bocio difuso, pero el tamaño de la tiroides es variable. Suele ser liso y sin nódulos. En ocasiones es posible auscultar un soplo sobre una glándula muy aumentada de tamaño. En caso de existir exoftalmos, suele ser leve. Las manifestaciones oculares pueden producir dolor, eritema palpebral, quemosis, disminución de la función de la musculatura extraocular y disminución de la agudeza visual (por afectación corneal o del nervio óptico) ([tabla 584.4](#)). En niños con tirotoxicosis, la identificación de estos signos de oftalmopatía en el examen físico en el contexto de un bocio difuso es altamente sugestiva de la enfermedad de Graves. La mirada fija y la retracción palpebral son hallazgos oculares frecuentes causados por el aumento de la actividad simpática y se pueden observar en la tirotoxicosis por cualquier causa, no solo en la enfermedad de Graves ([fig. 584.2](#)). En general, los síntomas oculares de los niños con enfermedad de Graves tienden a ser más leves que en los adultos y mejoran con el establecimiento del eutiroidismo.

Los niños hipertiroides pueden presentar un aumento del gasto cardíaco. Algunas manifestaciones cardiacas frecuentes son taquicardia, palpitaciones, aumento de la presión arterial sistólica y aumento de la presión del pulso, mientras que la cardiomegalia, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular son complicaciones raras.

La piel es lisa, con rubor y sudoración excesiva. En algunos casos puede de haber vitíligo o psoriasis. La dermopatía de Graves es rara en niños y generalmente responde a los esteroides. Es frecuente la debilidad muscular proximal. La hormona tiroidea estimula la reabsorción ósea, lo que conduce a una baja densidad ósea y un mayor riesgo de fracturas en los pacientes con hipertiroidismo crónico. La densidad ósea se normaliza con el tratamiento.

La **tormenta tiroidea** es una forma extrema de hipertiroidismo que se manifiesta con un trastorno bioquímico grave, hipertermia, taquicardia, insuficiencia cardíaca e inquietud ([tabla 584.5](#)). Puede existir una progresión rápida hacia el delirio, el coma y la muerte. Las causas precipitantes pueden ser traumatismos, infecciones, tratamientos con yodo radiactivo o intervenciones quirúrgicas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la enfermedad de Graves, la TSH está suprimida y T_4 libre y T_3 libre están elevados. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves de reciente diagnóstico tiene anticuerpos frente al receptor de tirotropina

Tabla 584.3 Manifestaciones clínicas de tirotoxicosis

	SÍNTOMAS	SIGLOS
Constitucionales	Pérdida de peso a pesar de aumento del apetito; síntomas relacionados con el calor (intolerancia al calor, sudoración y polidipsia)	Pérdida de peso
Neuromusculares	Tremores; nerviosismo; ansiedad; fatiga; debilidad; trastornos del sueño; dificultad de concentración	Tremor de extremidades; hiperactividad; hiperreflexia; debilidad de cinturas pélvica y escapular
Cardiovasculares	Palpitaciones	Taquicardia; hipertensión sistólica
Pulmonares	Disnea	Taquipnea
Gastrointestinales	Hiperdefecación; náuseas, vómitos	Dolor a la presión abdominal
Cutáneas	Aumento de la sudoración	Piel caliente y húmeda
Reproductivas		Trastornos menstruales
Oculares (enfermedad de Graves)	Diplopía; sensación de irritación ocular; tumefacción palpebral; dolor o molestia retroorbitaria	Proptosis; retracción palpebral; edema periorbitario; inyección y quemosis conjuntival; oftalmoplejía

De De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-916, 2016, Table 2.

Tabla 584.4

Evaluación clínica del paciente con oftalmopatía de Graves

INDICADORES DE ACTIVIDAD*

- Dolor retrobulbar espontáneo
- Dolor al intentar mirar hacia arriba o abajo
- Eritema palpebral
- Eritema conjuntival
- Tumefacción palpebral
- Inflamación de la carúncula y/o el pliegue semilunar
- Edema conjuntival

INDICADORES DE GRAVEDAD

- Apertura palpebral (distancia entre los bordes palpebrales en mm con el paciente mirando en posición primaria, sentado relajado y fijación de la vista a distancia)
- Tumefacción palpebral (ausente/dudosa, moderada, grave)
- Eritema palpebral (ausente/presente)
- Eritema conjuntival (ausente/presente)
- Edema conjuntival (ausente, presente)
- Inflamación de carúncula o pliegue semilunar (ausente/presente)
- Exoftalmos (medido en milímetros mediante el mismo exoftalmómetro de Hertel y a la misma distancia intercantal para cada paciente)
- Escala de diplopía subjetiva[†]
- Afectación de los músculos oculares (ducciones en grados)
- Afectación corneal (ausencia/queratopatía punteada/úlcera)
- Afectación del nervio óptico (mejor agudeza visual corregida, visión de colores, papila óptica, defecto pupilar aferente relativo (ausente/presente), más campos visuales si se sospecha compresión del nervio óptico)

*Basado en los signos clásicos de inflamación de la oftalmopatía de Graves.

La escala de actividad clínica (CAS) es la suma (1 punto cada uno) de todos los elementos presentes; un CAS $\geq 3/7$ indica oftalmopatía activa.

[†]Escala de diplopía subjetiva: 0, sin diplopía; 1, intermitente (p. ej., diplopía en la posición primaria de la mirada, con el cansancio o al despertar); 2, inconstante (p. ej., diplopía con miradas extremas); 3, constante (p. ej., diplopía continua en posición primaria o de lectura).

De Davies TF, Laurberg P, Bahn RS: Hyperthyroid disorders. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editores: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 12.4.



Fig. 584.2 Retracción de los párpados superiores en la posición primaria de la mirada (signo de Dalrymple). (De Kanski JJ: *Systemic diseases and the eye: signs and differential diagnosis*, London, 2001, Mosby.)

(AcTSHR) detectables. Los AcTSHR pueden medirse por dos métodos. La determinación de inmunoglobulina estimuladora de la tiroide (TSI) es un ensayo funcional que mide la presencia de anticuerpos capaces de estimular la generación de AMPc mediada por TSHR (AcTRS). La determinación de inmunoglobulina inhibidora de la unión de tirotropina (TBII) es un ensayo que mide la unión de anticuerpos al TSHR, independientemente de la actividad estimuladora (AcTRS) o inhibidora (AcTRB) del receptor. En un paciente con tirotoxicosis, ambos ensayos tienen una sensibilidad del 96-97% y una especificidad del 99% para la enfermedad de Graves.

Cuando la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio no pueden establecer el diagnóstico, se puede medir la captación de radioyodo. ^{123}I es el radionúclido de elección para los estudios de captación y

Tabla 584.5

Criterios diagnósticos de tormenta tiroidea

	PUNTOS
TEMPERATURA °F (°C)	
99-99.9 (37.2-37.7)	5
100-100.9 (37.8-38.2)	10
101-101.9 (38.3-38.8)	15
102-102.9 (38.9-39.4)	20
103-103.9 (39.4-39.9)	25
$\geq 104.0 (>40.0)$	30
EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Ausentes	0
Leves (agitación)	10
Moderados (confusión, psicosis, letargo extremo)	20
Graves (convulsiones, coma)	30
DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL-HEPÁTICA	
Ausente	0
Moderada (diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal)	10
Grave (ictericia no explicada)	20
DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR	
<i>Taquicardia</i>	
90-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥ 140	25
<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i>	
Ausente	0
Leve (edema maleolar)	5
Moderada (estertores bibasales)	10
Grave (edema pulmonar)	15
<i>Fibrilación auricular</i>	
Ausente	0
Presente	10
<i>Factor precipitante</i>	
Ausente	0
Presente	10

En adultos, una puntuación ≥ 45 es muy sugestiva de tormenta tiroidea; una puntuación de 25-44 es sugeritiva de tormenta tiroidea inminente; una puntuación <25 indica baja probabilidad de tormenta tiroidea. Los datos proceden de Burch y Wartofsky.

De De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-916, 2016, Table 3.

gammagrafía tiroidea. La captación de radioyodo (típicamente evaluada a las 4 y 24 horas después de la administración de isótopos) es elevada en la enfermedad de Graves, mientras que es baja en otras causas de tirotoxicosis como tiroiditis o ingestión exógena de hormona tiroidea. Si se realiza también gammagrafía, en la enfermedad de Graves se observa un aumento difuso de captación de radioyodo por toda la glándula, mientras que en los nódulos tiroideos hiperfuncionantes se observa un aumento focal de la captación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de tirotoxicosis es sencillo una vez considerado el diagnóstico. Los niveles elevados de T_4 o T_4 libre y de T_3 asociados con niveles suprimidos de TSH son habitualmente diagnósticos (v. tabla 584.1). La combinación de un bocio difuso y tirotoxicosis prolongada (> 8 semanas) se debe casi siempre a una enfermedad de Graves y la presencia de AcTSHR circulantes o de cambios oculares o cutáneos característicos es diagnóstica.

En los casos de tirotoxicosis cuya etiología no esté clara se puede medir la captación de radioyodo ^{123}I para distinguir entre hipertiroidismo (aumento de captación) y otras causas de tirotoxicosis, con lo cual se podrá determinar si los tratamientos antitiroides son adecuados. Si se palpa un nódulo tiroideo definido, se deberá realizar una gammagrafía con ^{123}I para descartar un posible nódulo tiroideo hiperfuncionante. Algunos niños con un bocio tóxico multinodular pueden tener una mutación activadora del receptor de TSH o un síndrome de McCune-Albright. Si existe pubertad precoz,

displasia poliostótica fibrosa o máculas café con leche, es probable que se trate de un síndrome de McCune-Albright. Los pacientes con resistencia a la hormona tiroidea (v. más adelante) tienen niveles elevados de T_4 y T_3 , pero los niveles de TSH están inapropiadamente elevados o son normales. Deben diferenciarse de los pacientes con tumores hipofisarios secretores de TSH, que tienen niveles plasmáticos elevados de la subunidad α común compartida por TSH, hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y gonadotropina coriónica humana (hCG). La mayor parte de las otras causas de T_4 plasmática elevada son infrecuentes, pero pueden dar lugar a un diagnóstico erróneo. Los pacientes con niveles elevados de **globulina transportadora de tiroxina o con hipertiroxinemia disalbúnémica familiar** tienen unos niveles altos de T_4 pero, normales de T_4 libre y de TSH, y se encuentran clínicamente eutiroideos. Unos pocos pacientes con mutaciones de *SLC16A2* (que codifica el transportador de la hormona tiroidea MCT8) o *THRA* (que codifica el receptor α de la hormona tiroidea) pueden debutar con una concentración sérica de T_3 alta, un nivel de TSH normal o alto y una concentración de T_4 sérica baja o normal-baja.

Cuando la tirotoxicosis está causada por una hormona tiroidea exógena (tirotoxicosis facticia), los niveles de T_4 libre y de TSH son los mismos que en la enfermedad de Graves, pero a diferencia de lo que sucede en la enfermedad de Graves, la tiroides es pequeña, el nivel de la tiroglobulina sérica es muy bajo, el tamaño tiroideo es pequeño y la captación de radioyodo ^{123}I se suprime.

TRATAMIENTO

Fármacos antitiroideos

La mayoría de los pediatras endocrinólogos recomienda un tratamiento médico inicial de la enfermedad de Graves con fármacos antitiroideos (FAT) más que con ablación con yodo radiactivo o con tiroidectomía casi total, aunque el yodo radiactivo cada vez se emplea más como tratamiento inicial en niños > 10 años. Cada opción terapéutica tiene sus ventajas e inconvenientes (**tabla 584.6**). El metimazol es el FAT de primera línea en niños con enfermedad de Graves y actúa bloqueando la organificación del yoduro necesario para sintetizar las hormonas tiroideas. El metimazol tiene una semivida sérica prolongada (6-8 h) que permite la dosificación una o dos veces al día. El propiltiouracilo es un FAT muy similar, que resulta efectivo en el hipertiroidismo, pero cuyo uso en niños se desaconseja debido a que puede causar insuficiencia hepática.

Los FAT pueden provocar reacciones adversas, y aunque en su mayoría son leves, algunas pueden amenazar la vida. Se producen efectos adversos leves en alrededor del 10-20% de los pacientes y efectos adversos más graves en el 2-5%. Las reacciones se dan sobre todo en los 3 primeros meses de vida, pero pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los exantemas urticariales transitorios son frecuentes y pueden tratarse con antihistamínicos o dejando un periodo breve sin tratamiento y después reiniciando el FAT. La agranulocitosis es una reacción adversa grave que se produce en el 0,1-0,5% de los pacientes y que puede provocar infecciones mortales. Por ello, en los pacientes en tratamiento con metimazol hay que

suspender esta medicación y realizarles un recuento de leucocitos ante cualquier episodio de fiebre significativa, faringitis o úlceras orales. Por otra parte, la granulocitopenia asintomática transitoria (<2.000/mm³) es un hallazgo frecuente en la enfermedad de Graves; no indica riesgo de agranulocitosis y no es motivo para suspender el tratamiento. Otras reacciones graves son la hepatitis (0,2-1%), el síndrome poliartrítico tipo lupus, la glomerulonefritis y la vasculitis positiva para anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos. La enfermedad hepática grave, incluyendo el fallo hepático que requiere trasplante, ha sido descrita con propiltiouracilo. El trastorno hepático más frecuentemente asociado con el metimazol es la ictericia colestática, que revierte cuando se suspende el fármaco. Los pacientes con efectos adversos graves deberían tratarse con yodo radiactivo o con tiroidectomía. En algunos casos infrecuentes de hipertiroidismo grave en los que no se puede emplear metimazol, se puede ofrecer un ciclo corto de tratamiento con propiltiouracilo para recuperar el eutiroidismo antes de administrar un tratamiento definitivo. Tanto metimazol como propiltiouracilo se han asociado a malformaciones congénitas en lactantes expuestos a estos fármacos intrauterinamente. La exposición a metimazol puede asociarse a aplasia cutánea, onfalocele, atresia de coanas y malformaciones del sistema urinario, mientras que propiltiouracilo puede asociarse a malformaciones de cabeza, cuello y sistema urinario.

La dosis inicial de metimazol es 0,5-1 mg/kg/24 h (máximo 40 mg/día), administrado una o dos veces al día. En la primera infancia deben emplearse dosis iniciales más bajas. Se requiere un seguimiento cuidadoso tras el inicio del tratamiento. La elevación de los niveles plasmáticos de TSH por encima de lo normal indica un exceso de tratamiento y exige reducir la dosis. La respuesta clínica se hace evidente en 3-4 semanas y suele lograrse un control adecuado en 3-4 meses. La dosis se reduce hasta el nivel mínimo requerido para mantener un estado eutiroideo.

La mayoría de los estudios describe una tasa de remisión de aproximadamente el 25% a los 2 años de tratamiento con fármacos antitiroideos. Algunos estudios han encontrado que los tratamientos más prolongados se asocian con tasas de remisión más elevadas, con tasas de remisión más altas, del 30-50% a los 4-10 años de tratamiento farmacológico. Las recidivas habitualmente aparecen a los 6-12 meses de interrumpido el tratamiento. En caso de recidiva, se puede reiniciar el tratamiento con FAT o realizar un tratamiento definitivo con radioyodo o tiroidectomía. En general, los varones adolescentes con un índice de masa corporal alto y los que tienen boclos pequeños y elevaciones ligeras de T_3 parecen tener remisiones más precoces; sin embargo, esto no se ha confirmado en estudios más amplios, debido a que los AcTRS tienden a persistir por más tiempo en los niños que en los adultos con enfermedad de Graves.

Las hormonas tiroideas potencian las acciones de las catecolaminas, con taquicardia, temblor, sudoración excesiva, retracción palpebral y mirada fija. Para ayudar a controlar los síntomas cardiovasculares es útil añadir a los FAT un betabloqueante adrenérgico como propranolol o atenolol. Sin embargo, estos fármacos no modifican la función tiroidea ni el exoftalmos. En la **tabla 584.7** se enumeran otros tratamientos para la **tormenta tiroidea**.

Tabla 584.6 Tratamientos para la enfermedad de Graves

TRATAMIENTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES	COMENTARIOS
Fármacos antitiroideos	No invasivos Menor coste inicial No hay riesgo de hipotiroidismo permanente Posibles remisiones	Tasa de remisión 30-50% (con tratamiento a largo plazo) Reacciones farmacológicas adversas Requiere un buen cumplimiento terapéutico	Tratamiento de elección en niños, adolescentes y en el embarazo Tratamiento inicial en casos graves o como preparación preoperatoria
Yodo radiactivo (^{131}I)	Curación del hipertiroidismo Tratamiento más coste-efectivo	Hipotiroidismo permanente Puede empeorar la oftalmopatía El embarazo debe diferirse 6-12 meses, se debe evitar la lactancia; pequeño riesgo potencial de exacerbación del hipertiroidismo	No hay evidencia de infertilidad, defectos congénitos, cánceres secundarios con las dosis recomendadas en la actualidad
Cirugía	Rápido y efectivo, (sobre todo en pacientes con bocio voluminoso)	Es el tratamiento más invasivo Posibles complicaciones (lesión del nervio laringeo recurrente, hipoparatiroidismo) Tratamiento más costoso Hipotiroidismo permanente Dolor, cicatriz	Puede usarse en el embarazo si aparecen efectos secundarios graves con los fármacos antitiroideos Útil cuando existe un nódulo sospechoso simultáneo o tiromegalía Alternativa en pacientes que no deseen el yodo radiactivo

Tabla 584.7

Tratamiento de la tormenta tiroidea en el adolescente

OBJETIVO	TRATAMIENTO
Inhibición de la formación y secreción de hormona tiroidea	Propiltiouracilo, 400 mg/8 h oral/i.v./SNG Solución saturada de yoduro potásico, 5 gotas cada 8 h
Bloqueo simpático	Propranolol, 20-40 mg cada 4-6 horas, o 1 mg intravenoso lento (repetir las dosis hasta reducir la frecuencia cardíaca); no está indicado en pacientes con asma o insuficiencia cardíaca no relacionada con la frecuencia cardíaca
Tratamiento con glucocorticoides	Prednisona, 20 mg intravenoso cada 12 h
Tratamiento de sostén	Líquidos intravenosos (según la indicación: glucosa, electrolitos, multivitamínicos) Control de la temperatura (mantas de enfriamiento, paracetamol, evitar los salicilatos) O_2 si es preciso Digital para la insuficiencia cardíaca y para enlentecer la respuesta ventricular; pentobarbital para la sedación Tratamiento del fenómeno precipitante (p. ej., infección)

De Goldman L, Ausiello D, editors: *Cecil Textbook of Medicine*, ed 22, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p 1401.

Tratamiento definitivo

La ablación con radioyodo o la tiroidectomía están indicadas cuando el tratamiento médico no es posible por falta de cumplimiento por el paciente o por efectos secundarios graves de los FAT, cuando una prueba apropiada con tratamiento médico ha fracasado para mantener la remisión o cuando el paciente prefiere un tratamiento definitivo.

La ablación con radioyodo (^{131}I) es un tratamiento eficaz y relativamente seguro para la enfermedad de Graves en los niños. En los pacientes con una tirotoxicosis grave se debería recuperar el eutiroidismo con metimazol antes de la ablación con radioyodo para deplecionar la hormona preformada en la glándula y reducir el riesgo de brote de tirotoxicosis por la tiroiditis secundaria a radiación. Si un paciente toma algún FAT, debe ser suspendido 3-5 días antes de la administración de radioyodo para evitar que se inhiba la captación. El objetivo de la ablación con radioyodo es administrar una dosis de yodo radiactivo suficiente para asegurar la ablación completa del tejido tiroideo. Muchos centros miden la captación de radioyodo antes del tratamiento y posteriormente la utilizan para calcular la dosis de ^{131}I que permite administrar una dosis tiroidea absorbida superior a 150 $\mu\text{Ci}/\text{g}$ de tejido tiroideo (según la masa tiroidea estimada mediante exploración física o ecografía). Otra opción es administrar una dosis empírica fija de ^{131}I (en general 15 mCi). La ventaja teórica de las dosis calculadas es que definen la mínima dosis administrada que consigue el objetivo terapéutico en cada paciente. Este beneficio es más importante en los niños pequeños dado que la dosis de radiación absorbida en la médula y otros tejidos normales es inversamente proporcional al tamaño corporal. A partir de este concepto y el modelo teórico de exposición a la radiación, las guías de consenso actuales recomiendan evitar el uso de ^{131}I en niños menores de 5 años y usar dosis menores de 10 mCi en niños de 5 a 10 años. Al igual que sucede con otros tratamientos de la enfermedad de Graves, la ablación con radioyodo se asocia a una frecuencia de fracasos terapéuticos baja (5-20%). Los pacientes con un hipertiroidismo persistente de más de 6 meses de evolución tras el primer tratamiento con ^{131}I pueden recibir un nuevo ciclo de tratamiento.

La tiroidectomía es una técnica segura cuando la realiza un cirujano con experiencia. La cirugía tiroidea se lleva a cabo solo cuando el paciente ha alcanzado un estado eutiroideo tomando metimazol durante 2-3 meses. Se puede añadir al tratamiento una solución saturada de yoduro potásico (SSYP; 1-3 gotas 2-3 veces al día) durante 7-14 días antes de la cirugía para disminuir la vascularización de la glándula. Las complicaciones de la cirugía son infrecuentes en manos expertas y comprenden el hipoparatiroidismo (transitorio o permanente) y la parálisis de las cuerdas vocales. Cuando se decide realizar cirugía, debe realizarse una tiroidectomía total o casi

total, en vez de una resección subtotal menos amplia. La incidencia de recurrencia es baja y la mayoría de los pacientes se vuelven hipotiroides tras la intervención. Es fundamental derivar a los pacientes a un cirujano con amplia experiencia en tiroidectomía y una baja frecuencia personal de complicaciones.

La **oftalmopatía** de Graves suele remitir gradualmente y con independencia del hipertiroidismo, pero el control de la oftalmopatía es más fácil cuando se mantiene un eutiroidismo estable. La oftalmopatía grave puede requerir tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, radioterapia orbitaria o cirugía orbitaria descompresiva. El tepratumumab, un anticuerpo monoclonal humano frente al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGR-1R), ha demostrado ser eficaz en adultos con oftalmopatía. El tabaquismo es un factor de riesgo para la oftalmopatía tiroidea y debe evitarse o interrumpirse para evitar la progresión de la afectación ocular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

584.2 Hipertiroidismo congénito

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad de Graves neonatal está causada por el paso transplacentario de AcTRS a partir de madres con antecedentes de enfermedad de Graves. Estas madres pueden presentar enfermedad de Graves activa, enfermedad de Graves en remisión, o antecedentes de enfermedad de Graves tratada mediante ablación con radioyodo o tiroidectomía. Ocionalmente puede haber antecedentes maternos de tiroiditis linfocitaria crónica con hipotiroidismo. Los niveles altos de AcTRS generalmente producen un hipertiroidismo neonatal clásico, pero si la madre ha sido tratada con FAT, el inicio de los síntomas hipertiroidos puede retrasarse 3-7 días hasta que el FAT es metabolizado por el recién nacido. Si hay también AcTRB, el inicio del hipertiroidismo puede demorarse varias semanas o incluso puede desarrollarse un hipotiroidismo neonatal. El hipertiroidismo neonatal se produce en alrededor del 2% de los lactantes nacidos de madres con antecedentes de enfermedad de Graves. La taquicardia y el bocio fetales intrauterinos pueden sugerir el diagnóstico y se recomienda un control ecográfico estrecho de las madres con un hipertiroidismo no controlado, sobre todo en el tercer trimestre. Los títulos elevados de AcTRS séricos (más del triple del límite superior de la normalidad) o los antecedentes de niños previos con una disfunción tiroidea neonatal aumentan la probabilidad de enfermedad de Graves.

La enfermedad de Graves neonatal habitualmente remite de forma espontánea en 6-12 semanas, pero puede persistir durante más tiempo, en función del título y la velocidad de eliminación de los AcTRS (y de los AcTRB, si están presentes). En pocas ocasiones la enfermedad de Graves clásica neonatal puede no remitir y persistir durante varios años o más. Estos niños suelen tener antecedentes familiares de enfermedad de Graves. En estos lactantes, la transferencia de AcTRS maternos exacerba el inicio infantil de una enfermedad de Graves autónoma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos bebés nacidos con enfermedad de Graves neonatal son prematuros y presentan retraso del crecimiento intrauterino. Muchos también tienen bocio, que en algunos casos puede causar compresión traqueal si es muy grande. Otros signos y síntomas de enfermedad de Graves neonatal son bajo peso al nacer, mirada fija, edema periorbitario, retracción palpebral, hipertermia, irritabilidad, diarrea, dificultades para alimentarse, aumento de peso deficiente, taquicardia, insuficiencia cardiaca, hipertensión, hepatomegalia, esplenomegalia, colestasis, ictericia, trombocitopenia y hiperviscosidad (fig. 584.3). Los análisis de laboratorio muestran TSH sérica suprimida y niveles séricos elevados de T_4 , T_4 libre y T_3 . Los AcTRS están muy elevados al nacer y generalmente desaparecen en 3 meses. Si los síntomas y signos no se reconocen y tratan de inmediato se puede producir insuficiencia cardiaca y muerte. La craneosinostosis y el retraso del desarrollo pueden ser secuelas permanentes del hipertiroidismo.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como aparezcan síntomas para evitar complicaciones a corto y a largo plazo. El tratamiento consiste en metimazol oral (0,5-1 mg/kg/24 h administrados cada 12 horas) y en la administración intravenosa de un betabloqueante adrenérgico no selectivo, como propranolol, para reducir la hiperactividad simpática. En casos refractarios se puede añadir solución de Lugol o una solución de yoduro



Fig. 584.3 Hermanos gemelos con hipertiroidismo neonatal confirmado con pruebas de función tiroidea alteradas. El cuadro clínico incluye ausencia de tejido subcutáneo debido al estado hipermetabólico y mirada fija y ansiosa, con los ojos muy abiertos. Fueron diagnosticados de enfermedad de Graves neonatal, pero en realidad su madre no tenía enfermedad de Graves; tenían un hipertiroidismo persistente, no transitorio. A los 8 años de edad fueron tratados con radioyodo. Ahora se cree que tuvieron alguna otra forma de hipertiroidismo neonatal, como una activación constitutiva del receptor de hormona estimulante de tiroides (TSH).

potásico (1-2 gotas diarias). La primera dosis de yoduro debe administrarse al menos 1 hora después de la primera dosis de FAT para prevenir que el yoduro se utilice para la síntesis de más hormona tiroidea. Si el estado de tirotoxicosis es grave y progresiva a insuficiencia cardiaca, pueden estar indicados la sueroterapia, los corticoides y la digitalización. Cuando los niveles de hormonas tiroideas séricas comienzan a disminuir, la dosis de las medicaciones antitiroideas debe reducirse de forma gradual para mantener al lactante eutiroideo. En ocasiones puede ser necesario un método de bloqueo y sustitución, con FAT y hormona tiroidea simultáneos, para asegurar el eutiroidismo.

La mayoría de los casos de enfermedad de Graves neonatal remiten a los 3 meses de edad, pero en ocasiones, el hipertiroidismo neonatal persiste hasta la infancia. Tipicamente existen antecedentes familiares de hipertiroidismo. El hipertiroidismo neonatal, sin pruebas de enfermedad autoinmunitaria en el lactante o en la madre, puede deberse a una mutación en el gen del TSHR que produce una activación constitutiva del receptor. Esto puede trasmitirse de forma autosómica dominante o aparecer de forma esporádica. El hipotiroidismo neonatal ha sido también descrito en pacientes con síndrome de McCune-Albright, como resultado de una mutación activadora de la subunidad α estimuladora de la proteína G. En estas circunstancias el hipertiroidismo recidiva cuando se retiran los fármacos antitiroideos y estos niños deben ser eventualmente tratados con yodo radiactivo o con cirugía.

PRONÓSTICO

La maduración ósea avanzada, la microcefalia y el trastorno cognitivo se producen cuando se retrasa el tratamiento. El desarrollo intelectual es normal en la mayoría de los lactantes tratados con enfermedad de Graves neonatal, aunque algunos manifiestan problemas neurocognitivos debidos al hipertiroidismo intrauterino. En algunos lactantes, el hipertiroidismo intrauterino parece suprimir el mecanismo de retroalimentación hipotalámico-hipófiso-tiroideo, y desarrollan un hipotiroidismo central permanente o transitorio que requiere tratamiento con hormona tiroidea. El desarrollo neurocognitivo debe ser vigilado durante toda la infancia.

Resistencia a las hormonas tiroideas

Este trastorno *autosómico dominante* se debe a mutaciones en el gen **THRB**. Este receptor media la autorregulación normal de la hormona tiroidea en el hipotálamo y la hipófisis, y por ello los pacientes presentan niveles séricos elevados de T_4 y T_3 , a pesar de que los niveles séricos de TSH son inapropiadamente normales o elevados. Casi siempre hay bocio, pero los síntomas de la disfunción tiroidea varían mucho de unos individuos a otros. Puede haber manifestaciones clínicas de hipotiroidismo, como retraso del

desarrollo, retraso del crecimiento y maduración esquelética retrasada, así como ciertas manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, como la taquicardia y la hiperreflexia. Los niños afectados también sufren más dificultades de aprendizaje y TDAH. Los síntomas clínicos, el bocio y los niveles elevados de hormona tiroidea pueden confundirse con una enfermedad de Graves, pero la resistencia a la hormona tiroidea (RHT) se confirma por la presencia de niveles de TSH normales o elevados (no suprimidos). Este trastorno debe diferenciarse de los tumores hipofisarios secretores de TSH, que no son familiares y que presentan niveles séricos elevados de la subunidad α de TSH. Los niveles elevados de T_4 en el cribado neonatal deberían hacer sospechar la posibilidad de RHT.

Se han identificado más de 100 mutaciones distintas del gen **THRB** en pacientes con RHT, con una escasa correlación entre genotipo y fenotipo, incluso entre los miembros afectados de la misma familia. Casi todas las mutaciones tienen un efecto negativo dominante en el que el receptor mutante interfiere con la actividad normal del receptor, lo que conduce a la enfermedad incluso en heterocigotos. Los individuos portadores de dos alelos mutantes se ven gravemente afectados. Se ha informado de una forma *autosómica recesiva* muy rara de este trastorno en individuos homocigotos para una delección del gen **THRB**.

Por lo general, no se requiere tratamiento a menos que haya crecimiento y retraso esquelético. Diversos tratamientos han tenido éxito en algunos pacientes, como levotiroxina y ácido triyodotiroacético. Los síntomas de hipertiroidismo pueden tratarse con bloqueantes β , pero los FAT o la ablación con yodo radiactivo no se suelen emplear porque aumentan los niveles de TSH y el tamaño del bocio.

Aunque la RHT debida a mutaciones del gen **THRB** se conoce desde hace décadas, hasta hace poco no se habían hallado pacientes con mutaciones en el gen **THRA**. Estas mutaciones también son dominantes negativas y causan enfermedad en portadores heterocigotos. Los síntomas clínicos son similares a los del hipotiroidismo primario no tratado, con displasia esquelética con baja estatura y macrocefalia, retraso del desarrollo, estreñimiento, bradicardia y anemia macrocítica. Las pruebas de función tiroidea en suero muestran alteraciones sutiles, con T_4 baja o normal-baja, T_3 alta o normal-alta (con cociente T_3/T_4 elevado) y TSH normal, así como el hallazgo característico de una T_3 inversa muy baja. No se ha determinado claramente el tratamiento de este trastorno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 585 Carcinoma de tiroides

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de tiroides es infrecuente en la infancia, con una incidencia anual en los niños menores de 15 años de alrededor de 4-5 casos/100.000. La incidencia de cáncer de tiroides infantil aumenta con la edad y alcanza su pico máximo en la adolescencia. Afecta con mayor frecuencia a las niñas que a los niños. En comparación con los adultos, los carcinomas de tiroides en la infancia se caracterizan por una frecuencia muy superior de metástasis y recidivas. A pesar de que a menudo ya es metastásico al ser diagnosticado, el cáncer de tiroides en niños suele tener un curso indolente y, si el tratamiento es adecuado, la mayor parte de los pacientes evolucionarán bien.

PATOGENIA

En todas las edades, la inmensa mayoría de los carcinomas diferenciados de tiroides son de origen folicular y en Norteamérica, el **carcinoma papilar** (85-90%) representa el tipo más frecuente. Aunque los rasgos histológicos son parecidos, los carcinomas de tiroides de la infancia son distintos desde una perspectiva genética a los equivalentes adultos. Aunque alrededor del 70% de los adultos con un carcinoma papilar de tiroides tienen mutaciones

somáticas patógenas en *BRAF* o *RAS*, estas mutaciones son poco frecuentes en los niños con carcinoma papilar de tiroides. Por el contrario, las translocaciones *RET-PTC*, que producen proteínas quiméricas que contienen los dominios tirosina cinasa de *RET* fusionados con las secuencias reguladoras de los genes de expresión ubicua, como *H1* y *ELE1*, son frecuentes en los carcinomas de tiroides infantiles. Después del carcinoma papilar de tiroides, el carcinoma folicular (10%) es el siguiente tipo más frecuente de cáncer tiroideo infantil. El **carcinoma medular** (2%) y el carcinoma anaplásico de tiroides son relativamente infrecuentes. Es interesante recordar que solo los carcinomas de tiroides de origen folicular (carcinomas papilares y foliculares) responden al tratamiento adyuvante con ^{131}I y la supresión de la tirotropina (TSH).

Hasta un 10% de los carcinomas tiroideos de origen folicular son familiares y se heredan de forma autosómica dominante. Los **síndromes familiares** asociados a un aumento del riesgo de neoplasia tiroidea son los síndromes de tumores hamartomatosos asociados a *PTEN* (síndromes de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba y Proteus), caracterizados por macrocefalia, lesiones mucocutáneas (fibromas) y cáncer de mama, y tumores endometriales, y la poliposis adenomatosa familiar (mutación del gen *APC*). Las mutaciones en línea germinal del gen *DICER-1* son otra causa de neoplasia tiroidea pediátrica. La valoración de un niño con un nódulo tiroideo debería incluir una anamnesis médica y familiar para valorar las características de estos síndromes.

La glándula tiroideas de los niños es muy sensible a la exposición a la radiación externa, sobre todo a edades muy tempranas. Probablemente no existe una dosis mínima umbral; sin embargo, 1 Gy de exposición a radiación produce un riesgo relativo 7,7 veces mayor de cáncer de tiroides. En las últimas décadas, alrededor del 80% de los niños con cáncer de tiroides había recibido inapropiadamente radioterapia en el cuello y áreas adyacentes durante la lactancia para tratar enfermedades benignas como timo agrandado, amígdalas y adenoides hipertróficas, hemangiomas, nevus, dermatitis, tiña de la cabeza y adenitis cervical. Desde que no se emplea la radioterapia para entidades benignas, esta causa de cáncer tiroideo ha desaparecido. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo de los niños que han recibido radioterapia de forma apropiada en áreas del cuello por enfermedades neoplásicas ha hecho que actualmente esta causa de cáncer y nódulos tiroideos tenga una prevalencia creciente. Las dosis de radiación elevadas, la menor edad en el momento del tratamiento y el sexo femenino son factores que aumentan el riesgo de desarrollo de cáncer de tiroides. El riesgo relativo de cáncer de tiroides es máximo tras dosis de radicación de 5-30 Gy, por encima de las cuales el exceso de riesgo se reduce, pero no desaparece. Los datos de riesgo de cáncer a largo plazo son escasos, pero el 15-50% de los niños que han recibido radioterapia y quimioterapia por enfermedad de Hodgkin, leucemia, trasplante de médula ósea, tumores cerebrales y otras neoplasias malignas de la cabeza y el cuello tienen elevados los niveles de TSH en el primer año de tratamiento, y el 5-20% desarrolla un hipotiroidismo durante los siguientes 5-7 años. La mayoría de los grupos grandes de niños tratados tiene un 10-30% de incidencia de nódulos tiroideos benignos y un aumento de incidencia de cáncer de tiroides. Este último comienza a aumentar su incidencia a los 3-5 años tras la radioterapia y alcanza un pico a los 15-25 años. Se desconoce si existe un periodo tras el cual no se desarrollan más tumores. La administración de ^{131}I con objetivos diagnósticos o terapéuticos no parece aumentar el riesgo de cáncer de tiroides.

El cáncer tiroideo se ha descrito en niños con bocio congénito o tejido tiroideo ectópico. En estos pacientes, y en los niños con tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo, la estimulación crónica con TSH podría desempeñar un papel patogénico. No está claro si la evolución del carcinoma de tiroides es distinta en estos pacientes respecto a la población general. Desde un punto de vista práctico, en los nódulos que se detectan en presencia de estos trastornos se debería realizar una valoración exhaustiva de los riesgos de cáncer, igual que en otros niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de tiroides suele descubrirse habitualmente al *palparse un nódulo* indoloro en la parte anterior del cuello. Un crecimiento rápido y un nódulo grande, firme y fijado a los tejidos adyacentes, la afonía, disfagia o las adenopatías cervicales deben hacer sospechar más un cáncer tiroideo. Las metástasis ganglionares cervicales son frecuentes, motivo por el que cualquier adenopatía cervical no explicada requiere una exploración de la glándula tiroideas.

Los pulmones son el lugar más frecuente de metástasis a distancia. Puede no haber manifestaciones clínicas atribuibles a metástasis pulmonares, y las pruebas de función pulmonar pueden ser normales incluso

en pacientes con metástasis macroscópicas francas. En la radiología aparecen infiltraciones miliares difusas o nodulares, típicamente más importantes en las bases posteriores. Las metástasis pueden ser confundidas con tuberculosis, histoplasmosis o sarcoidosis. Otras localizaciones de metástasis son el mediastino, la axila, los huesos largos, el cráneo y el cerebro. Casi todos los niños con cáncer de tiroides son eutiroideos, pero en pocas ocasiones el carcinoma es funcional y produce síntomas de hipertiroidismo.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen tener una masa cervical y prácticamente todos tienen un nódulo tiroideo de tamaño significativo en la ecografía. Aunque existen varios rasgos radiológicos que se asocian de forma significativa al riesgo de cáncer tiroideo, ninguno tiene suficiente valor predictivo negativo para eliminar la necesidad de diagnóstico histológico. Dado que el carcinoma papilar de tiroides se caracteriza por alteraciones nucleares bien definidas en la citología, la punción-aspiración con aguja fina es el método más adecuado para evaluar a los niños con nódulos. En la mayoría de los casos es necesario una intervención de biopsia para confirmar el diagnóstico de carcinoma de tiroides y determinar la extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal del carcinoma de tiroides es la extirpación quirúrgica. Dado que es frecuente la diseminación intratiroidea del carcinoma papilar de tiroides, se suele optar por una tiroidectomía subtotal. Antes de la cirugía, se debería realizar una ecografía cervical para el estudio de los ganglios con alteraciones ecográficas. Los ganglios sospechosos pueden biopsiarse antes de la cirugía para determinar la extensión e idoneidad de la resección inicial de los ganglios. Dependiendo de la situación clínica, se podría recomendar el tratamiento conjunto con supresión de TSH (administración de dosis de levotiroxina para reducir la TSH sérica y privar a las células del carcinoma de tiroides residuales de este factor de crecimiento) y tratamiento con ^{131}I (para ablacionar los restos de tiroides normales y/o tratar el carcinoma de tiroides residual).

PRONÓSTICO

Aunque en la población pediátrica son más frecuentes las metástasis a distancia, la mayor parte de los niños con un carcinoma de tiroides evolucionan muy bien. Se debería informar a los familiares de que la respuesta al ^{131}I es lenta y que pueden ser necesarios tratamientos repetidos y años de asistencia para eliminar la enfermedad. En muchos casos que no se consigue una curación completa se puede mantener una situación de bienestar con una carga de cáncer estable o lentamente progresiva. En los infrecuentes niños con cánceres agresivos que progresan a pesar de la optimización de los tratamientos convencionales, se dispone de nuevas opciones terapéuticas, como los inhibidores de tirosina cinasa oral. Deben existir soportes psicosociales, incluido el acceso al trabajo social y otros profesionales de salud mental.

El cáncer de tiroides puede recidivar años o década después de la presentación inicial. Por este motivo, los niños con un cáncer de tiroides requieren una monitorización durante toda la vida para descartar la progresión de la enfermedad. En la mayor parte de los pacientes, la tiroglobulina sérica es un marcador específico y sensible de cáncer. Sin embargo, en pacientes con anticuerpos circulantes frente a tiroglobulina, como sucede en los que sufren tiroiditis de Hashimoto, las concentraciones de tiroglobulina pueden ser difíciles de interpretar con precisión. Por eso, siempre se deberían medir los autoanticuerpos frente a la tiroglobulina siempre que se mida la tiroglobulina sérica para confirmar la fiabilidad de esta última. Dado que la mayor parte de las recaídas de los cánceres de tiroides son locales, el seguimiento debería incluir también ecografías cervicales seriadas. Los pacientes con un elevado riesgo de recidivas o que tienen metástasis a distancia se podrían beneficiar de estudios radiológicos adicionales y de la realización de pruebas de vigilancia más extensas durante la estimulación con TSH.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El carcinoma medular de tiroides (CMT) surge de las células parafoliculares (células C) del tiroides y representa aproximadamente el 2% de las neoplasias tiroideas en los niños. La mayoría de los casos de CMT son esporádicos, pero aproximadamente el 25% son hereditarios y forman parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2; v. cap. 587). Las mutaciones activadoras del protooncogén *RET* son responsables de la mayoría de los casos de CMT. Estas mutaciones afectan a la línea germinal de los pacientes

con MEN2, pero las mutaciones somáticas de *RET* pueden estar presentes en algunos casos esporádicos de CMT.

La presentación más común del CMT esporádico es un nódulo tiroideo asintomático y palpable. Los tumores esporádicos generalmente son unicéntricos, pero en la forma familiar pueden ser multicéntricos. El CMT se inicia por una hiperplasia de las células parafoliculares (*hiperplasia de células C*), que a menudo está presente en las glándulas tiroideas extirpadas profilácticamente de pacientes con MEN2. El diagnóstico de CMT también puede hacerse por citología mediante aspiración con aguja fina (AAF) de un nódulo tiroideo. Debido a que las células C producen calcitonina, una alta concentración de calcitonina en una muestra de AAF o en el suero de un paciente puede ser útil para confirmar el diagnóstico de CMT. Cuando se diagnostica un CMT está indicado realizar pruebas genéticas para detectar mutaciones de *RET* en la línea germinal y, en caso de detectarse deben realizarse pruebas de cribado de feocromocitoma e hipoperatiroidismo antes de la anestesia para la tiroidectomía.

El tratamiento más importante del CMT es la resección quirúrgica. La evaluación preoperatoria debe incluir una ecografía del cuello para buscar posibles metástasis en los ganglios linfáticos. También deben determinarse antes de la cirugía los niveles séricos basales de calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA); los niveles elevados indican una mayor probabilidad de enfermedad metastásica. El tratamiento quirúrgico consiste en la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar de cualquier compartimento de ganglios linfáticos afectado. La resección completa suele ser curativa, pero esto puede ser difícil de lograr en pacientes con enfermedad metastásica. La vigilancia con ecografía cervical y niveles séricos de calcitonina y CEA permite evaluar si existe enfermedad residual y su progresión. Otros tratamientos empleados en casos avanzados o metastásicos son la radioterapia externa, la ablación por radiofrecuencia y los inhibidores de la tirosina cinasa, como vandetanib o cabozantinib.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

585.1 Nódulos tiroideos

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

La frecuencia de los nódulos tiroideos aumenta con la edad. Aunque ecográficamente se detectan nódulos en el 19-67% de los adultos seleccionados al azar, la frecuencia estimada de nódulos en los niños es solo del 0,05-2%. Aunque las primeras series pediátricas señalaban tasas extremadamente altas de cáncer en los nódulos tiroideos (hasta del 70%), estudios más recientes en niños han encontrado una menor prevalencia de cáncer (alrededor del 20-26%), más cercana a la prevalencia del 5-15% observada en adultos. *Por tanto, cuando se descubre un nódulo tiroideo en un niño, se debe informar a los padres de que la mayoría de los nódulos son benignos.*

Otros trastornos benignos que pueden manifestarse por una masa tiroidea solitaria son los nódulos adenomatosos o coloides benignos, así como diversos quistes congénitos (tabla 585.1). Una masa tiroidea de aparición repentina o que crece con rapidez puede deberse a una hemorragia dentro de un quiste o adenoma benigno.

La evaluación de un niño con un nódulo tiroideo debe comenzar por la determinación de la TSH sérica. Si la TSH sérica está suprimida, se debe realizar una gammagrafía tiroidea (preferiblemente con ^{123}I o ^{99m}Tc -pertechnetato) para comprobar si se trata de un nódulo tiroideo hiperfuncionante, que generalmente no es maligno. En los demás casos se debe proceder directamente a la ecografía y, si se documenta uno o más nódulos de tamaño significativo, se debe realizar una biopsia por AAF ecodirigida (fig. 585.1). La citología por AAF puede interpretarse como benigna, positiva para cáncer de tiroides papilar, indeterminada o no diagnóstica. Cuando una biopsia inicial no es diagnóstica, a menudo se puede obtener una muestra adecuada repitiendo la aspiración. Existen múltiples sistemas de clasificación, aunque la mayoría de los centros norteamericanos siguen el Sistema Bethesda para la interpretación de la citología tiroidea. El valor predictivo de la AAF tiroidea varía de unos centros a otros. En la mayoría de los centros de alto volumen,

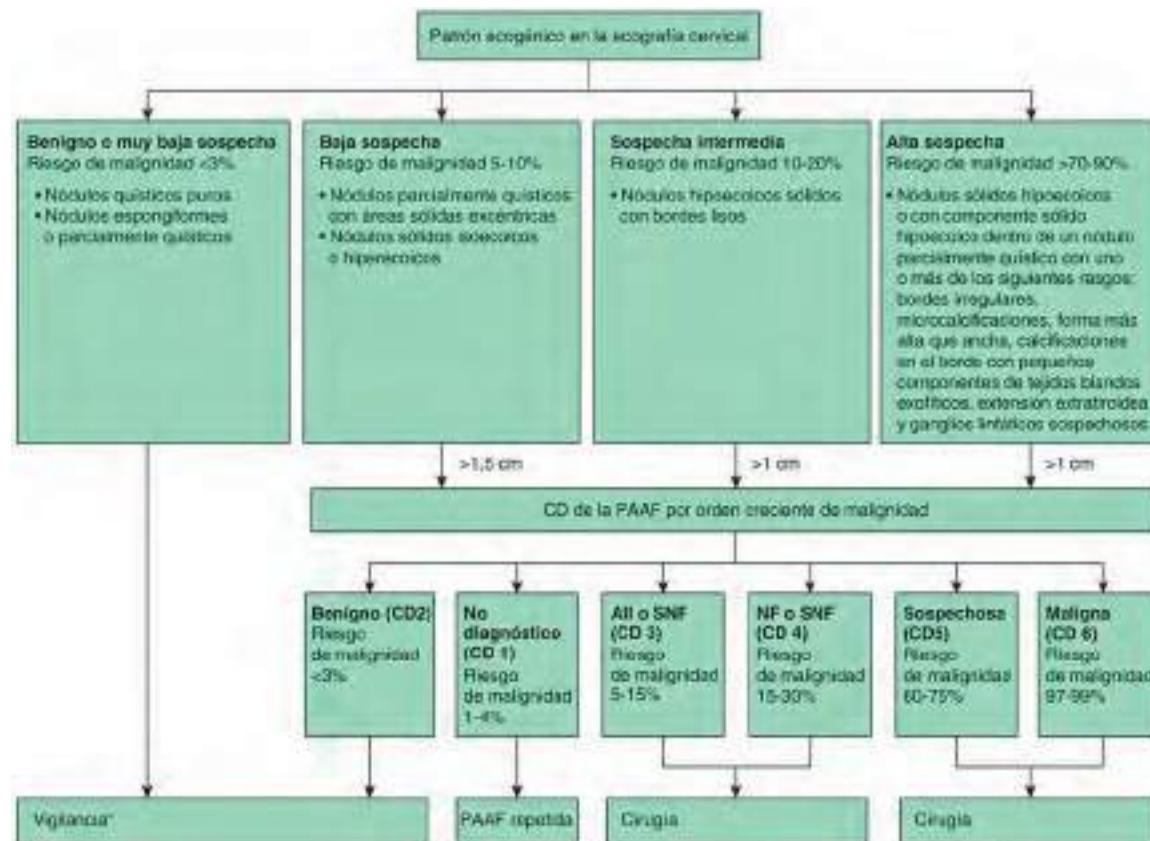


Tabla 585.1**Clasificación etiológica de los nódulos tiroideos solitarios**

Folículo linfoide, como parte de una tiroiditis linfocitaria crónica
Alteraciones del desarrollo tiroideo
Quiste del conducto tirogoso intratiroideo
Timo ectópico intratiroideo
Absceso tiroideo (tiroiditis aguda supurada)
Quiste simple
Neoplasias
Benignas
Nódulo coloide (adenomatoso)
Adenoma folicular
Adenoma (tóxico) hiperfuncionante
Linfohemangioma
Malignas
Cárcinoma papilar
Cárcinoma folicular
Cárcinoma anaplásico
Cárcinoma medular
No tiroideas
Linfoma
Teratoma

la categoría de «positivo para cáncer de tiroides papilar» determina una probabilidad >98% de cáncer y, por ello, está indicada la tiroidectomía casi total. En niños con nódulos unilaterales de citología indeterminada se suele practicar una lobectomía; a continuación se completa la tiroidectomía si la anatomía patológica de la lobectomía muestra un cáncer significativo. A los pacientes con nódulos citológicamente benignos se les puede ofrecer vigilancia con pruebas de imagen periódicas del cuello.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 586**Síndromes poliglandulares autoinmunes**

*Christina M. Astley, Jessica R. Smith
y Ari J. Wassner*

Se produce un **síndrome poliglandular autoinmune (SPA)** cuando la autoinmunidad se dirige contra múltiples glándulas y/o órganos, a veces asociada con inmunodeficiencia. Las glándulas endocrinas y otros órganos afectados a menudo por los SPA poseen autoantígenos específicos que aumentan la susceptibilidad de estos tejidos a ser lesiones por una respuesta inmunitaria descontrolada. La mayoría de las endocrinopatías autoinmunes se deben a inmunidad celular mediada por linfocitos T autorreactivos. Aunque hay anticuerpos frente a uno o más autoantígenos que se asocian a determinadas endocrinopatías autoinmunes, en la mayoría de los casos estos anticuerpos no son directamente patogénicos, sino más bien marcadores de una desregulación inmunitaria. Una excepción destacada es la enfermedad de Graves, que es causada por anticuerpos que activan directamente el receptor de la hormona tirotrópica (TSHR).

Los SPA producidos por trastornos monogénicos que alteran la regulación de la función inmunitaria (entre ellos el SPA tipo 1 [SPA-1]) provocan trastornos hereditarios en aspectos clave de la tolerancia inmune (**tabla 586.1**). Los SPA asociados a trastornos poligénicos (SPA tipo 2 [SPA-2]) y a algunas anomalías cromosómicas (p. ej., trisomía 21) también producen una respuesta autoinmunitaria aberrante que afecta a múltiples órganos. Por último, factores no genéticos (p. ej., inhibidores del punto de control inmunitario para tratar el cáncer) también pueden causar un trastorno poliglandular autoinmune. Aunque los SPA son poco frecuentes, pueden provocar una morbilidad significativa de por vida, sobre todo si el síndrome no se identifica pronto y no se maneja adecuadamente. Pueden transcurrir una o dos décadas

entre las presentaciones de la primera endocrinopatía y las posteriores. La presencia de hipoparatiroidismo primario, insuficiencia suprarrenal primaria, diabetes mellitus de tipo 1 neonatal, candidiasis mucocutánea crónica o antecedentes familiares debe hacer sospechar un SPA.

SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES MONOGÉNICOS

El número de defectos monogénicos de los mecanismos reguladores inmunitarios que se reconocen como causa de SPA ha crecido sustancialmente en la última década (v. **tabla 586.1**). Los SPA monogénicos mejor caracterizados se deben a mutaciones que afectan principalmente a la tolerancia inmune central (SPA-1) o al desarrollo de los linfocitos T reguladores (síndrome de inmunodesregulación, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al X, o IPEX). Otros SPA monogénicos (los llamados trastornos similares a IPEX) se deben a alteraciones de la supresión o la señalización por los linfocitos T reguladores.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1

El SPA-1 es el síndrome de poliendoocrinopatía monogénica arquetípico y es causado por mutaciones de pérdida de función en el gen regulador autoinmune (*AIRE*) del cromosoma 21q22.3. El gen *AIRE* juega un papel fundamental en la presentación de autoantígenos a los linfocitos T durante su desarrollo en el timo, lo que normalmente conduce a la tolerancia inmune central, al inducir la apoptosis de los linfocitos T específicos para estos autoantígenos (selección negativa). El gen *AIRE* también juega un papel en el desarrollo de los linfocitos T reguladores (v. cap. 149). Por tanto, los pacientes con SPA-1 desarrollan linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos dirigidos contra múltiples tejidos. El SPA-1 es un trastorno poco frecuente, pero es más común en ciertas poblaciones fundadoras, como judíos iraníes, sardos, finlandeses y noruegos, con una prevalencia reportada que varía de 1 en 9.000 a 1 en 90.000. Se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo, aunque se han descrito casos esporádicos y autosómicos dominantes. El SPA-1 también se conoce con el nombre clínicamente descriptivo de **poliendoocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED, por sus siglas en inglés)**.

El SPA-1 se define por la presencia de al menos dos de las tres características clínicas principales (tríada de Whitaker): candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo primario e insuficiencia suprarrenal primaria. Estas tres condiciones tienden a surgir de forma progresiva: la candidiasis, antes de los 5 años de edad; el hipoparatiroidismo, alrededor de los 10 años; y la insuficiencia suprarrenal, alrededor de los 15 años; pero el orden preciso y la edad de inicio de cada componente son muy variables. La mayoría de los pacientes desarrollan manifestaciones autoinmunes adicionales con el tiempo; antes de los 20 años suelen aparecer trastornos cutáneos y gastrointestinales, y a partir de la segunda década, otros trastornos endocrinos (v. **tabla 586.1**). El sexo, los antecedentes familiares y las mutaciones específicas del gen *AIRE* pueden correlacionarse con un mayor riesgo de ciertas manifestaciones.

Casi todas las glándulas endocrinas pueden verse afectadas por la desregulación inmune del SPA-1. Las glándulas afectadas con mayor frecuencia son las paratiroides y las suprarrenales (en torno al 80% cada una), siendo menos frecuente la afectación gonadal (insuficiencia ovárica en el 70% de las mujeres; insuficiencia testicular en el 30% de los hombres), tiroidea (20%), de las células beta pancreáticas (10%) y de la hipofisis (menos del 5%). La autoinmunidad no endocrina afecta a una amplia gama de tejidos y puede aparecer antes de que se detecte clínicamente la primera endocrinopatía. Los tejidos afectados más a menudo son los dientes y las uñas, con presencia de distrofia ectodérmica en la mayoría de los pacientes (80%). Otros tejidos afectados son el tracto gastrointestinal (con malabsorción, hepatitis autoinmune y anemia perniciosa en el 15% de los casos, cada una), la piel (vitíligo en el 15%) y el folículo piloso (alopecia en el 25%). Los pacientes con SPA-1 presentan un mayor riesgo de infecciones, posiblemente debido a una combinación de anticuerpos frente a citocinas, disfunción esplénica y pérdida de integridad intestinal. La candidiasis mucocutánea es muy común (70-100%) y puede provocar cáncer de esófago si no se detecta y trata. El cáncer de esófago, la hepatitis autoinmune, la crisis suprarrenal y la hipocalcemia grave son causas importantes de mortalidad en pacientes con SPA-1.

El diagnóstico de SPA-1 generalmente es clínico. Los pacientes con SPA-1 deben ser sometidos periódicamente a pruebas de detección de nuevas manifestaciones autoinmunes. La importancia de este cribado se pone claramente de manifiesto en descripciones de muertes inexplicadas en pacientes con SPA-1 o en sus hermanos, presumiblemente por trastornos autoinmunes no diagnosticados (como insuficiencia suprarrenal). En los pacientes con

Tabla 586.1 | Síndromes poliglandulares autoinmunes

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE		SPA MONOGÉNICOS						
EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA	SPA-1	IPEx	CTLA4	LRBA	ITCH	STAT1	STAT5B	CD25
Incidencia	<1:100.000	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro
Inicio	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia
Cociente masculino/femenino	1 : 1	Solo varones						
Herencia	Autosómica recesiva (mayoría)	Ligada al X	Autosómica dominante CLTA4	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante STAT1	Autosómica recesiva STAT5b	Autosómica recesiva IL2RA
Anomalía genética	AIRE	FoxP3	Supresión de Treg	LRBA	Supresión de Treg	Supresión de Treg	Supresión de Treg	Señalización inmunitaria
Mecanismo de enfermedad	Tolerancia central	Desarrollo de Treg						
MANIFESTACIONES CLÍNICAS								
Fenotipo clásico	Candidiasis	Enteropatía	Enteropatía	Enteropatía	Rasgos dismórficos	Candidiasis	Enteropatía	Enteropatía
	Hipoparatiroidismo	Diabetes tipo 1 infantil	Citopenia	Enfermedad de las vías respiratorias	Retraso del desarrollo mental	Infecciones recurrentes	Enfermedad de las vías respiratorias	Diabetes mellitus tipo 1 infantil
	Enfermedad de Addison	Dermatitis eczematosa	Agregados linfocíticos	Organomegalia	Organomegalia	Autoinmunidad múltiples	Infecciones recurrentes	Infecciones recurrentes
			Hipogammaglobulinemia	Hipogamma-globulinemia	Infiltrados autoinmunes	Aneurisma cerebral	Déficit de crecimiento	Déficit de crecimiento
Endocrinopatías								
Insuficiencia suprarrenal	60-90%	Frecuentes	15%	10%	40%	Rara	20%	20%
Tiroideas	10-40%	Frecuentes	Rara	5%	10%	5%		
Diabetes mellitus tipo 1	5-20%							
Hipoparatiroidismo	80-90%							
Insuficiencia gonadal	5-60%							
Hipofisitis	Rara							
Disfunción hipotalámica								
Hiperprolactinemia								
Eje GH, esquelético								
Enfermedades no endocrinas								
Desregulación inmunitaria								
Candidiasis	75-100%	Rara	Bacterianas (raro)					
Otras infecciones	Anesplenia (10-20%)							
Gastrointestinales								
Malabsorción, enteropatía	10-20%	Frecuente		Respiratorias frecuentes				
Autoinmunidad GI	10-15%							
Hepatitis autoinmune	10-15%	Rara						
Cutáneas/reumatológicas								
Vitílico	5-15%	Frecuente						
Eczema, alergias	25%							
Alopecia	75%							
Displasia ectodérmica								
Artritis								
Otras	Queratoconjuntivitis (5-20%)	Rara	15%	Citopenia (60%)	Citopenia (70%)	Citopenia (80%)	Citopenia (5%)	Citopenia (20%)
	Fiebre periódica (15%)			Neumopatía (60%)	Neumopatía grave (raro)	Miastenia (raro)	Vascular (5%)	Citopenia (frecuente)

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE		OTROS SPA Y TRASTORNOS SIMILARES			
		SPA-2	SÍNDROME DE TURNER	SÍNDROME DE KLINEFELTER	SÍNDROME DE DOWN
EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA					
Incidencia	1-2/10.000	1:2.500 mujeres Congénito	1:1.000 varones Congénito	1:700 Congénito	1:4.000 Congénito
Inicio	Edad adulta	Solo mujeres N/A	Solo varones N/A	N/A (mayoría) Trisomía 21	Raro Infancia temprana
Cociente varones/mujeres	1:3	46, X	47, XXX		N/A
Herencia	Pолигénica				No se ha identificado
Anomalía genética	HLA, MICA, PTPN22, CTLA4, NALP1				ninguna
Mecanismo de la enfermedad	Multifactorial	Multifactorial	Multifactorial	Defectos del desarrollo de los linfocitos T	Possible autoinmunidad
MANIFESTACIONES CLÍNICAS					
Fenotipo clásico	Enfermedad de Addison Tiroditopatía autoinmune Diabetes mellitus tipo 1	Talla baja Insuficiencia ovárica Cuello alado Coartación aórtica	Talla alta Insuficiencia testicular Ginecomastia	Hipotonía Pliegues epicánticos	Ausencia del timo Cardiopatía congénita
Endocrinopatías					
Insuficiencia suprarrenal	70-100%				
Tiroideas	70%	15-20%	Raro	15%	5%
Diabetes mellitus tipo 1	40-50%	2%	1%	1-10%	Raro
Hipoparatiroidismo	No		2%		30%
Insuficiencia gonadal	3-10%				
Hipofisitis	Raro	90%	Frecuente		
Disfunción hipotalámica					
Hiperprolactinemia					
Eje GH, esquelético					
Enfermedades no endocrinas					
Desregulación inmunitaria					
Candidiasis	No				
Otras infecciones					
Gastrointestinales					
Malabsorción, enteropatía	Raro				
Autoinmunidad GI	2-25%				
Hepatitis autoinmune	Raro				
Cutáneas/reumatológicas					
Vitíligo, otros trastornos cutáneos	4-5%				
Eczemas, alergias					
Alopecia	2%				
Displasia ectodérmica	No				
Artritis					
Otras					
Linfedema	Rara	1% Lupus, Sjögren y esclerosis múltiple (raro)	Cardiopatía congénita	Rara	
Linfedema	Rara				
Artritis					
Otras					
					Desregulación autonómica

CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; GH, hormona del crecimiento; GI, gastrointestinal; VZV, virus varicela zoster. Modificado de Nambam B, Winter WE, Schatz DA: IgG4 antibodies in autoimmune polyglandular disease and IgG4-related endocrinopathies: pathophysiology and clinical characteristics. *Curr Opin Pediatr* 26:493-499, 2014, Table 1, p 494, y Verbsky JW, Chatila TA: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 25:708-715, 2013, Table 1, p 709.

Tabla 586.2 Autoanticuerpos presentes en los síndromes poliglandulares autoinmunes y en endocrinopatías autoinmunes aisladas

TEJIDO O GLÁNDULA	AUTOANTÍGENO	MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD	NOTA
ENDOCRINOPATÍAS AUTOINMUNES			
Suprarrenal	CYP21A2, CYP11A1, CYP17A1	Insuficiencia suprarrenal primaria	De los autoanticuerpos suprarrenales, CYP21A2 es el que se asocia más fuertemente con la insuficiencia suprarrenal. Mayor riesgo de progresión a insuficiencia suprarrenal en niños con autoanticuerpos suprarrenales positivos (más del 80%) en comparación con los adultos (cerca del 20%). Autoanticuerpos suprarrenales detectados en el 50% de hipoparatiroidismos pediátricos y 1% de diabetes mellitus tipo 1 pediátricas
Tiroides	TPO, Tg	Tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo)	Frecuentemente positivos sin tiroidopatía clínica
	TSHR	Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Únicos autoanticuerpos endocrinos que causan directamente una endocrinopatía autoinmune
Células beta pancreáticas	IA-2, GAD65, insulina, ZnT8	Diabetes mellitus de tipo 1	El riesgo de diabetes mellitus tipo 1 aumenta con el nivel de autoanticuerpos positivos; los anticuerpos IA-2, pero no los GAD65, se asocian al tiempo hasta el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en el SPA-1
Paratiroides	NALP5, CaSR	Hipoparatiroidismo	Anticuerpos NALP5 presentes solo en el hipoparatiroidismo del SPA-1
Gónadas	CYP11A1, CYP17A1, NALP5, y TSGA10	Insuficiencia gonadal	Los anticuerpos CYP11A1 se asocian a insuficiencia gonadal SPA-1
Hipófisis	TDRD6	Hipofisitis	Poco predictivo de afectación hipofisaria clínica
ENFERMEDAD NO ENDOCRINA			
Citocinas	IFN- ω , IFN- α , IL-22, IL-17F	SPA-1	Los anticuerpos IFN- ω tienen sensibilidad del 100% y especificidad del 99% para el SPA-1; los anticuerpos IL-22 se asocian con el tiempo hasta el diagnóstico de candidiasis en el SPA-1
Gástricos	IF, H+/K+ ATPasa	Anemia perniciosa, gastritis autoinmune	Los anticuerpos contra el IF se asocian con el tiempo hasta el déficit de B12 en el SPA-1
Intestino delgado	TTG, gliadina	Enfermedad celíaca	
Gastrointestinales	TPH, GAD65	Disfunción intestinal	Autoanticuerpos TPH se asocian con el tiempo hasta la disfunción intestinal en el SPA-1. Ambos autoanticuerpos se asocian con el diagnóstico de disfunción intestinal en el SPA-1
Hígado	CYP1A2, TPH, AADC	Hepatitis autoinmune	Los autoanticuerpos TPH se asocian con el diagnóstico de hepatitis autoinmune en el SPA-1
Melanocitos cutáneos	Tirosinasa, SOX9, SOX10, AADC	Vitílico	
Folículo piloso	Tirosina hidroxilasa	Alopecia	
Pulmón	KCNRG, BPIFB1	Neumopatía intersticial	Ambos autoanticuerpos están presentes en el 90-100% de los pacientes con SPA-1 con neumopatía intersticial, y se asocian con el tiempo hasta el diagnóstico

AADC, decarboxilasa de aminoácidos L-amino aromáticos; BPIFB1, proteína B1 con pliegue bactericida/incrementador de la permeabilidad; CaSR, receptor sensor de calcio; CYP11A1, enzima de escisión de la cadena lateral; CYP17A1, 17- α -hidroxilasa; CYP1A2, citocromo P450 1A2; CYP21A2, 21-hidroxilasa; GAD65, decarboxilasa del ácido glutámico; IA-2, antígeno de los islotes-2; IF, factor intrínseco; IFN, interferón; IL, interleucina; KCNRG, proteína reguladora de los canales de potasio; NALP5, proteína rica en leucina NACHT 5; TDRD6, proteína con dominio tudor 6; Tg, tiroglobulina; TPH, hidroxilasa del triptófano; TPO, peroxidasa tiroidea; TTS, transglutaminasa tisular; ZnT8, transportador de zinc 8.

SPA-1 se pueden detectar múltiples autoanticuerpos (tabla 586.2). Aunque algunos de estos también están presentes en endocrinopatías autoinmunes de un solo órgano (p. ej., autoanticuerpos anti 21-hidroxilasa en el caso de la insuficiencia suprarrenal), otros anticuerpos son exclusivos de SPA-1. Además, la utilidad clínica de la detección de autoanticuerpos específicos de órganos para predecir cuándo va a fallar cada glándula en un SPA-1 ha resultado variable. Por ello, son fundamentales la sospecha clínica, las pruebas de laboratorio y la educación sobre los síntomas de las posibles endocrinopatías y de otras enfermedades autoinmunes, independientemente de la presencia o no de autoanticuerpos.

Hay tres autoanticuerpos que con el tiempo es posible que demuestren su valor diagnóstico en el SPA-1, aunque todavía no están en uso clínico. Los autoanticuerpos contra NALP5 se asocian con hipoparatiroidismo en los pacientes con SPA-1, pero no en el hipoparatiroidismo autoinmune o idiopático aislado. Por tanto, los pacientes con hipoparatiroidismo y anticuerpos NALP5 deben ser evaluados más a fondo por un posible SPA-1. Los autoanticuerpos contra las citocinas Th17 (especialmente la interleucina-22 y la interleucina-17F) se asocian a la candidiasis del SPA-1 y podrían desempeñar un papel patogénico en esta. Los autoanticuerpos contra los interferones (particularmente el interferón- ω y el interferón- α) están presentes en casi todos los pacientes con SPA-1 clínico y presentan una alta especificidad diagnóstica, lo que los convierte en una prueba diagnóstica

óptima para el propio SPA-1. En la actualidad, el diagnóstico se puede confirmar secuenciando el gen *AIRE*, lo que está indicado en cualquier paciente con manifestaciones clásicas, o con un cuadro clínico incompleto que requiera más pruebas. En la mayoría de los pacientes con SPA-1 clínico se encuentran mutaciones del gen *AIRE* en las pruebas genéticas. El conocimiento de la mutación causal facilita el asesoramiento genético y la realización de pruebas a los miembros de la familia.

El tratamiento de las distintas endocrinopatías, de las otras enfermedades autoinmunes y de las infecciones asociadas se tratan por separado en los capítulos correspondientes. La inmunosupresión para combatir la desregulación inmune causante del SPA-1 es problemática debido a la coexistencia de candidiasis e inmunodeficiencia, pero se ha utilizado en pacientes seleccionados con determinadas manifestaciones autoinmunes.

DESREGULACIÓN INMUNE-POLIENDOCRINOPATÍA-ENTEROPATÍA LIGADA AL X

El síndrome IPEX es causado por mutaciones de pérdida de función en el gen *FOXP3*, localizado en el cromosoma X (Xp11.23) (v. cap. 152). La inactivación de *FOXP3* altera la tolerancia inmune periférica deteriorada debido al desarrollo defectuoso de linfocitos T reguladores y a la aparición de linfocitos T autorreactivos. Las endocrinopatías más comúnmente

asociadas con IPEX son la diabetes mellitus de tipo 1 de inicio temprano y la tiroiditis autoinmune. Ante cualquier diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 1 antes de los 6 a 9 meses de edad debe considerarse la presencia de un SPA monogénico o de una causa genética de disfunción de las células beta. Los pacientes con IPEX a menudo presentan enteropatía autoinmune y dermatitis eccematosas; también pueden sufrir otras manifestaciones de autoinmunidad (p. ej., frente a hígado o riñón, citopenias) y desregulación alérgica (p. ej., alergia alimentaria, eosinofilia periférica). El tratamiento del IPEX consiste en la inmunomodulación con inmunosupresores (p. ej., glucocorticoides, tacrolimus), nuevos fármacos (p. ej., abatacept) o trasplante de células madre.

OTROS TRASTORNOS POR DISREGULACIÓN INMUNE MONOGÉNICA

Existen varios trastornos más con fracaso de la tolerancia periférica y aparición de autoinmunidad, a menudo con cierto grado de inmunodeficiencia. Entre ellos están las mutaciones de pérdida de función de CD25 (*IL2RA*), *LRBA*, *CTLA4* y *STAT5b*, y las mutaciones de ganancia de función de *STAT1*, que son fisiopatológicamente similares al IPEX. En general, los pacientes con estos trastornos similares al IPEX tienden a presentar un alto riesgo de diabetes mellitus de tipo 1 y de tiroiditis autoinmune (v. tabla 586.1). También presentan múltiples enfermedades no endocrinas, especialmente trastornos por autoinmunidad y por inmunodeficiencia que afectan a la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal. *STAT5b* participa en el eje de transducción de señales IL2/*STAT5*, necesario para la señalización de la hormona del crecimiento, y también puede afectar la secreción de prolactina; por ello, los pacientes con defectos de *STAT5b* pueden presentar insensibilidad a la hormona de crecimiento no autoinmune e hipoprolacitnemia, además de desregulación inmunitaria, hipergammaglobulinemia y múltiples trastornos autoinmunes. Las mutaciones de ganancia de función de *STAT1* inhiben la producción normal de citocinas de los Th17, lo cual favorece la candidiasis mucocutánea crónica. Estos pacientes también tienen un mayor riesgo de infecciones, cáncer de células escamosas, enteropatías y aneurismas arteriales. Los pacientes con defectos de CD25 también presentan un mayor riesgo de infecciones, debido al papel de la señalización de IL-2 en las respuestas de los Th17.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE POLIGÉNICO (SPA-2)

El SPA-2 es un síndrome clínico definido por la presencia de dos o más endocrinopatías específicas del síndrome: insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune (enfermedad de Addison), enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves) y/o diabetes mellitus de tipo 1. Algunos sistemas de clasificación subdividen el SPA-2 en función de las glándulas concretas afectadas (p. ej., subtipos 2, 3 y 4 si hay afectación de suprarrenal, de tiroides o de ninguno de los dos) y de otras manifestaciones autoinmunes presentes (p. ej., subtipos 3A, 3B y 3C si hay otras manifestaciones autoinmunitarias endocrinas, gastrointestinales o sistémicas). Sin embargo, debido a que no existe una distinción fisiopatológica clara entre estos subtipos, los consideramos colectivamente como SPA-2. Aun así, al describir las características de SPA-2, es importante tener en cuenta que hay cierto grado de solapamiento entre los pacientes con SPA-2 clínico y aquellos con una única endocrinopatía clínica, pero con pruebas de autoinmunidad positivas (como autoanticuerpos), que pueden llegar a ser clasificados como SPA-2.

A diferencia del DPS monogénico, que generalmente se manifiesta en la primera infancia con un patrón de herencia mendeliano, el SPA-2 se suele hacer evidente después de la segunda década, en un paciente con antecedentes personales de endocrinopatía autoinmune y con antecedentes familiares de enfermedad autoinmune. El SPA-2 es más frecuente en mujeres de mediana edad (prevalencia cercana a 1:20.000). Puede haber insuficiencia gonadal primaria, vitílico, alopecia y gastritis atrófica crónica (con o sin anemia perniciosa), pero el hipoparatiroidismo y la candidiasis autoinmunes no son típicos del SPA-2.

Aunque la enfermedad de Addison es poco frecuente (prevalencia cercana a 1:10.000), los pacientes con esta afección tienen un alto riesgo de desarrollar autoinmunidad endocrina adicional, lo que constituye un SPA-2, hallándose datos de autoinmunidad subclínica o clínica adicional en hasta dos tercios. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de Addison presentan también enfermedad tiroidea autoinmune (síndrome de Schmidt), y el 15% tienen diabetes mellitus de tipo 1 (síndrome de Carpenter). Otras manifestaciones autoinmunes que afectan, cada una de ellas, al 5-10% de los pacientes, son la enfermedad de Graves, la insuficiencia ovárica, la alopecia, el vitílico, la anemia perniciosa y los autoanticuerpos celíacos positivos. El SPA-2 se desarrolla con menor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 que en aquellos con enfermedad de Addison, pero la autoinmunidad adicional también es frecuente en ellos. En estos pacientes,

la enfermedad tiroidea autoinmune y la autoinmunidad gastrointestinal (cada una en aproximadamente el 20% de los pacientes) son mucho más frecuentes que la afectación suprarrenal (<1%). Dado que la tiroxina y el cortisol influyen sobre la sensibilidad a la insulina, el metabolismo y el apetito, la hipoglucemia inexplicada o el deterioro del control glucémico pueden ser el primer signo clínico de un SPA-2 en un paciente con diabetes mellitus de tipo 1 preexistente. La hipoglucemia inexplicada también puede indicar la aparición de una enfermedad celíaca. De hecho, la enfermedad celíaca a menudo precede a la aparición de endocrinopatías autoinmunes como la diabetes mellitus de tipo 1, el hipotiroidismo y la enfermedad de Addison.

El desarrollo de un SPA-2 en individuos con una enfermedad tiroidea autoinmune aislada es relativamente infrecuente. Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de que exista una insuficiencia suprarrenal antes de tratar el hipotiroidismo primario autoinmune en todo paciente con características sospechosas de SPA-2, ya que el tratamiento con hormona tiroidea puede precipitar una crisis suprarrenal en este contexto. Como sucede con el SPA-1, se pueden detectar autoanticuerpos frente a determinados tejidos, que permiten realizar un cribado de trastornos funcionales antes del inicio de un trastorno clínico (v. tabla 586.2); sin embargo, el valor predictivo de estos autoanticuerpos para el desarrollo de enfermedad clínica es variable.

Las respuestas aberrantes de linfocitos T probablemente juegan un papel en la patogenia de la destrucción de múltiples glándulas observada en el SPA-2. El riesgo de autoinmunidad contra glándulas suprarrenales, tiroides y células de los islotes parece estar repartido entre ciertos haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) y otros locos genéticos relacionados con el sistema inmunitario, aunque la magnitud de este riesgo varía sustancialmente para cada endocrinopatía. La prevalencia de los alelos HLA-D3 y HLA-D4 es mayor en los pacientes con SPA-2, y parecen conferir un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. Determinados alelos de los genes A y B relacionados con cadenas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (*MICA* y *MICB*) también están asociados con el SPA-2. Los polimorfismos de otros genes (p. ej., *PTPN22*, *CTLA4*) se han asociado a algunas de las endocrinopatías autoinmunes que constituyen el SPA-2, aunque la contribución de estos genes a la patogenia de APS-2 es incierta. Aunque no se conocen bien, existen también factores ambientales que es probable que predispongan o promuevan la aparición de autoinmunidad en individuos genéticamente susceptibles, y muchos de los factores de riesgo asociados con autoinmunidad endocrina y no endocrina se solapan (v. caps. dedicados a estas enfermedades para más detalles sobre sus factores de riesgo).

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE

Muchos síndromes genéticos que implican delecciones, duplicaciones y otras variaciones en el número de copias de los cromosomas se asocian a un mayor riesgo de autoinmunidad, especialmente de la autoinmunidad endocrina que afecta las células beta pancreáticas y a las células tiroideas (v. tabla 586.1). Entre ellos están los síndromes de Turner, Klinefelter, DiGeorge (deleción 22q11.2) y la trisomía 21. Los varones con síndrome de Klinefelter y las mujeres con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo de autoinmunidad contra múltiples órganos, incluida la enfermedad endocrina autoinmune. El mecanismo de la autoinmunidad en la trisomía 21 sigue sin estar claro, aunque se han descrito diferencias en la expresión del gen *AIRE*, en la susceptibilidad al HLA y en los perfiles de autoanticuerpos. La displasia tímica es característica del síndrome de DiGeorge, y la desregulación inmunitaria resultante puede desempeñar un papel en el aumento del riesgo de autoinmunidad en este trastorno. Los pacientes con síndromes genéticos y anomalías cromosómicas pueden presentar endocrinopatías no autoinmunes, como trastornos del crecimiento, insuficiencia gonadal primaria y hipoparatiroidismo primario.

La enfermedad mitocondrial rara vez se asocia con síndromes de endocrinopatía/poliendocrinopatía autoinmunitaria. El síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía externa progresiva, pigmentación retiniana, defectos de la conducción cardiaca) se ha asociado con trastornos autoinmunes tiroideos y suprarrenales, y diabetes. Otras mutaciones genéticas mitocondriales, como MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios similares a accidentes cerebrovasculares) se asocian con trastornos endocrinos como insuficiencia gonadal, hipogonadismo, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y diabetes mellitus de tipo 1.

CAUSAS AUTOINMUNES DE ENDOCRINOPATÍA MÚLTIPLE NO GENÉTICAS

La obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación autonómica (ROHHAD) es un síndrome pediátrico raro diagnosticado por sus manifestaciones clínicas cardinales. El síndrome ROHHAD generalmente se presenta con un rápido aumento de peso en un

niño previamente sano (edad de inicio entre 1 y 9 años). El cuadro clínico evoluciona con la aparición de déficits autonómicos (p. ej., alteraciones oculares, dismotilidad gastrointestinal, desregulación térmica, bradicardia), hipoventilación central y disfunción hipotalámica variable, que puede incluir hipotiroidismo central, déficit de hormona del crecimiento, hiperprolactinemia o hiponatremia (v. cap. 60.1). La hipótesis de que el síndrome ROHHAD es de etiología paraneoplásica autoinmune está respaldada por la presencia de marcadores de lesión inmunitaria, por la respuesta al tratamiento a inmunosupresor en algunos pacientes, y por su asociación con tumores neuroendocrinos (TNE). Sin embargo, estos tumores están presentes solo en el 40% de los pacientes y la extirpación del tumor no siempre evita la progresión de la enfermedad. Hasta la fecha, no se ha descubierto una causa genética del síndrome ROHHAD.

Cada vez se emplean más los **nuevos compuestos biológicos inmunomoduladores** en el tratamiento de neoplasias malignas y trastornos inmunitarios. Los fármacos antitumorales que inhiben puntos de control inmunitarios como CLTA4, PD1 y PDL1 se asocian a la aparición aguda de múltiples endocrinopatías autoinmunes, como hipofisitis con hipopituitarismo, diabetes mellitus de tipo 1, insuficiencia suprarrenal primaria y tiroiditis. Los anticuerpos anti-CD52 usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple se han relacionado con el desarrollo de enfermedad de Graves y otras enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos (p. ej., púrpura trombocitopénica inmunitaria). La autoinmunidad preexistente puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos autoinmunes tras la exposición a una amplia gama de tratamientos inmunomoduladores.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 587

Síndromes de neoplasia endocrina múltiple

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) se caracterizan por la aparición de tumores en dos o más glándulas endocrinas. Estos síndromes se dividen clínicamente en dos tipos principales, en función de los órganos endocrinos afectados (tabla 587.1). El NEM tipo 1 se caracteriza por tumores de las glándulas paratiroides, la hipófisis anterior y el páncreas endocrino. Por su parte, el NEM tipo 2 se caracteriza por carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. Ambos tipos de NEM se heredan generalmente de forma autosómica dominante, aunque puede haber casos esporádicos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1) suele manifestarse en la cuarta o quinta décadas de la vida, aunque los tumores endocrinos pueden aparecer antes, incluso a los 5 años de edad. Los tejidos endocrinos afectados

Tabla 587.1 Manifestaciones de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple

NEM1	NEM2A	NEM2B
ADENOMAS HIPOFISARIOS		
Prolactina	Cáncer medular de tiroides	Cáncer medular de tiroides
Hormona del crecimiento		
Hormona adrenocorticotropa		
No funcionales		
TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS		
Insulinoma	Feocromocitoma	Feocromocitoma
Gastrinoma		
No funcionales		
Hiperparatiroidismo	Hiperparatiroidismo	Neuromas mucosos Hábito marfanoides

NEM, neoplasia endocrina múltiple.

con mayor frecuencia son las paratiroides, la hipófisis y las células del páncreas endocrino.

La manifestación más frecuente del NEM 1 es el hiperparatiroidismo secundario a adenoma de paratiroides o a hiperplasia multiglandular, con una incidencia acumulada en toda la vida del 90-95%. En niños con NEM1, el hiperparatiroidismo suele aparecer a partir de los 10 años de edad y es típicamente el primer trastorno endocrino en desarrollarse (en alrededor del 50% de los casos). El diagnóstico y el tratamiento del hiperparatiroidismo se exponen en el capítulo 591. En pacientes con NEM1 se recomienda, en general, la exploración quirúrgica bilateral, más que los abordajes mínimamente invasivos, debido a la tendencia a que haya varias paratiroides hiperplásicas. En tales casos puede estar indicada la paratiroidectomía subtotal (3 o 3,5 glándulas). El síndrome NEM1 puede estar presente en el 15-70% de los casos de hiperparatiroidismo primario pediátrico, y debe sospecharse en cualquier niño o adolescente con hiperparatiroidismo primario, sobre todo si hay hiperplasia multiglandular.

Los adenomas hipofisarios son la primera manifestación del NEM1 pediátrico en alrededor del 20% de los casos y generalmente aparecen a partir de los 10 años de edad, aunque se han descrito en pacientes de solo 5 años. Aunque estos adenomas generalmente secretan prolactina (60-70%), unos pocos secretan hormona del crecimiento (5-10%) u hormona adrenocorticotropa (5%), y el resto no son funcionantes (~25%). El diagnóstico y el tratamiento son similares a los de los adenomas hipofisarios esporádicos, aunque los adenomas asociados al NEM1 pueden ser más agresivos localmente y presentan una mayor tendencia a cosecretar múltiples hormonas hipofisarias (v. cap. 576).

Los pacientes con NEM1 pueden desarrollar neoplasias de varias células neuroendocrinas. Este tipo de tumores pueden aparecer en hasta el 70% de los pacientes en la edad adulta, pero solo se observan en alrededor del 30% de los niños afectados. Los insulinomas son el tumor pancreático más frecuente en los niños con NEM1, al estar presentes en el 10-15% de los casos, y se manifiestan por síntomas de hipoglucemias. Estos tumores pueden desarrollarse antes de los 10 años y a menudo lo hacen antes de los 20 años. Aunque los gastrinomas representan más del 50% de los tumores pancreáticos de los adultos con NEM1, son raros en los niños (~2%). El uso cada vez más frecuente de pruebas de imagen ha revelado que los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes pueden ser tan frecuentes como los insulinomas, o más, en los adolescentes con NEM1. Otros tumores pancreáticos menos frecuentes pueden secretar otras hormonas, como glucagón o péptido intestinal vasoactivo (VIP).

El NEM1 también se asocia a una otros tumores más raros. Los tumores adrenocorticales de los niños con NEM1 pueden ser benignos o malignos, y pueden ser no funcionantes o secretar un exceso de cortisol, andrógenos o aldosterona. Se han descrito muy pocos feocromocitomas. También pueden aparecer meningiomas, tumores carcinoides y tumores neuroendocrinos del timo, broncopulmonares o gástricos. Los pacientes mayores con NEM1 presentan a menudo angiomas o colagenomas cutáneos, que son benignos pero pueden ser muy útiles para el diagnóstico.

El diagnóstico de NEM1 se puede realizar clínicamente, por la presencia de al menos dos tumores de tipo endocrino clásicos (paratiroides, hipófisis) o por la presencia de uno de estos tumores en un familiar de primer grado de un paciente con NEM1 conocido. Las pruebas genéticas pueden servir para confirmar un diagnóstico clínico de NEM1 o para diagnosticar la enfermedad preclínicamente en familiares de un individuo afectado. El gen *MEN1* del cromosoma 11q13 codifica la proteína menina, supresora de tumores. Se hereda una única mutación inactivadora de *MEN1* de la línea germinal, pero no es suficiente para causar la aparición de tumores por sí sola; debe existir una segunda mutación somática que inactive el alelo normal restante para que se desarrollen tumores en un tejido específico. Por esta razón, el NEM1 generalmente se hereda de forma autosómica dominante, aunque las mutaciones esporádicas representan en torno al 10% de los casos. Se han descrito más de 1.000 mutaciones en el *MEN1*, incluidas delecciones y mutaciones en regiones no codificantes; por tanto, las pruebas genéticas deben incluir análisis de delecciones en los pacientes en los que la secuenciación para *MEN1* no encuentre ninguna mutación.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) es un trastorno genético raro que afecta aproximadamente a 1 de cada 2 millones de individuos y que se caracteriza por el desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT) y feocromocitoma. El NEM2 es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones activadoras del protooncogén *RET*, una tirosina cinasa codificada en el cromosoma 10q11.2. Las manifestaciones clínicas del síndrome dependen, en cierta medida, de la mutación del gen *RET* específica presente, aunque pueden variar incluso entre miembros de la familia que portan la misma mutación.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM2A) se caracteriza por CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. Se han descrito al menos 50 mutaciones de *RET* diferentes en pacientes con NEM2A, la gran mayoría en los exones 10 u 11 (codones 609, 611, 618, 620 o 634) del dominio extracelular de *RET*. Casi todos los pacientes con NEM2A desarrollan CMT, pero la aparición de otras manifestaciones es más variable. El CMT, o su precursora, la hiperplasia de células C, suelen ser las primeras manifestaciones en aparecer, pero la edad a la que se desarrollan es variable. Los feocromocitomas a menudo son bilaterales, aunque pueden ser múltiples, y generalmente se desarrollan en la tercera década o más tarde, aunque también pueden aparecer durante la infancia. El hiperparatiroidismo se debe a una hiperplasia que puede afectar a una o más de las glándulas paratiroides. El hiperparatiroidismo aparece por término medio a los 30 años, pero puede hacerlo en la infancia o adolescencia. Las mutaciones del codón 634 del gen *RET* confieren un riesgo relativo alto de feocromocitoma e hiperparatiroidismo en comparación con la mutación en otras posiciones.

Otros trastornos clínicos asociados al NEM2A son el liquen amiloide cutáneo y la enfermedad de Hirschsprung. El liquen amiloide cutáneo es una lesión de la piel que consiste en pápulas hiperpigmentadas pruriginosas, generalmente distribuidas por la región interescapular y en las superficies extensoras. Estas lesiones cutáneas pueden desarrollarse antes que el CMT y pueden hacer sospechar precozmente el diagnóstico de NEM2A. Algunos pacientes con enfermedad de Hirschsprung presentan mutaciones de *RET*, sobre todo del exón 10. Aunque las mutaciones del gen *RET* causantes de enfermedad de Hirschsprung suelen ser mutaciones de pérdida de función, algunas de ellas pueden causar NEM2A. Por tanto, en los pacientes con enfermedad de Hirschsprung portadores de dicha mutación de *RET* debe investigarse un posible NEM2A.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (NEM2B) se caracteriza por CMT y feocromocitoma, pero no por hiperparatiroidismo. Más bien, las características distintivas del NEM2B son la presencia de neuromas múltiples y un fenotipo característico que incluye un hábito corporal similar al del síndrome de Marfan. Casi todos los pacientes con NEM2B portan una mutación sin sentido específica (M918T) del dominio catalítico de la tirosina cinasa del gen *RET*. Aunque el NEM2B puede ser hereditario, en torno al 75% de los casos se deben a mutaciones *de novo*.

El CMT del NEM2B puede desarrollarse en la infancia y es típicamente agresivo, con tendencia a metastatizar de forma precoz, localmente y a distancia. Aparecen feocromocitomas en alrededor de la mitad de los pacientes. Los neuromas de NEM2B pueden aparecer en todo el tubo digestivo, sobre todo en la lengua, la mucosa bucal, los labios y las conjuntivas. Se observa proliferación difusa de nervios y células en los plexos mucoso, submucoso, mientérico y subseroso de todo el tubo digestivo, que puede asociarse a síntomas gastrointestinales. Puede haber neurofibromas periféricos y manchas de color café con leche. Los pacientes afectados pueden ser altos, con aracnodactilia y hábito marfanoidé, que incluye escoliosis, tórax hundido, pie cavo e hipotonía muscular. Los párpados pueden estar engrosados y evertidos, los labios engrosados y la mandíbula prominente. Las dificultades de alimentación, la succión deficiente, la diarrea, el estreñimiento y la falta de desarrollo pueden comenzar en la infancia o la primera infancia, muchos años antes de la aparición de neuromas o síntomas endocrinos.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES FAMILIAR

La aparición familiar de CMT, sin otras manifestaciones clínicas de NEM2, se ha denominado carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). Son frecuentes las mutaciones de *RET* en los afectados por el CMTF y, aunque algunas familias parecen presentar CMT realmente aislado, en otros casos el aparente CMTF puede representar un NEM2A en el que otras manifestaciones aún no se han desarrollado o no han sido diagnosticadas. Por tanto, el CMTF se suele considerar como una forma de NEM2A, y deben evaluarse otras posibles manifestaciones de NEM2A en los pacientes con CMTF.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

El estudio genético de los familiares a menudo conduce al diagnóstico de NEM2 en un niño antes de desarrollar cualquier manifestación de la enfermedad. La aparición de un CMT es casi segura en estos individuos y, aunque la tiroidectomía es curativa si se realiza antes del desarrollo del CMT o cuando todavía está localizado en la glándula tiroides, el pronóstico empeora si el CTM metastatiza más allá de la tiroide. Por tanto, es necesario realizar una tiroidectomía profiláctica en la mayoría de las personas con

NEM2. Sin embargo, el momento de la tiroidectomía profiláctica debe establecerse para cada paciente teniendo en cuenta tanto el riesgo de desarrollar un CMT metastásico como la necesidad de minimizar los riesgos de la cirugía, que son mayores en los niños más pequeños.

Algunos factores que influyen sobre el riesgo de CMT son la mutación de *RET* específica presente, los antecedentes familiares de CMT y los niveles séricos de calcitonina. Los dos primeros no son completamente predictivos, ya que el comportamiento del CMT puede variar significativamente, incluso entre miembros de la familia con la misma mutación. Sin embargo, algunas mutaciones de *RET* se asocian a CMT más agresivo y temprano: en general, las mutaciones de *RET* se han clasificado como de muy alto riesgo (M918T, generalmente asociado con MEN2B), de alto riesgo (mutaciones codón 634 y 883) y riesgo moderado (otras mutaciones) de CMT. Los pacientes con mayor riesgo deben someterse a una tiroidectomía dentro del primer año de vida. Las personas con mutaciones de alto riesgo deben someterse a una tiroidectomía a los 5 años de edad, o antes si los niveles de calcitonina comienzan a aumentar. Los pacientes con riesgo moderado deben ser vigilados mediante ecografía cervical y análisis de calcitonina sérica a partir de los 5 años, y debe realizarse tiroidectomía si los niveles de calcitonina aumentan. Sin embargo, la cronología de la cirugía puede depender de otros factores, como los antecedentes familiares o el deseo de la familia de evitar pruebas repetidas y proceder con la tiroidectomía. La tiroidectomía debe ser realizada por un cirujano experto en tiroides, sobre todo en el caso de los pacientes más jóvenes, para minimizar el riesgo de complicaciones quirúrgicas. La tiroidectomía profiláctica reduce la morbilidad y la mortalidad del CMT en los pacientes con NEM2, en muchos de los cuales se detecta hiperplasia de células C, o incluso CMT, al realizar la tiroidectomía profiláctica. El tratamiento del CMT se describe en detalle en el capítulo 585.

En niños con NEM2 debe realizarse un cribado para la detección de feocromocitoma e hiperparatiroidismo. La edad a la que debe comenzar este cribado depende de la mutación de *RET* (11 años para las mutaciones de alto y muy alto riesgo; 16 años para las mutaciones de riesgo moderado). El tratamiento del feocromocitoma (v. cap. 598) y el hiperparatiroidismo (v. cap. 591) se analizan en otra parte.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Trastornos de la glándula paratiroides

Capítulo 588

Hormonas y péptidos de la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo

Daniel A. Doyle

La hormona paratiroides (PTH) y la vitamina D son los principales reguladores de la homeostasis del calcio (v. caps. 64 y 723). La calcitonina y el péptido relacionado con la PTH (PrPTH) son importantes sobre todo en el feto.

HORMONA PARATIROIDEA

La PTH es una cadena de 84 aminoácidos (95 kDa), pero su actividad biológica reside en los 34 primeros residuos. En la glándula paratiroides se sintetiza una pre-pro-PTH (cadena de 115 aminoácidos) y una pro-PTH (90 aminoácidos). La pre-pro-PTH se convierte en pro-PTH y la pro-PTH en PTH. La PTH (que consta de aminoácidos 1-84) es el principal producto

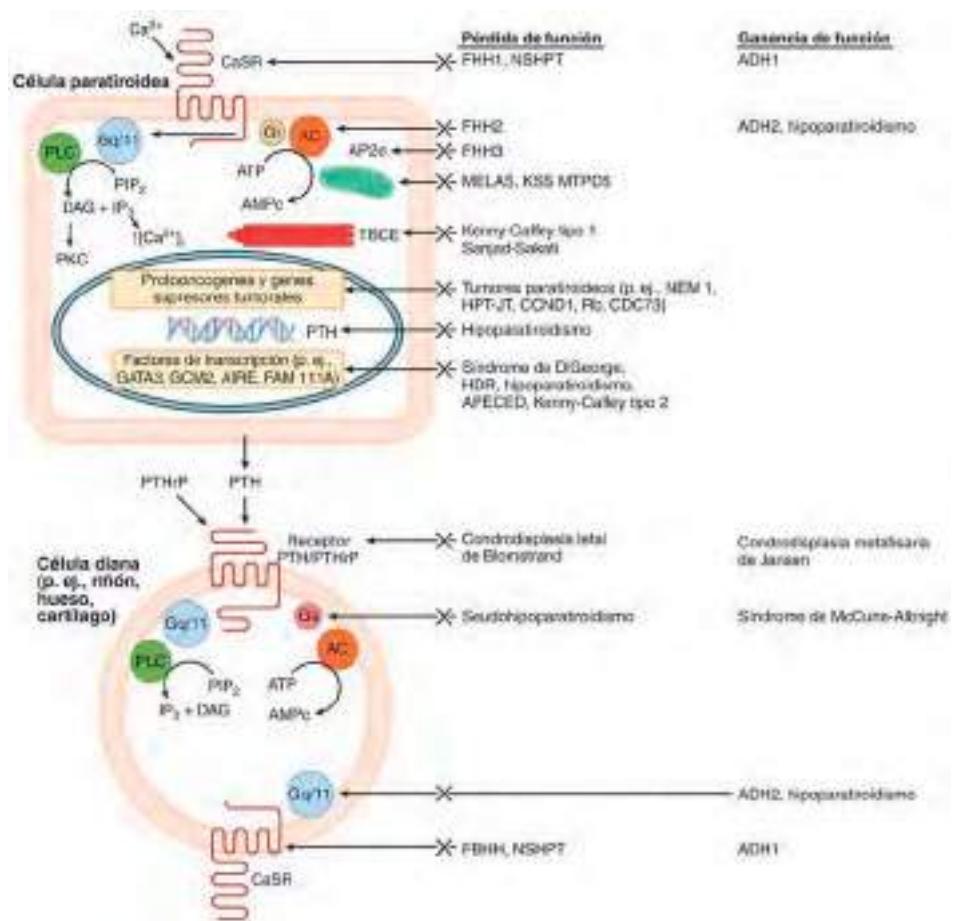


Fig. 588.1 Representación esquemática de algunos de los componentes de la homeostasis del calcio. Las alteraciones en el calcio extracelular son detectadas por el receptor sensor de calcio (CaSR), que es un receptor acoplado a proteína G de 1.078 aminoácidos. El receptor PTH/PTHrP, que media las acciones de PTH y PTHrP, también está acoplado a la proteína G. Por lo tanto, Ca²⁺, PTH y PTHrP actúan a través de vías de señalización acopladas a proteína G, y la interacción con sus receptores específicos puede conducir a la activación respectiva de Gs, Gi y Gq. Gs estimula la adenilciclasa (AC), que cataliza la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a partir de trifosfato de adenosina (ATP). Gi inhibe la actividad de la AC. El AMPc estimula la proteína cinasa A (PKA), que fosforila sustratos celulares específicos. La activación de Gq estimula la fosfolipasa C (PLC), que cataliza la hidrólisis de la fosfoinositida (PIP2) a inositol trifosfato (IP3), que luego aumenta el calcio intracelular y el diacilglicerol (DAG), activando la proteína cinasa C (PKC). Estas señales proximales modulan las vías señalizadoras, dando lugar a los efectos fisiológicos correspondientes. La pérdida de función en varios genes, que se muestran a la derecha junto con sus respectivos sitios de acción, se ha relacionado con determinados trastornos de la homeostasis del calcio. (De Thakker RV: The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. En Goldman L, Schafer AI, editors: Goldman-Cecil medicine, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 245.2, p 1651.)

de la secreción de la glándula, pero se escinde rápidamente en el hígado y el riñón en los fragmentos más pequeños COOH-terminal, región intermedia y NH₂-terminal.

La presencia de estos fragmentos en el plasma ha conducido al desarrollo de distintas pruebas de laboratorio. Los fragmentos amino-terminales 1-34 (N-terminal) poseen actividad biológica, pero se encuentran en una cantidad pequeña en la circulación; la determinación de estos fragmentos es la más útil para detectar cambios agudos en la secreción. Los fragmentos carboxiterminal (C-terminal) y los fragmentos intermedios, aunque son biológicamente inertes, se eliminan más lentamente de la circulación y representan un 80% de la PTH plasmática inmunorreactiva; las concentraciones del fragmento C-terminal son 50-500 veces superiores a los de la hormona activa. Las determinaciones del fragmento C-terminal son eficaces para la detección de hipoparatiroidismo, pero debido a que los fragmentos C-terminales son eliminados de la circulación mediante filtración glomerular, estas determinaciones son menos útiles para evaluar el hipoparatiroidismo secundario a la enfermedad renal. Solo algunos radioinmunoanálisis sensibles de PTH pueden diferenciar las concentraciones más bajas de lo normal que se presentan en el hipoparatiroidismo de los niveles normales.

Cuando los niveles plasmáticos de calcio descienden, la señal se transmite a través del receptor sensible al calcio y aumenta la secreción de PTH (fig. 588.1). La PTH estimula la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal, aumentando la producción de 1,25-dihidroxcolecalciferol, también escrito 1,25(OH)₂D₃. El nivel aumentado de 1,25(OH)₂D₃ induce la síntesis de una proteína ligadora de calcio (calbindina-D) en la mucosa intestinal que produce absorción de calcio. La PTH también moviliza el calcio mediante la estimulación directa de la reabsorción ósea, un efecto que requiere 1,25(OH)₂D₃. Los efectos de la PTH sobre el hueso y el riñón están mediados por la unión a receptores específicos en las membranas de las células diana y mediante la activación de una vía de transducción en la que interviene una proteína G acoplada al sistema adenilato ciclasa (v. cap. 572).

El receptor sensible al calcio regula la secreción de PTH y la reabsorción de calcio por los túbulos renales en respuesta a alteraciones en las concentraciones plasmáticas de calcio. El gen del receptor se localiza en el cromosoma 3q13.3-q21 y codifica una proteína de superficie celular que se expresa en las glándulas paratiroideas y en los riñones, y pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. En el receptor sensible

al calcio normofuncionante, la hipocalcemia induce un aumento de la secreción de PTH y la hipercalcemia reduce la secreción de PTH. Las mutaciones con pérdida de función producen un umbral elevado respecto al calcio plasmático, generando hipercalcemia y trastornos como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar o el hiperparatiroidismo neonatal grave. La hipercalcemia hipocalciúrica adquirida puede deberse a autoanticuerpos contra el receptor sensible al calcio y se manifiesta con hipercalcemia e hipoparatiroidismo. Las mutaciones con ganancia de función producen una secreción disminuida de PTH en respuesta a la hipocalcemia, causando el síndrome de hipocalcemia con hipocalciuria familiar (fig. 588.1).

PÉPTIDO RELACIONADO CON LA HORMONA PARATIROIDEA

El PrPTH es homólogo a la PTH solo en los primeros 13 aminoácidos de su extremo amino, 8 de los cuales son idénticos a la PTH. Su gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12, y el de la PTH en el brazo corto del cromosoma 11.

El PrPTH, al igual que la PTH, activa los receptores de PTH en las células renales y óseas, y aumenta el adenosina monofosfato cíclico urinario y la producción renal de 1,25(OH)₂D₃. Se sintetiza en casi todos los tipos celulares del organismo, incluidos todos los tejidos de la etapa embrionaria en algún estadio del desarrollo. El PrPTH es fundamental para el desarrollo fetal normal. Las mutaciones inactivadoras del receptor de PTH/PrPTH producen un trastorno óseo mortal caracterizado por extremidades cortas y maduración ósea muy avanzada, conocido como *condrodisplasia de Blomstrand* (v. fig. 588.1). El PrPTH parece tener una función paracrina o autocrina porque los niveles plasmáticos son bajos excepto en algunas situaciones clínicas. La sangre del cordón contiene niveles de PrPTH tres veces más altos que en el plasma de los adultos; es producida por las glándulas paratiroides fetales y parece ser el principal agente estimulador de la transferencia maternofetal de calcio. El PrPTH parece ser esencial para la maduración esquelética normal del feto, que requiere 30 g de calcio durante una gestación normal. Durante el embarazo, la absorción materna de calcio aumenta desde alrededor de 150 mg diarios hasta 400 mg en el segundo trimestre.

Al igual que en la sangre del cordón, los niveles de PrPTH están elevados durante la lactancia y en las pacientes con hipertrofia mamaria benigna. La leche materna y la de vaca pasteurizada tienen niveles de PrPTH que son 10.000 veces mayores que los del plasma normal. La mayoría de los casos del síndrome de hipercalcemia hormonal de los tumores malignos están causados por concentraciones elevadas de PrPTH.

VITAMINA D

Véase el capítulo 64.

CALCITONINA

La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos. Su gen se localiza en el cromosoma 11p y está muy ligado al de la PTH. El gen de la calcitonina codifica tres péptidos: la calcitonina, un péptido de 21 aminoácidos en la región carboxiterminal (katacalcina) y un péptido relacionado con el gen de la calcitonina. La katacalcina y la calcitonina se cosecretan en cantidades equimolares por las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroides. La calcitonina parece tener escasas consecuencias en los niños y en los adultos porque los niveles muy elevados en los pacientes con carcinoma medular de tiroides (un tumor que se origina en las células C) no causan hipercalcemia. En el feto, sin embargo, los niveles circulantes son altos y parece que aumentan el metabolismo óseo y el crecimiento esquelético; estos altos niveles están probablemente estimulados por los niveles normalmente elevados de calcio en el feto. A diferencia de los niveles incrementados en la sangre del cordón y las elevadas concentraciones circulantes en los niños pequeños, los niveles en los niños mayores y en los adultos son bajos. Los lactantes y los niños con hipotiroidismo congénito (y presumible déficit de células C) tienen niveles más bajos de calcitonina que los niños normales.

Su acción parece ser independiente de la PTH y la vitamina D. Su principal efecto biológico parece ser la inhibición de la reabsorción ósea mediante la disminución del número y la actividad de los osteoclastos. Esta acción de la calcitonina es la razón de su uso en el tratamiento de la enfermedad de Paget. La calcitonina se sintetiza en otros órganos, como el aparato digestivo, el páncreas, el cerebro y la hipófisis. En estos órganos se cree que la calcitonina se comporta como un neurotransmisor para imponer un efecto local inhibitorio de la función celular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 589

Hipoparatiroidismo

Daniel A. Doyle

ETIOLOGÍA

La hipocalcemia es frecuente en los neonatos entre las 12 y 72 horas de vida, sobre todo en los prematuros, en los lactantes con asfixia al nacer y en los lactantes de madre diabética (**hipocalcemia neonatal precoz**; v. cap. 119.4) (tabla 589.1 y fig. 589.1). Tras el segundo o tercer día y durante la primera semana de vida, el tipo de alimentación es también un determinante del nivel de calcio plasmático (**hipocalcemia neonatal tardía**). La función de las glándulas paratiroides en estos lactantes hipocalcémicos sigue sin establecerse, aunque la inmadurez funcional de las glándulas paratiroides ha sido implicada como un factor patogénico. En el grupo de lactantes con **hipocalcemia idiopática transitoria** (1-8 semanas de vida), los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea (PTH) son significativamente más bajos que en los lactantes normales. Es posible que la inmadurez funcional sea una manifestación de retraso en el desarrollo de las enzimas que convierten la PTH glandular en la PTH secretada; otros mecanismos también son posibles.

APLASIA O HIPOPLASIA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

La aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides se asocia con frecuencia con el **síndrome de DiGeorge/velocardiofacial**. Este síndrome se presenta en 1/4.000 recién nacidos. En un 90% de los pacientes el trastorno está causado por una delección en el cromosoma 22q11.2. Alrededor del 25% de estos pacientes hereda la alteración cromosómica de uno de sus padres. El 60% de los pacientes afectados presenta hipocalcemia neonatal, pero en la mayoría de ellos es transitoria; la hipocalcemia puede recidivar o puede establecerse en etapas más tardías de la vida. Son frecuentes las alteraciones asociadas de las bolsas faríngeas tercera y cuarta; estas consisten en defectos cardíacos de tipo conotruncal en un 25%, insuficiencia velofaríngea en un 32%, paladar hendido en un 9%, alteraciones renales en un 35% y aplasia del timo con inmunodeficiencia grave en un 1%. Este síndrome también se ha descrito en un pequeño número de pacientes con una delección en el cromosoma 10p13, en lactantes de madres diabéticas y en niños nacidos de madres tratadas con ácido retinoico para el acné en la fase precoz del embarazo.

HIPOPARATIROIDISMO RECESIVO LIGADO AL X

Se han descrito grupos familiares de hipoparatiroidismo con distintos patrones de transmisión. En dos grandes genealogías de Norteamérica, este trastorno parece transmitirse mediante un gen recesivo ligado al X localizado en Xq26-q27. En estas familias, el inicio de convulsiones sin fiebre se presenta de forma característica en lactantes de 2 semanas a 6 meses de edad. La ausencia de tejido paratiroides tras una exploración detallada en un niño con este trastorno sugiere un defecto de la embriogénesis.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOSÓMICO RECESIVO CON CARACTERÍSTICAS DISMÓRFICAS

El hipoparatiroidismo autosómico recesivo con características dismórficas se ha descrito en los niños de Oriente Medio. En casi todos los casos de las varias docenas de pacientes afectados existía consanguinidad entre los padres. La hipocalcemia profunda se presenta en etapas tempranas de la vida y las características dismórficas son la microcefalia, los ojos hundidos, la nariz picuda, la micrognathia y las orejas grandes y flácidas. El retraso del crecimiento intrauterino y posnatal es grave y el trastorno cognitivo es frecuente. El supuesto gen se localiza en el cromosoma 1q42-43. La forma autosómica recesiva de hipoparatiroidismo que se presenta con la enfermedad poliglandular autoinmune tipo I se describe más adelante. En algunos pacientes con herencia autosómica recesiva de hipoparatiroidismo aislado se han encontrado mutaciones en el gen PTH.

SÍNDROME DE HIPOPARATIROIDISMO, SORDERA NEUROSENSORIAL Y ANOMALÍA RENAL

El hipoparatiroidismo, la sordera neurosensorial y las alteraciones renales se presentan debido a mutaciones del gen GATA3. La proteína codificada por este gen es esencial en el desarrollo de las paratiroides, el sistema auditivo y

Tabla 589.1 Causas de hipocalcemia

I. Neonatal	B. Adquirida
A. Trastornos maternos	1. Síndrome poliglandular autoinmune de tipo I (mutación del gen AIRE)
Diabetes mellitus	2. Anticuerpos activadores de CaSR
Toxemia gestacional	3. Posquirúrgica, destrucción por radioterapia
Deficiencia de vitamina D	4. Infiltrativa: exceso de hierro (hemocromatosis, talasemia) o cobre (enfermedad de Wilson), inflamación granulomatosa, infiltración neoplásica; amiloidosis, sarcoidosis
Alta ingesta de álcalis o sulfato de magnesio	5. Hiperparatiroidismo materno
Uso de antiepilepticos	6. Hipomagnesemias/hipermagnesemias
Hiperparatiroidismo	
B. Trastornos neonatales	III. Deficiencia de vitamina D
Bajo peso al nacer, prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino	IV. Otras causas de hipocalcemia
Asfixia periparto, sepsis, enfermedades críticas	A. Deficiencia de calcio
Hiperbilirrubinemia, fototerapia, transfusión de intercambio	1. Privación de nutrición
Hipomagnesemias, hipermagnesemias	2. Hipercalciuria
Insuficiencia renal aguda/crónica	B. Trastornos de la homeostasis del magnesio
Nutrientes/medicamentos: ingesta rica en fosfatos, ácidos grasos, fitatos, infusión de bicarbonato, sangre citrada, antiepilepticos, aminoglucósidos	1. Hipomagnesemia congénita
Hipoparatiroidismo	2. Adquirida
Deficiencia o resistencia a la vitamina D	a. Insuficiencia renal aguda
Osteopetrosis tipo II	b. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica, resección intestinal
II. Hipoparatiroidismo	c. Diuréticos
A. Congénito	C. Hiperfosfatemia
1. Transitorio neonatal	1. Insuficiencia renal
2. Hipoparatiroidismo congénito	2. Administración de fosfato (intravenoso, oral, rectal)
a. Hipoparatiroidismo familiar aislado	3. Lisis de células tumorales
(1) Hipoparatiroidismo autosómico recesivo (GCMB, PTH)	4. Lesiones musculares (aplastamiento, rabdomiolisis)
(2) Hipoparatiroidismo autosómico dominante (CaSR)	D. Otras
(3) Hipoparatiroidismo ligado al X (SOX3)	1. Hipoproteinemia
b. Síndrome de DiGeorge (TBX1)	2. Hiperventilación
c. Síndrome de Sanjad-Sakati (talla baja, retraso, dismorfia; HRD); síndrome de Kenny-Caffey 1 (talla baja, estenosis medular) (TBCE)	3. Fármacos: furosemida, aminoglucósidos, bifosfonatos, calcitonina, antiepilepticos, ketoconazol, fármacos antineoplásicos (plicamicina, asparaginasa, cisplatino, arabinósido de citosina, doxorubicina), hemoderivados citrados
d. Síndrome de Barakat (sordera neurosensorial; displasia renal; HSR) (GATA3)	4. Síndrome del hueso hambriento
e. Linfedema, hipoparatiroidismo-nefropatía, sordera nerviosa	5. Enfermedades agudas y críticas: sepsis, pancreatitis aguda, shock tóxico
f. Trastornos de los ácidos grasos mitocondriales (Kearns-Sayre, Pearson, MELAS)	a. Acidemia orgánica; propiónica, metilmalónica, isovalérica
3. Insensibilidad a la PTH	
a. Condrodisplasia Blomstrand (PTHR1)	
b. Seudohipoparatiroidismo de tipo la (GNAS)	
Seudohipoparatiroidismo de tipo Ib	
Seudohipoparatiroidismo de tipo Ic	
Seudohipoparatiroidismo de tipo II	
Seudoseudohipoparatiroidismo	
c. Acrodisostosis con resistencia a las hormonas (PRKAR1A)	
d. Hipomagnesemias	
4. Mutación activadora de CaSR	
a. Esporádica	
b. Autosómica dominante (mutación de la subunidad $\alpha 11$ de la proteína G)	

HRD, hipoparatiroidismo, retraso, dismorfismo; HSR, hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y malformación renal; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodio parecido a un accidente cerebrovascular; PTH, hormona paratiroidea.

Modificada de Root AW, Diamond Jr FB: Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents. En Sperling MA, editor: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Table 18-2A.

los riñones. El gen GATA3 se localiza en el cromosoma 10p14 y no se solapa con la región necesaria para el desarrollo del síndrome de DiGeorge en 10p13 (v. fig. 588.1) Se han descrito también ictiosis congénita y HSR.

SUPRESIÓN DE LA SECRECIÓN NEONATAL DE HORMONA PARATIROIDEA DEBIDA A HIPERPARATIROIDISMO MATERNO

La secreción neonatal de PTH puede ser suprimida por un hiperparatiroidismo materno, lo que produce hipocalcemia transitoria en el recién nacido. Parece que la hipocalcemia neonatal se debe a la supresión de las glándulas paratiroides fetales debido a la exposición a niveles elevados de calcio en el plasma materno y, por tanto, en el plasma fetal. La tetanía suele desarrollarse en 3 semanas, pero puede retrasarse 1 mes o más en caso de lactancia materna. La hipocalcemia puede persistir durante semanas o meses. Cuando la causa de la hipocalcemia del lactante es desconocida, deben obtenerse determinaciones de calcio, fósforo y PTH de la madre. La mayoría de las madres afectadas está asintomática y la causa de su hiperparatiroidismo suele ser un adenoma paratiroideo.

HIPOPARIATOIDISMO AUTOSÓMICO DOMINANTE

Los pacientes con hipoparatiroidismo autosómico dominante tienen una mutación activadora (ganancia de función) del receptor sensor de Ca^{2+} , que obliga al receptor a estar activado, incluso durante la hipocalcemia, con la consiguiente depresión de la secreción de PTH. Los pacientes tienen hipercalciuria. La hipocalcemia suele ser breve y podría no requerir tratamiento después de la infancia (v. fig. 588.1).

HIPOPARIATOIDISMO ASOCIADO CON TRASTORNOS MITOCONDRIALES

Las mutaciones del ADN mitocondrial en el síndrome de Kearns-Sayre, MELAS (síndrome de miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular) y en el síndrome por deficiencia de la proteína trifuncional mitocondrial se han asociado al hipoparatiroidismo. Debe considerarse el diagnóstico de citopatía mitocondrial en los pacientes con síntomas no explicados como la oftalmoplejía, la hipoacusia neurosensorial, los trastornos de la conducción cardíaca y la tetanía (v. fig. 588.1).

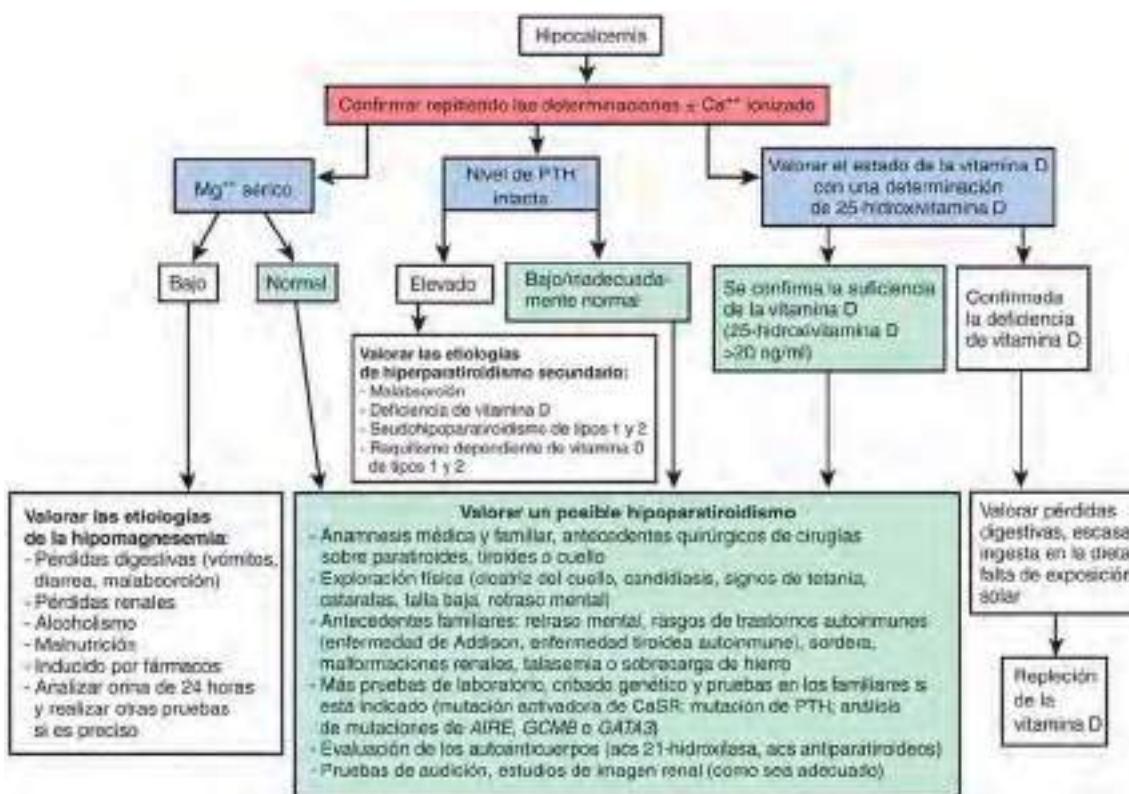


Fig. 589.1 Evaluación de la hipocalcemia. Acs, autoanticuerpos; CaSR, receptor sensor del calcio; PTH, hormona paratiroidea. (De Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res 26:2317-2237, 2011, Fig. 1.)

HIPOPARATIROIDISMO QUIRÚRGICO

La escisión o la lesión de las glándulas paratiroides pueden ser una complicación de la tiroidectomía. El hipoparatiroidismo se ha desarrollado incluso cuando las glándulas paratiroides se han identificado y se han dejado inalteradas en la intervención. Es posible que esto se deba a una interferencia en el aporte sanguíneo o al edema y la fibrosis posquirúrgicas. Los síntomas de tetanía pueden producirse de forma brusca en el postoperatorio y pueden ser temporales o permanentes. En algunos casos, los síntomas se desarrollan de forma insidiosa y no se detectan hasta meses después de la tiroidectomía. En ocasiones, la primera manifestación de un hipoparatiroidismo quirúrgico es el desarrollo de cataratas. En todos los pacientes sometidos a una tiroidectomía debe controlarse cuidadosamente la función paratiroidea.

El depósito de pigmento férrico o de cobre en las glándulas paratiroides (talasemia, enfermedad de Wilson) también puede producir hipoparatiroidismo.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOINMUNITARIO

Se ha sugerido la existencia de un mecanismo autoinmune para el hipoparatiroidismo debido al hallazgo de anticuerpos paratiroideos y a su frecuente asociación con otros trastornos autoinmunes o anticuerpos organoespecíficos. El hipoparatiroidismo autoinmune se asocia con frecuencia a la enfermedad de Addison y a la candidiasis mucocutánea crónica. La asociación de al menos dos de estas tres enfermedades se ha clasificado provisionalmente como **enfermedad poliglandular autoinmune tipo I** (v. cap. 586). También se denomina poliendoocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED). Este síndrome se hereda de forma autosómica recesiva y no se relaciona con ningún haplotipo único asociado al antígeno leucocitario humano. Un tercio de los pacientes con este síndrome tiene los tres elementos; el 66% tienen solo dos de los tres. La candidiasis casi siempre precede a los otros trastornos (el 70% de los casos se observa en niños <5 años); el hipoparatiroidismo (el 90% aparece después de los 3 años de edad) generalmente se presenta antes que la enfermedad de Addison (el 90% tiene lugar después de los 6 años de edad). Otros trastornos, entre los que se encuentran la alopecia areata o total, los trastornos por malabsorción, la anemia perniciosa, la insuficiencia gonadal, la hepatitis crónica activa, el vitíligo y la diabetes insulinodependiente, se producen en

distintos momentos. Algunas de estas asociaciones podrían no aparecer hasta la edad adulta. La enfermedad tiroidea autoinmune es un hallazgo acompañante infrecuente.

Los hermanos afectados pueden tener la misma o distinta constelación de enfermedades (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison). El trastorno es especialmente prevalente en los finlandeses y los judíos iraníes. El gen de este trastorno se denomina *AIRE* (*autoimmune regulator*, regulador autoinmune); se localiza en el cromosoma 21q22. Parece que se trata de un factor de transcripción que desempeña una función esencial en el desarrollo de la tolerancia inmunológica. En los pacientes con enfermedad de Addison como parte del síndrome de poliendoocrinopatía tipo I se ha evidenciado la existencia de reactividad de autoanticuerpos suprarrenales específicos dirigidos contra la enzima de escisión de la cadena lateral.

HIPOPARATIROIDISMO IDIOPÁTICO

El término *hipoparatiroidismo idiopático* debería reservarse para la pequeña proporción de niños con hipoparatiroidismo en los que no se puede determinar un mecanismo causal. La mayoría de los niños en los que el inicio del hipoparatiroidismo se produce después de los primeros años de vida tiene un **trastorno autoinmune**. En algunos pacientes con hipoparatiroidismo adquirido se han identificado autoanticuerpos contra el dominio extracelular del receptor sensor de calcio. En el diagnóstico diferencial se deben considerar siempre formas incompletas del síndrome de DiGeorge o una mutación activadora del receptor sensor de calcio.

Manifestaciones clínicas

Existe un espectro de déficits paratiroideos con manifestaciones clínicas que varían desde la ausencia de síntomas hasta un déficit completo y de larga duración. El déficit leve puede ser descubierto únicamente mediante los estudios de laboratorio adecuados. El dolor muscular y los calambres son manifestaciones precoces; progresan a adormecimiento, rigidez y hormigueo en las manos y los pies. Un signo de Chvostek o de Troussseau positivos o espasmos laríngeos o carpopedales pueden ser los únicos síntomas. Las convulsiones con o sin pérdida de conciencia pueden producirse a intervalos de días, semanas o meses. Estos episodios pueden comenzar con dolor abdominal, seguido de rigidez tónica, retracción de la cabeza y cianosis.

El hipoparatiroidismo se suele confundir con la epilepsia. La cefalea, los vómitos, el incremento de la presión intracranal y el papiledema pueden asociarse a las convulsiones y podrían sugerir un tumor cerebral.

En los pacientes con una hipocalcemia de larga evolución, los dientes erupcionan tarde y de forma irregular. La formación del esmalte es irregular y los dientes pueden ser anormalmente blandos. La piel puede estar seca y descamativa, y las uñas pueden presentar líneas horizontales. La candidiasis mucocutánea, cuando está presente, precede al desarrollo del hipoparatiroidismo; la infección candidiásica afecta con mayor frecuencia a las uñas, la mucosa oral, las comisuras orales y, con menos frecuencia, a la piel; es difícil de tratar.

En los pacientes con enfermedad de larga evolución no tratada, las cataratas son una consecuencia directa del hipoparatiroidismo; pueden producirse también otros trastornos oculares autoinmunes, como la queratoconjuntivitis. Las manifestaciones de la enfermedad de Addison, la tiroiditis linfocitaria, la anemia perniciosa, la alopecia areata o total, la hepatitis y la insuficiencia gonadal primaria también pueden asociarse a las del hipoparatiroidismo.

Si el inicio del tratamiento se retrasa mucho se produce un deterioro físico y mental permanente.

Pruebas complementarias

El nivel plasmático de calcio está bajo (5-7 mg/dl) y el nivel de fósforo está elevado (7-12 mg/dl). Los niveles plasmáticos de calcio iónico (generalmente cerca del 45% del total) reflejan de forma más aproximada la situación fisiológica, pero también están bajos. El nivel plasmático de fosfatasa alcalina es normal o bajo y el nivel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es generalmente bajo, aunque se han encontrado niveles altos en algunos niños con hipocalcemia grave. Los niveles de magnesio son normales, pero siempre deben ser determinados en los pacientes con hipocalcemia. Los niveles de PTH están bajos cuando se determinan mediante pruebas inmunométricas. Las radiografías óseas muestran, de forma ocasional, una densidad aumentada limitada a las metáfisis que sugiere una intoxicación por metales pesados, o un aumento de la densidad de la lámina dura. Las radiografías o la TC del cráneo pueden mostrar calcificaciones en los ganglios basales. Existe una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, que desaparece cuando se corrige la hipocalcemia. El electroencefalograma suele mostrar una actividad lenta generalizada; el trazado vuelve a la normalidad cuando la concentración plasmática de calcio se mantiene en el rango normal durante varias semanas, a menos que se haya producido un daño cerebral irreversible o que la insuficiencia paratiroidea se asocie con epilepsia. Cuando el hipoparatiroidismo se asocia con la enfermedad de Addison, el nivel plasmático de calcio puede ser normal, pero la hipocalcemia se presenta tras el tratamiento eficaz de la insuficiencia suprarrenal.

Tratamiento

El tratamiento urgente de la tetania neonatal consiste en la administración intravenosa de 5-10 ml o 1-3 mg/kg de gluconato cálcico al 10% (contiene 9,3 mg/ml de calcio elemental) a una velocidad de 0,5-1 ml/min mientras se monitoriza la frecuencia cardíaca y la dosis no supere los 20 mg de calcio elemental por kg. Además, debe administrarse 1,25-dihidroxcolecalciferol (calcitriol). La dosis inicial es 0,25 µg/24 horas; la dosis de mantenimiento varía entre 0,01-0,1 µg/kg/24 horas hasta un máximo de 1-2 µg/24 h. El calcitriol tiene una vida media corta y debe administrarse dividido en dos dosis iguales; tiene la ventaja de un inicio rápido de su efecto (1-4 días) y una rápida reversión de la hipercalcemia tras su interrupción en caso de sobredosis (los niveles de calcio comienzan a disminuir en 3-4 días). El calcitriol se suministra como solución oral.

Debe asegurarse un aporte adecuado de calcio. El calcio supplementario puede administrarse en forma de gluconato cálcico o glubionato cálcico para proporcionar diariamente 800 mg de calcio elemental, pero con poca frecuencia es esencial. Los alimentos con alto contenido en fósforo, como la leche, los huevos y el queso, deben reducirse en la dieta.

La evaluación clínica del paciente y las determinaciones frecuentes de los niveles plasmáticos de calcio están indicadas en las etapas precoces del tratamiento para determinar las necesidades de calcitriol o vitamina D₃. Si se produce hipercalcemia, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a una dosis menor cuando el calcio plasmático haya vuelto a su nivel normal. En los casos de hipercalcemia de larga evolución, la reparación de los cambios cerebrales y dentales es poco probable. La pigmentación, el descenso de la presión arterial o la pérdida de peso pueden indicar insuficiencia suprarrenal, que requiere un tratamiento específico. Los pacientes con hipercalcioria hipocalcémica autosómica dominante pueden desarrollar nefrocálcinosis y alteraciones renales si son tratados con vitamina D.

Diagnóstico diferencial

Debe considerarse un déficit de magnesio en los pacientes con hipocalcemia inexplicada. Por lo general, concentraciones plasmáticas de magnesio <1,5 mg/dl (1,2 mEq/l) no son normales. La hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria se ha descrito en alrededor de 50 pacientes, la mayoría de los cuales desarrolló tetania y convulsiones a las 2-6 semanas de edad. La administración de calcio es ineficaz, pero la administración de magnesio corrige con rapidez los niveles de calcio y de magnesio. Los suplementos orales de magnesio son necesarios para mantener el magnesio en niveles normales. Se han descrito dos formas genéticas. Una está causada por un gen autosómico recesivo en el cromosoma 9, que produce un defecto específico de la absorción de magnesio. La otra está producida por un gen autosómico dominante en el cromosoma 11q23, que causa pérdida renal de magnesio.

La hipomagnesemia también se produce en los síndromes de malabsorción, como la enfermedad de Crohn y la fibrosis quística. Los pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune tipo I e hipoparatiroidismo también pueden presentar estearorrhea coexistente con niveles bajos de magnesio. El tratamiento con aminoglucósidos causa hipomagnesemia por aumento de las pérdidas urinarias.

No está claro cómo los niveles bajos de magnesio producen hipocalcemia. Las pruebas sugieren que la hipomagnesemia altera la liberación de PTH e induce resistencia a los efectos de la hormona, pero también pueden participar otros mecanismos.

La intoxicación con fósforo inorgánico produce hipocalcemia y tetania. Lactantes a los que se administraron dosis altas de fósforo inorgánico, en forma de laxantes o como enemas de fosfato sódico, presentaron tetania de inicio súbito, con niveles plasmáticos de calcio <5 mg/dl y niveles muy elevados de fosfato. Los síntomas se alivian rápidamente mediante la administración intravenosa de calcio. El mecanismo de la hipocalcemia no está claro (v. cap. 68.6).

La hipocalcemia puede presentarse en una fase temprana del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. La hipocalcemia se asocia generalmente a hiperfosfatemia como consecuencia de la destrucción de linfoblastos.

La hipocalcemia sintomática episódica se produce en el **síndrome de Kenny-Caffey**, que se caracteriza por estenosis medular de los huesos largos, talla baja, cierre tardío de las fontanelas, retraso de la edad ósea y alteraciones oculares. Se ha encontrado hipoparatiroidismo idiopático y niveles alterados de PTH. Se han descrito formas de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva. Las mutaciones del gen TBCE (1q43-44) alteran la organización de los microtúbulos en las células afectadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 590

Seudohipoparatiroidismo

Daniel A. Doyle

A diferencia del hipoparatiroidismo, en el seudohipoparatiroidismo (SHP), conocido también como osteodistrofia hereditaria de Albright) las glándulas paratiroides son normales o hiperplásicas y pueden sintetizar y secretar hormona paratiroidea (PTH). Los niveles plasmáticos de PTH inmunorreactiva están aumentados cuando el paciente está hipocalcémico y pueden estar elevados cuando el paciente está normocalcémico. Ni la PTH endógena ni la administrada incrementan los niveles plasmáticos de calcio ni disminuyen los niveles de fósforo. Los defectos genéticos en el **sistema adenilato ciclasa del receptor de la hormona** se clasifican en distintos tipos según los hallazgos fenotípicos y bioquímicos ([tabla 590.1](#)).

TIPO Ia

Este tipo corresponde a la mayoría de los pacientes con SHP. Los pacientes afectados tienen un defecto genético de la subunidad α de la proteína estimuladora que se une a los nucleótidos de guanina (G α). Este factor de acoplamiento es necesario para la unión de la PTH a la superficie celular, para activar el adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Se han descrito mutaciones

Tabla 590.1

Características clínicas, bioquímicas y genéticas del hipoparatiroidismo y los seudohipoparatiroidismos

	HIPOPARATIROIDISMO	SEUDOHIPOPARATIROIDISMO				
		SHP Ia	SSH P	SHP Ib	SHP Ic	SHP 2
Manifestaciones de OHA	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Calcio sérico	↓	↓	N	↓	↓	↓
PO ₄ sérico	↑	↑	N	↑	↑	↑
PTH sérica	↓	↑	N	↑	↑	↑
Respuesta a la PTH:						
AMPc urinario* (prueba de Chase-Aurbach)	↑	↓	↑	↓	↓	↑
PO ₄ urinario (prueba de Ellsworth-Howard)	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Actividad de G _s α	N	↓	↓	N	N	N
Herencia	AD, AR, X	AD	AD	AD	AD	Esporádico
Defecto molecular	PTH, CaSR, GATA3, Gcm2, otros	GNAS1	GNAS1	GNAS1 [†]	? Adenilato ciclase	? Dianas de AMPc
Otras resistencias hormonales	No	Sí	No	No	Sí	No

*Las respuestas del monofosfato de adenosina cíclico plasmático (AMPc) son similares a las del AMPc urinario.

[†]Están implicadas delecciones previas a GNAS1.

↓, disminuido; ↑, aumentado; ?, sospechado pero no demostrado; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; N, normal; OHA, osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH, hormona paratiroidea; SHP, seudohipoparatiroidismo; SSH P, seudoseudohipoparatiroidismo; X, ligado al X.

De Thakker RV. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman-Cecil medicine*, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 245-8.

heterogéneas del gen G_sα; el gen está localizado en el cromosoma 20q13.2. El déficit de la subunidad G_sα es un defecto celular generalizado y es el responsable de la asociación del SHP tipo Ia con otros trastornos endocrinos. El defecto se hereda de forma autosómica dominante y es posible que la escasa transmisión de padres a hijos se deba a una disminución de la fertilidad en los varones.

La tetanía es con frecuencia la forma de presentación. Los niños afectados son de complejión baja y robusta, y tienen la cara redonda. Generalmente existe braquidactilia con umbilikación del dorso de la mano. El segundo metacarpiano se ve afectado con menos frecuencia, por lo que el dedo índice es en ocasiones más largo que el dedo medio. De forma similar, el segundo metatarsiano está afectado solo de forma excepcional. Puede haber otras anomalías esqueléticas, como falanges cortas y anchas, y arqueamiento, exostosis y engrosamiento del cráneo. Son frecuentes los depósitos de calcio y la formación metaplásica de hueso en el tejido subcutáneo. En los pacientes diagnosticados de forma tardía es frecuente encontrar un grado moderado de trastorno cognitivo, calcificación de los ganglios basales y cataratas lenticulares.

Algunos miembros de familias afectadas pueden tener los estígmas anatómicos habituales del SHP, pero los niveles plasmáticos de calcio y fósforo son normales a pesar de una actividad reducida de G_sα; sin embargo, los niveles de PTH pueden estar ligeramente elevados. Esta forma se ha denominado **seudoseudohipoparatiroidismo o PHP1C**. La transición desde la norma a la hipocalcemia suele producirse al aumentar la edad del paciente. Estos pacientes con un fenotipo similar pero con diferente metabolismo pueden pertenecer a la misma familia y tener la misma mutación en la proteína G_sα. No se sabe qué otros factores causan una hipocalcemia manifiesta en algunos pacientes afectados y no en otros. Existen pruebas que sugieren que la mutación de la proteína G_sα se transmite por vía paterna en el seudoseudohipoparatiroidismo y por vía materna en los pacientes con el tipo Ia de la enfermedad. El gen puede tener una impronta específica para cada tejido y distintos patrones de metilación.

Además de la resistencia a la PTH, la resistencia de otros receptores acoplados a proteínas G para la hormona estimulante del tiroides (TSH), para gonadotropinas y glucagón puede producir varios efectos metabólicos. El hipotiroidismo clínico es infrecuente, pero los niveles basales de TSH están elevados y las respuestas a la estimulación de la TSH mediante la hormona liberadora de tirotropina son exageradas. Se han detectado niveles de tiroxina moderadamente disminuidos y niveles altos de TSH en los programas de cribado tiroideo neonatal, que llevan a la detección del SHP tipo Ia en la lactancia. En los adultos, la disfunción gonadal es frecuente y se manifiesta

con inmadurez sexual, amenorrea, oligomenorrea e infertilidad. Cada una de estas alteraciones puede relacionarse con un déficit de la síntesis de AMPc secundario a un déficit de G_sα, pero no está claro por qué la resistencia a otras hormonas dependientes de proteínas G (corticotropina, vasopresina) está mucho menos afectada.

Los niveles plasmáticos de calcio son bajos y los de fósforo y fosfatasa alcalina están elevados. El diagnóstico clínico puede confirmarse por la demostración de una respuesta muy atenuada de fosfato urinario y AMPc tras la administración intravenosa del fragmento sintético 1-34 de la PTH humana (acetato de teriparatida). La demostración de la mutación de la proteína G establece el diagnóstico definitivo.

Tipo Ia con pubertad precoz

Se ha descrito la existencia de dos chicos con SHP tipo Ia junto con pubertad precoz independiente de gonadotropinas (v. cap. 578.7). Se encontró que tenían una mutación termosensible en la proteína G_s. Por ello, a la temperatura corporal normal (37 °C) la G_s se degrada, lo que produce SHP, pero a la temperatura más baja de los testículos (33 °C) la mutación de G_s produce una activación constitutiva del receptor de la hormona luteinizante y pubertad precoz.

TIPO Ib

Los pacientes afectados tienen niveles normales de actividad de la proteína G y un fenotipo normal. Estos pacientes tienen resistencia tisular específica a la PTH, pero no a otras hormonas. Los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y PTH inmunorreactiva son los mismos que en los pacientes con SHP tipo Ia. Estos pacientes tampoco muestran una elevación en el AMPc en respuesta a la administración de PTH exógena. La PTH bioactiva no está elevada. La fisiopatología del trastorno en este grupo de pacientes está causada por una isodisomía uniparental paterna del cromosoma 20q y una metilación secundaria de GNAS1. Esto, junto con la pérdida del gen GNAS1 materno, produce una resistencia a la PTH en los túbulos renales proximales, lo que induce una alteración de la homeostasis iónica mineral.

ACRODISOSTOSIS CON RESISTENCIA HORMONAL

Los pacientes con acrodisostosis se parecen a los que tienen un SHP de tipo Ia, pero no se encuentran defectos en la subunidad G_sα. Por el contrario, en un subgrupo de pacientes se encuentra un defecto en el gen que codifica la PPKAR1A, la subunidad reguladora dependiente de AMPc de la proteína

cinasa A, que determina resistencia a múltiples hormonas, incluida la PTH. Otro subgrupo presenta un defecto en el gen de la fosfodiesterasa *Pde4d*. Este subgrupo tiene el fenotipo del SHP de tipo Ia, pero no suelen tener resistencia hormonal. *La acroescifodisplasia es un tipo especial de displasia metafisaria caracterizada porque las epífisis femoral distal y tibial proximal quedan englobadas por unas grandes metáfisis esciformes (en forma de copa) y se trata de una variedad fenotípica de SHP y acrodisostosis.*

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 591

Hiperparatiroidismo

Daniel A. Doyle

La producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) puede deberse a un defecto primario de las glándulas paratiroides, como un adenoma o una hiperplasia (**hiperparatiroidismo primario**).

Con más frecuencia la producción aumentada de PTH es compensadora, por lo general para corregir estados hipocalcémicos de origen diverso (**hiperparatiroidismo secundario**). En el raquitismo por déficit de vitamina D y en los síndromes de malabsorción, la absorción intestinal de calcio es deficitaria, pero la hipocalcemia y la tetanía pueden prevenirse mediante un aumento de actividad de las glándulas paratiroides. En el **seudohipoparatiroidismo**, los niveles de PTH están elevados debido a que una mutación en la proteína G_sα interfiere con la respuesta a la PTH. En la fase precoz de la enfermedad renal crónica, la hiperfosfatemia conlleva una reducción recíproca de la concentración de calcio con un aumento secundario de la PTH, pero en fases avanzadas de insuficiencia renal, la producción de 1,25(OH)₂D₃ también se encuentra disminuida, lo que empeora la hipocalcemia y estimula más la PTH. En algunos casos, si la estimulación de las glándulas paratiroides ha sido suficientemente intensa y prolongada, las glándulas pueden continuar secretando altos niveles de PTH durante meses o años tras el trasplante renal, con hipercalcemia secundaria.

ETIOLOGÍA

El hiperparatiroidismo infantil es infrecuente. El inicio durante la infancia suele deberse a un **adenoma** único benigno. Por lo general se manifiesta después de los 10 años. Ha habido varias familias en las que múltiples miembros presentan un hiperparatiroidismo transmitido de forma autosómica dominante. La mayoría de los miembros afectados son adultos, pero alrededor del 30% de los niños de las familias están afectados. Algunos pacientes en estas familias están asintomáticos y se detectan solo mediante un estudio detallado. En otras familias, el hiperparatiroidismo se presenta como parte de la constelación conocida como síndrome de **neoplasia endocrina múltiple** (MEN) (v. cap. 587) o del síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular.

El hiperparatiroidismo neonatal grave es un trastorno poco frecuente. Los síntomas se desarrollan poco después del nacimiento y consisten en anorexia, irritabilidad, letargo, estreñimiento y retraso del crecimiento. Las radiografías muestran reabsorción ósea subperióstica, osteoporosis y fracturas patológicas. Los síntomas pueden ser leves y resolverse sin tratamiento, o pueden tener una evolución rápidamente mortal si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan. En la histología las glándulas paratiroides muestran hiperplasia difusa. En algunas familias se han encontrado hermanos afectados, y en varias se ha descrito consanguinidad de los progenitores. La mayoría de los casos se ha producido en familias con las características clínicas y bioquímicas de la **hipercalcemia hipocalciúrica familiar**. Los lactantes con hiperparatiroidismo neonatal grave pueden ser homocigotos o heterocigotos para la mutación del gen del receptor sensor de Ca²⁺, mientras que la mayoría de las personas con una copia de esta mutación muestra una hipercalcemia hipocalciúrica familiar autosómica dominante.

El **MEN tipo I** (v. cap. 587) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por la hiperplasia o neoplasia del páncreas endocrino (que secreta gastrina, insulina, polipéptido pancreático y, de forma ocasional, glucagón), de la hipófisis anterior (que suele secretar prolactina) y de las

glándulas paratiroides. En la mayoría de las familias el hiperparatiroidismo es generalmente la primera manifestación, con una prevalencia cercana al 100% a los 50 años de edad, pero excepcional en niños <18 años. Con las sondas adecuadas de ADN, es posible detectar a los portadores del gen con un 99% de precisión en el nacimiento, lo que evita innecesarios programas de cribado bioquímicos.

El gen del MEN tipo I se encuentra en el cromosoma 11q13; parece funcionar como un gen supresor de tumores y sigue la hipótesis de desarrollo tumoral en dos fases. La primera mutación (germinal) se hereda y es recesiva respecto al alelo dominante; esto no produce el tumor. Se requiere una segunda mutación (sómática) para eliminar el alelo normal, lo que induce la formación del tumor.

El **síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular** es un trastorno autosómico dominante caracterizado por adenomas paratiroides y tumores osteofibrosos mandibulares. Los pacientes afectados pueden tener también enfermedad renal poliquística, hamartomas renales y tumor de Wilms. Aunque el trastorno afecta sobre todo a los adultos, ha sido diagnosticado a los 10 años de edad.

El **MEN tipo II** también puede asociarse a hiperparatiroidismo (v. cap. 587).

El **hiperparatiroidismo neonatal transitorio** se ha presentado en algunos niños nacidos de madres con hipoparatiroidismo (idiopático o quirúrgico) o con pseudohipoparatiroidismo. En todos los casos el trastorno materno no había sido diagnosticado o se había tratado de forma inadecuada durante el embarazo. La causa del trastorno es la exposición intrauterina crónica a la hipocalcemia con hiperplasia secundaria de las glándulas paratiroides fetales. En el recién nacido, las manifestaciones afectan sobre todo a los huesos y la curación se produce entre los 4 y los 7 meses de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A todas las edades, las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia de cualquier causa consisten en debilidad muscular, astenia, cefalea, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, polidipsia, poliuria, pérdida de peso y fiebre. Cuando la hipercalcemia es de larga duración, el calcio puede depositarse en el parénquima renal (nefrocalcinosis), con disminución progresiva de la función renal. Pueden desarrollarse cálculos renales que pueden producir cólico renal y hematuria. Los cambios óseos pueden causar dolor en la parte posterior de las extremidades, alteraciones de la marcha, genu valgum, fracturas y tumores. La talla puede reducirse por compresión de las vértebras; el paciente puede quedar postrado en cama. La detección de los pacientes completamente asintomáticos está aumentando con la utilización de multianálisis automatizados en los que se incluye la determinación de la calcemia.

En ocasiones, el dolor abdominal es muy marcado y puede asociarse a pancreatitis aguda. Puede haber crisis paratiroides, manifestadas por niveles plasmáticos de calcio >15 mg/dl y oliguria progresiva, azoemia, estupor y coma. En los lactantes son frecuentes el retraso del crecimiento, las dificultades en la alimentación y la hipotonía.

Los trastornos cognitivos, las convulsiones y la ceguera pueden ser secuelas de la hipercalcemia de larga evolución. Las manifestaciones psiquiátricas incluyen depresión, confusión, demencia, estupor y psicosis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel plasmático de calcio está elevado; 39 de 45 niños con adenomas tenían niveles >12 mg/dl. La hipercalcemia es más grave en los lactantes con hiperplasia paratiroides; las concentraciones de 15-20 mg/dl son frecuentes, y se han descrito valores tan altos como 30 mg/dl. Incluso cuando la calcemia total se encuentra en el límite alto de la normalidad o solo ligeramente aumentada, con frecuencia los niveles de calcio iónico están elevados. El nivel plasmático de fósforo está reducido a cerca de 3 mg/dl o menos, y el nivel de magnesio plasmático es bajo. La orina puede tener una densidad baja y fija, y los niveles de nitrógeno no proteico y de ácido úrico pueden estar elevados. En los pacientes con adenomas que tienen afectación esquelética los niveles plasmáticos de fosfatasa están elevados, pero en los lactantes con hiperplasia los niveles de fosfatasa alcalina pueden ser normales incluso cuando existe una afectación extensa del hueso.

Los niveles plasmáticos de PTH intacta están elevados, en especial en relación con la calcemia. Los niveles de calcitonina son normales. La hipercalcemia aguda puede estimular la liberación de calcitonina, pero con la hipercalcemia prolongada no se produce hipercalcitoninemia.

El hallazgo radiológico más constante y característico es la reabsorción del hueso subperióstico, que se aprecia mejor a lo largo de los márgenes de las falanges de las manos. En el cráneo puede existir una trabeculación rudimentaria o un aspecto granular como consecuencia de la rarefacción focal; puede no haber lámina dura. En fases más avanzadas de la enfermedad

puede haber rarefacción generalizada, quistes, tumores, fracturas y deformidades. Alrededor del 10% de los pacientes tiene signos radiológicos de raquitismo. Las radiografías abdominales pueden mostrar litiasis renales o nefrocálculos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras causas de hipercalcemia pueden producir un patrón clínico similar y deben diferenciarse del hiperparatiroidismo (tabla 591.1 y fig. 591.1). Un nivel plasmático bajo de fósforo con hipercalcemia es característico del hiperparatiroidismo primario; los niveles elevados de PTH son también diagnósticos. Con la hipercalcemia de cualquier causa que no sea hiperparatiroidismo o la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, los niveles de PTH están suprimidos. Las dosis farmacológicas de corticoides disminuyen la calcemia hasta un nivel normal en los pacientes con hipercalcemia de otras causas, pero generalmente no afectan la calcemia en los pacientes con hiperparatiroidismo.

TRATAMIENTO

La exploración quirúrgica está indicada en todos los casos. Todas las glándulas deben ser cuidadosamente inspeccionadas; si se descubre un adenoma, debe extirparse. Se conocen muy pocos casos de carcinoma en niños. La mayoría de los recién nacidos con hipercalcemia grave requiere paratiroidectomía total; en otros con hipercalcemia menos grave remite de forma espontánea. Otros pacientes han sido tratados con éxito con bifosfonatos y calcimiméticos. El paciente debe ser observado tras la intervención por si desarrolla hipocalcemia o tetania; puede requerirse la administración intravenosa de gluconato cálcico durante unos días. La calcemia vuelve después gradualmente a un nivel normal y, en circunstancias normales, una dieta rica en calcio y fósforo debe mantenerse solo durante varios meses tras la intervención.

La TC, la ecografía en tiempo real y la gammagrafía de sustracción con perteценato de tecnecio/sestamibi, solas y en combinación, han demostrado ser eficaces para localizar un adenoma único frente a una hiperplasia difusa

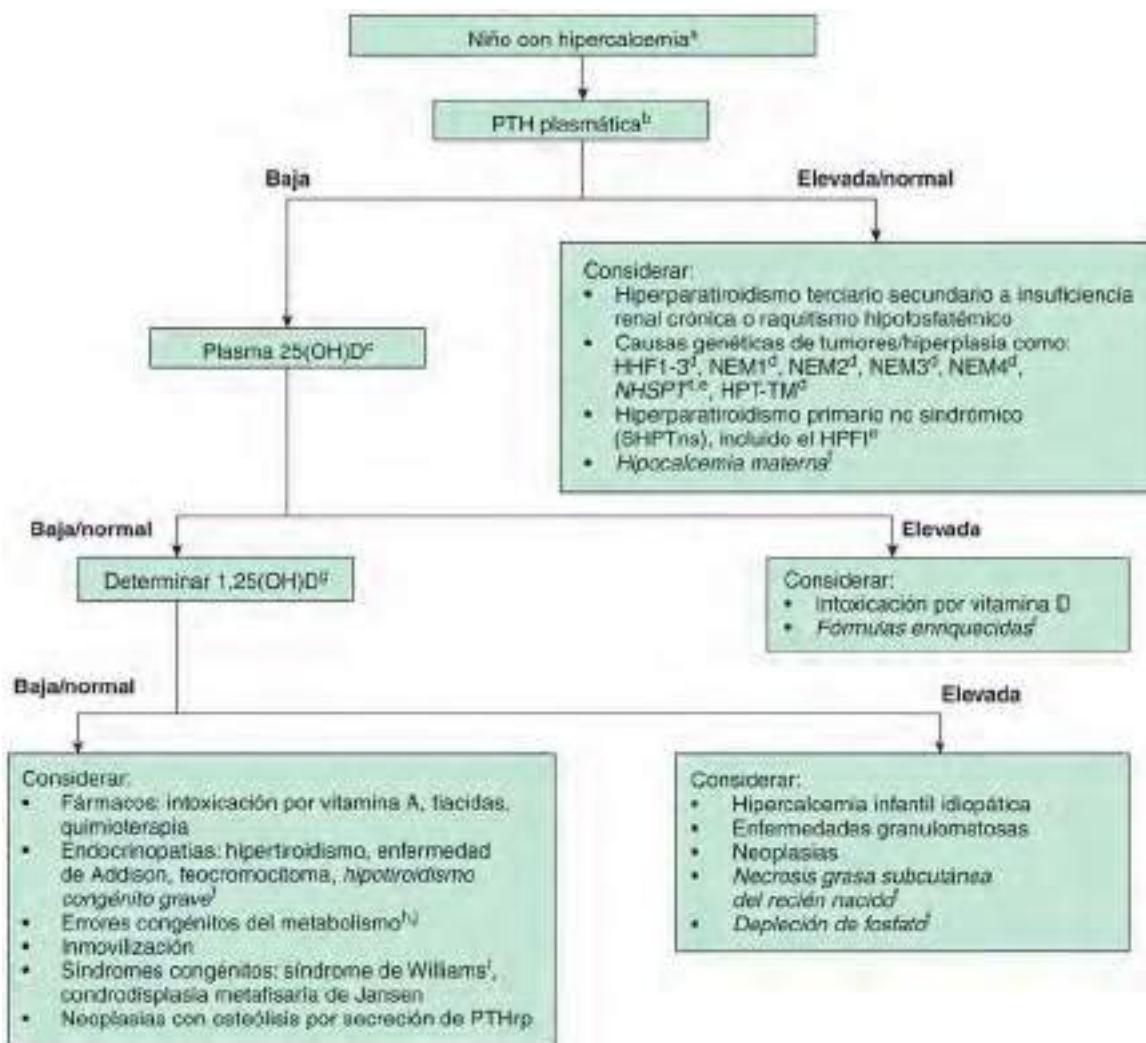


Fig. 591.1 Investigación clínica de las causas de hipercalcemia en un niño. ^aConfirmar la hipercalcemia, definida como calcio plasmático (o sérico) ajustado >1,5 mg/dl (2,60 mmol/l) o calcio ionizado >5,25 mg/dl (1,32 mmol/l). ^bPTH, hormona paratiroididea. ^c25(OH)D, 25-hidroxivitamina D. ^dHHF1-3, hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipos 1-3; NEM1, neoplasia endocrina múltiple tipo 1; NEM2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2; NEM3, neoplasia endocrina múltiple tipo 3; NEM4, neoplasia endocrina múltiple tipo 4; HPTGN, hipoperatiroidismo primario grave neonatal; HPT-TM, síndrome de hipoperatiroidismo-tumor mandibular. ^eHipoperatiroidismo aislado familiar. ^fTrastornos del recién nacido (en cursiva). ^g1,25(OH)D2, 1,25-dihidroxivitamina D. ^hErrores congénitos del metabolismo, por ejemplo, hipofosfatemia, deficiencia congénita de lactasa (DCL) y síndrome del pañal azul. ^jEstos síndromes pueden acompañarse de rasgos dismórficos, por ejemplo, síndrome de Williams, condrodisplasia metafisaria de Jansen o hipofosfatemia. (De Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thaller RV: Hypercalcemic disorders in children, J Bone Miner Res 32(11): 2157-2170, 2017, Fig. 2, p 2160.)

Tabla 591.1 Causas de hipercalcemia

I.	Neonato/lactante
A.	Trastornos maternos
1.	Ingesta excesiva de vitamina D, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo
B.	Neonato/lactante
1.	Iatrógeno: ingesta excesiva de calcio, vitamina D, vitamina A
2.	Depleción de fosfato
3.	Necrosis de la grasa subcutánea
4.	Síndrome de Williams-Beuren (del7q11.23/BAZ1B) (potencial de receptor transitorio; defecto del canal 3)
5.	Hiperparatiroidismo neonatal grave (CaSR)
6.	Condrodisplasia metafisaria, de tipo Murk-Jansen (PTH1R)
7.	Hipercalcemia idiopática del lactante (CYP24A1) (25-hidroxivitamina D 24-hidroxilasa)
8.	Persistencia de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea
9.	Deficiencia de lactasa/disacaridasa (LCT)
10.	Hipofosfatemia del lactante (TNSALP)
11.	Mucolipidosis de tipo II (GNPTAB)
12.	Síndrome del pañal azul
13.	Síndromes de Bartter antenatal de tipos 1 y 2 (SLC12A1, KCNJ1)
14.	Acidosis tubular renal distal
15.	Síndrome IMAGe (CDKN1C)
16.	Tras el trasplante de médula ósea por una osteopetrosis
17.	Endocrinopatías: insuficiencia suprarrenal primaria, hipotiroidismo congénito grave, hipertiroidismo
II.	Hiperparatiroidismo
A.	Esporádico
1.	Hiperplasia, adenoma, carcinoma paratiroideo
B.	Familiar
1.	Hiperparatiroidismo grave neonatal (CaSR)
2.	Neoplasia endocrina múltiple, tipo I (MEN1)
3.	Neoplasia endocrina múltiple, tipo IIA (RET)
4.	Neoplasia endocrina múltiple, tipo IIB (RET)
5.	Neoplasia endocrina múltiple, tipo IV (CDKN1B)
6.	Síndrome de McCune-Albright (GNAS)
7.	Hiperparatiroidismo familiar aislado 1 (CDC73)
8.	Hiperparatiroidismo familiar aislado 2 (síndrome del tumor maxilar) (CDC73)
9.	Hiperparatiroidismo familiar aislado 3
10.	Displasia metafisaria de Jansen (PTH1R)
C.	Secundaria/terciaria
1.	Tras el trasplante renal
2.	Hiperfosfatemia crónica
D.	Hipercalcemia de la malignidad
1.	Producción ectópica del péptido relacionado con la hormona paratiroidea
2.	Disolución metastásica del hueso
III.	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
A.	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar I (CaSR)
1.	Mutaciones con pérdida de función de CaSR
a.	Monoalélico: hipercalcemia benigna familiar
b.	Bialélico: hiperparatiroidismo neonatal grave
B.	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar II (GNA11)
C.	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar III, variante Oklahoma (AP2S1)
D.	Autoanticuerpos bloqueantes de CaSR
IV.	Exceso de calcio o vitamina D
A.	Síndrome de leche y alcalinos
B.	Ingesta exógena de calcio o vitamina D o aplicación tópica de vitamina D (calcitriol o análogos)
C.	Producción ectópica de calcitriol asociada a las enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, fiebre por arañazo de gato, tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, lepra; virus de la inmunodeficiencia humana; citomegalovirus; enfermedad inflamatoria intestinal crónica)
D.	Neoplasia
1.	Tumores óseos primarios
2.	Tumores metastásicos con osteólisis
3.	Linfoma, leucemia
4.	Disgerminoma
5.	Feocromocitoma
6.	Tumores secretores del péptido relacionado con la hormona paratiroidea, factores de crecimiento, citocinas, prostaglandinas, factores activadores de los osteoclastos
E.	Síndrome de Williams-Beuren (del7q11.23)
V.	Inmovilización
VI.	Otras causas
A.	Fármacos: tiacidas, litio, vitamina A y análogos, calcio, álcalis, antiestrógenos, aminofilina
B.	Nutrición parenteral total
C.	Endocrinopatías: hipertiroidismo, hipotiroidismo congénito, enfermedad de Addison, feocromocitoma
D.	Tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo
E.	Insuficiencia renal aguda o crónica/administración de aluminio
F.	Hipofosfatemia
G.	Artritis juvenil idiopática: mediada por citocinas

Adaptada de Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA: Hypercalcemia in children and adolescents, *Curr Opin Pediatr* 22:508-515, 2010; Benjamin RW, Moats-Staats BM, Calikoglu A, et al: Hypercalcemia in children, *Pediatr Endocrinol Rev* 5:778-784, 2008; y Davies JH: A practical approach to the problems of hypercalcemia, *Endocr Dev* 16:93-114, 2009.

en un 50-90% de los adultos. Los cirujanos expertos en paratiroides suelen confiar en el análisis venoso selectivo intraoperatorio con determinación intraoperatoria de PTH para localizar y extirpar la fuente de la secreción incrementada de PTH.

PRONÓSTICO

El pronóstico es bueno si la enfermedad se reconoce de forma precoz y se realiza un tratamiento quirúrgico adecuado. Cuando existen lesiones óseas extensas, las deformidades pueden ser permanentes. Está indicada la búsqueda de otros miembros afectados en la familia.

591.1 Otras causas de hipercalcemia

Daniel A. Doyle

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (HIPERCALCEMIA FAMILIAR BENIGNA)

Los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar habitualmente se encuentran asintomáticos, y la hipercalcemia se descubre por casualidad durante una exploración de rutina por otras circunstancias. Las glándulas paratiroides son normales, los niveles de PTH son inadecuadamente normales y la paratiroidectomía subtotal no corrige la hipercalcemia. Los niveles plasmáticos de magnesio están en el límite alto de la normalidad o levemente elevados. La relación calcio/aclaramiento de creatinina se encuentra habitualmente disminuida a pesar de la hipercalcemia.

El trastorno se hereda de forma autosómica dominante y está causado por un gen mutante en el cromosoma 3q2. La penetrancia se aproxima al 100% y los individuos afectados pueden ser diagnosticados al inicio de la infancia mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas y urinarias de calcio. La detección de otros miembros afectados en la familia es importante para evitar una cirugía paratiroides inadecuada. El defecto es una mutación inactivadora del gen del receptor sensor de Ca^{2+} . Este receptor acoplado a proteínas G detecta el nivel de Ca^{2+} libre en la sangre e inicia la vía para aumentar el Ca^{2+} extracelular ante una hipocalcemia. Este receptor funciona en las paratiroides y en el riñón para regular la homeostasis del calcio; las mutaciones inactivadoras producen un aumento del umbral en el Ca^{2+} plasmático, con lo cual se produce una hipercalcemia leve o moderada en los heterocigotos.

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

La hipercalcemia se presenta en un 30-50% de los niños con sarcoidosis y con menor frecuencia en pacientes con otras enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis. Los niveles de PTH están suprimidos y los de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ están elevados. La fuente de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ectópica es el macrófago activado a través de la estimulación por el interferón α de los linfocitos T, que abundan en las lesiones granulomatosas. A diferencia de las células tubulares renales, la 1α -hidroxilasa de los macrófagos no responde a la regulación homeostásica. La administración oral de prednisona (2 mg/kg/24 h) disminuye los niveles plasmáticos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hasta la normalidad y corrige la hipercalcemia.

HIPERCALCEMIA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

La hipercalcemia se produce con frecuencia en adultos con una gran variedad de tumores sólidos, pero se identifica mucho menos en niños. Se ha descrito en lactantes con tumor rabdoide maligno del riñón o nefroma mesoblástico congénito y en los niños con neuroblastoma, meduloblastoma, leucemia, linfoma de Burkitt, disgerminoma y rabdomiosarcoma. Los niveles plasmáticos de PTH pocas veces están elevados. En la mayoría de los pacientes, la hipercalcemia asociada a las neoplasias malignas está causada por niveles altos de péptido relacionado con la hormona paratiroides (PrPTH) y no de PTH. En pocas ocasiones los tumores producen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o PTH de forma ectópica.

CAUSAS DIVERSAS DE HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia puede presentarse en los lactantes con **necrosis grasa subcutánea**. Los niveles de PTH son normales. En un lactante, el nivel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estaba elevado y la biopsia de la lesión cutánea

mostró infiltración granulomatosa, lo que sugiere que el mecanismo de la hipercalcemia era similar al visto en los pacientes con otras enfermedades granulomatosas. En otro lactante, a pesar de que el nivel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ era normal, la PTH estaba suprimida, lo que sugiere que la hipercalcemia no estaba relacionada con la PTH. El tratamiento con prednisona es eficaz.

La **hipofosfatasia**, sobre todo la forma infantil grave, suele asociarse con hipercalcemia leve a moderada (v. cap. 724). Los niveles plasmáticos de fósforo son normales y los de fosfatasa alcalina son inferiores a lo normal. Los huesos muestran lesiones similares al raquitismo en las radiografías. Los niveles urinarios de fosfoetanolamina, pirofosfato inorgánico y piridoxal 5'-fosfato están elevados; todos son un sustrato natural de la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido (hígado, hueso, riñón). Este trastorno autosómico recesivo se debe a mutaciones de aminoácido en la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido que producen una inactivación de la enzima.

La **hipercalcemia idiopática del lactante** se manifiesta como un retraso del crecimiento e hipercalcemia durante el primer año de vida, seguido de una remisión espontánea. Los niveles plasmáticos de fósforo y de PTH son normales. Se dice que este trastorno es consecuencia de un aumento de la absorción del calcio por una menor degradación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Las mutaciones en el gen *CYP24A1* que codifica la 25-hidroxivitamina D 24-hidroxilasa, la enzima clave en la degradación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, produce un exceso del metabolito activo de la vitamina D, que a su vez causa hipercalcemia en un subgrupo de lactantes que reciben suplementos de vitamina D. Se ha descrito un aumento excesivo de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en respuesta a la administración de PTH años después de la fase hipercalcémica.

Aproximadamente un 10% de los pacientes con **síndrome de Williams** también muestra de forma irregular una hipercalcemia infantil asociada. El fenotipo consiste en dificultades en la alimentación, crecimiento lento, cara de elfo (mandíbula pequeña, maxilar prominente, nariz inclinada hacia arriba), enfermedad renovascular y una personalidad exageradamente sociable y extrovertida (*cocktail party personality*). Existen lesiones cardíacas, como estenosis aórtica supravalvular, estenosis pulmonar periférica, hipoplasia aórtica, estenosis de las arterias coronarias y comunicación interauricular o interventricular. Si la hipercalcemia persiste, se puede desarrollar **nefrocalciosis**. El CI entre 50 y 70 se acompaña curiosamente de un aumento de la cantidad y calidad del vocabulario, memoria auditiva y uso social del lenguaje. En el 90% de los pacientes se produce un síndrome por delección de un gen contiguo con una delección submicroscópica en el cromosoma 7q11.23, que incluye la delección de un alelo de elastina, que parece ser la responsable de los problemas vasculares. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante técnicas específicas de hibridación in situ fluorescente. La hipercalcemia y los síntomas del sistema nervioso central pueden estar causados por la delección de genes adyacentes. La hipercalcemia se ha controlado con eficacia con prednisona o con calcitonina.

Se ha descrito la **hipervitaminosis D** que produce hipercalcemia debida a la ingesta de leche enriquecida de forma incorrecta con cantidades excesivas de vitamina D. No todos los pacientes con hipervitaminosis D desarrollan hipercalcemia. Los lactantes afectados pueden presentar retraso del crecimiento, nefrolitiasis, insuficiencia renal y osteoesclerosis. Los niveles plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}$ son un indicador mejor de la hipervitaminosis D que los de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, porque el $25(\text{OH})\text{D}$ tiene una vida media más larga.

La **inmovilización prolongada** puede producir hipercalcemia y, en ocasiones, deterioro de la función renal, hipertensión y encefalopatía. Los niños con raquitismo hipofosfatémico que se someten a cirugía con la consiguiente inmovilización a largo plazo tienen riesgo de hipercalcemia y deberían disminuir o interrumpir la administración de los suplementos de vitamina D.

La **condrodisplasia metafisaria tipo Jansen** es un trastorno genético infrecuente caracterizado por enanismo con extremidades cortas e hipercalcemia grave, pero asintomática (v. cap. 714). Los niveles circulantes de PTH y péptido relacionado con la hormona paratiroides son indetectables. Estos pacientes tienen una mutación activadora del receptor de PTH-péptido relacionado con la hormona paratiroides que produce alteraciones en la homeostasis del calcio y en la placa de crecimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Trastornos de la glándula suprarrenal

Capítulo 592

Fisiología de la glándula suprarrenal

592.1 Histología y embriología

Perrin C. White

La glándula suprarrenal está compuesta por dos tejidos endocrinos: la médula y la corteza. Las células cromafines de la médula suprarrenal derivan del neuroectodermo, mientras que las células de la corteza suprarrenal proceden del mesodermo. Las células mesodérmicas también contribuyen al desarrollo de las gónadas. Las glándulas suprarrenales y las gónadas tienen en común determinadas enzimas implicadas en la síntesis de esteroides; un error congénito en la esteroidogénesis en un tejido puede estar presente también en el otro.

La corteza suprarrenal del niño mayor y del adulto consta de tres zonas: la **zona glomerulosa**, la zona más externa, localizada inmediatamente debajo de la cápsula; la **zona fascicular**, la zona intermedia; y la **zona reticular**, la zona más interna, adyacente a la médula suprarrenal. La zona fascicular es la zona más amplia y constituye aproximadamente el 75% de la corteza; la zona glomerulosa, el 15%, y la zona reticular, el 10%. Las células de la glomerulosa son pequeñas, con una relación citoplasma:núcleo baja, un número intermedio de inclusiones lipídicas y núcleos pequeños que contienen una cromatina más condensada que las células de las otras dos zonas. Las células de la zona fascicular son grandes, con una relación citoplasma:núcleo alta y muchas inclusiones lipídicas que confieren al citoplasma un aspecto espumoso, vacuulado. Las células se disponen en cordones radiales. Las células de la zona reticular se disponen en cordones anastomóticos irregulares. La relación citoplasma:núcleo es intermedia y el compacto citoplasma tiene un contenido lipídico relativamente escaso.

La zona glomerulosa sintetiza **aldosterona**, el mineralcorticoide natural más potente del ser humano. La zona fascicular produce **cortisol**, el glucocorticoide natural más potente en humanos, y la zona fascicular y la zona reticular sintetizan los andrógenos suprarrenales.

La médula suprarrenal consta sobre todo de células neuroendocrinas (cromafines) y células gliales (de sostén) con tejido conjuntivo y células vasculares. Las células neuroendocrinas son poliédricas con citoplasma abundante y un núcleo pequeño, pálido. Bajo el microscopio electrónico, el citoplasma contiene muchos gránulos secretores de gran tamaño que contienen catecolaminas. Las células gliales tienen menos citoplasma y un núcleo más basófilo.

El primordio de la glándula suprarrenal fetal puede reconocerse a las 3-4 semanas de gestación justo por encima del mesonefros en desarrollo. A las 5-6 semanas se desarrolla la cresta gonadal para formar las células esteroidogénicas de las gónadas y la corteza suprarrenal; las células suprarrenales y gonadales se separan, las células suprarrenales migran hacia el retroperitoneo y las células gonadales lo hacen en dirección caudal. A las 6-8 semanas de gestación, la glándula aumenta de tamaño rápidamente, las células de la parte más interna de la corteza se diferencian para formar la zona fetal y el borde externo subcapsular permanece como la zona definitiva. El primordio de la corteza suprarrenal es invadido en este momento por elementos nerviosos simpáticos que se diferencian en células cromafines capaces de sintetizar y almacenar catecolaminas. La catecol-O-metiltransferasa, que convierte noradrenalina en adrenalina, se expresa más adelante en la gestación. Hacia el final de la semana 8 de gestación, la glándula suprarrenal encapsulada se asocia con el polo superior del riñón. Hacia las semanas 8-10, las células de la zona fetal son capaces de realizar una esteroidogénesis de forma activa.

En el recién nacido a término, el peso combinado de ambas glándulas suprarrenales es 7-9 g. Al nacer, la corteza fetal más interna supone aproximadamente el 80% de la glándula y la parte externa de la corteza «verdadera», el 20%. En unos pocos días la corteza fetal comienza a involucionar y sufre una reducción del 50% al mes de edad. Por el contrario, la médula suprarrenal es relativamente pequeña al nacer y aumenta de tamaño de forma proporcional durante los 6 meses posteriores al nacimiento. Al año, las glándulas suprarrenales pesan cada una <1 g. El crecimiento suprarrenal desde entonces produce unas glándulas adultas que alcanzan un peso conjunto de 8 g. Las zonas fascicular y glomerulosa están completamente diferenciadas a los 3 años de edad. La zona reticular no se desarrolla por completo hasta la pubertad.

La **corticotropina (ACTH)** es esencial para el crecimiento y la maduración de las glándulas suprarrenales; la regulación de la ACTH por la retroalimentación del cortisol se establece aparentemente hacia la semana 8-10 de gestación. Otros factores importantes en el crecimiento fetal y la esteroidogénesis son las gonadotropinas coriônicas placentarias y varios factores de crecimiento peptídicos producidos por la placenta y el feto.

Varios factores de transcripción son esenciales para el desarrollo de las glándulas suprarrenales. Los tres factores de transcripción que se han relacionado con hipoplasia suprarrenal en humanos son el factor esteroidogénico 1 (*SF-1*; NR5A1), *DAX-1* (reversión sexual dosis-sensible, hipoplasia suprarrenal congénita, cromosoma X; NR0B1) y el oncogén *GLI3*. La interrupción de *SF-1*, localizado en el cromosoma 9q33, produce agenesia gonadal y con frecuencia suprarrenal, ausencia de células gonadotropas hipofisarias y defectos en el desarrollo del hipotálamo ventral medial. Las delecciones en marco y las mutaciones de marco de lectura y de aminoácido de este gen se han asociado con insuficiencia ovárica 46,XX y disgenesia gonadal 46,XY. Las mutaciones en el gen *DAX1*, localizado en Xp21, producen hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo (v. cap. 593.1). Las mutaciones de *GLI3* en el cromosoma 7p13 producen el síndrome de Pallister-Hall, que incluye otras características, como el hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado y polidactilia postaxial.

La corteza suprarrenal tras el nacimiento no es estática sino que, de hecho, se regenera continuamente a partir de una población de células madre o progenitoras bajo la cápsula suprarrenal. Estas células se desplazan radialmente hacia el interior (es decir, de forma centrípeta) y pueden diferenciarse en células glomerulosas o fasciculares según sea necesario en respuesta a los estímulos tróficos apropiados (v. cap. 592.3). Varias vías de señalización, como las *sonic hedgehog* y *Wnt*, regulan este proceso. La expresión de *sonic hedgehog* se restringe a las células corticales periféricas que no expresan niveles elevados de genes esteroidogénicos, pero dan lugar a las células de la corteza subyacentes diferenciadas. La señalización *Wnt/β-catenina* mantiene el estado indiferenciado y el destino suprarrenal de las células madre/progenitoras de la corteza suprarrenal, en parte mediante la inducción de sus genes diana *DAX1* e inhibina- α , respectivamente. Los tumores suprarrenales pueden ser la consecuencia de la activación constitutiva de la vía de señalización *Wnt* (v. cap. 579), mientras que las mutaciones de *DAX1* causan la pérdida de la capacidad de la corteza suprarrenal para regenerarse; este trastorno se denomina *hipoplasia suprarrenal congénita* (v. cap. 597).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

592.2 Biosíntesis de los esteroides suprarrenales

Perrin C. White

El **colesterol** es el sustrato inicial de la biosíntesis de todos los esteroides (fig. 592.1). Aunque las células de la corteza suprarrenal pueden sintetizar colesterol de novo a partir de acetato, la mayor parte del colesterol para la formación de las hormonas de la corteza suprarrenal proviene de las lipoproteínas plasmáticas circulantes. Las células de la corteza suprarrenal expresan receptores para las lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad en su superficie; el receptor de lipoproteínas de alta densidad se conoce como **receptor escoba de clase B, tipo I (SR-BI)**. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota que carecen de receptores de lipoproteínas de baja densidad presentan solo una leve alteración de la esteroidogénesis suprarrenal, lo que sugiere que son las lipoproteínas de alta densidad la fuente principal de colesterol. El colesterol se almacena en forma de ésteres de colesterol en vesículas y posteriormente es hidrolizado por hidrolasas de ésteres de colesterol para producir colesterol libre para la síntesis de hormonas esteroideas.

El paso limitante de la velocidad de la esteroidogénesis suprarrenal es la entrada de colesterol a través de las membranas mitocondriales externa e

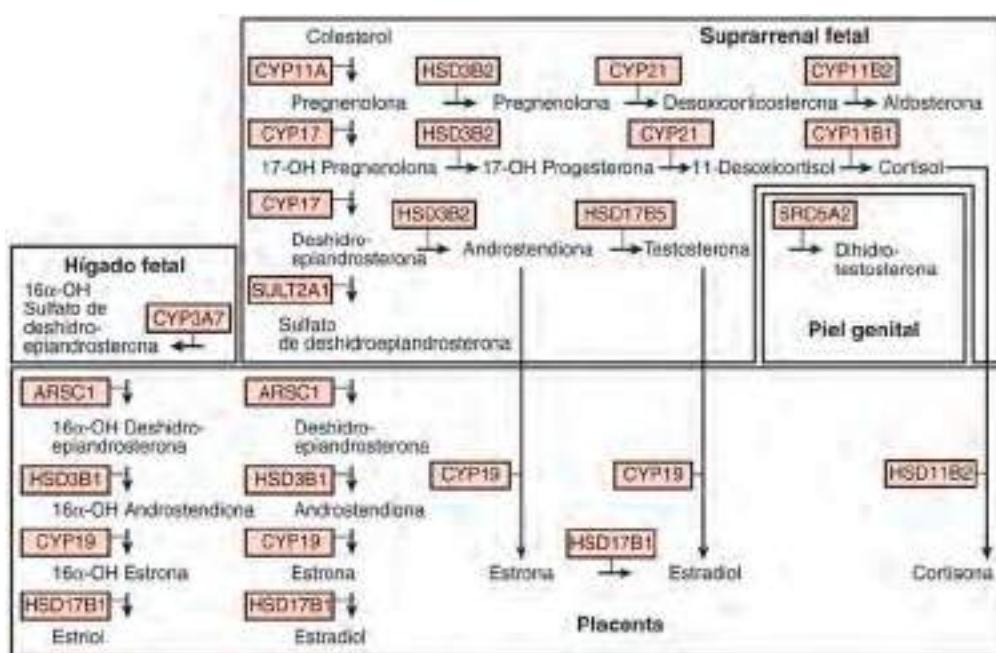


Fig. 592.1 Biosíntesis y metabolismo de esteroides durante el embarazo. Las conversiones dentro de la suprarrenal fetal, el hígado fetal, la piel genitales del varón (es decir, expuesta a la testosterona) y la placenta están marcadas con flechas; también se muestra la enzima que media cada conversión. Las conversiones enzimáticas en la corteza suprarrenal son las mismas en las etapas posnatal y prenatal, pero la biosíntesis de cortisol y aldosterona es más prominente, y normalmente se sintetiza poca testosterona. Muchas de las enzimas implicadas son citocromos P450 (CYP). Las enzimas suprarrenales incluyen la CYP11A, enzima que escinde la cadena lateral del colesterol (P450ccc según la antigua terminología); HSD3B2, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ4,Δ5 isomerasa tipo 2; CYP17, 17β-hidroxilasa/17,20-liasa (P450c17); CYP21, 21-hidroxilasa (P450c21); CYP11B1, 11β-hidroxilasa (P450c11); CYP11B2, aldosterona sintetasa (P450aldo); esta enzima media sucesivamente reacciones 11β-hidroxilasa, 18-hidroxilasa y 18-oxidasa en la zona glomerulosa para la conversión de desoxicorticosterona en aldosterona). Otras enzimas importantes en la unidad fetoplacentaria son ARSC1, arilsulfatasa; CYP19, aromatasa (P450arom); HSD3B1, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ4,Δ5 isomerasa tipo 1; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; HSD17B1 y HSD17B5 son dos enzimas 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa diferentes; SRD5A2, esteroide 5α-reductasa tipo 2; SULT2A1, esteroide sulfotransferasa.

interna. Esto requiere la participación de varias proteínas, particularmente la proteína **reguladora aguda de la esteroidogénesis** (Star). La proteína Star tiene una vida media muy corta y su síntesis es inducida rápidamente por factores tróficos (corticotropina); por ello, es el principal regulador de la biosíntesis de hormonas esteroideas a corto plazo (de minutos a horas).

La cadena lateral de colesterol se escinde en la membrana mitocondrial interna para producir pregnenolona. Esta reacción es catalizada por la **enzima que escinde la cadena lateral del colesterol** (colesterol desmolasa, enzima de que escinde la cadena lateral, P450ccc, CYP11A1; el último término es la nomenclatura sistemática actual), una enzima del **citocromo P450** (CYP). Como otras P450, es una hemoproteína unida a membrana con una masa molecular de aproximadamente 50 kDa. Acepta electrones de un sistema transportador de electrones mitocondrial dependiente de NADPH que consta de dos proteínas complementarias, la adrenodoxina reductasa (una flavoproteína) y la adrenodoxina (una proteína pequeña que contiene hierro no hemo). Las enzimas P450 utilizan electrones y O₂ para hidroxilar el sustrato y formar H₂O. En el caso de la reacción de escisión de la cadena lateral del colesterol, se producen tres reacciones oxidativas sucesivas para escindir el enlace de los carbonos C20,22. La pregnenolona difunde después al exterior de la mitocondria y entra en el retículo endoplásmico. Las reacciones siguientes que se producen dependen de la zona de la corteza suprarrenal.

ZONA GLOMERULOSA

En la zona glomerulosa, la pregnenolona se convierte en progesterona mediante la **3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa** tipo 2 (HSD3B2), una enzima dependiente de NAD⁺ del tipo deshidrogenasa de cadena corta. La progesterona se convierte en 11-desoxicorticosterona mediante la **21-hidroxilasa esteroidea** (P450c21, CYP21), que es otro P450. Como otros P450 del retículo endoplásmico, utiliza un sistema transportador de electrones con sólo una proteína accesoria, la **oxidoreductasa del P450**.

Posteriormente la **desoxicorticosterona** entra de nuevo en la mitocondria y se convierte en aldosterona mediante la **aldosterona sintasa** (P450aldo, CYP11B2), otra enzima P450 relacionada estructuralmente con el colesterol

desmolasa. La aldosterona sintasa también realiza tres oxidaciones sucesivas: 11β-hidroxilación, 18-hidroxilación y otra nueva oxidación del carbono 18-metilo para formar un aldehído.

ZONA FASCICULAR

En el retículo endoplásmico de la zona fascicular, la pregnenolona y la progesterona son convertidas por la **17α-hidroxilasa** (P450c17, CYP17) en 17-hidroxipregnolona y **17-hidroxiprogesterona**, respectivamente. Esta enzima no se expresa en la zona glomerulosa, donde no se pueden sintetizar esteroides 17-hidroxilados. La 17-hidroxipregnolona es convertida en 17-hidroxiprogesterona y en 11-desoxicortisol por las mismas enzimas 3β-hidroxiesteroide y 21-hidroxilasa, respectivamente, que actúan en la zona glomerulosa. Por ello, los trastornos heredados en estas enzimas afectan a la síntesis de aldosterona y a la de cortisol (v. cap. 594). Por último, el 11-desoxicortisol vuelve a entrar en la mitocondria y es convertido en cortisol por la **11β-hidroxilasa esteroidea** (P450c11, CYP11B1). Esta enzima está muy relacionada con la aldosterona sintasa, pero tiene una baja actividad 18-hidroxilasa y una nula actividad 18-oxidasa. Por ello, en circunstancias normales la zona fascicular no puede sintetizar aldosterona.

ZONA RETICULAR

En la zona reticular y hasta cierto punto en la zona fascicular, la enzima 17-hidroxilasa (CYP17) tiene una actividad adicional, la escisión del enlace carbono-carbono 17,20. Esto convierte la 17-hidroxipregnolona en deshidroepiandrosterona (DHEA). La deshidroepiandrosterona se convierte en androstendiona mediante la HSD3B2. La androstendiona puede convertirse en testosterona y estrógenos en otros tejidos.

UNIDAD FETOPLACENTARIA

La síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal fetal varía durante la gestación (v. figs. 592.1 y 592.2). Poco después de la formación de la glándula suprarrenal fetal (semana 8-10), esta secreta cortisol de manera eficiente, que es capaz de regular negativamente la hipófisis y el hipotálamo fetales para suprimir la secreción de ACTH. Este es un momento crítico para la

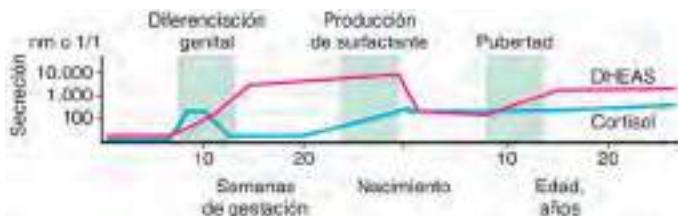


Fig. 592.2 Niveles relativos de secreción de cortisol y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) por la glándula suprarrenal fetal durante la gestación, así como posnatal. Se muestra el momento aproximado de varios eventos. El eje vertical es logarítmico, pero los valores son aproximados. El eje horizontal no está a escala.

diferenciación de los genitales externos en ambos sexos (v. cap. 594.1); para evitar la virilización, el feto femenino no debe estar expuesto a niveles elevados de andrógenos suprarrenales, y la actividad de la aromatasa placentaria debe permanecer baja durante este periodo para minimizar la conversión de testosterona en estradiol en los fetos varones, lo que interferiría en la masculinización. Después de la semana 12, la actividad de la HSD3B2 en la glándula suprarrenal fetal disminuye y aumenta la actividad esteroide sulfocinasa. Por ello, los principales productos esteroideos de la glándula suprarrenal fetal a mitad de la gestación son DHEA y el sulfato de DHEA (DHEAS) y, mediante 16 α -hidroxilación hepática, 16 α -hidroxi DHEAS. Al mismo tiempo, se incrementa la actividad aromatasa de la placenta y la actividad sulfatasa esteroidea también está incrementada. De esta manera, la placenta utiliza la DHEA y el DHEAS como sustratos para la estrona y el estradiol, y el 16 α -OH DHEAS como sustrato para el estriol. La actividad de cortisol es baja durante el segundo trimestre, lo que serviría para evitar la secreción prematura de surfactante en los pulmones en desarrollo; los niveles de surfactante pueden afectar al momento en el que se produce el parto. A medida que se aproxima el parto, la concentración de cortisol fetal aumenta como consecuencia de una elevación de la secreción de cortisol y una disminución de la conversión de cortisol a cortisona por la **11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2** (HSD11B2). En la mitad del embarazo se producen niveles bajos de aldosterona, pero la capacidad secretora de la aldosterona aumenta al acercarse el nacimiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

592.3 Regulación de la corteza suprarrenal

Perrin C. White

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL

La secreción de glucocorticoides está regulada fundamentalmente por la ACTH (corticotropina), un péptido de 39 aminoácidos que se produce en la hipófisis anterior (v. fig. 572.2). Se sintetiza como parte de un péptido precursor de mayor peso molecular conocido como **proopiomelanocortina** (POMC). Este péptido precursor es también la fuente de la β -lipotropina. La ACTH y la β -lipotropina son divididas de nuevo para producir la hormona estimuladora de melanocitos α y β , el péptido del lóbulo intermedio similar a la corticotropina, la γ -lipotropina, las endorfinas β y γ , y la encefalina (v. cap. 572).

La ACTH se libera en pulsos secretores de amplitud variable a lo largo del día y de la noche. El ritmo diurno normal de secreción de cortisol está causado por las distintas amplitudes de los pulsos de ACTH. Los pulsos de ACTH y de cortisol se producen cada 30-120 minutos, son más elevados en el momento de despertar, son bajos en la última parte de la tarde y por la noche, y alcanzan su punto más bajo 1 o 2 horas después de que comience el sueño.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH), sintetizada por las neuronas de la división parvocelular del núcleo paraventricular del hipotálamo, es el estimulante principal de la secreción de ACTH. La **arginina vasopresina** (AVP) aumenta la acción de la CRH. Los estímulos nerviosos procedentes del cerebro producen la liberación de CRH y AVP (v. cap. 572). La AVP y la CRH se secretan en la circulación portal hipofisaria de forma pulsátil. Esta secreción pulsátil parece ser la responsable de la liberación pulsátil (ultradiana) de ACTH. El ritmo circadiano de la liberación de corticotropina está probablemente inducido por un correspondiente ritmo circadiano de la secreción de CRH hipotalámica, regulado por el núcleo supraquiasmático con aferencias de otras áreas del cerebro. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis y secreción de ACTH, CRH

y AVP. La ACTH inhibe su propia secreción, un efecto de retroalimentación mediado por el hipotálamo. Por ello, la secreción de cortisol es el resultado de la interacción del hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales y otros estímulos nerviosos.

La ACTH actúa mediante un receptor específico acoplado a proteínas G (también llamado receptor de melanocortina 2, codificado por el gen *MCR2*) para activar la **adenilato ciclase** y aumentar los niveles de **adenosina monofosfato cíclico**. Este tiene efectos a corto plazo (de minutos a horas) en el transporte de colesterol al interior de la mitocondria mediante el incremento de la expresión de la proteína StAR. Los efectos a largo plazo (de horas a días) de la estimulación por ACTH son el incremento de la captación de colesterol y la expresión de genes que codifican las enzimas requeridas para sintetizar cortisol. Estos efectos sobre la transcripción se producen, al menos en parte, mediante el aumento de la actividad de la proteína cinasa A, que fosforila varios factores reguladores de la transcripción. La señalización y el tráfico mediado por MC2R depende de la proteína accesoria de MC2R (MRAP). Las mutaciones en MC2R o en MRAP pueden causar un **déficit familiar de glucocorticoides** (v. cap. 593).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

La velocidad de la síntesis de aldosterona, que suele ser unas 100-1.000 veces menor que la síntesis de cortisol, está regulada sobre todo por el **sistema renina-angiotensina** y por los niveles de potasio, y con un efecto a corto plazo por la ACTH. En respuesta a la disminución del volumen intravascular, la renina se secreta por el aparato yuxtaglomerular renal. La **renina** es una enzima proteolítica que escinde el angiotensinogénico (sustrato de la renina), una α_2 -globulina sintetizada en el hígado, para dar lugar al decápепtido inactivo angiotensina I. La **enzima convertidora de angiotensina** de los pulmones y otros tejidos escinde rápidamente la angiotensina I en el octapéptido biológicamente activo **angiotensina II**. La escisión de la angiotensina II produce el heptapéptido angiotensina III. La angiotensina II y la III son potentes estimuladores de la secreción de aldosterona; la angiotensina II es un agente vasoconstrictor más potente. La angiotensina II y la III ocupan un receptor acoplado a proteínas G que activa la fosfolipasa C. Esta proteína hidroliza el fosfatidilinositol bifosfato para producir **inositol trifosfato** y **diacilglicerol**, que elevan los niveles de calcio intracelulares y activan la **proteína cinasa C** y las cinasas activadas por calmodulina. De manera similar, los niveles elevados de potasio extracelular despolarizan la membrana plasmática y aumentan la entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L. La fosforilación de factores reguladores de la transcripción por las cinasas activadas por calmodulina incrementa la transcripción de la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2) necesaria para la síntesis de aldosterona.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Los mecanismos por los que se regulan los andrógenos suprarrenales DHEA y androstendiona no están completamente aclarados. La **adrenarquia** es un proceso de maduración de la glándula suprarrenal que produce un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales entre los 5 y los 20 años de edad. El proceso comienza antes que los signos más precoces de pubertad y continúa a lo largo de los años en los que esta se produce. Histológicamente se asocia con la aparición de la zona reticular. Mientras que la ACTH estimula la producción de andrógenos suprarrenales de forma aguda y claramente es el estímulo principal de la liberación de cortisol, se han implicado factores adicionales en la estimulación de los andrógenos suprarrenales. Estos comprenden un descenso relativo de la expresión de HSD3B2 en la zona reticular y posiblemente aumentos de la actividad 17,20-lisasa debido a la fosforilación de CYP17 o al aumento de la expresión del citocromo b5.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

592.4 Acciones de las hormonas esteroideas suprarrenales

Perrin C. White

Las hormonas esteroideas actúan mediante varios receptores diferentes correspondientes a sus actividades biológicas conocidas: glucocorticoide, mineralcorticoide, progestágena, estrogénica y androgénica. Estos receptores pertenecen a una gran superfamilia de factores de transcripción nucleares que incluyen, entre otros, los receptores de la hormona tiroidea y del ácido

retinoico. Tienen una estructura común compuesta por un dominio carboxiterminal que une los ligandos y un dominio en la región media que se une al ADN. Este último contiene dos dedos de zinc, cada uno de los cuales consiste en un asa de aminoácidos estabilizados por cuatro residuos de cisteína que quelan un ion zinc.

Los receptores de glucocorticoides y mineralcorticoides no ligados se encuentran sobre todo en el citosol, formando complejos con otras proteínas. Las moléculas hormonales difunden a través de la membrana plasmática y se unen a los receptores, cambiando su configuración e induciendo a que sus proteínas de unión citosólicas se transloquen al núcleo, donde se unen al ADN en los elementos específicos de respuesta hormonal. Los receptores con ligando pueden atraer otros factores correguladores de la transcripción al ADN.

Mientras que los diferentes esteroides pueden compartir actividades biológicas debido a su capacidad para ligarse al mismo receptor, un determinado esteroide puede tener varios efectos biológicos en diferentes tejidos. La diversidad de las respuestas hormonales está determinada por los diferentes genes que están regulados por cada hormona en los distintos tejidos. Además, en los distintos tejidos se expresan diferentes combinaciones de correguladores, lo que permite que cada hormona esteroidea tenga muchos efectos distintos. Es más, las enzimas pueden aumentar o disminuir la afinidad de los esteroides por sus receptores y de esta forma modular su actividad. La 11 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo 1 (HSD11B1) convierte la cortisona, que no es un ligando del receptor de glucocorticoides, en cortisol, que es un glucocorticoide activo. Esto aumenta las concentraciones locales de glucocorticoides en varios tejidos, especialmente en el hígado, donde los glucocorticoides mantienen la producción hepática de glucosa (v. cap. 593.4). La sobreexpresión de esta enzima en el tejido adiposo puede predisponer al desarrollo de obesidad. Por el contrario, la HSD11B2 oxida el cortisol a cortisona, sobre todo en el riñón, lo que impide que los receptores de mineralcorticoides sean ocupados por niveles elevados de cortisol (v. cap. 593.4).

Aunque los receptores de corticoides actúan principalmente en el núcleo, algunas de las respuestas a los glucocorticoides y mineralcorticoides comienzan en unos minutos, un intervalo demasiado corto para ser explicado por un aumento de la transcripción de genes y de la síntesis de proteínas. Estos efectos «no genómicos» pueden ser mediados en algunos casos por isoformas de los receptores clásicos de glucocorticoides y mineralcorticoides asociadas a la membrana celular, que pueden acoplarse a una variedad de vías rápidas de señalización intracelular como las proteínas G. También se ha documentado la interacción directa con otras proteínas, como los canales de iones, particularmente en el sistema nervioso.

ACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDEOS

Los glucocorticoides son esenciales para la supervivencia. El término *glucocorticoide* se refiere a las propiedades reguladoras de la glucosa de estas hormonas. Sin embargo, los glucocorticoides tienen múltiples efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. También regulan la función inmunitaria, circulatoria y renal. Influuyen sobre el crecimiento, el desarrollo, el metabolismo óseo y la actividad del sistema nervioso central.

En las situaciones de estrés, la secreción de glucocorticoides puede aumentar hasta 10 veces. Se cree que este incremento favorece la supervivencia mediante un aumento de la contractilidad cardíaca, del gasto cardíaco, de la sensibilidad de los efectos constrictores de las catecolaminas y otras hormonas vasoconstrictoras, de la capacidad de trabajo de los músculos esqueléticos y de la capacidad de movilizar depósitos de energía.

EFFECTOS METABÓLICOS

La acción principal de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono es el aumento de la producción de glucosa mediante el aumento de la **gluconeogénesis** hepática. Los glucocorticoides también aumentan la resistencia celular a la insulina, por lo que disminuyen la entrada de glucosa a la célula. Esta inhibición de la captación de glucosa se produce en los adipocitos, las células musculares y los fibroblastos. Además de oponerse a la acción de la insulina, los glucocorticoides pueden actuar junto con la insulina para proteger frente a la inanición a largo plazo estimulando el depósito y la producción de glucógeno en el hígado. Ambas hormonas estimulan la actividad sintetasa de glucógeno y disminuyen la glucogenólisis. El exceso de glucocorticoides puede producir hiperglucemia, mientras que su déficit puede causar hipoglucemia.

Los glucocorticoides aumentan los niveles de ácidos grasos libres mediante la estimulación de la lipólisis y disminuyendo la captación celular de glucosa y la producción de glicerol, que es necesario para la reesterificación

de los ácidos grasos. Este aumento de la lipólisis también se estimula a través del incremento permisivo de la acción lipolítica de otros factores, como la adrenalina. Esta acción afecta a los adipocitos de forma distinta en función de su localización anatómica. En el paciente con exceso de glucocorticoides se pierde la grasa de las extremidades, pero aumenta en el tronco (obesidad centripeta), el cuello y la cara (cara de luna llena). Esto puede implicar efectos en la diferenciación de los adipocitos.

Por lo general, los glucocorticoides ejercen un efecto catabólico o antianabólico sobre el metabolismo proteico. La proteólisis en la grasa, el músculo esquelético, el hueso, el tejido linfoide y conjuntivo aumenta los aminoácidos que pueden ser utilizados como sustratos en la gluconeogénesis. El músculo cardíaco y el diafragma están casi completamente exentos de este efecto catabólico.

Efectos circulatorios y renales

Los glucocorticoides tienen un efecto inotrópico positivo sobre el corazón al aumentar el índice de trabajo del ventrículo izquierdo. Además, tienen un efecto permisivo de las acciones de la **adrenalina** y la **noradrenalina**, tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos. En ausencia de glucocorticoides, puede producirse una disminución del gasto cardíaco y shock; en los estados de exceso de glucocorticoides, con frecuencia se observa hipertensión. Esto puede deberse a la activación del receptor de los mineralcorticoides (v. cap. 593.4) que se produce cuando la HSD11B2 renal se satura por las excesivas concentraciones de glucocorticoides.

Crecimiento

El exceso de glucocorticoides inhibe el crecimiento lineal y la maduración esquelética en los niños, aparentemente por un efecto directo sobre las epífisis. Sin embargo, los glucocorticoides son también necesarios para el crecimiento y el desarrollo normales. En el feto y en el recién nacido aceleran la diferenciación y el desarrollo de varios tejidos, como los sistemas hepático y gastrointestinal, así como la producción de surfactante por los pulmones fetales. Los glucocorticoides suelen administrarse a las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro para intentar acelerar estos procesos madurativos.

Efectos inmunológicos

Los glucocorticoides tienen un papel esencial en la regulación inmunológica. Inhiben la síntesis de glucolípidos y precursores de prostaglandinas y las acciones de la bradicinina. También bloquean la secreción y los efectos de la histamina y las citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral α , interleucina 1 e interleucina 6), disminuyendo la inflamación. Las dosis altas de glucocorticoides deplecionan los monocitos, los eosinófilos y los linfocitos, en especial las células T. Realizan estas acciones, al menos en parte, por la inducción de una parada del ciclo celular en la fase G₁ y mediante la activación de la apoptosis por efectos mediados por los receptores de los glucocorticoides. Los efectos sobre los linfocitos se ejercen principalmente sobre las células T colaboradoras de tipo 1 y por tanto sobre la inmunidad celular, mientras que las células T colaboradoras de tipo 2 quedan exentas de estas acciones, lo que conlleva una respuesta inmunitaria predominantemente humorar. Las dosis farmacológicas de glucocorticoides también pueden disminuir el tamaño de los tejidos inmunológicos (bazo, timo y ganglios linfáticos).

Los glucocorticoides aumentan los recuentos periféricos de células polimorfonucleares, sobre todo porque evitan su salida de la circulación. Los glucocorticoides disminuyen la diapédesis, la quimiotaxis y la fagocitosis de las células polimorfonucleares. Por ello, la movilidad de estas células está alterada de tal forma que no llegan al lugar de la inflamación para organizar una respuesta inmunitaria apropiada. Los niveles altos de los glucocorticoides disminuyen las respuestas inflamatorias e inmunitarias celulares y aumentan la susceptibilidad a determinadas infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias.

Efectos sobre la piel, el hueso y el calcio

Los glucocorticoides inhiben a los fibroblastos, lo que produce un aumento de la formación de equimosis, y alteran la curación de las heridas con atrofia cutánea. Este efecto explica el adelgazamiento de la piel y las estrías que se ven en los pacientes con síndrome de Cushing.

Los glucocorticoides tienen un efecto global de disminución de la calcemia y se han utilizado en el tratamiento urgente de determinados tipos de **hipercalcemia**. Este efecto hipocalcemiante se debe probablemente a una disminución de la absorción intestinal de calcio y de la reabsorción renal de calcio y fósforo. La calcemia, sin embargo, no suele disminuir por debajo de los niveles normales debido al aumento secundario de la secreción de hormona paratiroides.

El efecto más significativo del exceso de glucocorticoides a largo plazo sobre el calcio y el metabolismo óseo es la **osteoporosis**. Los glucocorticoides inhiben la actividad osteoblástica mediante la disminución del número y la actividad de los osteoblastos. Los glucocorticoides también disminuyen la actividad osteoclástica, pero en menor grado, lo que produce un recambio óseo bajo con un balance global negativo. La tendencia de los glucocorticoides a disminuir la calcemia y los niveles de fosfato causa hiperparatiroidismo secundario. Estas acciones reducen el depósito óseo y causan una pérdida neta de hueso mineral.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y tienen efectos directos sobre el metabolismo cerebral. Disminuyen determinados tipos de edema del sistema nervioso central y se emplean con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión intracranal. Estimulan el apetito y producen insomnio con una reducción de la fase de sueño REM. Existe un aumento de la irritabilidad y de la labilidad emocional, con alteración de la memoria y de la capacidad para concentrarse. El exceso leve o moderado de glucocorticoides durante un período limitado de tiempo suele producir un sentimiento de euforia o bienestar, pero tanto el exceso como el déficit de glucocorticoides pueden asociarse con depresión clínica. El exceso de glucocorticoides produce **psicosis** en algunos pacientes.

Los efectos de los glucocorticoides sobre el cerebro están mediados en gran parte por las interacciones con los receptores de mineralcorticoides y de glucocorticoides (denominados a veces en este contexto receptores de corticoides tipo I y II, respectivamente). La activación de los receptores tipo II aumenta la sensibilidad de las neuronas del hipocampo al neurotransmisor serotonina, lo que podría ayudar a explicar la euforia asociada con las altas dosis de glucocorticoides. Los glucocorticoides suprimen la liberación de hormona liberadora de CRH en el hipotálamo anterior, pero la estimulan en el núcleo central de la amígdala y en el núcleo del lecho lateral de la estría terminal, donde pueden mediar los estados de miedo y ansiedad. Los glucocorticoides y otros esteroides podrían tener efectos no genómicos mediante la modulación de la actividad de los receptores del ácido γ-aminobutírico y del N-metil-d-aspartato.

ACCIONES DE LOS MINERALCORTICOIDEOS

El mineralcorticoide más importante es la aldosterona y, en menor grado, la 11-desoxicorticosterona; la corticosterona y el cortisol no suelen ser importantes como mineralcorticoides, a menos que se secreten en exceso. Los mineralcorticoides tienen acciones más limitadas que los glucocorticoides. Su función principal es mantener el volumen intravascular conservando sodio y eliminando potasio e hidrogeniones. Ejercen estas acciones en el riñón, el intestino y las glándulas salivales y sudoríparas. Además, la aldosterona puede tener efectos distintos sobre otros tejidos. Existen receptores de mineralcorticoides en el corazón y en el endotelio vascular, y la aldosterona aumenta la fibrosis miocárdica en la insuficiencia cardíaca.

Los túbulos contorneados distales y los tubos colectores corticales del riñón son los principales lugares donde actúan los mineralcorticoides, induciendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. En el tubo colector medular actúan de forma permisiva y dejan que la vasopresina aumente el flujo osmótico de agua. Por ello, los pacientes con déficit de mineralcorticoides pueden desarrollar **pérdida de peso, hipotensión, hiponatremia e hipopotasemia**, mientras que los pacientes con exceso de mineralcorticoides pueden presentar hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica (v. caps. 593-596).

Los mecanismos por los que la aldosterona afecta a la excreción de sodio no se comprenden del todo. La mayoría de los efectos de la aldosterona se debe presumiblemente a cambios en la expresión génica mediados por el receptor de mineralcorticoides, y de hecho los niveles de las subunidades de la Na⁺, K⁺-adenosina trifosfatasa y el canal epitelial de sodio aumentan en respuesta a la aldosterona. Además, la aldosterona incrementa la expresión de la cinasa sérica regulada por corticoides (SGK), que indirectamente reduce el recambio de las subunidades del canal epitelial de sodio y por tanto aumenta el número de canales de sodio abiertos.

El receptor de mineralcorticoides tiene afinidades similares in vitro para el cortisol y la aldosterona, aunque el cortisol es un mineralcorticoide débil in vivo. Esta discrepancia se debe a la acción de la HSD11B2, que convierte el cortisol en cortisona. La cortisona no es un ligando del receptor, mientras que la aldosterona no es un sustrato para la enzima. La inhibición farmacológica (según se produce con el consumo excesivo de regaliz) o el déficit genético de esta enzima permite que el cortisol ocupe los receptores

de mineralcorticoides renales y produzca retención de sodio e hipertensión; el trastorno genético se denomina **síndrome de exceso aparente de mineralcorticoideos**.

ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Muchas acciones de los andrógenos suprarrenales se ejercen mediante su conversión a andrógenos o estrógenos activos, como la **testosterona**, la **dihidrotestosterona**, la **estriona** y el **estradiol**. En hombres, <2% de los andrógenos con importancia biológica deriva de la producción suprarrenal, mientras que en las mujeres alrededor del 50% de los andrógenos es de origen suprarrenal. La contribución suprarrenal a los niveles circulantes de estrógenos es importante, sobre todo en condiciones patológicas, como los tumores suprarrenales feminizantes. Los andrógenos suprarrenales contribuyen al desarrollo fisiológico del vello púbico y axilar durante la pubertad normal. También tienen una función importante en la fisiopatología de la **hiperplasia suprarrenal congénita**, la **adrenarquia prematura**, los **tumores suprarrenales** y el **síndrome de Cushing** (v. caps. 594, 595 y 597).

En el ser humano, los niveles circulantes de DHEA y DHEAS, los principales andrógenos suprarrenales, alcanzan un pico en la fase temprana de la edad adulta y después disminuyen. Esto ha llevado a especular que algunos de los cambios fisiológicos relacionados con la edad pueden revertirse mediante la administración de DHEA, y se han sugerido efectos beneficiosos (aunque no se han demostrado) sobre la sensibilidad a la insulina, la densidad mineral ósea, la masa muscular, el riesgo cardiovascular, la obesidad, el riesgo de cáncer, la autoinmunidad y el sistema nervioso central.

Corticoides sintéticos

Se dispone de muchos análogos sintéticos de la cortisona y la hidrocortisona. La **prednisona** y la **prednisolona** son derivados con un doble enlace adicional en el anillo A. Al igual que la cortisona, la prednisona no es un esteroide activo, pero se convierte en prednisolona por acción de la HSD11B1 en el hígado. La prednisona y la prednisolona son unas 4-5 veces más potentes en la actividad antiinflamatoria y en la acción sobre los hidratos de carbono, pero tienen un efecto sobre la retención de agua y sodio ligeramente menor que el cortisol. Los derivados halogenados tienen efectos diferentes. La betametasona y la **dexametasona** tienen una potencia glucocorticoidea 25-40 veces mayor que el cortisol, pero su efecto mineralcorticoide es escaso. Estos análogos se suelen emplear en dosis farmacológicas por sus propiedades antiinflamatorias o inmunsupresoras. La fludrocortisona tiene una actividad antiinflamatoria 15 veces mayor que la hidrocortisona, pero es más de 125 veces más activa como mineralcorticoide; se emplea para tratar el déficit de aldosterona.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

592.5 Médula suprarrenal

Perrin C. White

Las hormonas principales de la médula suprarrenal son las catecolaminas con actividad fisiológica: **dopamina, noradrenalina y adrenalina** (fig. 592.3). La síntesis de catecolaminas también se produce en el cerebro, en las terminaciones nerviosas simpáticas y en el **tejido cromafín** fuera de la médula suprarrenal. Los metabolitos de las catecolaminas se excretan en la orina, principalmente el ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, la **metanefrina** y la **normetanefrina**. Las determinaciones urinarias de metanefrinas y catecolaminas se emplean para detectar **feocromocitomas** de la médula suprarrenal y del sistema nervioso simpático (v. cap. 598).

Las proporciones de la adrenalina y la noradrenalina en la glándula suprarrenal varían con la edad. En los estadios fetales precoces, prácticamente no existe adrenalina; al nacer, la noradrenalina continúa predominando. Sin embargo, en los adultos la noradrenalina supone solo el 10-30% de las aminas vasoactivas en la médula.

Los efectos de las catecolaminas están mediados por una serie de receptores adrenérgicos acoplados a proteínas G. Tanto la adrenalina como la noradrenalina aumentan la presión arterial media, pero solo la adrenalina aumenta el gasto cardíaco. Mediante el aumento de la resistencia vascular periférica, la noradrenalina aumenta las presiones arteriales sistólica

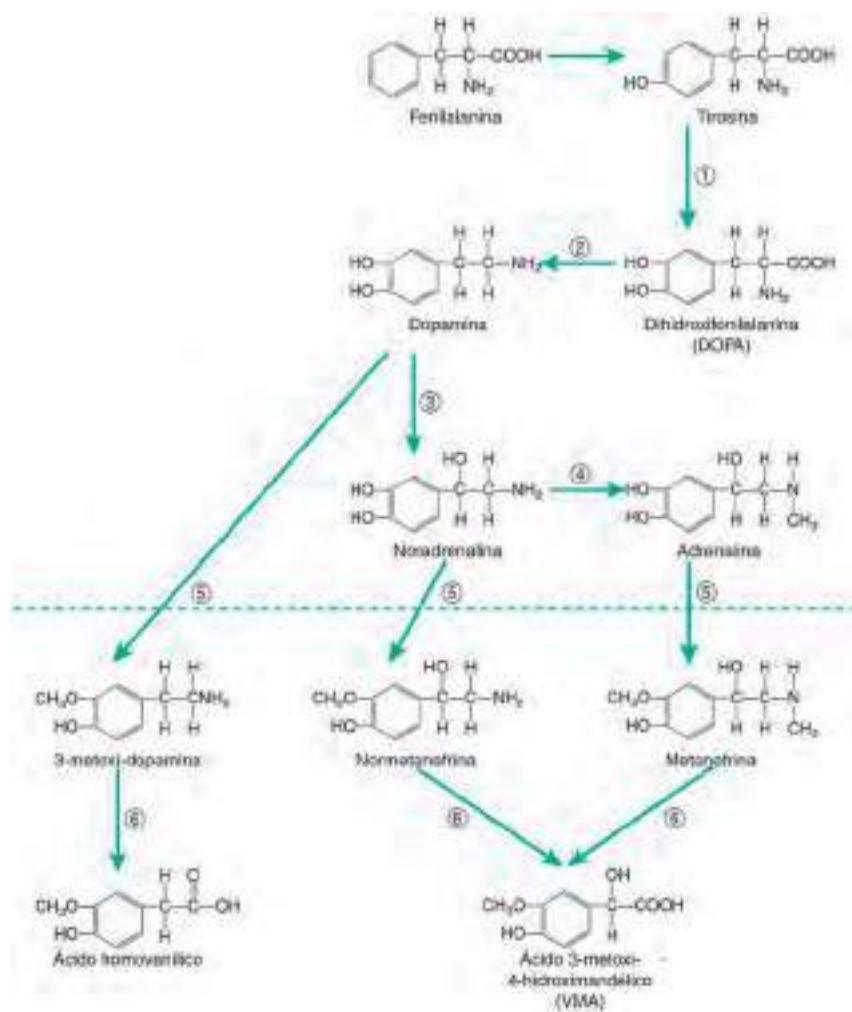


Fig. 592.3 Biosíntesis (sobre la línea de puntos) y metabolismo (bajo la línea de puntos) de las catecolaminas noradrenalina y adrenalina. Enzimas: 1, tiroxina hidroxilasa; 2, dopa descarboxilasa; 3, dopamina β-oxidasa; 4, feniletilamina-N-metiltransferasa; 5, catecol-O-metiltransferasa; 6, monoaminoxidasa.

y diastólica con solo una ligera reducción en la frecuencia del pulso. La adrenalina aumenta la frecuencia del pulso y, mediante la disminución de la resistencia vascular periférica, disminuye la presión diastólica. Los efectos hiperglucémicos y termogénicos de la noradrenalina son mucho menos pronunciados que los de la adrenalina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

producir una hipofunción de la corteza suprarrenal, denominada insuficiencia suprarrenal secundaria; el término *insuficiencia suprarrenal terciaria* se utiliza en ocasiones para denominar los casos originados por una disfunción hipotalámica ([tabla 593.2](#)).

593.1 Insuficiencia suprarrenal primaria

Perrin C. White

La insuficiencia suprarrenal primaria en los niños puede estar causada en su mayoría por trastornos genéticos que se manifiestan con frecuencia, pero no siempre, en la lactancia y con menor frecuencia por trastornos adquiridos como las enfermedades autoinmunes ([tabla 593.3](#)). La susceptibilidad a los trastornos autoinmunes con frecuencia tiene una base genética, por lo que estas distinciones no son absolutas.

ETIOLOGÍAS HEREDADAS

Defectos congénitos de la esteroidogénesis

Las causas más frecuentes de insuficiencia corticosuprarrenal en la lactancia son las formas de hiperplasia suprarrenal congénita con síndrome perdedor de sal (v. cap. 594). Alrededor del 75% de los lactantes con déficit de 21-hidroxilasa, casi todos los lactantes con hiperplasia suprarrenal lipídica y la mayoría de los lactantes con un déficit de 3β-hidroxisteroide deshidrogenasa manifiestan síntomas de pérdida de sal en el periodo neonatal porque son incapaces de sintetizar cortisol o aldosterona.

Capítulo 593 Insuficiencia corticosuprarrenal

Perrin C. White

En la insuficiencia suprarrenal primaria, las lesiones congénitas o adquiridas de la corteza suprarrenal impiden la producción de cortisol y con frecuencia de aldosterona ([tabla 593.1](#)). La insuficiencia suprarrenal primaria adquirida se denomina **enfermedad de Addison**. La disfunción de la hipófisis anterior o del hipotálamo puede causar un déficit de corticotropina (ACTH) y

Tabla 593.1 | Causas de insuficiencia suprarrenal primaria

PATOGENIA O GENÉTICA		CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA		
Déficit de 21-hidroxilasa	Mutaciones en <i>CYP21A2</i>	Hiperandrogenismo
Déficit de 11β-hidroxilasa	Mutaciones en <i>CYP11B1</i>	Hiperandrogenismo, hipertensión
Déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2	Mutaciones en <i>HSD3B2</i>	Genitales ambiguos en niños, virilización posnatal en niñas
Déficit de 17α-hidroxilasa	Mutaciones en <i>CYP17A1</i>	Reversión del sexo XY, retraso puberal en ambos sexos, hipertensión
Déficit de oxidoreductasa P450	Mutaciones en <i>POR</i>	Malformaciones esqueléticas (síndrome de Antley-Bixler), alteraciones de los genitales
Déficit de enzima que escinde la cadena lateral del citocromo P450	Mutaciones en <i>CYP11A1</i>	Reversión del sexo XY
Hiperplasia suprarrenal congénita lipóidea	Mutaciones en <i>STAR</i>	Reversión del sexo XY
OTROS TRASTORNOS GENÉTICOS		
Adrenoleucodistrofia o adrenomieloneuropatía	Mutaciones en <i>ABCD1</i>	Debilidad, espasticidad, demencia, ceguera, tetraparesia. La adrenomieloneuropatía es una variante más leve de la adrenoleucodistrofia con progresión más lenta
Síndrome triple A (síndrome de Allgrove)	Mutaciones en <i>AAAS</i>	Acalasia, alacrimia, déficits cognitivos, déficits neuromusculares, hiperqueratosis
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Mutaciones en <i>DHCR7</i>	Malformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento y del desarrollo, déficit de colesterol
Síndrome de Wolman	Mutaciones en <i>LIPA</i>	Calcificaciones suprarrenales bilaterales, hepatoesplenomegalia
Síndrome de Kearns-Sayre	Delecciones en ADN mitocondrial	Oftalmoplejía externa, degeneración retiniana y defectos de la conducción cardíaca; otras endocrinopatías
Síndrome de Pallister-Hall	Mutaciones en <i>GLI3</i>	Hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado, polidactilia postaxial
Síndrome IMAGe	Mutaciones en <i>CDKN1C</i> o <i>POLE</i>	Crecimiento intrauterino retardado, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitales
<i>Hipoplasia suprarrenal congénita</i>		
Ligada al X	Mutaciones en <i>NR0B1</i>	Hipogonadismo hipogonadotropo en varones
Síndrome del gen contiguo a Xp21	Deleción de genes de la distrofia muscular de Duchenne, glicerol cinasa y mutaciones en <i>NR0B1</i>	Distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol cinasa, retraso psicomotor
Ligado a SF-1	Mutaciones en <i>NR5A1</i>	Reversión del sexo XY
<i>Déficit familiar de glucocorticoides o síndromes de insensibilidad a corticotropina</i>		
Tipo 1	Mutaciones en <i>MC2R</i>	Talla alta, características faciales típicas, como hipertelorismo y frente prominente
Tipo 2	Mutaciones en <i>MRAP</i>	
Variante del déficit familiar de glucocorticoides	Mutaciones en <i>MCM4</i>	Retraso del crecimiento, aumento de las roturas cromosómicas, déficit de células natural killer
Variante del déficit familiar de glucocorticoides	Mutaciones en <i>NNT</i>	
AUTOINMUNE		
Aislada	Esporádica; asociaciones con <i>HLA-DR3-DQ2</i> , <i>HLA-DR4-DQ8</i> , <i>MICA</i> , <i>CTLA4</i> , <i>PTPN22</i> , <i>CIITA</i> , <i>CLEC16A</i>	Ninguna
SPA tipo 1 (PACDE)	Mutaciones en <i>AIRE</i>	Candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo, otros trastornos autoinmunes
SPA tipo 2	Esporádica; asociaciones con <i>HLA-DR3</i> , <i>HLA-DR4</i> , <i>CTLA4</i>	Enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes tipo 1, otras enfermedades autoinmunes
SPA tipo 4	Esporádica; asociaciones con <i>HLA-DR3</i> , <i>CTLA4</i>	Otras enfermedades autoinmunes (gastritis autoinmune, vitíligo, enfermedad celíaca, alopecia), excluyendo la enfermedad tiroidea y la diabetes tipo 1
INFECCIOSA		
Suprarrenalitis tuberculosa	Tuberculosis	Manifestaciones de tuberculosis en otros órganos
SIDA	VIH-1	Otras enfermedades asociadas al SIDA
Suprarrenalitis fungica	Histoplasmosis, criptococcosis, coccidioidomicosis	Infecciones oportunistas
Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen)	<i>Neisseria meningitidis</i>	
Tripanosomiasis africana	<i>Trypanosoma brucei</i>	Afectación de otros órganos por la tripanosomiasis
OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS		
Hemorragia suprarrenal bilateral	Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen); síndrome antifosfolípido primario; parto traumático; anticoagulación	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente

Tabla 593.1 Causas de insuficiencia suprarrenal primaria (cont.)

PATOGENIA O GENÉTICA		CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
Metástasis suprarrenales bilaterales	Principalmente tumores de pulmón, estómago, mama y colon	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
Infiltración suprarrenal bilateral	Linfoma suprarrenal primario, amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis (infrecuente)	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
Suprarreñectomía bilateral		Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
INDUCIDO POR FÁRMACOS		
Mitotano (<i>o,p'</i> -DDD)	Citotoxicidad	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Aminoglutetimida	Inhibición de la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol (CYP11A1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Trilostano	Inhibición de la 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Etomidato	Inhibición de la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Ketoconazol, fluconazol	Inhibición de las enzimas mitocondriales del citocromo P450 (p. ej., CYP11A1, CYP11B1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco

AAAS, síndrome de acalasia, insuficiencia suprarrenal y alacrimia; ABCD, dominio de unión a ATP, subfamilia D; ABCG5, dominio de unión a ATP, subfamilia G, miembro 5; ABCG8, dominio de unión a ATP, subfamilia G, miembro 8; CIITA, transactivador clase II; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; DHCR7, 7-deshidrocolesterol reductasa; HLA, antígeno leucocitario humano; IMAGe, crecimiento intrauterino retardado (CIR), displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) y anomalías genitales; LIPA, lipasa A; MC2R, receptor de melanocortina 2; MCM4, componente 4 del complejo de mantenimiento minicromosomal; MICA, gen A de la cadena asociada al complejo mayor de histocompatibilidad clase I; MRAP, proteína accesoria del receptor de la melanocortina 2; PACDE, poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, distrofia ectodérmica; PTPN22, proteína tirosina fosfatasa, tipo no receptor 22; SPA, síndrome de poliendocrinopatía autoinmune; STAR, proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis.

Adaptada de Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. Lancet 383:2152-2164, 2014, Table 1, pp 2153-2154.

Hipoplasia suprarrenal congénita

La hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) es una causa relativamente frecuente de insuficiencia suprarrenal en los niños varones junto con la hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad autoinmune y la adrenoleucodistrofia (ALD). A pesar del nombre del trastorno, la HSC es predominantemente una insuficiencia del desarrollo de la zona definitiva de la corteza suprarrenal; la zona fetal puede ser relativamente normal. Como consecuencia de ello, la insuficiencia suprarrenal generalmente se manifiesta conforme involuciona la zona fetal tras el nacimiento (v. cap. 592), con inicio de los síntomas en la lactancia o en los primeros 2 años de vida, u ocasionalmente en fases tardías de la infancia o incluso en la edad adulta. En algunos casos, el déficit de aldosterona se manifiesta antes que el de cortisol.

El trastorno está causado por la mutación en el gen *DAX1* (*NROB1*), un miembro de la familia de los receptores nucleares de hormonas, localizado en el cromosoma Xp21. Los varones con HSC no suelen desarrollar la pubertad debido a un hipogonadismo hipogonadotropo, causado por el mismo gen mutado *DAX1*. La criptorquidia, observada en ocasiones en estos niños, es probablemente una manifestación precoz de hipogonadismo hipogonadotropo, pero con frecuencia la función testicular en los lactantes es normal, con un pico típico o incluso anómalamente prolongado de testosterona en el primer mes de vida.

La HSC ocasionalmente se presenta dentro del síndrome de delección génica contigua, junto con la distrofia muscular de Duchenne, el déficit de glicerol cinasa, discapacidad intelectual o una combinación de estos trastornos.

Otras causas genéticas de hipoplasia suprarrenal

El factor de transcripción SF-1 es necesario para el desarrollo suprarrenal y gonadal (v. cap. 592). Los varones con una mutación heterocigótica de SF-1 (*NR5A1*) tienen una alteración del desarrollo de los testículos a pesar de tener una copia normal del gen en el otro cromosoma y pueden presentar aspecto femenino, al igual que los pacientes con hiperplasia suprarrenal lipoidea (v. cap. 594). Con poca frecuencia estos pacientes tienen además insuficiencia suprarrenal.

La hipoplasia suprarrenal puede verse también de forma ocasional en los pacientes con **síndrome de Pallister-Hall**, causado por mutaciones en el oncogén GLI3.

Adrenoleucodistrofia

En la adrenoleucodistrofia (ALD), el déficit corticosuprarrenal se asocia con desmielinización en el sistema nervioso central (v. caps. 104.2 y 617.3). Se encuentran niveles altos de los **ácidos grasos de cadena muy larga** en los

tejidos y en los líquidos corporales, como consecuencia de la alteración de su β -oxidación en los peroxisomas.

La forma más frecuente de ALD es un trastorno ligado al cromosoma X con varias presentaciones. El cuadro clínico principal es el de un trastorno neurológico degenerativo que aparece en la infancia o en la adolescencia y que progresó a demencia grave y deterioro de la visión, la audición, el lenguaje y la marcha, con fallecimiento en unos pocos años. Los síntomas neurológicos pueden ser sutiles al inicio, en ocasiones consisten solo en cambios conductuales o deterioro del rendimiento académico. La alopecia generalizada pero incompleta, similar a la de la quimioterapia, es un hallazgo característico pero poco constante. Una forma más leve de ALD ligada al X es la adrenoleucopatía, que comienza en la adolescencia tardía o en la fase precoz de la edad adulta. Los pacientes pueden mostrar signos de insuficiencia suprarrenal antes de, en el momento o después del desarrollo de síntomas neurológicos, siendo con frecuencia años los que separan su presentación. La ALD ligada al X está causada por mutaciones en el gen *ABCD1*, localizado en Xq28. El gen codifica un transportador transmembrana implicado en la importación de ácidos grasos de cadena muy larga a los **peroxisomas**. Se han descrito más de 400 mutaciones en los pacientes con ALD ligada al X. Los fenotipos clínicos pueden variar incluso dentro de cada familia, quizás debido a genes modificadores o a otros factores desconocidos. No existe correlación entre el grado de afectación neurológica y la gravedad de la insuficiencia suprarrenal. Se dispone de un diagnóstico prenatal que utiliza el análisis de ADN y la detección selectiva familiar mediante determinaciones de ácidos grasos de cadena muy larga y análisis de mutaciones. Las mujeres heterocigotas portadoras del gen ALD ligada al X pueden desarrollar síntomas a mediana edad o más tarde; la insuficiencia suprarrenal es infrecuente.

La ALD neonatal es un trastorno autosómico recesivo infrecuente. Los lactantes presentan deterioro neurológico y tienen o adquieren signos de disfunción corticosuprarrenal. La mayoría de los pacientes tiene un deterioro cognitivo grave progresivo y muere antes de los 5 años de edad. Este trastorno es un subtipo del **síndrome de Zellweger (cerebro-hepato-renal)**, en el que no se desarrollan peroxisomas debido a mutaciones en cualquiera de los distintos genes (*PEX5*, *PEX1*, *PEX10*, *PEX13* y *PEX26*) que controlan el desarrollo de esta organela.

Déficit familiar de glucocorticoides

El **déficit familiar de glucocorticoides** es una forma de insuficiencia suprarrenal crónica que se caracteriza por un déficit aislado de glucocorticoides, niveles elevados de ACTH y habitualmente producción normal de aldosterona, aunque ocasionalmente se presentan manifestaciones por pérdida de sal como en la mayoría de las otras formas de insuficiencia suprarrenal. Los

Tabla 593.2 | Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria

	ETIOLOGÍAS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
INDUCIDAS POR FÁRMACOS		
Interrupción súbita del tratamiento con glucocorticoides (sistémicos o tópicos)	Supresión de la secreción de CRH y ACTH que causa una atrofia de la corteza suprarrenal	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS		
Tumores hipotalámicos o hipofisarios	Adenomas, quistes, craneofaringiomas, ependimomas, meningiomas, raramente carcinomas, metástasis	Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Lesión cerebral traumática		Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Cirugía o irradiación hipotalámica o hipofisaria		Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Infecciones o procesos infiltrativos	Hipofisis linfocitaria, hemocromatosis, tuberculosis, meningitis, sarcoidosis, actinomicosis, histiocitosis X, granulomatosis de Wegener	Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Apoplejía hipofisaria (cuando se produce en una madre en el periodo periparto, se denomina síndrome de Sheehan)	Pérdidas de sangre importantes o hipotensión	Cefalea intensa de inicio brusco, alteraciones visuales, náuseas, vómitos; panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
CAUSAS CONGÉNITAS O GENÉTICAS		
<i>Alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central</i>		
Anencefalia	Múltiples	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
Holoprosencefalia	Múltiples	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
Déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHP)[†]		
DCHP2	Mutaciones en <i>PROP1</i> (homeobox 1 tipo paired-like)	Panhipopituitarismo; el déficit de corticotropina se produce en la adolescencia
DCHP3	Mutaciones en <i>LHX3</i> (homeobox 3 tipo LIM)	Panhipopituitarismo; hipoacusia, cuello corto
DCHP4	Mutaciones en <i>LHX4</i> (homeobox 4 tipo LIM)	Panhipopituitarismo; silla turca pequeña, defectos cerebelosos
Displasia septoóptica, DCHP5	Mutaciones en <i>HESX1</i> (homeobox 1 tipo HESX)	Panhipopituitarismo; displasia septoóptica (ceguera debido a hipoplásia de los nervios ópticos, ausencia del septo pelúcido); retraso del desarrollo
DCHP6	Mutaciones en <i>OTX2</i> (homeobox 2 tipo orthodenticle)	Panhipopituitarismo; hipófisis posterior ectópica
Panhipopituitarismo ligado al X	Mutaciones en <i>SOX3</i> (<i>SRY</i> [región determinante del sexo en el cromosoma Y] box 3)	Panhipopituitarismo; hipoplasia infundibular, retraso del desarrollo
<i>Otros síndromes genéticos que afectan a la secreción de corticotropina</i>		
Déficit congénito de proopiomelanocortina	Mutaciones en <i>POMC</i> (proopiomelanocortina)	Obesidad grave de inicio precoz, hiperfagia, pelo de color rojo
Déficit de la convertasa de prohormona 1/3	Mutaciones en <i>PC1</i> (convertasa de prohormona 1/3)	Obesidad, malabsorción o diarrea, hipogonadismo hipogonadotropo
Déficit aislado de ACTH (corticotropina)	Mutaciones en <i>TBX19</i> (<i>T-box 19</i>)	
Síndrome de Prader-Willi	Deleción o silenciamiento de los genes en la copia paterna de los genes en la región cromosómica 15q11-q13 con impronta que incluye <i>SNRPN</i> (polipéptido N de la ribonucleoproteína nuclear pequeña) y <i>NDN</i> (necdina, miembro de la familia del antígeno del melanoma [MAGE])	Características físicas dismórficas, hipotonía, retraso del desarrollo, obesidad, déficit de la hormona del crecimiento, hipogonadismo hipogonadotropo

*Los déficits asociados de hormonas hipofisarias anteriores y/o posteriores pueden variar.

[†]El DCHP1 (mutaciones en *POU1F1*) no está asociado a déficit de corticotropina.

pacientes presentan sobre todo hipoglucemia, convulsiones y un aumento de la pigmentación durante la primera década de vida. El trastorno afecta a ambos性es por igual y se hereda de forma autosómica recesiva. Existe una importante atrofia corticosuprarrenal con una conservación relativa de la zona glomerulosa. Se han descrito mutaciones en el gen del receptor de ACTH (*MCR2*) en alrededor del 25% de estos pacientes, la mayoría de las cuales afecta al tráfico de las moléculas del receptor desde el retículo endoplásmico a la superficie celular. Otro 20% de los casos está producido por mutaciones en *MRAP*, que codifica una **proteína accesoria del receptor de melanocitos** necesaria para este tráfico. Se han identificado mutaciones en nuevos loci genéticos, incluido el homólogo 4 deficiente en proteína de mantenimiento de los minicromosomas (*MCM4*) y la transhidrogenasa de nucleótidos de nicotinamida (*NNT*). Estos genes están implicados en la replicación de ADN y en la defensa antioxidante, respectivamente. Los pacientes con mutaciones en *MCM4* también tienen retraso del crecimiento, aumento de roturas cromosómicas y déficit de células *natural killer*.

Otro síndrome de resistencia a la ACTH se produce asociado a **acalasia** del cardias gástrico y a **alacrimia** (**síndrome de la triple A** o de **Allgrove**). Estos pacientes muestran con frecuencia un trastorno neurológico progresivo consistente en disfunción autonómica, discapacidad intelectual, neuropatía motora y ocasionalmente hipoacusia. Este síndrome también se hereda de forma autosómica recesiva, y el gen *AAAS* se ha localizado en el cromosoma 12q13. La proteína codificada, aladina, podría ayudar a regular el transporte nucleocitoplásmico de otras proteínas.

Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I

Aunque la enfermedad de Addison se produce la mayoría de las veces de manera esporádica (v. sección sobre «Enfermedad de Addison autoinmune» en este capítulo), puede ser un componente de dos síndromes, cada uno de los cuales consiste en un conjunto de trastornos autoinmunes (v. cap. 582). El **síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I (SPA-1)**, también conocido como síndrome de **poliendocrinopatía**

Tabla 593.3

Frecuencias de las etiologías de insuficiencia suprarrenal primaria

ETIOLOGÍA	%	EDAD EN EL DIAGNÓSTICO
Hiperplasia suprarrenal congénita	59	Lactancia
Autoimmune	16	Infancia-adolescencia
PACDE (poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica)	6	Infancia-adolescencia
Adrenoleucodistrofia	4	Infancia-adolescencia
Déficit aislado de glucocorticoides	4	Lactancia
Idiopática	4	Infancia
Síndromes	3	Lactancia
Hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X	2	Infancia-adolescencia
Hemorragia	1	Lactancia

Datos de Perry R, Kecha O, Paquette J, et al: Primary adrenal insufficiency in children: twenty years' experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal, *J Clin Endocrinol Metab* 90:3243-3250, 2005; y Hsieh S, White PC: Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E925-E928, 2011.

autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (PACDE), se hereda de forma autosómica recesiva mendeliana, mientras que el SPA-2 (v. sección sobre «Enfermedad de Addison autoinmune» en este capítulo) tiene una herencia compleja. La **candidiasis mucocutánea crónica** suele ser la primera manifestación del SPA-1, seguida de hipoparatiroidismo y después de la enfermedad de Addison, que se desarrolla típicamente al principio de la adolescencia. Otros trastornos autoinmunes intimamente asociados son el fallo gonadal, la alopecia, el vitíligo, la queratopatía, la hipoplasia del esmalte, la distrofia ungual, la malabsorción intestinal y la hepatitis crónica activa. El hipotiroidismo y la diabetes mellitus tipo 1 se presentan en menos del 10% de los pacientes afectados. Algunos componentes del síndrome continúan desarrollándose hasta la 5.^a década de la vida. Los pacientes con SPA-1 pueden tener autoanticuerpos frente a las enzimas CYP21, CYP17 y CYP11A1 del citocromo P450 suprarrenal. La presencia de estos anticuerpos indica una alta probabilidad de desarrollar una enfermedad de Addison o, en las pacientes mujeres, insuficiencia ovárica. La insuficiencia suprarrenal puede evolucionar rápidamente en el SPA-1; se han descrito muertes en pacientes previamente diagnosticados y muertes inexplicadas en hermanos de pacientes con SPA-1, lo que indica la necesidad de controlar de forma estrecha a los pacientes con SPA-1 (o a cualquier niño con hipoparatiroidismo de etiología desconocida) y de evaluar detalladamente a los hermanos de los pacientes con este trastorno sin afectación aparente.

El gen afectado en el SPA-1 se denomina regulador autoinmune 1 (*AIRE1*); ha sido localizado en el cromosoma 21q22.3. El gen *AIRE1* codifica un factor de transcripción que controla la expresión de muchas proteínas del timo, por lo que desempeñan una función fundamental en la generación de la tolerancia inmunológica. Se han descrito muchas mutaciones diferentes en el gen *AIRE1* en los pacientes con SPA-1, de las cuales dos (*R257X* y una delección de 3-bp) son las más frecuentes. Se ha producido una transmisión autosómica dominante en una familia debido a una mutación específica de aminoácido (*G228W*).

Trastornos de la síntesis y del metabolismo del colesterol

Los pacientes con trastornos de la síntesis o del metabolismo del colesterol, incluida la abetalipoproteinemia con déficit de lipoproteínas que contienen lipoproteína B (como las lipoproteínas de baja densidad) y la **hipercolesterolemia familiar homocigótica**, con ausencia o alteración de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, tienen una limitación leve en la función corticosuprarrenal. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica presentan una función corticosuprarrenal normal que no se ve afectada por el tratamiento con estatinas (fármacos inhibidores de la HMB-CoA reductasa). Se ha descrito insuficiencia suprarrenal en los pacientes con **síndrome de Smith-Lemli-Opitz**, un trastorno autosómico recesivo que se manifiesta por anomalías faciales, microcefalia, anomalías de las extremidades y retraso del desarrollo (v. cap. 104.3). En el síndrome de Smith-Lemli-Opitz se han identificado mutaciones en el gen que codifica la esterol Δ^7 -reductasa, localizado en el cromosoma 11q12-q13, que producen una alteración en el

paso final de la síntesis de colesterol con una importante elevación del 7-deshidrocolesterol, niveles anormalmente bajos de colesterol e insuficiencia suprarrenal. La **enfermedad de Wolman** es un trastorno infrecuente autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen que codifica la lisasa ácida lisosómica humana en el cromosoma 10q23.2-23.3. Los ésteres de colesterol se acumulan en los lisosomas de la mayoría de los órganos y sistemas, lo que lleva al fallo orgánico. Los lactantes presentan durante el primer o segundo mes de vida hepatosplenomegalia, estatorrea, distensión abdominal y fallo de crecimiento. Existe insuficiencia suprarrenal y calcificación suprarrenal bilateral, y la muerte suele producirse en el primer año de vida.

Déficit de globulina transportadora de corticoides y disminución de la afinidad por el cortisol

El déficit de globulina transportadora de corticoides y la disminución de la afinidad por el cortisol producen niveles bajos de cortisol plasmático con niveles normales de cortisol libre urinario y ACTH plasmática normal. Se ha descrito una alta prevalencia de hipotensión y astenia en algunos adultos con trastornos por déficit de la globulina transportadora de corticoides.

ETILOGÍAS ADQUIRIDAS

Enfermedad de Addison autoinmune

La causa más frecuente de enfermedad de Addison es la destrucción autoinmune de las glándulas. Las glándulas pueden ser tan pequeñas que no se ven en la autopsia y solo se encuentran restos de tejido en los cortes microscópicos. Normalmente la médula no se destruye y existe una importante infiltración linfocitaria en el área de lo que fue la corteza. En la enfermedad avanzada se pierde toda la función corticosuprarrenal, pero en las fases tempranas de la evolución clínica puede producirse un déficit aislado de cortisol. La mayoría de los pacientes tiene **anticuerpos antisuprarrenales citoplasmáticos** en el plasma; el autoantígeno bioquímicamente definido con más frecuencia es la 21-hidroxilasa (CYP21).

La enfermedad de Addison puede aparecer como componente de dos síndromes de poliendocrinopatía autoinmune. El tipo I (SPA-1) se ha descrito con anterioridad. La **poliendocrinopatía autoinmune tipo II (SPA-2)** consiste en una enfermedad de Addison asociada a enfermedad tiroidea autoinmune (síndrome de Schmidt) o diabetes tipo 1 (síndrome de Carpenter). Puede haber insuficiencia gonadal, vitíligo, alopecia y gastritis crónica atrófica, con o sin anemia perniciosa. En estos pacientes es más frecuente la existencia de los alelos del antígeno leucocitario humano HLA-D3 y HLA-D4, que parece que confieren un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad; los alelos específicos de los genes relacionados con la cadena del complejo principal de histocompatibilidad clase I A y B (*MICA* y *MICB*) se han asociado también a este trastorno. Se han asociado polimorfismos en genes implicados en otros trastornos autoinmunes de forma inconstante con la insuficiencia suprarrenal primaria, y su contribución a su patogenia aún se considera incierta. Estos incluyen el transactivador del complejo principal de histocompatibilidad clase II (*CIITA*), miembro A de la familia 16 del dominio de lectina tipo C (*CLEC16A*) y la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (*PTPN22*). La enfermedad afecta con más frecuencia a mujeres de mediana edad y puede presentarse en muchas generaciones de la misma familia. En estos pacientes también pueden encontrarse anticuerpos antisuprarrenales, específicamente frente a las enzimas CYP21, CYP17 y CYP11A1. Una insuficiencia suprarrenal autoinmune también puede observarse en pacientes con enfermedad celiaca y con mutaciones de genes mitocondriales.

Infección

La tuberculosis fue una causa frecuente de destrucción suprarrenal en el pasado, pero es mucho menos prevalente en la actualidad. La etiología infecciosa más frecuente de la insuficiencia suprarrenal es la meningococemia (v. cap. 218); la crisis suprarrenal por esta causa se denomina **síndrome de Waterhouse-Friderichsen**. Los pacientes con SIDA pueden tener varias alteraciones subclínicas en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), pero la insuficiencia suprarrenal franca es infrecuente. Sin embargo, los fármacos empleados en el tratamiento del SIDA pueden afectar la homeostasis hormonal suprarrenal.

Fármacos

El **ketoconazol**, un fármaco antifúngico, puede causar insuficiencia suprarrenal por inhibición de las enzimas suprarrenales. El mitotano (*o,p'-DDD*), empleado en el tratamiento del carcinoma de la corteza suprarrenal y del síndrome de Cushing refractario (v. caps. 595 y 597), es citotóxico para la corteza suprarrenal y también puede alterar el metabolismo extrasuprarrenal del cortisol. En un porcentaje considerable de los pacientes tratados con mitotano se producen signos de insuficiencia suprarrenal. El **etomidato**,

usado en la inducción y mantenimiento de la anestesia general, inhibe la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1), y una sola dosis en la inducción puede bloquear la síntesis de cortisol durante 4-8 horas o más. Esto puede ser un problema en pacientes sometidos a un estrés grave, sobre todo si se emplean dosis repetidas en el marco de los cuidados intensivos. El acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que se emplea para tratar el carcinoma de próstata metastásico, inhibe la biosíntesis de cortisol pero no altera la biosíntesis de corticosterona. Este fármaco actualmente no se emplea en la práctica pediátrica. Aunque no son, por sí mismos, causa de insuficiencia suprarrenal, la rifampicina y los fármacos antiepilepticos como la fenitoína y el fenobarbital reducen la eficacia y la biodisponibilidad del tratamiento sustitutivo con corticoides mediante la inducción de enzimas metabolizadoras de esteroides en el hígado.

Hemorragia en las glándulas suprarrenales

La hemorragia en las glándulas suprarrenales puede ocurrir en el periodo neonatal como consecuencia de dificultades en el parto (sobre todo con la presentación de nalgas), o su etiología puede no ser evidente (fig. 593.1). Se ha sugerido una incidencia de 3 de cada 100.000 nacidos vivos. La hemorragia puede ser lo suficientemente extensa como para producir la muerte por exanguinación o insuficiencia suprarrenal. Una masa abdominal, anemia, ictericia inexplicada o un hematoma escrotal pueden ser los signos de presentación. Con frecuencia, la hemorragia es asintomática inicialmente y se identifica más tarde por la calcificación de la glándula suprarrenal. También se ha descrito la hemorragia suprarrenal fetal. Después del nacimiento, la hemorragia suprarrenal se produce con más frecuencia en los pacientes tratados con anticoagulantes. Asimismo, puede ocurrir como consecuencia del maltrato infantil.

Manifestaciones clínicas

La insuficiencia suprarrenal primaria produce un déficit de cortisol y con frecuencia de aldosterona. Los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal se entienden mejor en el contexto de las acciones normales de estas hormonas (v. cap. 592; tabla 593.4).

El déficit de cortisol reduce el gasto cardíaco y el tono vascular; además, las catecolaminas como la adrenalina tienen efectos inotrópicos y vasoconstrictores menores en ausencia de cortisol. Estos problemas se manifiestan al principio como hipotensión ortostática en los niños mayores y pueden evolucionar a shock franco en pacientes de cualquier edad. Esto se agudiza con el déficit de aldosterona, que produce hipovolemia debido a la disminución de la reabsorción de sodio en la parte distal de la nefrona.

La hipotensión y el descenso del gasto cardíaco reducen el filtrado glomerular y por tanto disminuyen la capacidad del riñón para excretar agua libre. La vasopresina (AVP) se secreta en la hipófisis posterior en respuesta a la hipotensión.



Fig. 593.1 Plano coronal de una tomografía computarizada con contraste que confirma la localización intrasuprarrenal de una lesión redondeada hiperdensa compatible con una calcificación de gran tamaño. (De Llano JP, Beaufils E, Nicolino M: Uncommon cause of large paravertebral calcification in a child, J Pediatr 162:881, 2013, Fig. 2.)

Tabla 593.4 Manifestaciones clínicas y hallazgos bioquímicos en la insuficiencia suprarrenal

	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	PREVALENCIA (%)*
SÍNTOMAS		
Astenia	Déficit de glucocorticoides	90
Anorexia, pérdida de peso	Déficit de glucocorticoides	90
Náuseas, vómitos	Déficit de glucocorticoides, déficit de mineralcorticoides	90
Apetito voraz por la sal (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	20
Mialgia o dolor articular	Déficit de glucocorticoides	
SIGNOS		
Presión arterial baja, hipotensión ortostática	Déficit de mineralcorticoides, déficit de glucocorticoides	70-100
Hiperpigmentación cutánea o mucosa (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Exceso de péptidos derivados de la proopiomelanocortina	70
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS		
Hiponatremia	Déficit de mineralcorticoides, déficit de glucocorticoides (que causa una disminución de la excreción de agua libre)	90
Hiperpotasemia (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	50
Hipoglucemias	Déficit de glucocorticoides	30
Cetosis	Déficit de glucocorticoides	30
Niveles bajos de cortisol al azar	Déficit de glucocorticoides	80
Eosinofilia, linfocitosis	Déficit de glucocorticoides	
Niveles elevados de ACTH (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de glucocorticoides	100
Actividad plasmática de renina elevada (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	100

*Los datos de prevalencia son solo para la insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente. Los espacios en blanco indican que no se dispone de datos de prevalencia pediátrica.

Datos de Hsieh S, White PC: Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E925-E928, 2011.

y también como consecuencia de la pérdida de inhibición por el cortisol. Estos factores disminuyen la osmolalidad plasmática y producen sobre todo hiponatremia. La hiponatremia también se debe al déficit de aldosterona y puede ser mucho peor cuando existe un déficit simultáneo de cortisol y aldosterona.

Además de la hipovolemia y la hiponatremia, el déficit de aldosterona causa hiperpotasemia por la menor excreción de potasio en la parte distal de la nefrona. Sin embargo, el déficit aislado de cortisol no produce hiperpotasemia.

El déficit de cortisol disminuye la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, lo que produce un aumento en la secreción de ACTH. La hiperpigmentación se debe a la ACTH y otras hormonas peptídicas (hormona estimuladora de melanocitos γ), que se originan del precursor de la ACTH proopiomelanocortina. En los pacientes de tez clara, la piel puede adquirir un tono bronceado. La pigmentación puede ser más llamativa en los pliegues cutáneos, las mucosas y las cicatrices. En los pacientes de piel oscura puede apreciarse más fácilmente en la mucosa gingival y oral.

La hipoglucemias es una característica importante de la insuficiencia suprarrenal. Con frecuencia se acompaña de cetosis, porque el organismo intenta utilizar los ácidos grasos como fuente alternativa de energía. La cetosis se agrava por la anorexia, las náuseas y los vómitos, que se presentan con frecuencia.

La presentación clínica de la insuficiencia suprarrenal depende de la edad del paciente, de si está afectada la secreción de cortisol y de aldosterona a la vez y, hasta cierto punto, de la etiología subyacente. Las causas más frecuentes en la lactancia precoz son los errores congénitos de la biosíntesis esteroidea, la sepsis, la HSC y la hemorragia suprarrenal. Los lactantes tienen unas necesidades de aldosterona relativamente mayores que las de los niños de más edad, posiblemente debido a una inmadurez del riñón y también al bajo contenido en sodio de la leche materna y artificial. La hiperpotasemia, la hiponatremia y la hipoglucemias son signos de presentación destacados de la insuficiencia suprarrenal en los lactantes. La cetosis no está presente de forma constante, pues los lactantes generan cetonas peor que los niños mayores. La hiperpigmentación no suele apreciarse porque suele tardar semanas o meses en desarrollarse, y la hipotensión ortostática es obviamente difícil de demostrar en los lactantes.

Los lactantes pueden enfermar muy rápido. Puede haber solo unos pocos días de disminución de la actividad, anorexia y vómitos antes de que se desarrollem alteraciones electrolíticas críticas.

En los niños mayores con enfermedad de Addison, los síntomas incluyen debilidad muscular, malestar general, anorexia, vómitos, pérdida de peso e hipotensión ortostática. Pueden aparecer de forma insidiosa. No es infrecuente obtener, de manera retrospectiva, una historia de años de evolución de síntomas episódicos solo evidentes durante las enfermedades intercurrentes. Estos pacientes pueden presentarse con una descompensación aguda (**crisis suprarrenal**) durante procesos infecciosos menores. *Algunos de estos pacientes se diagnostican inicialmente por error de un síndrome de fatiga crónica, un síndrome posmononucleosis, una enfermedad crónica de Lyme, o de trastornos psiquiátricos (depresión o anorexia nerviosa).*

La **hiperpigmentación** es frecuente, pero no está necesariamente presente. La **hiponatremia** está presente en el diagnóstico en prácticamente el 90% de los pacientes. La **hiperpotasemia** tiende a aparecer más tarde en el curso de la enfermedad más en los niños mayores que en los lactantes y está presente solo en la mitad de los pacientes en el diagnóstico. *Unos niveles normales de potasio nunca deben ser asumidos como forma de descartar la insuficiencia suprarrenal primaria.*

La hipoglucemias y la cetosis son frecuentes. Por ello, la presentación clínica puede confundirse fácilmente con gastroenteritis u otras infecciones agudas. La cronicidad de los síntomas puede alertar al clínico sobre la posibilidad de una enfermedad de Addison, pero este diagnóstico debería considerarse en cualquier niño con hipotensión ortostática, hiponatremia, hipoglucemias y cetosis.

El apetito voraz por la sal se observa en la insuficiencia suprarrenal primaria con déficit de mineralcorticoides. En la deficiencia de glucocorticoides puede haber astenia, mialgias, fiebre, eosinofilia, linfocitosis, hipercalcemia y anemia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ya se han comentado la hipoglucemias, la cetosis, la hiponatremia y la hiperpotasemia. Es útil realizar un electrocardiograma para detectar rápidamente la hiperpotasemia en un niño grave. Es frecuente la acidosis, y el nitrógeno ureico sanguíneo está elevado si el paciente está deshidratado.

Los niveles de cortisol están a veces en el límite bajo de lo normal, pero están siempre bajos si se considera el grado de enfermedad del paciente. Los niveles de ACTH están altos en la insuficiencia suprarrenal primaria, pero el laboratorio puede tardar un tiempo en comunicar los resultados. De forma similar, los niveles de aldosterona pueden estar en el intervalo normal, pero inapropiadamente bajos si se considera la hiponatremia, la hiperpotasemia y la hipovolemia del paciente. La actividad de la renina plasmática está elevada. Los eosinófilos en sangre pueden estar aumentados, pero esto pocas veces es útil para el diagnóstico.

Tabla 593.5

Criterios diagnósticos propuestos para la enfermedad de Addison autoinmune

1. Cortisol basal <3 µg/dl (83 nmol/l) y/o ACTH >100 pg/ml (22 pmol/l) a las 8-9 AM o cortisol sérico menor de 18 µg/dl (500 nmol/l) 30 o 60 min tras la inyección intravenosa de 250 µg de ACTH sintética
2. Volumen normal o disminuido de la glándula suprarrenal en la tomografía computarizada (TC) y en la resonancia magnética (RM) y ausencia de calcificaciones en la radiografía o TC abdominal
3. Anticuerpos anticorteza suprarrenal o títulos altos de anticuerpos anti-21OH
4. Exclusión de otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria: genéticas (signos o síntomas clínicos: acalasia, alacrimia, sordera o hipogonadismo hipogonadotrópico en varones o genotipado); adrenoleucodistrofia (níveis de ácidos grasos de cadena muy larga normales); enfermedades infecciosas (tuberculosis, paracoccidiomicosis, histoplasmosis, VIH o CMV); fármacos (mitotano, ketoconazol, rifampicina, etc.); hemorragia o trombosis suprarrenal; neoplasias; infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis o hemocromatosis)
5. Otros trastornos autoinmunes concomitantes (tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedades reumáticas autoinmunes, enfermedades autoinmunes, hemocitopenias autoinmunes y otros)

Diagnóstico definitivo: 1, 2, 3 y 4.

Diagnóstico probable: 1, 2, 4 y 5.

De Neto RAB, Freire de Carvalho J: Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis), *Autoimmune Rev* 13:408-411, 2014, Table 3.

La excreción urinaria de sodio y cloro está elevada y el potasio urinario está disminuido, pero estos hallazgos son difíciles de valorar en muestras de orina obtenidas al azar. La interpretación precisa de los electrolitos urinarios requiere una recogida más prolongada de orina (24 h) y conocer la ingesta de sodio y potasio del paciente.

La **prueba más definitiva** para la insuficiencia suprarrenal es la determinación de los niveles plasmáticos de cortisol antes y después de la administración de ACTH; los niveles basales son bajos y normalmente no aumentan tras la administración de ACTH (tabla 593.5). En ocasiones, unos niveles basales normales que no aumentan tras la administración de ACTH indican una ausencia de reserva corticosuprarrenal. Un nivel bajo inicial seguido de una respuesta significativa a la ACTH puede indicar una insuficiencia suprarrenal secundaria. Tradicionalmente, esta prueba se ha realizado midiendo los niveles de cortisol antes y 30 o 60 minutos después de administrar 0,25 mg de **cosintropina** (1-24 ACTH) mediante infusión intravenosa rápida. La aldosterona aumentará de forma temporal en respuesta a esta dosis de ACTH y puede determinarse también. La prueba con dosis bajas (1 µg de 1-24 ACTH/1,73 m²) es una prueba más sensible de reserva hipófiso-suprarrenal, pero tiene una especificidad algo menor (más resultados falsos positivos).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando la enfermedad de Addison se presenta, es frecuente que deba distinguirse de otras enfermedades más agudas, como la gastroenteritis con deshidratación o la sepsis. Las pruebas adicionales se dirigen a identificar la causa específica de la insuficiencia suprarrenal. Cuando se sospecha una hiperplasia suprarrenal congénita, deben determinarse los niveles plasmáticos de los precursores del cortisol (17-hidroxiprogesterona) junto con los de cortisol en una prueba de estimulación con ACTH (v. cap. 594) (fig. 593.2). Los niveles elevados de ácidos grasos de cadena muy larga son diagnósticos de ALD (v. cap. 617.3). Mediante pruebas genéticas directas pueden identificarse muchas causas de la insuficiencia suprarrenal primaria, pero puede llevar muchas semanas que los resultados estén disponibles. La presencia de anticuerpos antisuprarrenales sugiere una patogenia autoinmune. Los pacientes con enfermedad de Addison deben ser vigilados de cerca por si desarrollan otros trastornos autoinmunes. En los niños, el hipoparatiroidismo es el trastorno que se asocia con más frecuencia, y se sospecha si se detecta hipocalcemia y niveles elevados de fosfato.

La ecografía (que requiere un radiólogo con experiencia), la TC o la RM pueden ayudar a definir el tamaño de las glándulas suprarrenales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda debe ser inmediato y energético. Si el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal no está establecido, debe obtenerse una muestra de sangre previa al tratamiento para determinar electrolitos, glucosa, ACTH, cortisol, aldosterona y la actividad de la renina

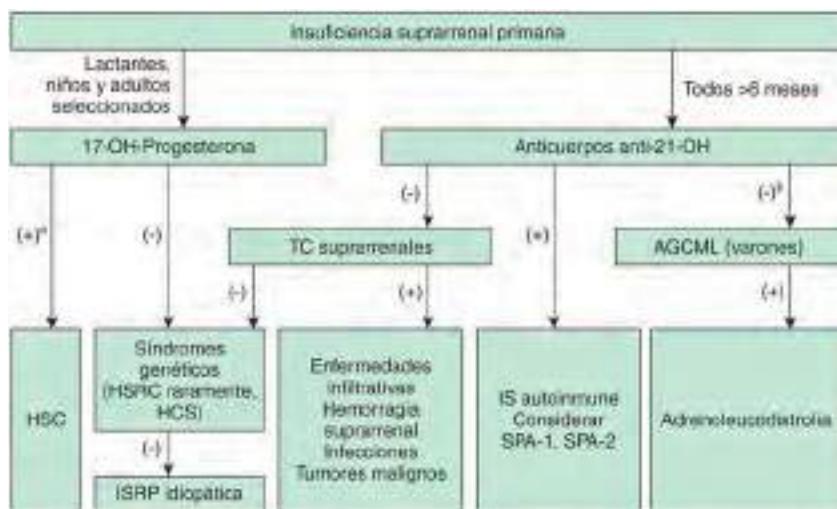


Fig. 593.2 Algoritmo para el abordaje diagnóstico del paciente con insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP). Las causas más comunes de ISRP son la destrucción autoinmune de la corteza suprarrenal en adultos y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) en niños. Estos trastornos pueden detectarse midiendo los anticuerpos anti-21-hidroxilasa y la concentración de 17-hidroxiprogesterona, respectivamente. En los varones con anticuerpos anti-21-hidroxilasa negativos debe descartarse la adrenoleucodistrofia mediante los AGCML plasmáticos. Si se excluyen estos diagnósticos, una TC de las suprarrenales puede hallar procesos infiltrativos suprarrenales o metástasis, aunque el rendimiento de esta prueba es bajo en niños y adolescentes. El cuadro clínico y los antecedentes familiares del individuo pueden hacer que algunos pasos en el algoritmo sean redundantes o sugerir síndromes genéticos específicos. Entre ellos están los síndromes poliglandulares autoinmunes y otros trastornos genéticos raros específicos en los que la insuficiencia suprarrenal forma parte de un fenotipo más amplio. AGCML, ácidos grasos de cadena muy larga; HSRC, hiperplasia suprarrenal congénita; ISR, insuficiencia suprarrenal. ^aUna cifra de 17-OH-progesterona >1.000 ng/dl es diagnóstica de deficiencia de 21-OH (14). ^bLos AGCML deben formar parte de la evaluación inicial de los niños preadolescentes. (Adaptada de Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al: Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency, J Intern Med 275:104-115, 2014, con autorización de John Wiley & Sons, Inc.)

plasmática. Si las condiciones del paciente lo permiten, se puede realizar una prueba de estimulación con ACTH mientras se realiza la reanimación inicial con líquidos. Se debe administrar glucosa al 5% en solución salina al 0,9% por vía intravenosa para corregir la hipoglucemia, la hipovolemia y la hiponatremia. Los líquidos hipotónicos (p. ej., el glucosado 5% o el salino 0,2%) deben evitarse porque pueden desencadenar o empeorar la hiponatremia. Si la hipertotasemias es grave puede requerir tratamiento con calcio intravenoso y/o con bicarbonato, enemas de resina quelantes de potasio o una infusión intravenosa de glucosa e insulina. Debe administrarse una forma hidrosoluble de hidrocortisona, como el succinato sódico de hidrocortisona, por vía intravenosa. Se debe administrar una dosis de hasta 10 mg en lactantes, 25 mg en niños pequeños, 50 mg en niños mayores y 100 mg en adolescentes en forma de bolo intravenoso, y la misma cantidad dividida a intervalos de 6 horas durante las primeras 24 horas. Estas dosis pueden disminuirse durante las 24 horas siguientes si la evolución es satisfactoria. La replección adecuada de líquido y sodio se logra mediante la administración de suero salino intravenoso, ayudado por el efecto mineralcorticoide de las altas dosis de hidrocortisona.

Hay que tener un cuidado especial con los escasos pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal asociada a hipotiroidismo porque la tiroxina puede aumentar el aclaramiento de cortisol. Por este motivo, se puede precipitar una crisis suprarrenal si el hipotiroidismo se trata sin asegurar antes una reposición adecuada de glucocorticoides.

Después de que se hayan controlado las manifestaciones agudas, la mayoría de los pacientes requiere tratamiento sustitutivo crónico para su déficit de cortisol y de aldosterona. La hidrocortisona (cortisol) puede administrarse por vía oral en dosis diarias de 10 mg/m²/24 h divididas en tres dosis; algunos pacientes requieren 15 mg/m²/24 h para minimizar la astenia, sobre todo por la mañana. Los preparados de hidrocortisona de liberación gradual se están evaluando en ensayos clínicos, pero todavía no están disponibles. Se ha investigado también en ensayos clínicos la infusión subcutánea de hidrocortisona con una bomba de insulina; aunque presenta la ventaja de que puede simular muy bien la variación diurna normal de la secreción de cortisol, resulta muy caro y no se ha introducido todavía en la práctica clínica habitual. Pueden emplearse dosis equivalentes (20-25% de la dosis de hidrocortisona) de prednisona o prednisolona, divididas en dos dosis diarias. Los niveles de ACTH pueden emplearse para controlar la idoneidad de la sustitución con glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal primaria; en la hiperplasia suprarrenal congénita, se emplean en su lugar los niveles de las hormonas precursoras. Las muestras de sangre para la monitorización deben obtenerse a la misma hora del día y con la misma relación con la dosis de hidrocortisona (p. ej., antes o después). La normalización de los niveles de ACTH es innecesaria y puede requerir dosis excesivas de hidrocortisona; normalmente niveles de ACTH por la mañana

tan altos como 3-4 veces lo normal son satisfactorios. Dado que los pacientes no tratados y los gravemente infratratados pueden descompensarse durante enfermedades menores, la valoración de los síntomas (o la ausencia de ellos) no debe usarse como sustituto de la monitorización bioquímica. Durante las situaciones de estrés, como las infecciones o las cirugías menores, la dosis de hidrocortisona debe aumentarse en 2-3 veces. La cirugía mayor bajo anestesia general inhalatoria requiere altas dosis de hidrocortisona intravenosa similares a las empleadas en la insuficiencia suprarrenal aguda.

Si existe déficit de aldosterona se administra por vía oral fludrocortisona, un mineralcorticoide sintético, a dosis de 0,05-0,2 mg diarios. Las determinaciones de la actividad de renina plasmática son útiles para controlar la idoneidad del tratamiento sustitutivo mineralcorticoide. La sobredosis crónica con glucocorticoides produce obesidad, talla baja y osteoporosis, mientras que la sobredosis con fludrocortisona produce hipertensión y, ocasionalmente, hipopotasemia.

El tratamiento sustitutivo con deshidroepiandrosterona (DHEA) en adultos sigue siendo motivo de controversia; los niños prepúberales normalmente no secretan grandes cantidades de DHEA. Muchos adultos con enfermedad de Addison refieren disminución de la energía, y la reposición de DHEA puede mejorar este problema, sobre todo en las mujeres en quienes los andrógenos suprarrenales representan alrededor del 50% de la secreción total de andrógenos.

Puede que se requiera tratamiento adicional dirigido a la causa subyacente de la insuficiencia suprarrenal, en las infecciones y algunos defectos metabólicos. Algunos de los tratamientos de la adrenoleucodistrofia son la administración terapéutica de trioleato y trierucato de glicerol (aceite de Lorenzo), el trasplante de médula ósea y la lovastatina (v. cap. 617.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.2 Insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Interrupción brusca de la administración de corticoides

La insuficiencia suprarrenal secundaria se produce con mayor frecuencia cuando el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal se suprime por la administración prolongada de altas dosis de un glucocorticoide potente y su

administración se interrumpe de forma brusca o la dosis se reduce con demasiada rapidez. Entre los pacientes con riesgo de sufrir este problema se incluyen aquellos con leucemia, asma (especialmente cuando a los pacientes se les cambian los corticoides orales por inhalados) y enfermedades vasculares del colágeno u otros trastornos autoinmunes y aquellos a los que se les ha realizado un trasplante de tejidos o neurocirugía. La dosis y duración máxima de glucocorticoides que puede ser administrada antes de que se presente este problema se desconoce, pero se asume que pueden administrarse dosis altas de glucocorticoides (el equivalente a >10 veces la secreción fisiológica de cortisol) durante al menos 1 semana sin que se requiera una disminución progresiva de la dosis. Por otra parte, cuando se administran altas dosis de dexametasona a niños con leucemia, pueden pasar 2 meses o más tras la interrupción del tratamiento hasta que las pruebas de función suprarrenal vuelvan a la normalidad. Los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal son más probables en los pacientes que son sometidos posteriormente a estrés, como infecciones graves o técnicas quirúrgicas adicionales.

Déficit de corticotropina

La disfunción hipofisaria o hipotalámica puede causar déficit de corticotropina (v. cap. 573), normalmente asociado a déficit de otras hormonas hipofisarias, como la hormona del crecimiento y la tirotropina. Las lesiones destructivas en la región de la hipófisis, como el craneofaringioma y el germinoma, son las causas más frecuentes del déficit de corticotropina. En muchos casos la hipófisis o el hipotálamo resultan aún más lesionados durante la resección quirúrgica o la radioterapia de los tumores de la línea media cerebral. La lesión cerebral traumática (v. cap. 728) con frecuencia causa disfunción hipofisaria, especialmente en los primeros días tras el traumatismo. Sin embargo, el déficit de corticotropina es difícil de detectar entonces debido al uso de altas dosis de dexametasona para minimizar el edema cerebral, y el déficit permanente de corticotropina es infrecuente tras la lesión cerebral traumática. En casos excepcionales, la causa del déficit de corticotropina es la hipofisitis autoinmune.

También pueden producirse lesiones congénitas de la hipófisis. Puede verse afectada la hipófisis de forma aislada o pueden estar implicadas más estructuras de la línea media, como los nervios ópticos o el septo pélvico. Esta última anomalía se denomina **displasia septoóptica** o síndrome de Morsier (v. cap. 609.9). Las anomalías del desarrollo cerebral más graves, como la anencefalia y la holoprosencfalía, pueden afectar también a la hipófisis. Estos trastornos son habitualmente esporádicos, aunque se han producido algunos casos de herencia autosómica recesiva. Se ha descrito el déficit aislado de corticotropina, incluso en varios grupos de hermanos. Se han documentado casos de pacientes con déficits múltiples de hormonas hipofisarias debidos a mutaciones en el gen *PROPI* con déficit progresivo de ACTH/cortisol. El déficit aislado de hormona liberadora de corticotropina se ha registrado en una familia árabe como rasgo autosómico recesivo.

Hasta el 60% de los niños con **síndrome de Prader-Willi** (v. cap. 98.8) tiene cierto grado de insuficiencia suprarrenal según pruebas de provocación con metirapona, aunque los niveles diurnos de cortisol son normales. El significado clínico de este hallazgo es incierto, pero podría contribuir a la incidencia relativamente alta de muerte súbita en relación con infecciones que ocurre en esta población. Aunque de momento no supone un estándar en el tratamiento, algunos endocrinólogos defienden el tratamiento de los pacientes con síndrome de Prader-Willi con hidrocortisona durante los procesos febriles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La secreción de aldosterona no se ve afectada en la insuficiencia suprarrenal secundaria porque las glándulas suprarrenales están, por definición, intactas y el sistema renina-angiotensina no está implicado. Por ello, los signos y síntomas son los del déficit de cortisol. Con frecuencia, los recién nacidos presentan hipoglucemía. Los niños mayores pueden tener hipotensión ortostática o debilidad. La hiponatremia puede estar presente.

Cuando la insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a un defecto anatómico congénito o adquirido que afecta a la hipófisis, puede haber signos de déficits asociados de otras hormonas hipofisarias. El pene puede ser pequeño en los lactantes masculinos si también existe déficit de gonadotropinas. Los lactantes con hipotiroidismo secundario suelen presentar ictericia. Los niños con déficit asociado de hormona del crecimiento crecen poco tras el primer año de vida.

Algunos niños con anomalías hipofisarias tienen hipoplasia de la región media de la cara. Los niños con hipoplasia del nervio óptico pueden tener alteraciones visuales obvias. Suelen tener un nistagmo errático característico, pero esto con frecuencia no es evidente hasta que tienen varios meses de edad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Como las glándulas suprarrenales no están directamente afectadas, el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria es en ocasiones un reto. Entre las pruebas dinámicas consideradas históricamente como el patrón oro se encuentra la hipoglucemía inducida por insulina, que supone un estrés importante para todo el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). Esta prueba requiere la supervisión continua de un médico y es considerada por muchos endocrinólogos demasiado peligrosa para su uso rutinario. Una segunda prueba considerada patrón oro usa la metirapona, un inhibidor específico de la 11β-hidroxilasa (CYP11B1), para bloquear la síntesis de cortisol, eliminando la retroalimentación negativa normal del cortisol sobre la secreción de ACTH. Existen varios protocolos para esta prueba. En uno de ellos se administran 30 mg/kg de metirapona oral a medianoche, con la obtención de una muestra de sangre a las 8 de la mañana para cortisol y 11-desoxicortisol (el sustrato de la 11β-hidroxilasa). Un nivel bajo de cortisol (<5 µg/dl) demuestra una supresión adecuada de la síntesis de cortisol, y un nivel de 11-desoxicortisol >7 µg/dl indica que la ACTH ha respondido con normalidad al déficit de cortisol estimulando la corteza suprarrenal. Esta prueba debe emplearse con precaución fuera del ámbito de la investigación porque puede desencadenar una crisis suprarrenal en pacientes con una función suprarrenal marginal; este fármaco no se encuentra disponible en todos los lugares.

En la actualidad, la prueba utilizada con más frecuencia para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria es la **prueba de estimulación con dosis bajas de ACTH** ($1 \mu\text{g}/1,73 \text{ m}^2$ de cosintropina administrada por vía intravenosa), que se basa en que la ausencia de la estimulación normal por la ACTH provocará cierto grado de atrofia de la corteza suprarrenal. Por tanto, esta prueba será falsamente negativa en los casos de afectación aguda de la hipófisis (p. ej., lesión o cirugía). Estas situaciones raramente suponen un dilema diagnóstico; en general esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad excelentes. Aunque los análisis varían en cierto grado, un punto de corte de 18-20 µg/dl de cortisol 30 minutos después de la administración de cosintropina puede utilizarse para diferenciar las respuestas normales de las anormales.

Actualmente parece que hay pocos motivos para utilizar la estimulación con hormona liberadora de corticotropina en vez de ACTH; aunque la prueba con hormona liberadora de corticotropina tiene la ventaja teórica de valorar la respuesta de la hipófisis anterior para responder a este estímulo secretando ACTH (con lo que se distingue la insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria), en la práctica no mejora la sensibilidad ni la especificidad, y esta hormona no está tan ampliamente disponible como la ACTH.

TRATAMIENTO

La mejor forma de evitar la insuficiencia suprarrenal secundaria iatrogénica (causada por la administración crónica de glucocorticoides) es utilizar la mínima dosis eficaz de glucocorticoides sistémicos durante el periodo de tiempo más corto posible. Cuando se sospecha que un paciente está en riesgo, la disminución rápida de la dosis hasta un nivel equivalente o ligeramente menor que la sustitución fisiológica ($\sim 10 \text{ mg}/\text{m}^2/24 \text{ h}$ de hidrocortisona), seguida de una reducción lenta durante varias semanas puede permitir que la corteza suprarrenal se recupere sin que el paciente desarrolle signos de insuficiencia suprarrenal. Los pacientes con lesiones anatómicas de la hipófisis deben ser tratados con glucocorticoides de forma indefinida. No se requiere tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides. En los pacientes con panhipopituitarismo, el tratamiento del déficit de cortisol puede incrementar la excreción de agua libre, desenmascarando una diabetes insípida central. En estos pacientes, los electrolitos deben monitorizarse de forma cuidadosa cuando se inicie el tratamiento con cortisol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.3 Insuficiencia suprarrenal en el marco de los cuidados intensivos

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La insuficiencia suprarrenal en el marco de los cuidados intensivos aparece hasta en el 20-50% de los pacientes pediátricos, normalmente como un trastorno transitorio. En muchos casos se considera de naturaleza «funcional» o «relativa», refiriéndose a que los niveles de cortisol se encuentran dentro de los límites normales, pero no pueden elevarse lo suficiente para alcanzar las demandas de una enfermedad grave. Las causas son heterogéneas, algunas fueron mencionadas en el capítulo 593.1. Se incluye la hipoperfusión

suprarrenal secundaria al shock, particularmente el shock séptico, como se suele ver en la meningococemia. Los mediadores inflamatorios del shock séptico, sobre todo la interleucina 6, pueden inhibir la secreción de ACTH, suprimir directamente la secreción de cortisol o ambas. El etomidato, que se usa para la sedación para la intubación, inhibe la 11 β -hidroxilasa y por tanto bloquea la biosíntesis de cortisol. Los pacientes neuroquirúrgicos con traumatismo craneal cerrado, o con tumores que afectan al hipotálamo o a la hipófisis, pueden tener un déficit de ACTH en el contexto de un panhipopituitarismo. Algunos niños han sido previamente tratados con corticoides sistémicos (p. ej., niños con leucemia) y tienen suprimido el eje HHS por este motivo. En los cuidados intensivos neonatales, los niños prematuros todavía no han desarrollado la capacidad normal de biosíntesis de cortisol y, por ello, pueden no ser capaces de segregar cantidades suficientes de esta hormona cuando están enfermos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cortisol es necesario para que las catecolaminas tengan un efecto presor normal sobre el sistema cardiovascular (v. caps. 592.4 y 592.5). Por tanto, la insuficiencia suprarrenal se sospecha en los pacientes hipotensos que no responden a los agentes presores intravenosos. Los pacientes pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar hipoglucemias o un cuadro de presentación similar al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, pero estos trastornos normalmente suceden en el contexto de una sepsis y la contribución de la insuficiencia suprarrenal puede ser difícil de distinguir.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque los niveles bajos de cortisol tomados al azar en un paciente gravemente estresado son ciertamente anormales, en estos pacientes los niveles muy elevados también se asocian con resultados pobres; esta última situación refleja presumiblemente una corteza suprarrenal estimulada al máximo con una reserva disminuida. La prueba de estimulación con ACTH (cosintropina) se considera generalmente la mejor vía para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal en esta situación (v. cap. 593.1); hay pruebas que sugieren que la prueba con dosis bajas ($1 \mu\text{g}/1.73 \text{ m}^2$) sería superior a la prueba con dosis estándar de $250 \mu\text{g}$, aunque sigue habiendo controversia. Normalmente, un pico de cortisol $<18 \mu\text{g}/\text{dl}$ o un incremento de $<9 \mu\text{g}/\text{dl}$ sobre el valor basal se considera sugerente de insuficiencia suprarrenal en este contexto. Al evaluar los niveles de cortisol, debe recordarse que normalmente la mayor parte del cortisol circulante se encuentra unido a la globulina transportadora de cortisol; en los estados de hipoproteinemia, los niveles de cortisol total pueden estar disminuidos, mientras que los niveles de cortisol libre pueden ser normales. Cuando el cortisol total está bajo y la albúmina es $<2.5 \text{ g}/\text{dl}$, puede ser prudente medir el cortisol libre antes de iniciar el tratamiento, pero estas mediciones no están disponibles fácilmente en todas las instituciones.

TRATAMIENTO

Existen pocos datos acerca de la eficacia del tratamiento en los pacientes gravemente enfermos. Basándose en estudios tanto de niños como de adultos, es probable que dosis de estrés moderado (p. ej., $50 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$) mejoren la respuesta a los agentes presores en pacientes con shock e insuficiencia suprarrenal documentada. No está claro si existe un efecto beneficioso sobre la supervivencia global. Parece que no hay beneficio en el empleo de dosis farmacológicas de glucocorticoides sintéticos potentes, como la dexametasona.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

593.4 Alteraciones de la sensibilidad de los órganos diana a los corticoides

Perrin C. White

Algunas enfermedades se producen como consecuencia de la alteración de la acción de las hormonas sobre sus objetivos fisiológicos. Pueden estar causadas por un metabolismo anómalo de las hormonas, mutaciones en los receptores de las hormonas o defectos en los mecanismos celulares (como los canales de hierro), que son dianas de la acción hormonal.

RESISTENCIA GENERALIZADA A LOS GLUCOCORTICOIDEOS

Etiología

Los pacientes con resistencia generalizada a los glucocorticoides tienen insensibilidad de los tejidos diana a los glucocorticoides. La enfermedad

generalmente se hereda de forma autosómica dominante, pero existen casos esporádicos. La alteración de la retroalimentación negativa normal del cortisol a niveles del hipotálamo y la hipófisis activa el eje HHS con el consiguiente aumento en la concentración de ACTH y cortisol. La resistencia generalizada a los glucocorticoides está causada por mutaciones en el **receptor de glucocorticoides** (codificado por el gen *NR3C1*) que afectan a su acción mediante la interferencia con la unión a su ligando, al ADN, con la activación transcripcional o algunas combinaciones de ellas. La mayoría de las mutaciones son heterocigotas; los receptores de glucocorticoides generalmente ligan el ADN en forma de dímeros, y 3 de cada 4 dímeros contendrán al menos una molécula anómala de receptor cuando existe una mutación heterocigótica.

Manifestaciones clínicas

El exceso de secreción de ACTH causa hiperplasia suprarrenal con aumento de la producción de esteroides suprarrenales con actividad mineralcorticode, incluido el cortisol, la desoxicorticosterona y la corticosterona y también andrógenos y precursores, incluyendo androstendiona, DHEA y sulfato de DHEA. Las elevadas concentraciones de cortisol no causan síndrome de Cushing (v. cap. 597) debido a la insensibilidad a los glucocorticoides; por el contrario, la mayoría de los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal están ausentes excepto por la frecuente presentación de fatiga crónica y ansiedad ocasional (la hipoglucemias neonatal fue documentada en un paciente muy poco habitual con una mutación homocigota con pérdida de función). Por otra parte, los receptores de mineralcorticoides y andrógenos normalmente son sensibles a sus ligandos. Con frecuencia se encuentran signos de exceso de mineralcorticoides, como la hipertensión y la alcalosis hipopotasémica. El aumento de las concentraciones de andrógenos suprarrenales puede causar genitales ambiguos en las niñas y pubertad precoz independiente de gonadotropinas en los niños de ambos sexos; acné; hirsutismo e infertilidad en ambos sexos; irregularidades menstruales en mujeres y oligospermia en varones. Ocasionalmente pueden producirse tumores de restos suprarrenales y testiculares y adenomas hipofisarios secretores de ACTH.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de la resistencia generalizada a glucocorticoides es sugerido por las concentraciones elevadas de cortisol y el aumento de cortisol libre urinario en 24 h en ausencia de síndrome de Cushing. Los niveles de otros esteroides suprarrenales también están elevados. Las concentraciones plasmáticas de ACTH pueden ser normales o elevadas. El patrón circadiano de la secreción de ACTH y cortisol está conservado, aunque a concentraciones más elevadas de lo normal, y existe resistencia del eje HHS a la supresión con dexametasona. La secuenciación del gen *NR3C1* puede confirmar el diagnóstico, pero no está disponible de forma habitual.

Diagnóstico diferencial

La resistencia generalizada a los glucocorticoides debería diferenciarse de los casos relativamente leves de síndrome de Cushing (bien causados por un adenoma hipofisario o un tumor suprarrenal, v. cap. 595); esto último es más probable que se asocie a una ganancia excesiva de peso o a un escaso crecimiento lineal. Los tumores de la corteza suprarrenal pueden secretar mineralcorticoides, como desoxicorticosterona y también andrógenos, pero los niveles de ACTH con frecuencia están suprimidos y por supuesto el tumor puede generalmente ser visualizado con las técnicas de imagen apropiadas. La hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594), especialmente el déficit de 11 β -hidroxilasa, puede manifestarse con hipertensión y signos de exceso de andrógenos, pero en esta situación los niveles de cortisol son bajos y los niveles de precursores del cortisol (17-hidroxiprogesterona, 11-deoxicortisol) están elevados. Los pacientes obesos pueden ser hipertensos y tener hiperandrogenismo, pero la secreción de cortisol debería ser fácilmente suprimible mediante dexametasona.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es suprimir el exceso de secreción de ACTH, con lo que se suprime el aumento de la producción de esteroides suprarrenales con actividad mineralcorticode y androgénica. Esto requiere la administración de dosis elevadas de un agonista glucocorticode puro como la dexametasona (normalmente $\sim 20-40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), titulando cuidadosamente para suprimir la secreción endógena de corticoides sin causar signos de exceso de glucocorticoides, como una ganancia excesiva de peso o la supresión del crecimiento lineal.

DÉFICIT DE REDUCTASA DE CORTISONA

Etiología

Los niveles de glucocorticoides en los tejidos diana están modulados por 2 isozimas de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa. La isozima

HSD11B2 convierte el cortisol en un metabolito inactivo, la cortisona; los 2 esteroides difieren en la presencia de un 11 β -hidroxil frente a un grupo 11-oxo, respectivamente. Las mutaciones de esta enzima causan el síndrome de **exceso aparente de mineralcorticoides** (tratado más adelante en este capítulo). Por el contrario, la isozima HSD11B1 convierte la cortisona en cortisol, y por tanto en ocasiones se la denomina «cortisona reductasa». Esta isozima se expresa en niveles elevados en los tejidos diana de los glucocorticoides, especialmente en el hígado, donde asegura que niveles adecuados de glucocorticoides activos (cortisol y corticosterona) cumplan las demandas metabólicas sin requerir una secreción excesiva de cortisol suprarrenal.

La isozima HSD11B1 se localiza en el retículo endoplásmico (es decir, es una enzima «microsomal») y funciona como un dímero. Acepta electrones del NADP reducido, que se genera en el retículo endoplásmico por la hexosa-6-fosfatasa deshidrogenasa, una enzima diferente de la glucosa-6-fosfatasa deshidrogenasa citoplasmática.

El déficit aparente de cortisona reductasa está causado por mutaciones homocigotas en la hexosa-6-fosfato deshidrogenasa que evita la generación de NADP reducido en el retículo endoplásmico y, por tanto, deja a la HSD11B1 de su cofactor esencial para la reacción reductasa. Se han detectado muy escasos pacientes con mutaciones heterocigotas en el gen *HSD11B1* que codifica la 11-HSD1 en sí misma y por tanto tienen un «verdadero» déficit de cortisona reductasa; dado que la enzima funciona como un homodímero, las mutaciones heterocigotas son capaces de afectar a tres cuartas partes de todos los dímeros.

Manifestaciones clínicas

Debido a que la cortisona circulante no se convierte en cortisol, la semivida circulante del cortisol disminuye y la corteza suprarrenal debe secretar cortisol adicional para compensarlo. Esto produce una análoga hiperactividad suprarrenal, aunque generalmente mucho más leve que la encontrada en la resistencia generalizada a los glucocorticoides. Por lo común, no es lo suficientemente grave para causar hipertensión, por lo que se manifiesta en su lugar por signos de leves a moderados de exceso de andrógenos, como el hirsutismo, la oligomenorrea o la amenorrea y la infertilidad en las mujeres, o la seudopubertad precoz (vello púbico y axilar, y aumento del tamaño del pene, pero no testicular) en varones.

Pruebas complementarias

La relación cortisol:cortisona en sangre es menor de lo normal. Lo mismo ocurre con los metabolitos en orina, que se miden normalmente en forma de relación entre la suma de la excreción de tetrahidrocortisol y de alotetrahidrocortisol y la de la tetrahidrocortisona. Estas determinaciones se realizan mejor mediante cromatografía de gases seguida de espectrometría de masas y están disponibles en laboratorios especializados de referencia. Los niveles absolutos de cortisol y ACTH se encuentran en los límites normales.

Diagnóstico diferencial

El déficit de cortisona reductasa es mucho menos frecuente y debe diferenciarse de otras causas de exceso de andrógenos, como el síndrome de ovario poliquístico y la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica como consecuencia de un déficit de 21-hidroxilasa.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a reducir la hiperactividad suprarrenal y por tanto disminuir la secreción de andrógenos. Esto puede lograrse mediante la administración de hidrocortisona.

ALTERACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DE LOS ÓRGANOS DIANA A LOS MINERALCORTICOIDES

Seudohipoaldosteronismo

Etiología

El seudohipoaldosteronismo tipo 1 (SHA1) es una enfermedad monogénica en la que existe un déficit de acción de la aldosterona y los pacientes son, por tanto, incapaces de reabsorber el sodio de la orina o de excretar el potasio adecuadamente. Existen 2 formas. Una forma **autosómica dominante** relativamente leve está causada por mutaciones en el gen *NR3C2* que codifica el receptor de mineralcorticoides humano. Una mutación heterocigótica es suficiente para causar la enfermedad debido a que el receptor de mineralcorticoides interacciona con el ADN en forma de dímero y tres cuartas partes de los dímeros son defectuosos en los individuos portadores de mutaciones heterocigotas (asumiendo que se sintetice la proteína con la mutación). Una forma **autosómica recesiva** es generalmente el resultado de mutaciones homocigotas en las subunidades α (*SCNN1A*), β (*SCNN1B*) o γ (*SCNN1G*) del canal epitelial de Na⁺, aunque se ha descrito un caso de enfermedad autosómica recesiva grave que estaba causado por mutaciones homocigotas en *NR3C2*.

El SHA1 no debería confundirse con el **seudohipoaldosteronismo tipo 2**, un raro síndrome con herencia mendeliana caracterizado por hipertotasemia y, a diferencia del SHA1, por hipertensión debido a un exceso de reabsorción de sal en el riñón. Este trastorno está causado por mutaciones en las cinasas reguladoras renales, WNK1 y WNK4, o por componentes del complejo ligasa de ubiquitina E3 Kelch-like 3 (KLHL3) y Cullin 3 (CUL3).

Manifestaciones clínicas

Los lactantes con SHA1 se manifiestan por hipertotasemia, hiponatremia, hipovolemia, hipotensión y retraso del crecimiento. En los casos más graves (generalmente autosómicos recesivos), la pérdida de sal no se limita al riñón sino que también se produce en la mayoría de los epitelios. Las madres pueden decir que la piel de sus hijos afectados tiene un sabor salado. Algunos lactantes presentan *síntomas pulmonares similares a los de la fibrosis quística*. Con frecuencia es difícil controlar los trastornos electrolíticos en los pacientes con la forma autosómica recesiva, lo cual causa ingresos hospitalarios frecuentes y una necesidad de control clínico estrecho.

Es destacable que los signos y síntomas de déficit de aldosterona tienden a remitir conforme el paciente se hace mayor, especialmente en la forma autosómica dominante. Esto es similar a lo que ocurre en el déficit real de aldosterona, como en las formas perdedoras de sal de hiperplasia suprarrenal congénita o en el déficit de aldosterona sintetasa. El riñón madura tras la primera fase de la lactancia para ser más eficiente en la excreción del potasio y, mientras que la leche materna y la fórmula infantil tienen un bajo contenido en sodio, la dieta normal de un adulto occidental es relativamente alta en sodio, lo cual se compensa por la pérdida renal de sal.

Pruebas complementarias

Los lactantes tienen hipertotasemia e hiponatremia importantes. Tanto la renina como la aldosterona plasmáticas están muy elevadas. Los niveles de cortisol y ACTH son normales. Si existe hipovolemia grave, los pacientes pueden desarrollar una uremia de origen prerenal. En caso de hipertotasemia grave, el electrocardiograma puede incluir ondas T picudas altas o taquicardia ventricular.

Diagnóstico diferencial

El SHA en los lactantes debería ser diferenciado de otras causas de hipertotasemia e hiponatremia. Estas comprenden una insuficiencia renal de cualquier causa, una hiperplasia suprarrenal congénita, un déficit de aldosterona y otras causas de insuficiencia suprarrenal, como la HSC. Los pacientes con insuficiencia renal tienen nitrógeno ureico y creatinina en sangre elevados, pero esto puede encontrarse también en pacientes con SHA y deshidratación grave o en la insuficiencia suprarrenal. Los pacientes con cualquier forma de insuficiencia suprarrenal en este contexto clínico tendrán unos niveles de aldosterona bajos o normales (con una elevación de la renina plasmática), con los niveles elevados de aldosterona encontrados en el SHA. Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tienen niveles elevados de precursores de esteroides, como la 17-hidroxiprogesterona (en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa), y los pacientes con la mayoría de las formas de insuficiencia suprarrenal tienen niveles elevados de ACTH.

Tratamiento

A los lactantes se les debe administrar suplemento de sodio (inicialmente intravenoso y después oral o enteral), normalmente 8 mEq/kg/día de forma aproximada. Los niveles de potasio en la leche de fórmula con frecuencia deben reducirse, lo cual puede lograrse mezclando la fórmula con resina de poliestireno y después decantando la fórmula antes de la toma. La fludrocortisona, un mineralcorticoide sintético, puede ser eficaz en casos autosómicos dominantes más leves, administrada a dosis altas (controlando la titulación hasta ~0,5 mg diarios). Los trastornos electrolíticos significativos requieren tratamiento con suero salino fisiológico intravenoso y resina de poliestireno rectal. La hipertotasemia grave puede requerir perfusiones de glucosa e insulina para ser controlada.

EXCESO APARENTE DE MINERALCORTICOIDES

Etiología

El síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *HSD11B2* que codifica la isozima tipo 2 de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa. El

receptor de mineralcorticoides en realidad tiene una afinidad prácticamente idéntica por la aldosterona (la principal hormona mineralcorticoide) y por el cortisol, aunque la actividad mineralcorticoide del cortisol normalmente es débil *in vivo*. Esto se debe a que la HSD11B2 se expresa junto con el receptor mineralcorticoide en la mayoría de los tejidos diana como el epitelio del conducto colector de la corteza renal. Convierte el cortisol en cortisona, que no es un esteroide activo, con lo que se evita que ocupe el receptor de mineralcorticoide. Por el contrario, la aldosterona no es un sustrato para la enzima porque su grupo 11 β -hidroxilo forma un hemicetal con el grupo 18-aldehído del esteroide y, por tanto, no es accesible para la enzima. Por consiguiente, en ausencia de HSD11B2, el cortisol es capaz de ocupar eficientemente el receptor mineralcorticoide, y debido a que las concentraciones de cortisol normalmente son bastante más altas que aquellas de la aldosterona, esto produce signos y síntomas de exceso de mineralcorticoides.

Con el consumo excesivo de regaliz o de tabaco de mascar con sabor a regaliz se produce un cuadro clínico similar; el regaliz contiene compuestos como los ácidos glicirretínico y glicirrínico que inhiben la HSD11B2. La carbenoxolona, un fármaco antihipertensivo que no se comercializa en Estados Unidos, tiene efectos similares.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes afectados con frecuencia tienen cierto grado de retraso del crecimiento intrauterino con pesos al nacer de 2 kg como norma en los nacidos a término. Los lactantes y los niños presentan con frecuencia retraso del crecimiento. Casi siempre existe una hipertensión grave (hasta ~200/120 mmHg). En algunos pacientes, la hipertensión tiende a ser lábil o paroxística con el estrés emocional intenso como factor precipitante. Los accidentes cerebrovasculares pueden ser complicaciones de la hipertensión. Varios pacientes han fallecido durante la lactancia o la adolescencia, bien debido a trastornos electrolíticos que causan arritmias cardíacas o debido a secuelas vasculares de la hipertensión. La alcalosis hipopotasémica puede finalmente producir nefrocalcínosis (visible con frecuencia mediante ecografía renal) y la diabetes insípida nefrogénica que causa poluria y polidipsia. Los efectos deletérios sobre el músculo varían desde las elevaciones en la creatina fosfocinasa plasmática hasta la rabdomíolisis franca. Los electrocardiogramas muestran hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Pruebas complementarias

La hipopotasemia y la alcalosis son frecuentes pero no siempre persistentes. Los niveles de sodio generalmente se encuentran en la parte superior del intervalo de referencia. Los niveles de aldosterona y renina son muy bajos porque la hipertensión y la hipervolemia son independientes de las concentraciones de aldosterona. Los niveles plasmáticos de cortisol y ACTH generalmente se encuentran en los límites normales. La semivida plasmática del cortisol está aumentada, pero la prueba para determinarla requiere un marcador radiactivo y no está disponible para su uso clínico. La excreción urinaria total de los metabolitos del cortisol está muy disminuida. La relación entre el cortisol libre y la cortisona libre en orina es elevada, así como la relación entre el tetrahidrocortisol más el alotetrahidrocortisol y la tetrahidrocortisona en orina.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otras formas de hipertensión infantil grave, como las alteraciones de las arterias renales, pero son relativamente pocas las entidades que presentan una supresión de los niveles de renina y de aldosterona. El síndrome de Liddle (v. más abajo) tiene una presentación similar, pero sin alteraciones en el perfil esteroideo, normalmente con herencia autosómica dominante, y no responde al tratamiento con antagonistas del receptor de mineralcorticoides. Las variantes con hipertensión de la hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594) también tienen niveles suprimidos de renina y aldosterona, pero presentan signos de exceso de andrógenos (déficit de 11 β -hidroxilasa) o de déficit de andrógenos (déficit de 17 α -hidroxilasa); este último puede ser difícil de detectar en los niños pequeños. Los perfiles de esteroides en la hiperplasia suprarrenal congénita difieren de aquellos encontrados en el síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides.

Los pacientes con síndrome de Cushing grave pueden tener niveles suficientemente elevados de cortisol para saturar la HSD11B2 renal, lo cual produce hipertensión grave con alteraciones en las relaciones entre el cortisol y la cortisona en orina. Esto aparece con mayor frecuencia en los pacientes con síndrome de ACTH ectópica. Generalmente no representa un dilema diagnóstico debido a que hay otros signos de síndrome de Cushing, incluidos los niveles elevados de cortisol.

Tratamiento

El tratamiento incluye una dieta baja en sal, un suplemento de potasio y el bloqueo del receptor de mineralcorticoides con espironolactona o eplerenona; un antagonista de los canales de sodio, como amilorida o triamtereno, puede funcionar al menos de forma similar. En teoría, la supresión de la secreción de cortisol con dexametasona (que no se une al receptor de mineralcorticoides) debería funcionar, pero en la práctica es mucho menos eficaz que el bloqueo del receptor de mineralcorticoides.

SÍNDROME DE LIDDLE

Etiología

El síndrome de Liddle es una forma de hipertensión e hipopotasemia que es clínicamente similar a la del síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides, pero se hereda de forma autosómica dominante. Está causado por **mutaciones activadoras** en las subunidades β (*SCNN1B*) o γ (*SCNN1G*) del canal de sodio epitelial. La mayoría de estas mutaciones evitan que las subunidades del canal se liguen a ubiquitina y se dirijan al proteasoma para su degradación, un proceso que normalmente está regulado de forma indirecta por la aldosterona. El efecto neto es un aumento del número de canales abiertos en la superficie apical de las células epiteliales del conducto colector, por lo que se facilita la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Este trastorno es, por tanto, el opuesto exacto de la forma autosómica recesiva del seudohipoaldosteronismo descrito previamente.

Manifestaciones clínicas, pruebas complementarias y diagnóstico diferencial

El síndrome de Liddle se caracteriza por hipertensión grave de inicio precoz e hipopotasemia, que puede no ser persistente. Los niveles de aldosterona y de renina están suprimidos, pero todos los niveles de hormonas esteroideas son normales.

El diagnóstico diferencial es el mismo que en el exceso aparente de mineralcorticoides.

Tratamiento

El tratamiento se fundamenta en una dieta baja en sal, suplementos de potasio y un antagonista de los canales de sodio, como amilorida o triamtereno. Los antagonistas del receptor de mineralcorticoides como la espironolactona son ineficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 594

Hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados

Perrin C. White

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una familia de trastornos autosómicos recesivos de la biosíntesis de cortisol (la esteroidogénesis suprarrenal normal se expone en el cap. 592). El déficit de cortisol aumenta la secreción de corticotropina (ACTH), que a su vez provoca hiperplasia corticosuprarrenal y producción excesiva de metabolitos intermedios. En función del paso enzimático deficitario, puede haber signos, síntomas y hallazgos de laboratorio correspondientes al déficit o al exceso de mineralcorticoides, virilización incompleta o pubertad precoz en los varones afectados y virilización o infantilismo sexual en las mujeres afectadas (figs. 594.1 y 594.2, tabla 594.1).

594.1 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Más del 90% de los casos de HSC se debe a un déficit de 21-hidroxilasa. Esta enzima P450 (CYP21, P450c21) hidroxila la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona para formar 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, respectivamente (v. fig. 592.1 en el cap. 592). Estas conversiones son necesarias para la síntesis de aldosterona y de cortisol, respectivamente. Ambas hormonas son deficitarias en la forma más grave **perdedora de sal** de la enfermedad. Los pacientes con una afectación menos grave son capaces de sintetizar cantidades adecuadas de aldosterona, pero tienen niveles elevados

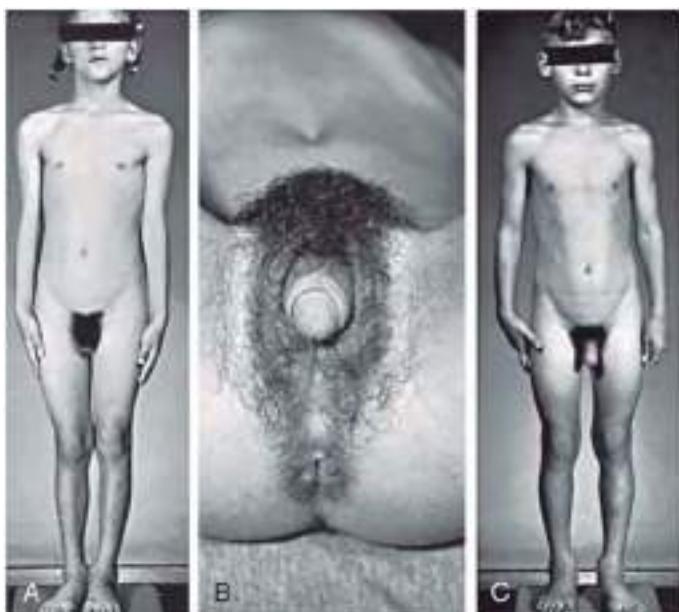


Fig. 594.1 A, Niña de 6 años con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante. La talla correspondía a una edad de 8,5 años y la edad ósea era de 13 años. B, Obsérvese el aumento de tamaño del clítoris y la fusión de los labios. C, Su hermano, de 5 años, era considerado normal por los padres. La talla correspondía a una edad de 8 años y la edad ósea era 12,5 años.

de andrógenos de origen suprarrenal; esto se denomina **enfermedad virilizante simple**. Estas dos formas se conocen, en conjunto, como **déficit clásico de 21-hidroxilasa**. Los pacientes con enfermedad no clásica tienen niveles de andrógenos algo elevados y pueden estar asintomáticos o presentar signos de exceso de andrógenos en cualquier momento tras el nacimiento. La presentación clínica depende, en parte, del genotipo (v. «Genética» más adelante) (tabla 594.2).

EPIDEMIOLOGÍA

El déficit clásico de 21-hidroxilasa se produce en aproximadamente 1 de cada 15.000-20.000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones. Aproximadamente el 70% de los lactantes afectados tiene la forma con pérdida de sal, mientras que el 30% tiene la forma virilizante simple del trastorno. En Estados Unidos la HSC es menos frecuente entre los afroamericanos en comparación con los niños de raza blanca (1:42.000 frente a 1:15.500). La enfermedad no clásica tiene una prevalencia de aproximadamente 1/1.000 en la población general, pero se produce con mayor frecuencia en grupos étnicos específicos, como los judíos asquenazíes y los hispanos.

GENÉTICA

Existen dos genes de la 21-hidroxilasa esteroidea —*CYP21P* (*CYP21A1P*, *CYP21A*) y *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*)— que se alternan en tandem con dos genes del cuarto componente del complemento (C4A y C4B) en el complejo principal de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6p21.3 entre los loci del HLA-B y del HLA-DR. En esta agrupación se localizan otros muchos genes. El *CYP21* es el gen activo; el 98% de la secuencia de ADN del *CYP21P* es idéntico al *CYP21*, pero es un seudogén debido a 9 mutaciones diferentes. Aunque se han descrito casi 300 mutaciones, más del 90% de los alelos mutantes que causan el déficit de 21-hidroxilasa se deben a recombinaciones entre *CYP21* y *CYP21P*. Alrededor del 20% son delecciones generadas por recombinación desigual en la meiosis entre *CYP21* y *CYP21P*, mientras que el resto son transferencias no recíprocas de mutaciones deletéreas de *CYP21P* a *CYP21*, un fenómeno denominado conversión génica.

Las mutaciones deletéreas de *CYP21P* tienen diferentes efectos sobre la actividad enzimática cuando se transfieren a *CYP21*. Varias mutaciones impiden completamente la síntesis de una proteína funcional, mientras que otras son mutaciones sin sentido (es decir, producen cambios de aminoácidos) que dan lugar a enzimas con un 1-50% de la actividad normal. La gravedad de la enfermedad se correlaciona bien con las mutaciones que porta el individuo afectado; por ejemplo, los pacientes con enfermedad con pérdida de sal generalmente portan mutaciones en ambos alelos que destruyen por completo la actividad enzimática. Los pacientes son con frecuencia heterocigotos compuestos para distintos tipos de mutaciones (p. ej., un alelo se ve afectado con menor gravedad que el otro), en cuyo caso la gravedad de la expresión de la enfermedad está determinada en gran medida por la actividad del alelo con menor afectación de los dos.

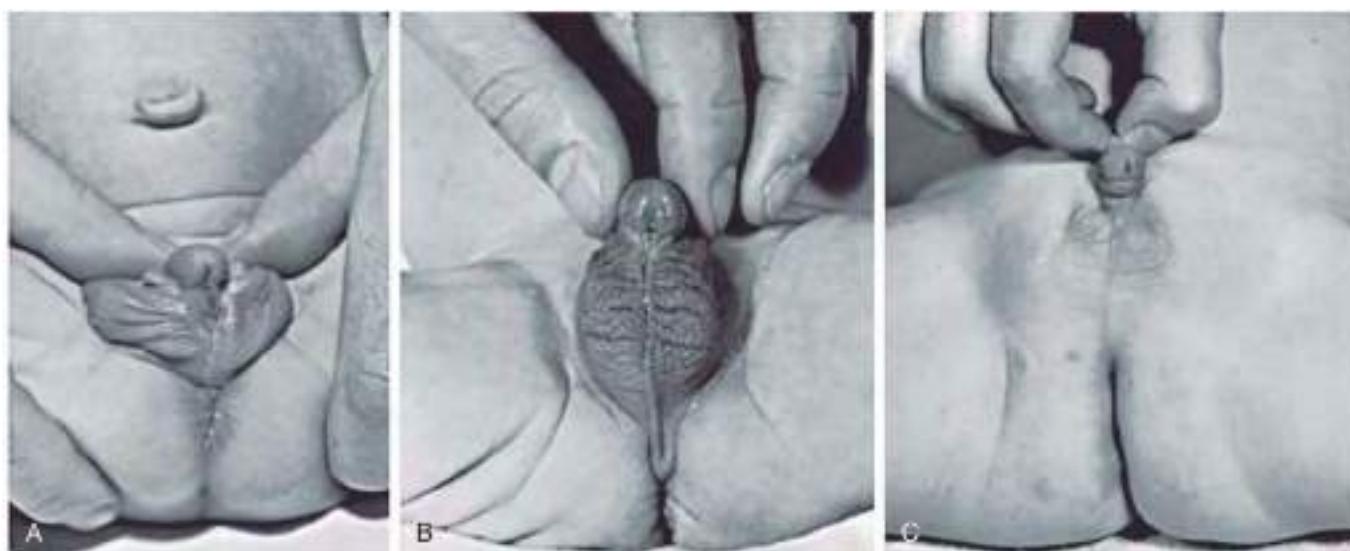


Fig. 594.2 Tres niñas virilizadas con hiperplasia suprarrenal congénita no tratada. Todas fueron consideradas erróneamente de sexo masculino al nacer y cada una tenía cromosomas femeninos normales. Las lactantes A y B tenían la forma con pérdida de sal y fueron diagnosticadas en el inicio de la lactancia. La lactante C fue remitida al año de edad por criptorquidia bilateral. Obsérvese la uretra peneana completa; esta masculinización completa en niñas con hiperplasia suprarrenal es infrecuente. La mayoría de estos lactantes tiene la forma con pérdida de sal.

Tabla 594.1 Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

TRASTORNO	GEN Y CROMOSOMA AFECTADOS	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO
Déficit de 21-hidroxilasa, forma clásica	CYP21 6p21.3	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ 17-hidroxiprogesterona basal y estimulada por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hipertotasemia ↑ Renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niñas Virilización posnatal en niños y niñas	↑ Andrógenos plasmáticos ↑ Andrógenos plasmáticos	Vaginoplastia y disminución del clítoris Supresión con glucocorticoides
Déficit de 21-hidroxilasa, forma no clásica	CYP21 6p21.3	Puede ser asintomática; adrenarquia precoz, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, infertilidad	↑ 17-hidroxiprogesterona basal y estimulada por ACTH ↑ Andrógenos plasmáticos	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 11β-hidroxilasa	CYP11B1 8q24.3	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona basales y estimulados por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Genitales ambiguos en niñas Virilización posnatal en niños y niñas	↑ Andrógenos plasmáticos ↑ Andrógenos plasmáticos	Vaginoplastia y disminución del clítoris Supresión con glucocorticoides
		Hipertensión	↓ Renina plasmática, hipertotasemia	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 3β-hidroxisteroide deshidrogenasa, forma clásica	HSD3B2 1p13.1	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ Δ5 esteroides (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, DHEA) basales y estimulados por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hipertotasemia ↑ Renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niñas y niños	↑ DHEA, ↓ androstendiona, testosterona y estradiol	Corrección quirúrgica de los genitales y tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales según las necesidades en consonancia con el sexo asignado
		Adrenarquia precoz, alteración de la pubertad	↑ DHEA, ↓ androstendiona, testosterona y estradiol	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 17α-hidroxilasa/ 17,20-liasa	CYP17 10q24.3	Déficit de cortisol (la corticosterona es un glucocorticoide adecuado)	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑ DOC, corticosterona Niveles bajos de esteroides 17α-hidroxilados; mala respuesta a ACTH	Administración de glucocorticoides (hidrocortisona)
		Genitales ambiguos en niños	↓ Andrógenos plasmáticos; mala respuesta a hCG	Orquidopexia o extirpación de los testículos intraabdominales; tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Infantilismo sexual	↓ Andrógenos y estrógenos plasmáticos	Tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Hipertensión	↓ Renina plasmática, hipertotasemia	Supresión con glucocorticoides
Hiperplasia suprarrenal lipoide congénita	STAR 8p11.2	Déficit de glucocorticoides	↑ ACTH Niveles bajos de todas las hormonas esteroideas, con disminución o ausencia de la respuesta a la ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hipertotasemia ↓ Aldosterona, ↑ renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niños	Disminución o ausencia de respuesta a hCG en varones	Orquidopexia o extirpación de los testículos intraabdominales; tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Escaso desarrollo puberal o insuficiencia ovárica prematura en mujeres	↑ FSH, ↑ LH, ↓ estradiol (después de la pubertad)	Tratamiento sustitutivo con estrógenos

(Continúa)

Tabla 594.1

Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita (cont.)

TRASTORNO	GEN Y CROMOSOMA AFECTADOS	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO
Déficit de P450 oxidoreductasa	POR 7q11.3	Déficit de glucocorticoides Genitales ambiguos en niños y niñas Virilización materna Síndrome de Antley-Bixler	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑ Pregnenolona, ↑ progesterona ↑ Andrógenos plasmáticos prenatales, ↓ andrógenos y estrógenos en la pubertad Disminución de la proporción estrógenos/andrógenos	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona) Corrección quirúrgica de los genitales y tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales según las necesidades en consonancia con el sexo asignado

↓, disminuido; ↑, elevado; ↑↑, muy elevado; ACTH, corticotropina; DHEA, deshidroepiandrosterona; DOC, 11-desoxicorticosterona; FSH, hormona estimuladora de folículos; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante.

Tabla 594.2

Correlaciones genotipo-fenotipo en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

GRUPO DE MUTACIONES	A	B	C
Actividad enzimática, % de lo normal	Ninguna	1-2%	20-50%
Mutaciones en CYP21 (el fenotipo generalmente se corresponde con el alelo menos afectado)	Deleción génica Exón 3 del 8 pb Exón 6, triple mutación Q318X R356W Intrón 2, mutación*	I172N	P30L V281L P453S
Gravedad	Pérdida de sal	Virilización simple	No clásica
Síntesis de aldosterona	Baja	Normal	Normal
Edad al diagnóstico (sin cribado neonatal)	Lactancia	Lactancia (niñas) Infancia (niños)	Infancia hasta edad adulta o asintomático
Virilización	Grave	Moderada a grave	Ninguna o leve
Incidencia	1/20.000	1/50.000	1/500

*Esta mutación se asocia con pérdida de sal y con virilización simple.

Muy próxima, pero en la cadena opuesta de ADN de *CYP21*, se encuentra el gen de la tenascina-X (*TNX*), que codifica una proteína del tejido conjuntivo. Raramente, las delecciones de *CYP21* se extienden hasta *TNX*. Estos pacientes pueden tener un síndrome de gen contiguo (v. cap. 98.1) que consiste en HSC y síndrome de Ehlers-Danlos (v. caps. 511 y 679).

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Déficit de aldosterona y cortisol

Debido a que tanto la síntesis de cortisol como la de aldosterona requieren una 21-hidroxilación, ambas hormonas son deficitarias en la forma más grave «perdedora de sal» de la enfermedad. Esta forma constituye aproximadamente el 70% de los casos de déficit clásico de 21-hidroxilasa. Los signos y síntomas del déficit de cortisol y de aldosterona, y la fisiopatología subyacente son fundamentalmente los descritos en el capítulo 593. Estos comprenden pérdida de peso progresiva, anorexia, vómitos, deshidratación, debilidad, hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia e hipertotassemia. Estos problemas suelen desarrollarse en los lactantes afectados a los 10-14 días de vida. Sin tratamiento pueden producirse shock, arritmias cardíacas y el fallecimiento en días o semanas.

La HSC se diferencia de otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria en que se acumulan los precursores esteroideos proximales a la conversión enzimática bloqueada. Como el cortisol no se sintetiza de forma eficaz, los niveles de ACTH están elevados, lo que produce hiperplasia de la corteza suprarrenal y niveles de precursores esteroideos que pueden ser cientos de veces mayores de lo normal. En el caso del déficit de 21-hidroxilasa, estos precursores incluyen la 17-hidroxiprogesterona y la progesterona. La progesterona y quizás otros metabolitos actúan como antagonistas del receptor de mineralcorticoides y, por ello, pueden exacerbar los efectos del déficit de aldosterona en los pacientes no tratados.

No es raro que los niños con HSC clásica deban ser hospitalizados por enfermedades intercurrentes durante su infancia. Esto sucede sobre todo

durante los dos primeros años de vida y suele ser precipitado por gastroenteritis, ya que este tipo de trastornos provocan pérdida de líquidos y electrolitos, así como vómitos que pueden interferir con la toma de la medicación. Los niños que requieren dosis altas de fludrocortisona son los que presentan un mayor número de hospitalizaciones, probablemente debido a su mayor tendencia a la pérdida de sal.

Exceso prenatal de andrógenos

El problema fundamental causado por la acumulación de precursores esteroideos es que la 17-hidroxiprogesterona es derivada a la vía de la biosíntesis de andrógenos, lo que produce niveles elevados de androstendiona que son convertidos fuera de la glándula suprarrenal en testosterona. Este problema comienza en los fetos afectados a las 8-10 semanas de gestación y produce un desarrollo genital anómalo en las niñas (v. figs. 594.1 y 594.2).

Los genitales externos de los niños y las niñas suelen ser idénticos en la fase precoz de la gestación (v. cap. 600). Las niñas afectadas, que están expuestas intraútero a niveles elevados de andrógenos de origen suprarrenal, tienen los genitales externos masculinizados (v. figs. 594.1 y 594.2). Esto se manifiesta por hipertrofia del clítoris y fusión parcial o completa de los labios. La vagina suele tener una apertura común con la uretra (seno urogenital). El clítoris puede estar tan agrandado que parece un pene; como la uretra se abre por debajo de este órgano, algunas niñas afectadas pueden ser confundidas con varones con hipospadias y criptorquidia. La gravedad de la virilización es mayor en las niñas con la forma con pérdida de sal del déficit de 21-hidroxilasa (v. tabla 594.2). Los órganos genitales internos son normales porque las niñas afectadas tienen ovarios normales y no testículos, y por ello no secretan hormona antimülleriana.

En las niñas afectadas, la exposición prenatal del cerebro a altos niveles de andrógenos puede influir sobre comportamientos posteriores sexualmente dismórficos. Las niñas pueden mostrar una conducta de juego agresiva, tienden a estar interesadas en juguetes masculinos, como los coches o los

camiones, y con frecuencia muestran menor interés en jugar con muñecas. Las mujeres pueden tener un menor interés en desempeñar papeles maternos. Existe un aumento de la frecuencia de homosexualidad en las niñas afectadas. En cualquier caso, la mayoría son heterosexuales y no tienen una confusión de la identidad sexual ni disforia. Es infrecuente que las niñas afectadas se asignen a sí mismas un papel masculino excepto en algunas con el grado más grave de virilización.

Los lactantes masculinos parecen normales en el nacimiento. Por ello, el diagnóstico puede no realizarse en los niños hasta que se desarrollan los signos de insuficiencia suprarrenal. Como los pacientes con este trastorno pueden sufrir un deterioro rápido, los lactantes varones tienen más probabilidades de morir que las niñas. Por este motivo, los 50 estados norteamericanos y muchos países han instaurado una **detección selectiva neonatal** para esta enfermedad (v. sección sobre «Cribado neonatal» en el cap. 594.2).

Exceso posnatal de andrógenos

Los niños de ambos性 no tratados o tratados de forma inadecuada desarrollan signos adicionales de exceso de andrógenos después del nacimiento. Los varones con la forma virilizante simple del déficit de 21-hidroxilasa con frecuencia son diagnosticados de manera tardía porque parecen normales y pocas veces desarrollan insuficiencia suprarrenal.

Los signos de exceso de andrógenos comprenden un **crecimiento somático rápido** y una **maduración ósea acelerada**. Por ello los pacientes afectados son altos en la infancia, pero el cierre prematuro de las epífisis causa una detención relativamente precoz del crecimiento, y la talla adulta es muy baja (v. fig. 594.1). El desarrollo muscular puede ser excesivo. Puede aparecer vello púbico y axilar y pueden desarrollarse acné y una voz grave. El pene, el escroto y la próstata pueden aumentar de tamaño en los niños afectados; sin embargo, los **testículos son generalmente de tamaño prepupal**, por lo que parecen pequeños en relación con el pene aumentado de tamaño. En ocasiones, las células ectópicas corticosuprarrenales en los testículos de los pacientes sufren una hiperplasia similar a la de las glándulas suprarrenales, lo que produce **tumores de restos suprarrenales testiculares** (v. cap. 602). El clítoris puede aumentar más de tamaño en las niñas afectadas (v. fig. 594.1). Aunque las estructuras genitales internas son femeninas, el desarrollo mamario y la menstruación no se producen a menos que la producción excesiva de andrógenos sea suprimida mediante un tratamiento adecuado.

En el **déficit no clásico de 21-hidroxilasa** pueden producirse signos de exceso de andrógenos similares, pero más leves (v. tabla 594.2). En esta forma atenuada, los niveles de cortisol y de aldosterona son normales y las niñas afectadas tienen genitales normales al nacer. Los niños y las niñas pueden presentar pubarquía precoz y desarrollo temprano del vello púbico y axilar. El hirsutismo, el acné, los trastornos menstruales y la infertilidad pueden desarrollarse más adelante, aunque muchos varones y mujeres permanecen completamente asintomáticos.

Disfunción de la médula suprarrenal

El desarrollo de la médula suprarrenal requiere la exposición a las concentraciones excesivamente altas de cortisol que normalmente están presentes en la glándula suprarrenal. Por tanto, los pacientes con una HSC clásica tienen una función anormal de la médula suprarrenal, que se evidencia por una respuesta escasa de la adrenalina, disminución de la glucemia y menor frecuencia cardíaca con el ejercicio. La tolerancia al ejercicio está afectada, aunque la importancia clínica de estos hallazgos es desconocida. La disfunción de la médula suprarrenal puede exacerbar los efectos cardiovasculares del déficit de cortisol en los pacientes no tratados o infratratados.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Véase la **tabla 594.1**.

Los pacientes con pérdida de sal tienen hallazgos de laboratorio típicos asociados al déficit de cortisol y aldosterona, como hiponatremia, hipertotassemia, acidosis metabólica y con frecuencia hipoglucemia, pero estas alteraciones pueden tardar 10-14 días o más en desarrollarse tras el nacimiento. Los niveles plasmáticos de **17-hidroxiprogesterona** están muy elevados. Sin embargo, los niveles de esta hormona están altos durante los primeros 2-3 días de vida, incluso en lactantes no afectados y en especial si están enfermos o son prematuros. Tras la lactancia, una vez que se establece el ritmo circadiano del cortisol, los niveles de 17-hidroxiprogesterona varían con el mismo patrón circadiano, por lo que son más altos por la mañana y más bajos por la noche. En los pacientes con la forma con pérdida de sal de la enfermedad los niveles plasmáticos de cortisol están habitualmente bajos. En los pacientes con la forma virilizante simple los niveles suelen ser normales, pero inapropiadamente bajos en relación con los niveles de ACTH y de 17-hidroxiprogesterona. Además de la 17-hidroxiprogesterona,

los niveles de androstendiona y de testosterona están elevados en las niñas afectadas; la testosterona no está aumentada en los niños porque los lactantes varones sanos tienen niveles altos de testosterona comparados con los de la infancia. Los niveles de 17-cetosteroides y pregnanetriol urinarios están elevados, pero actualmente se utilizan poco en la clínica porque las muestras sanguíneas son más fáciles de obtener que las recogidas de orina de 24 horas. Los niveles de ACTH están aumentados, pero no tienen una utilidad diagnóstica superior a la determinación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona. Los niveles plasmáticos de renina están elevados y la aldosterona plasmática está inapropiadamente baja para el nivel de renina. Sin embargo, los niveles de renina están altos en los lactantes normales durante las primeras semanas de vida.

El diagnóstico más fiable del déficit de 21-hidroxilasa se establece mediante la determinación de 17-hidroxiprogesterona antes y 30 o 60 minutos después de un bolo intravenoso de 0,125-0,25 mg de cosintropina (1-24 ACTH). Existen nomogramas que distinguen con facilidad los individuos sanos de los pacientes con déficit clásico y no clásico de 21-hidroxilasa. Los portadores heterocigotos de este trastorno autosómico recesivo tienden a tener niveles más altos de 17-hidroxiprogesterona tras la estimulación con ACTH que los individuos genéticamente no afectados, pero existe un solapamiento significativo entre los sujetos de estas dos categorías. Sin embargo, en los lactantes con alteraciones electrolíticas evidentes o inestabilidad circulatoria puede no ser posible o no ser necesario retrasar el tratamiento para realizar esta prueba ya que los niveles de precursores están lo suficientemente elevados en las muestras obtenidas al azar como para realizar el diagnóstico.

La determinación del genotipo está disponible clínicamente y puede ayudar a confirmar el diagnóstico, aunque es caro y puede tardar semanas. Debido a que las conversiones genéticas que generan la mayoría de los alelos mutados pueden transferir más de una mutación, al menos debería estudiarse también el genotipo de uno de los padres para determinar las mutaciones que existen en cada alelo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos del desarrollo sexual se exponen con más detalle en el capítulo 606. El paso inicial en la evaluación de un lactante con genitales ambiguos es una exploración física detallada para definir la anatomía de los genitales, localizar el meato urinario, palpar el escroto o los labios y las regiones inguinales buscando los testículos (las gónadas palpables casi siempre indican la presencia de tejido testicular y, por tanto, que el lactante es un varón genético) y buscar otras anomalías anatómicas. La ecografía es útil para demostrar la presencia o la ausencia de útero y puede a menudo localizar las gónadas. Un cariotipo rápido (como la hibridación fluorescente in situ de núcleos en interfase para los cromosomas X e Y) puede determinar con rapidez el sexo genético del lactante. Es probable que estos resultados estén disponibles antes que las pruebas hormonales y, en conjunto, permiten al equipo médico aconsejar a los padres en función del sexo genético del lactante y la anatomía de las estructuras reproductoras internas. La inyección de un medio de contraste en el seno urogenital de las niñas con virilización muestra una vagina y un útero, y muchos cirujanos emplean esta información para planificar el tratamiento quirúrgico.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal del déficit de 21-hidroxilasa es posible al final del primer trimestre con el análisis del ADN obtenido mediante biopsia de vello-sidades coriónicas o durante el segundo trimestre mediante amniocentesis. Esto generalmente se realiza cuando los padres tienen ya un hijo afectado. Con mayor frecuencia se analiza el gen **CYP21** buscando las mutaciones habituales; se pueden detectar mutaciones más infrecuentes mediante la secuenciación de ADN.

CRIBADO NEONATAL

Como el déficit de 21-hidroxilasa con frecuencia es infradiagnosticado en los varones afectados hasta que tienen una insuficiencia suprarrenal grave, todos los estados de Estados Unidos y otros países han instaurado programas de detección selectiva neonatal. Estos programas analizan los niveles de **17-hidroxiprogesterona** en sangre seca obtenida mediante punción del talón y absorbida en tarjetas de papel de filtro; las mismas tarjetas se analizan paralelamente para descartar otros trastornos congénitos, como el hipotiroidismo y la fenilcetonuria. Los lactantes con una posible afectación son detectados con rapidez para realizar pruebas adicionales (electrólitos y repetir la determinación de 17-hidroxiprogesterona) aproximadamente a las 2 semanas de edad. Los lactantes que presentan la enfermedad con pérdida de sal suelen tener alteraciones electrolíticas a esta edad, pero generalmente no están gravemente enfermos. Por ello, los programas de cribado son eficaces

para prevenir muchos casos de crisis suprarrenal en los varones afectados. La forma no clásica de la enfermedad no se detecta de manera fiable mediante el cribado neonatal, pero esto tiene escasa significación clínica, porque en este tipo de déficit de 21-hidroxilasa no se produce insuficiencia suprarrenal.

El principal problema en los programas actuales de cribado neonatal es que para identificar de forma fiable a todos los lactantes afectados, el punto de corte de los niveles de 17-hidroxiprogesterona para la repetición de las pruebas se ha fijado tan bajo que existe una frecuencia muy alta de resultados falsos positivos (es decir, la prueba tiene un valor predictivo positivo bajo, de tan solo un 1%). Este problema es peor en los lactantes prematuros. El valor predictivo positivo puede mejorarse utilizando puntos de corte en función de la edad gestacional y métodos de cribado de segundo nivel más específicos, como la cromatografía líquida seguida de la espectrometría de masas en tandem.

TRATAMIENTO

Sustitución con glucocorticoides

El déficit de cortisol se trata con glucocorticoides. El tratamiento también suprime la producción excesiva de andrógenos en la corteza suprarrenal y por ello minimiza problemas como el exceso de crecimiento y de maduración ósea y la virilización. Suele requerir dosis de glucocorticoides mayores de las necesarias en otras formas de insuficiencia suprarrenal, típicamente 15-20 mg/m²/24 h de hidrocortisona diarios administrados por vía oral y divididos en tres dosis. Los lactantes afectados suelen requerir las dosis del extremo superior de este intervalo. En los períodos de estrés, como la infección o la cirugía, están indicadas dosis dos o tres veces más altas. El tratamiento con glucocorticoides debe continuarse indefinidamente en todos los pacientes con déficit clásico de 21-hidroxilasa, pero puede no ser necesario en los pacientes con enfermedad no clásica, a menos que existan signos de exceso de andrógenos. El tratamiento debe ser individualizado. Es deseable mantener el crecimiento longitudinal en el percentil del paciente; el paso a un percentil superior de talla puede sugerir infratratamiento, mientras que la pérdida del percentil de talla con frecuencia indica un exceso de tratamiento con glucocorticoides. Una ganancia excesiva de peso también sugiere sobretratamiento. El desarrollo puberal debe ser controlado mediante exploraciones periódicas y la maduración ósea se evalúa mediante radiografías seriadas de la mano y la muñeca para determinar la edad ósea. Los niveles hormonales, en especial los de 17-hidroxiprogesterona y androstendiona, deben ser determinados a primera hora de la mañana, antes de tomar la dosis matutina, o en un momento constante respecto a la administración del tratamiento. Por lo general, los niveles deseables de 17-hidroxiprogesterona están en el límite alto de lo normal o varias veces por encima de lo normal; los niveles normales-bajos solo pueden alcanzarse con dosis excesivas de glucocorticoides. Se han realizado pequeños ensayos clínicos con otras formas de administración alternativas, como los comprimidos de hidrocortisona de liberación retardada y el uso de un dispositivo de infusión continua de insulina subcutánea (bomba de insulina) para administrar la hidrocortisona siguiendo un patrón más cercano a la variación diurna normal de la secreción de cortisol. Por ahora estos métodos no se han introducido en la práctica clínica.

La menarquia se produce a la edad adecuada en la mayoría de las niñas en las que se ha logrado un buen control; puede estar retrasada en las niñas con un control subóptimo.

Los niños con enfermedad virilizante simple, sobre todo los varones, con frecuencia no son diagnosticados hasta los 3-7 años, momento en el cual la maduración esquelética puede estar adelantada en 5 años o más respecto a la edad cronológica. En algunos niños, especialmente si la edad ósea es de 12 años o más, puede producirse una pubertad espontánea central (es decir, dependiente de gonadotropinas) cuando se instaura el tratamiento porque la hidrocortisona suprime la producción de andrógenos suprarrenales y, por tanto, estimula la liberación de gonadotropinas hipofisarias si el hipotálamo ya ha alcanzado el grado de madurez adecuado. Esta forma de pubertad precoz verdadera superpuesta puede ser tratada con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas, como la leuprorelina (v. cap. 578.1).

Los varones con déficit de 21-hidroxilasa que han recibido un tratamiento inadecuado con corticoides pueden desarrollar **tumores testiculares de restos suprarrenales**, que suelen remitir con una dosis mayor de esteroides. La RM, la ecografía y el Doppler color de flujo testiculares ayudan a definir la naturaleza y la extensión de la enfermedad. Se ha descrito la cirugía conservadora del testículo en los tumores que no responden a esteroides.

Sustitución con mineralcorticoides

Los pacientes que presentan una enfermedad con pérdida de sal (es decir, déficit de aldosterona) requieren una sustitución mineralcorticoide con hidrocortisona. Los lactantes necesitan niveles muy altos de mineralcorticoides en los primeros meses de vida, generalmente 0,1-0,3 mg diarios divididos en dos dosis, en ocasiones hasta 0,4 mg diarios, y con frecuencia requieren

suplementos de sodio (cloruro sódico, 8 mmol/kg) además de los mineralcorticoides. Los lactantes mayores y los niños se mantienen habitualmente con 0,05-0,1 mg diarios de hidrocortisona. En algunos pacientes, la enfermedad virilizante simple puede ser más fácil de controlar con una dosis baja de hidrocortisona además de la hidrocortisona, incluso cuando estos niños tienen niveles normales de aldosterona en ausencia de sustitución con mineralcorticoides. El tratamiento se evalúa con el control de los signos vitales; la taquicardia y la hipertensión son signos de exceso de mineralcorticoides. Los electrolitos plasmáticos deben determinarse con frecuencia en la fase precoz de la lactancia hasta que se ajusta el tratamiento. La actividad de renina plasmática es un modo útil de determinar la idoneidad del tratamiento; debe mantenerse en los valores normales o cerca de ellos, pero no suprimida.

Se han propuesto otras posibilidades terapéuticas adicionales para mejorar el pronóstico, aunque todavía no se ha convertido en un estándar de tratamiento. Comprenden un antiandrógeno como la flutamida para bloquear los efectos de un nivel excesivo de andrógenos, y/o un inhibidor de la aromatasa como el anastrozol, que bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos y por tanto retrasa la maduración ósea, un proceso que es sensible a los estrógenos tanto en niños como en niñas. En general, los inhibidores de la aromatasa no deben ser usados en niñas puberales porque obviamente retrasarían la pubertad normal y pueden exponer a los ovarios a niveles excesivos de gonadotropinas. Se ha sugerido el empleo de hormona del crecimiento, con o sin agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, para retrasar la maduración ósea, para mejorar la talla adulta.

Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos

Las niñas con virilización significativa habitualmente se someten a cirugía a los 2-6 meses de edad. Si existe una clitoromegalia considerable, el clítoris se reduce de tamaño, con escisión parcial de los cuerpos cavernosos y conservación del paquete neurovascular; sin embargo, una clitoromegalia moderada puede hacerse mucho menos evidente, incluso sin cirugía, a medida que la paciente crece. La vaginoplastia y la corrección del seno urogenital se realizan en el momento de la cirugía del clítoris; con frecuencia se requiere una revisión en la adolescencia.

Los riesgos y beneficios de la cirugía deben ser analizados de forma exhaustiva con los padres de las niñas afectadas. Existe un seguimiento limitado a largo plazo de los resultados funcionales en las pacientes que se han sometido a técnicas quirúrgicas modernas. Parece que la disfunción sexual femenina se incrementa en frecuencia y gravedad en aquellas con el grado más significativo de virilización genital y según el grado de alteración enzimática (exposición prenatal a andrógenos) causada por las mutaciones de cada paciente (v. tabla 594.2). La asignación del sexo en los lactantes con **trastornos de la diferenciación sexual** (incluida la HSC) se fundamenta generalmente en las expectativas de funcionamiento sexual y fertilidad en la edad adulta con una corrección quirúrgica precoz de los genitales externos correspondiente a la asignación del sexo. En la HSC no es frecuente que exista disforia de género; se produce principalmente en las niñas con la forma «perdedora de sal» de la enfermedad y con el mayor grado de virilización.

Los profanos y médicos que se oponen a la cirugía genital en otros trastornos del desarrollo sexual muestran su preocupación de que esta ignora cualquier predisposición o tendencia sexual prenatal debida a la exposición a andrógenos e impide al paciente tomar una decisión acerca de su identidad sexual y sobre qué corrección quirúrgica genital debería realizarse. Defienden que el tratamiento debe orientarse sobre todo a la educación del paciente, de la familia y de otras personas acerca del trastorno médico, de su tratamiento y de cómo afrontar el estado intersexual. Proponen que la cirugía debe retrasarse hasta que el paciente decida qué corrección debe realizarse, si es que quiere alguna. No todos los grupos profanos apoyan el retraso de la cirugía y muchos sostienen que debe realizarse la cirugía apropiada durante la primera infancia. Las personas con genotipo femenino (XX) y alto grado de virilización criadas como niños generalmente han tenido un buen funcionamiento como género masculino en la edad adulta.

En mujeres adolescentes y adultas con un déficit de 21-hidroxilasa mal controlado (hirsutismo, obesidad, amenorrea), la suprarrealectomía laparoscópica bilateral (con sustitución hormonal) puede ser un tratamiento alternativo a la terapia médica estándar de sustitución hormonal, pero debido a que las glándulas suprarrenales se han extirpado, las pacientes que reciben este tratamiento pueden ser más susceptibles a una insuficiencia suprarrenal aguda si se interrumpe el tratamiento. Además, pueden presentar signos debidos a los niveles elevados de ACTH, como la pigmentación anormal.

Tratamiento prenatal

Además del consejo genético, el objetivo principal del diagnóstico prenatal es facilitar un tratamiento prenatal de las niñas afectadas. A las madres

con un embarazo de riesgo se les puede administrar dexametasona, un esteroide que atraviesa con facilidad la placenta, a dosis de 20 µg/kg de peso materno pregestacional al día, divididos en dos o tres dosis. Esto suprime la secreción de esteroides por la suprarrenal fetal, incluida la secreción de andrógenos suprarrenales. Si se empieza en la semana 6 de la gestación, aminora la virilización de los genitales externos en las niñas afectadas. Entonces se realiza la biopsia de vellosidades coriónicas para determinar el sexo y el genotipo del feto; el tratamiento se continúa solo si el feto es una niña afectada. El análisis del ADN de las células fetales aisladas del plasma materno para la determinación del sexo y el análisis del gen *CYP21* pueden permitir una identificación más precoz del feto femenino afectado. El tratamiento debe plantearse solo en los fetos femeninos afectados. Los niños expuestos a este tratamiento tienen pesos ligeramente inferiores al nacer. Se han sugerido efectos cognitivos y sobre la personalidad, como un incremento de la timidez, pero no se han observado de forma consistente. En el momento actual no hay suficiente información para determinar si los riesgos a largo plazo son aceptables, sobre todo en los niños y en las niñas no afectadas que no obtienen un beneficio directo del tratamiento. Los efectos adversos maternos del tratamiento prenatal comprenden los edemas, la ganancia excesiva de peso, la hipertensión, la intolerancia a la glucosa, las características faciales cushingoides y las estrías graves. Los documentos de consenso de las sociedades profesionales recomiendan realizar el tratamiento prenatal solo bajo protocolos hospitalarios, aunque a veces se ofrece como una opción fuera del campo de la investigación en algunos lugares por obstetras con poco sentido del riesgo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

594.2 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11β-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El déficit de 11β-hidroxilasa se debe a una mutación en el gen *CYP11B1* localizado en el cromosoma 8q24. El *CYP11B1* media la 11-hidroxilación del 11-desoxicortisol a cortisol. Como el 11-desoxicortisol no se convierte en cortisol, los niveles de corticotropina están elevados. En consecuencia, los precursores (sobre todo el 11-desoxicortisol y la desoxicorticosterona) se acumulan y son desviados a la biosíntesis de andrógenos de la misma manera que se produce en el déficit de 21-hidroxilasa. El gen adyacente *CYP11B2* que codifica la aldosterona sintasa generalmente no está afectado en este trastorno y, por tanto, los pacientes son capaces de sintetizar aldosterona con normalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

El déficit de 11β-hidroxilasa es el responsable de alrededor del 5% de los casos de hiperplasia suprarrenal; su incidencia en la población general se ha estimado entre 1/250.000 y 1/100.000. El trastorno se presenta con relativa frecuencia en los judíos israelíes de origen norteafricano (1 de cada 15.000-17.000 nacidos vivos); en este grupo étnico, casi todos los alelos portan una mutación de Arg448 a His (R448H) en *CYP11B1*, pero se han identificado muchas otras mutaciones. Esta entidad se presenta en la forma clásica grave y raramente en una forma no clásica más leve.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque el cortisol no se sintetiza de forma eficaz, la capacidad de síntesis de aldosterona es normal y se produce cierta cantidad de corticosterona a partir de progesterona por la enzima aldosterona sintasa, que permanece intacta. Por ello, es infrecuente que los pacientes manifiesten signos de insuficiencia suprarrenal, como hipotensión, hipoglucemias, hiponatremia e hipopotasemia. Alrededor del 65% de los pacientes se vuelven **hipertensos**, aunque esto puede tardar varios años en desarrollarse. La hipertensión es probablemente una consecuencia de los niveles elevados de desoxicorticosterona, que tiene actividad mineralcorticoide. Los lactantes pueden desarrollar de forma temporal signos de déficit de mineralcorticoides después de instaurar el tratamiento con hidrocortisona. Esto se debe presumiblemente a la supresión brusca de la secreción de desoxicorticosterona en pacientes con atrofia de la zona glomerulosa causada por la supresión crónica de la actividad de la renina.

Todos los signos y síntomas del exceso de andrógenos que se encuentran en el déficit de 21-hidroxilasa pueden también presentarse en el déficit de 11β-hidroxilasa.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona están elevados. Como la desoxicorticosterona y algunos de sus metabolitos tienen actividad mineralcorticoide, la actividad de la renina plasmática está suprimida. En consecuencia, los niveles de aldosterona están bajos incluso a pesar de que la capacidad de síntesis de aldosterona está intacta. En ocasiones se produce una alcalosis hipopotasémica.

TRATAMIENTO

Los pacientes son tratados con dosis de hidrocortisona similares a las empleadas en el déficit de 21-hidroxilasa. En la lactancia se requiere a veces una sustitución temporal con mineralcorticoides, pero en el resto de casos pocas veces es necesaria. La hipertensión se suele resolver mediante el tratamiento con glucocorticoides, pero puede requerir tratamiento adicional si es de larga evolución. Los bloqueantes de los canales de calcio pueden ser beneficiosos en estas circunstancias.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

594.3 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa (3β-HSD) se produce en menos del 2% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal. Esta enzima es necesaria para la conversión de Δ5 esteroides (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, deshidroepiandrosterona [DHEA]) a Δ4 esteroides (progesterona, 17-hidroxiprogesterona y androstendiona). Por ello, el déficit de la enzima produce una disminución de la síntesis de cortisol, aldosterona y androstendiona, pero un aumento de la secreción de DHEA (v. fig. 592.1 en el cap. 592). La isozima 3β-HSD, que se expresa en la corteza suprarrenal y las gónadas, está codificada por el gen *HSD3B2*, localizado en el cromosoma 1p13.1. Se han descrito más de 30 mutaciones en el gen *HSD3B2* en los pacientes con déficit de 3β-HSD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como en los pacientes con la forma clásica de la enfermedad no se sintetizan cortisol ni aldosterona, los lactantes son propensos a sufrir **crisis de pérdida de sal**. Puesto que no se sintetizan androstendiona ni testosterona, **los niños varones presentan una virilización incompleta**. Pueden producirse varios grados de hipospadias, con o sin escroto bifido o criptorquidia. Como los niveles de DHEA están elevados y esta hormona es un andrógeno débil, las niñas presentan una virilización leve, con un aumento de tamaño del clítoris entre leve y moderado. Tras el nacimiento, la secreción excesiva continua de DHEA puede causar adrenarquia precoz. Durante la adolescencia y la edad adulta, en las mujeres puede producirse hirsutismo, menstruaciones irregulares y síndrome del ovario poliquístico. Los varones presentan grados variables de hipogonadismo, aunque puede producirse un desarrollo sexual secundario masculino apropiado. Sin embargo, se demuestra un defecto persistente de la 3β-HSD testicular por la elevada relación de esteroides Δ5:Δ4 en la circulación eferente del testículo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La señal distintiva de este trastorno es la intensa elevación de los Δ5 esteroides (como la 17-hidroxipregnenolona y la DHEA) que preceden al bloqueo enzimático. Los pacientes también tienen niveles altos de 17-hidroxiprogesterona debido a la actividad extrasuprarrenal de 3β-HSD que tiene lugar en los tejidos periféricos; estos pacientes pueden confundirse con los que presentan un déficit de 21-hidroxilasa. La relación 17-hidroxipregnenolona: 17-hidroxiprogesterona está muy elevada en el déficit de 3β-HSD, a diferencia de la baja relación que existe en el déficit de 21-hidroxilasa. La actividad de renina plasmática está aumentada en la forma con pérdida de sal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No es infrecuente que los niños con adrenarquia prematura o que las mujeres con signos de exceso de andrógenos tengan elevaciones leves o moderadas de los niveles de DHEA. Se ha sugerido que estos individuos tienen un **déficit no clásico de 3β-HSD**. En estos individuos no se han encontrado mutaciones en el gen *HSD3B2* y la forma no clásica de este déficit debe ser en realidad

bastante infrecuente. La actividad de la 3 β -HSD en las zonas fascicular y reticular suprarrenales, en relación con la actividad CYP17 (17-hidroxilasa/17,20-liasa), disminuye normalmente durante la adrenarquia para facilitar la síntesis de DHEA, por lo que unas elevaciones modestas de DHEA en niños preadolescentes o en mujeres suelen representar una variante de la normalidad.

TRATAMIENTO

Los pacientes requieren sustitución con glucocorticoides y mineralcorticoides con hidrocortisona y fludrocortisona, respectivamente, como en el déficit de 21-hidroxilasa. Los varones genéticos con virilización incompleta en los que se considera la crianza con un sexo masculino asignado pueden beneficiarse de varias inyecciones de 25 mg cada 4 semanas de una forma de testosterona depot en la fase precoz de la lactancia para aumentar el tamaño del pene. También pueden requerir tratamiento sustitutivo con testosterona en la pubertad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.4 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 17-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Menos del 1% de los casos de HSC está causado por déficit de 17-hidroxilasa, pero parece que este trastorno es más frecuente en Brasil y China. Un único polipéptido, CYP17, cataliza dos reacciones distintas: la 17-hidroxilación de la pregnenolona y la progesterona a 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona, respectivamente, y la reacción 17,20-liasa, que convierte la 17-hidroxipregnenolona en DHEA y, en menor grado, la 17-hidroxiprogesterona en $\Delta 4$ -androstendiona. La DHEA y la androstendiona son precursores esteroideos de la testosterona y los estrógenos (v. fig. 592.1 en el cap. 592). La enzima se expresa tanto en la corteza suprarrenal como en las gónadas y está codificada por un gen del cromosoma 10q24.3. La mayoría de las mutaciones afecta tanto a la actividad hidroxilasa como a la liasa, pero ciertas mutaciones infrecuentes pueden afectar a la actividad de cualquiera de ellas de forma aislada.

Las mutaciones en genes diferentes a CYP17 pueden tener el mismo fenotipo que el déficit de 17,20-liasa (es decir, déficit de la síntesis de andrógenos con síntesis normal de cortisol). Estas incluyen una proteína accesoria de transferencia de electrones, el citocromo b_5 , y mutaciones en dos aldócerorreductasas, AKR1C2 y AKR1C4. Estas isozimas de AKR1C normalmente catalizan la actividad de la 3 α -hidroxiesteroido deshidrogenasa, la cual permite la síntesis del potente andrógeno dihidrotestosterona mediante una vía de biosíntesis que funciona como «puerta trasera» y en la que la testosterona no es un producto intermedio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa no pueden sintetizar cortisol, pero su capacidad para sintetizar corticosterona permanece intacta. Como la corticosterona es un glucocorticoide activo, los pacientes no desarrollan insuficiencia suprarrenal. La desoxicorticosterona, el precursor inmediato de la corticosterona, se sintetiza en exceso. Esto puede causar **hipertensión**, **hipopotasemia** y supresión de la secreción de renina y aldosterona, como ocurre en el déficit de 11 β -hidroxilasa. A diferencia de este, los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa son incapaces de sintetizar hormonas sexuales. Los **varones afectados sufren una virilización incompleta** y tienen un fenotipo femenino (pero las gónadas son habitualmente palpables en la región inguinal o en los labios) o presentan ambigüedad sexual. Las niñas afectadas generalmente presentan un **fallo del desarrollo sexual** en el momento en el que se espera la **pubertad**. El déficit de 17-hidroxilasa en las niñas debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del hipogonadismo primario (v. cap. 604). Los niveles de desoxicorticosterona están elevados y por tanto los de renina y aldosterona están suprimidos. El cortisol y los esteroides sexuales no responden a la estimulación con ACTH y con gonadotropina coriónica humana, respectivamente.

Los pacientes con déficit aislado de 17,20-liasa tienen una síntesis deficiente de andrógenos con síntesis normal de cortisol y, por tanto, no presentan hipertensión.

TRATAMIENTO

Los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa requieren tratamiento sustitutivo glucocorticoideo con hidrocortisona para suprimir la secreción de desoxicorticosterona y de esta forma controlar la hipertensión. Puede ser necesario un tratamiento antihipertensivo adicional. Las niñas requieren sustitución con estrógenos en la pubertad. Los varones genéticos pueden necesitar suplementos de estrógenos o bien de andrógenos en función del sexo asignado. Debido a la posibilidad de una transformación maligna de los testículos abdominales, que es más frecuente en el síndrome de resistencia a los andrógenos (v. cap. 606.2), los varones genéticos con déficit grave de 17-hidroxilasa que son criados como niñas requieren una gonadectomía en la adolescencia o antes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.5 Hiperplasia suprarrenal lipoidea

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La hiperplasia suprarrenal lipoidea es un trastorno infrecuente, descrito con mayor frecuencia en japoneses. Los pacientes con este trastorno muestran una gran acumulación de colesterol y lípidos en la corteza suprarrenal y las gónadas, asociado con una grave alteración de toda la esteroidogénesis. Por lo general, la hiperplasia suprarrenal lipoidea se debe a mutaciones en el gen de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR), una proteína mitocondrial que promueve el movimiento de colesterol desde la membrana mitocondrial externa hasta la interna. Sin embargo, se han descrito mutaciones en el gen CYP11A1 (que codifica la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol) en varios pacientes.

Incluso en ausencia de StAR, cierta cantidad de colesterol es capaz de entrar en la mitocondria, por lo que puede suponerse que este trastorno no afectaría completamente la biosíntesis de esteroides. Sin embargo, la acumulación de colesterol en el citoplasma es citotóxica y acaba por producir la muerte de todas las células esteroidogénicas en las que normalmente se expresa StAR. Esto se produce en el período prenatal en las glándulas suprarrenales y en los testículos. Los ovarios no sintetizan normalmente esteroides hasta la pubertad, por lo que el colesterol no se acumula, y por ello los ovarios pueden mantener la capacidad de sintetizar estrógenos hasta la adolescencia.

Aunque los estrógenos sintetizados por la placenta son necesarios para mantener el embarazo, la placenta no requiere de StAR para la biosíntesis de esteroides. Por tanto, las mutaciones de StAR no son prenatalmente letales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal lipoidea son generalmente incapaces de sintetizar ningún esteroide suprarrenal. Por esta razón, los lactantes afectados tienden a ser confundidos con aquellos con hipoplasia suprarrenal congénita. Las manifestaciones de pérdida de sal son habituales y muchos lactantes fallecen en la fase precoz de la lactancia. Los varones genéticos no son capaces de sintetizar andrógenos y por tanto tienen **fenotipo femenino**, pero con gónadas palpables en los labios mayores o en las regiones inguinales. Los individuos con sexo genético femenino parecen normales al nacer y pueden presentar feminización en la pubertad con hemorragia menstrual. También progresan a un hipogonadismo hipergonadotropo cuando el colesterol acumulado destruye las células de la granulosa ovárica (es decir, las que sintetizan esteroides).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la hiperplasia suprarrenal lipoidea los niveles de hormonas suprarrenales y gonadales son bajos, con descenso o ausencia de la respuesta a la estimulación (ACTH o gonadotropina coriónica humana). Los niveles de renina plasmática están elevados.

Las pruebas de imagen de la glándula suprarrenal que muestran un aumento masivo de tamaño glandular en el recién nacido ayudan a establecer el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal lipoidea.

TRATAMIENTO

Los pacientes requieren sustitución con glucocorticoides y mineralcorticoides. A los varones genéticos se les suele asignar un sexo femenino; por ello, tanto los varones como las niñas genéticas requieren tratamiento sustitutivo con estrógenos en la edad prevista para la pubertad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.6 Déficit de P450 oxidorreductasa (síndrome de Antley-Bixler)

Perrin C. White

ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La P450 oxidoreductasa (POR, gen localizado en el cromosoma 7q11.3) es necesaria para la actividad de todas las enzimas microsómicas P450 (v. cap. 592), incluidas las enzimas suprarrenales CYP17 y CYP21. Por tanto, un déficit completo de POR anula toda la actividad P450 microsómica. Esto es letal en los embriones de ratones y es probable que también lo sea en el ser humano. Los pacientes con mutaciones que disminuyen, pero no anulan la actividad POR tienen déficits parciales de las actividades 17-hidroxilasa y 21-hidroxilasa en las suprarrenales. En aproximadamente el 40% de los alelos existe una mutación única recurrente, A287P (alanina-287 a prolina).

El déficit de 17-hidroxilasa provoca una masculinización incompleta en los varones; el déficit de 21-hidroxilasa puede causar virilización en las mujeres. Además, existe una disminución de la actividad aromatasa (CYP19) en la placenta, lo que da lugar a una acción sin oposición de los andrógenos producidos por la suprarrenal del feto. Esto acrecienta la virilización de los fetos femeninos y también puede **virilizar a la madre** del feto afectado. Aunque es desconcertante que las mujeres afectadas puedan virilizarse a pesar de un déficit parcial de CYP17 (que es necesaria para la biosíntesis de andrógenos), se utiliza una vía biosintética alternativa (puerta trasera) en la que la 17-hidroxiprogesterona se convierte en 5α-pregnano-3α,17α-diol-20-ona, un metabolito que es un sustrato mucho mejor para la actividad 17,20-lisasa de la CYP17 que el sustrato habitual, la 17-hidroxipregnolona (v. cap. 592). A continuación, el metabolito se convierte, tras varios pasos enzimáticos, en dihidrotestosterona, un andrógeno potente.

Dado que se ven afectadas otras muchas enzimas P450, los pacientes suelen (aunque no siempre) tener otras anomalías congénitas que se denominan de forma colectiva **síndrome de Antley-Bixler**. Entre ellas pueden encontrarse craneosinostosis, braquicefalía, prominencia frontal, hipoplasia grave de la línea media facial con proptosis y estenosis o atresia de coanas, sinostosis húmero-radial, arqueamiento medial del cúbito, dedos largos y finos con camptodactilia, alas ilíacas estrechas, arqueamiento anterior del fémur y malformaciones cardíacas y renales. Los estudios en ratones mutantes sugieren que los defectos metabólicos precisos responsables de estas anomalías incluyen un metabolismo defectuoso del ácido retinoico, que conduce a un nivel elevado de este compuesto teratogénico, y una biosíntesis deficiente de colesterol.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia no se conoce con certeza. Debe ser infrecuente en comparación con el déficit de 21-hidroxilasa, pero podría producirse con una frecuencia similar a otras formas de HSC.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los esteroides plasmáticos que no están 17- o 21-hidroxilados se encuentran muy elevados, como la pregnanolona y la progesterona. Los 17-hidroxi, 21-desoxiesteroideos también están elevados, como la 17-hidroxipregnolona, la 17-hidroxiprogesterona y el 21-desoxicortisol. Los metabolitos esteroideos urinarios pueden determinarse mediante espectrometría de masas cuantitativa. Los metabolitos que se excretan en mayor cantidad son el pregnandiol, el pregnantriol, la pregnantriolona y los metabolitos de la corticosterona. Los metabolitos urinarios del cortisol están disminuidos. El análisis genético muestra mutaciones en el gen POR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este trastorno debe distinguirse de otras formas de HSC, en especial del déficit de 21-hidroxilasa en mujeres, que es mucho más habitual y que tiene unos resultados analíticos similares. Se debe sospechar un déficit de POR si

la madre presenta virilización o si existen anomalías asociadas del síndrome de Antley-Bixler. Por el contrario, la virilización tanto de la madre como de su hija puede deberse a un **luteoma del embarazo**, pero en este caso no deberían observarse anomalías posnatales de la biosíntesis de corticoides. El síndrome de Antley-Bixler también puede aparecer sin anomalías de la biosíntesis de hormonas esteroideas, debido a mutaciones en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico, FGFR2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.7 Déficit de aldosterona sintasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Este es un trastorno autosómico recesivo en el que está afectada la conversión de corticosterona en aldosterona; se ha estudiado con más detalle en un grupo de judíos iraníes. La mayoría de los casos se produce por mutaciones en el gen CYP11B2, que codifica la aldosterona sintasa; sin embargo, se ha descartado la relación con CYP11B2 en otras familias. Cuando no se debe a mutaciones de CYP11B2, el trastorno se denomina *hipoaldosteronismo hiporeninémico familiar tipo 2*; el gen o genes responsables no se han identificado aún.

La aldosterona sintasa participa en los tres últimos pasos de la síntesis de aldosterona a partir de desoxicorticosterona (11β-hidroxilación, 18-hidroxilación, 18-oxidación). Aunque se requiere la 11β-hidroxilación para convertir la desoxicorticosterona en corticosterona, esta reacción también puede ser catalizada por la enzima relacionada CYP11B1, localizada en la zona fascicular, que no resulta afectada en este trastorno. Por la misma razón, estos pacientes tienen una biosíntesis normal de cortisol.

La enfermedad se ha dividido en dos tipos denominados *déficit de corticosterona metiloxidasa tipos I y II*. Se diferencian solo en los niveles del precursor inmediato de la aldosterona, la 18-hidroxicorticosterona; estos niveles son bajos en el déficit tipo I y elevados en el tipo II. Estas diferencias no se relacionan de una manera simple con mutaciones específicas y tienen una importancia clínica limitada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes con déficit de aldosterona sintasa pueden presentar alteraciones electrolíticas graves, como **hiponatremia, hipopotasemia y acidosis metabólica**. Como la síntesis de cortisol no está afectada, los lactantes pocas veces se ponen tan enfermos como los lactantes no tratados que presentan formas de HSC con pérdida de sal, como el déficit de 21-hidroxilasa. Por ello, algunos lactantes no son diagnosticados. En la lactancia tardía o en la fase inicial de la infancia presentan fallo de medro y escaso crecimiento. Los adultos con frecuencia están asintomáticos, aunque pueden desarrollar alteraciones electrolíticas cuando sufren depleción de sodio por técnicas como la preparación intestinal previa a un enema de bario.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los lactantes tienen una elevada actividad de renina plasmática. Los niveles de aldosterona están bajos; pueden estar en el límite bajo de lo normal, pero siempre están inapropiadamente bajos para el grado de hipopotasemia o de hiporeninemia. Los niveles de corticosterona suelen ser altos.

Algunos pacientes, no todos, tienen una elevación considerable de 18-hidroxicorticosterona, sin embargo, los niveles bajos de este esteroide no descartan el diagnóstico. En aquellas familias en las que los niveles de 18-hidroxicorticosterona están elevados en los individuos afectados, esta anomalía bioquímica persiste en los adultos, incluso cuando no presentan alteraciones electrolíticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante distinguir el déficit de aldosterona sintasa de la insuficiencia suprarrenal primaria, en la que se ven afectados tanto el cortisol como la aldosterona (incluidas las formas con pérdida de sal de la HSC), porque este último trastorno suele asociarse a un riesgo mucho mayor de shock y de hiponatremia. Esto se manifiesta después de haber realizado los estudios analíticos adecuados. La **hipoplasia suprarrenal congénita** puede manifestarse inicialmente con déficit de aldosterona; todos los lactantes varones con un déficit aparentemente aislado de aldosterona deberían ser controlados cuidadosamente por si desarrollan posteriormente un déficit de cortisol. El **seudohipoaldosteronismo** (v. cap. 593.4) puede mostrar unas anomalías electrolíticas similares e hiporeninemia, pero los valores de

aldosterona están elevados y este trastorno no suele responder al tratamiento con fludrocortisona.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en administrar suficiente fludrocortisona (0,05-0,3 mg diarios) o cloruro sódico o ambos para devolver los niveles de renina plasmática a la normalidad. Con la edad, los signos de pérdida de sal generalmente mejoran y el tratamiento farmacológico puede ser suspendido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.8 Hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides (aldosteronismo tratable con glucocorticoides, hiperaldosteronismo familiar tipo I) es una forma autosómica dominante de **hipertensión con renina baja** en la que el hiperaldosteronismo se suprime rápidamente con la administración de glucocorticoides. Este efecto inusual de los glucocorticoides sugiere que en este trastorno la secreción de aldosterona está regulada por ACTH en lugar de estarlo por el sistema renina-angiotensina. Además de la anomalía de la regulación de la secreción de aldosterona, existe una importante hiperproducción de 18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol. La síntesis de estos esteroides requiere tanto la actividad 17-hidroxilasa (CYP17), que se expresa solo en la zona fascicular, como la actividad aldosterona sintasa (CYP11B2), que normalmente se expresa solo en la zona glomerulosa. De forma conjunta, estas características implican que la aldosterona sintasa se expresa de una forma similar a la enzima íntimamente relacionada esteroide 11-hidroxilasa (CYP11B1). El trastorno está causado por fenómenos de recombinación meiótica desigual entre los genes CYP11B1 y CYP11B2, que están íntimamente ligados en el cromosoma 8q24. Se produce un gen «químérico» adicional, con las secuencias reguladoras de CYP11B1 yuxtapuestas a las secuencias codificadoras de CYP11B2. Esto produce la expresión inapropiada de una enzima similar a CYP11B2 con actividad aldosterona sintasa en la zona fascicular suprarrenal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos niños afectados no tienen síntomas y el diagnóstico se establece tras descubrir de forma casual una hipertensión moderada, típicamente cerca de 30 mmHg más alta que la de los miembros familiares de la misma edad no afectados. Otros tienen una hipertensión más sintomática, con cefalea, mareo y alteraciones visuales. Únlos antecedentes familiares importantes de hipertensión de inicio precoz o de ictus precoces pueden orientar al clínico sobre el diagnóstico. Algunos pacientes tienen hipopotasemia crónica, pero este no es un hallazgo constante y generalmente es leve.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los pacientes tienen niveles elevados de aldosterona plasmática y urinaria, y una actividad de renina plasmática suprimida. La *hipopotasemia no está presente de forma constante*. Los niveles urinarios y plasmáticos de 18-oxocortisol y 18-hidroxicortisol están muy elevados. El gen híbrido CYP11B1/CYP11B2 puede ser detectado fácilmente mediante métodos de genética molecular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este trastorno debe distinguirse del aldosteronismo primario debido a una hiperplasia bilateral o a un adenoma secretor de aldosterona (v. cap. 598). La mayoría de los casos de aldosteronismo primario son esporádicos, aunque se han descrito varias familias afectadas. Los pacientes con aldosteronismo primario también pueden presentar niveles elevados de 18-hidroxicortisol y de 18-oxocortisol, y estos análisis bioquímicos deberían emplearse con cautela al intentar distinguir entre el aldosteronismo primario y el suprimible con glucocorticoides. Por definición, un tratamiento de prueba con dexametasona debería suprimir la secreción de aldosterona solo en el hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides, y las pruebas genéticas deberían identificar el gen híbrido del hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides, si está presente.

TRATAMIENTO

El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides se trata mediante la administración diaria de glucocorticoides, por lo general dexametasona 25 µg/kg/día en dosis divididas. Si es necesario, los efectos de la aldosterona pueden ser bloqueados con un diurético ahorrador de potasio, como la espironolactona, la eplerenona o la amilorida. La hipertensión se resuelve si no es grave o de larga evolución. Si la hipertensión es de larga evolución, puede requerirse un tratamiento antihipertensivo adicional, como un antagonista de los canales de calcio.

CONSEJO GENÉTICO

Debido al modo de herencia autosómico dominante, los miembros de la familia con riesgo deberían ser evaluados para descartar esta causa de hipertensión fácilmente tratable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 595

Tumores y masas de la corteza suprarrenal

Perrin C. White

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores corticosuprarrenales son raros en la infancia, con una incidencia de 0,3-0,5 casos por millón de años-niño. Aparecen a cualquier edad, pero son más frecuentes en niños de menos de 6 años, y ligeramente más comunes (1,6 veces) en las niñas. En el 2-10% de los casos los tumores son bilaterales. Casi la mitad de los tumores corticosuprarrenales de la infancia son carcinomas. Hay muchos genes cuyas mutaciones pueden influir sobre el riesgo de desarrollar tumores suprarrenales (tabla 595.1).

Los tumores pueden acompañarse de hemihipertrofia, sobre todo durante los primeros años de vida. También pueden asociarse a otros defectos congénitos, sobre todo de las vías genitourinarias y a anomalías y defectos hamartomatosos del sistema nervioso central.

595.1 Carcinoma corticosuprarrenal

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La incidencia de carcinoma adrenocortical está aumentada en varios síndromes de cáncer familiar secundarios a alteraciones de los genes que codifican factores de transcripción implicados en la proliferación, diferenciación, senescencia, apoptosis e inestabilidad genómica de las células. Entre ellos están la proteína tumoral 53 (TP53), la menina (el gen MEN1 involucrado en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1), el gen APC involucrado en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) del colon, y el gen PRKARIA que codifica la subunidad reguladora de una proteína cinasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (v. también cap. 597).

Se observan mutaciones de TP53 de la línea germinal (en el cromosoma 17p13.1) en 50-80% de los niños con carcinoma corticosuprarrenal. Se han encontrado en pacientes con carcinoma suprarrenal aislado, así como en pacientes con acumulación familiar de tumores malignos infrecuentes (tumores del plexo coroideo, sarcomas, cánceres de mama de inicio temprano, cánceres cerebrales y leucemias); este último trastorno se denomina **síndrome de Li-Fraumeni**. En el sur de Brasil se ha descrito una incidencia 15 veces mayor de tumores corticosuprarrenales infantiles, asociada a una mutación de R337H en TP53.

La sobreexpresión del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (codificado por IGF2, en el cromosoma 11p15.5) ocurre en el 80% de los tumores corticosuprarrenales esporádicos infantiles, así como en los asociados con

Tabla 595.1 Genes implicados en las neoplasias suprarrenales

SÍNDROME	TIPO DE NEOPLASIA SUPRARRENAL	MUTACIÓN GÉNICA	OTROS FENOTIPOS
Síndrome de Li-Fraumeni	Carcinoma corticosuprarrenal	TP53	Sarcoma, tumor del plexo coroideo, cáncer cerebral, cáncer de mama precoz, leucemia, linfoma
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	Hiperplasia difusa, hiperplasia nodular, adenoma suprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal	MENIN	Tumores neuroendocrinos del intestino anterior, tumores hipofisarios, hiperplasia o tumores de paratiroides, colagenoma, angiofibroma
Síndrome de Lynch	Carcinoma corticosuprarrenal	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	Cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, neoplasias sebáceas, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer cerebral
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Adenoma suprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal	IGF2, CDKN1C, alteraciones de la metilación de H19 en 11p15	Macrosomía, hemihipertrofia, macroglosia, onfalocele, surcos auriculares; tumor de Wilms, hepatoblastoma
Poliposis adenomatosa familiar	Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral, adenoma productor de aldosterona, carcinoma corticosuprarrenal	APC	Pólips intestinales, cáncer de colon, carcinoma duodenal, cáncer de tiroides, tumor desmoide, dientes supernumerarios, hipertrofia congénita de la retina, osteoma, quistes epidermoides
Neurofibromatosis tipo 1	Carcinoma corticosuprarrenal, feocromocitoma	NF1	Tumor de las vainas de los nervios periféricos, manchas café con leche, neurofibroma, glioma óptico, nódulo de Lisch, anomalías esqueléticas
Complejo de Carney	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria, carcinoma corticosuprarrenal	PRKAR1A	Tumores de células de Sertoli calcificantes grandes, adenoma tiroideo, mixoma, adenoma hipofisario somatotrópico, léntigos
	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria	PDE8B o PDE11A	
Sobreexpresión de factor esteroidogénico-1	Adenoma suprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal	Amplificación somática de NR5A1	
Síndrome de McCune-Albright	Hiperplasia nodular, adenoma secretor de cortisol	Mutación en mosaico somática activadora de GNAS	Hiperfunción ósea (causante de displasia fibrosa), gónadas, tiroides e hipófisis
	Adenomas secretores de cortisol	Mutaciones somáticas activadoras de PRKACA	
Causas genéticas de exceso de secreción de cortisol y aldosterona	Hipertrofia de la zona glomerulosa, adenoma productor de aldosterona	Mutación activadora somática o de la línea germinal de KCNJ5	
	Adenoma productor de aldosterona	Mutaciones activadoras somáticas o de la línea germinal de CACNA1D	
	Adenoma productor de aldosterona	Mutaciones somáticas de ATP1A1 o ATP2B3	
Síndrome de Von Hippel-Landau	Feocromocitoma	VHL	Hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, carcinomas renales de células claras
Síndromes de neoplasia endocrina múltiple NEM2A y NEM2B	Feocromocitoma	RET	Carcinoma medular de tiroides y tumores paratiroides; el tipo 2B también puede incluir neuromas mucosos múltiples y ganglioneuromas intestinales, hábito marfanoides y otras anomalías esqueléticas
	Feocromocitoma, a menudo maligno	SDHB, SDHD, SDHC	Paragangliomas, a veces asociados a tumores estromales gastrointestinales y/o condromas pulmonares (diáada o tríada de Carney-Stratakis)

el **síndrome de Beckwith-Wiedemann**, caracterizado por pérdida de la impronta genética normal de los genes de esta región cromosómica. Sin embargo, menos del 1% de los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann desarrollan un carcinoma corticosuprarrenal. Muchos tumores adrenocorticales pediátricos sobreexpresan el receptor de IGF, IGF1R, lo que implica aún más a los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) en su patogenia.

Las mutaciones del gen MENIN del cromosoma 11q13 causan **neoplasia endocrina múltiple de tipo 1**. Alrededor del 10% de los pacientes con NEM1 presentan tumores corticosuprarrenales, de los cuales en torno al 14% son malignos.

Los carcinomas corticosuprarrenales también afectan a los pacientes con **síndrome de Lynch**, un síndrome de cáncer hereditario (principalmente cáncer colorrectal y endometrial) causado por mutaciones en los genes implicados en la reparación de errores de replicación del ADN. Por último, ocasionalmente surgen carcinomas corticosuprarrenales en pacientes con PAF, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Werner y complejo de Carney.

La sobreexpresión de factor esteroidogénico 1 (SF1, codificado por el gen NR5A1), un factor de transcripción necesario para el desarrollo suprarrenal (v. cap. 592), se asocia a una menor supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en los adultos con carcinomas corticosuprarrenales, pero se observa en la mayoría de los tumores corticosuprarrenales pediátricos,

en los que no parece tener significación pronóstica. Por el contrario, el ARN mensajero que codifica la proteína sobreexpresada en el nefroblastoma (NOV, también denominada proteína rica en cisteína 61, o factor de crecimiento del tejido conectivo, o gen NOV-3) está significativamente disminuido en los tumores corticosuprarrenales infantiles. El NOV es un factor proapoptótico selectivo para las células corticosuprarrenales humanas, lo que sugiere que la apoptosis anormal podría desempeñar un papel en la carcinogénesis corticosuprarrenal infantil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de hiperfunción endocrina están presentes en el 80-90% de los niños con tumores suprarrenales. Los tumores secretores de cortisol y aldosterona se analizan en los capítulos 597 y 599, y la secreción de esteroides sexuales se trata en el apartado siguiente. Otros tumores se detectan por síntomas relacionados con el crecimiento local del tumor, como dolor abdominal, o como hallazgos casuales en pruebas de imagen abdominales.

Los tumores suelen detectarse mediante ecografía, TC o RM. Antes de la intervención hay que determinar la presencia de metástasis mediante RM o TC de tórax, abdomen y pelvis. Dado que estos tumores son metabólicamente activos, la PET/TC con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa tiene muy buenas sensibilidad y especificidad a la hora de diferenciar las lesiones malignas de las benignas, pero no puede distinguir los carcinomas corticosuprarrenales de otras neoplasias metabólicamente activas como metástasis, linfomas o feocromocitomas. Se ha propuesto el uso de PET con ¹¹C-metomidato o SPECT con ¹²³I-yodometomidato, pero no suele disponerse habitualmente de estas pruebas.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

En general, no es posible distinguir los tumores benignos y malignos por criterios histológicos (arquitectura, atipia citológica, actividad mitótica, figuras mitóticas atípicas); casi todos los tumores corticosuprarrenales pediátricos serían clasificados como malignos con los criterios empleados para clasificar los tumores de los adultos. El tamaño es un factor pronóstico útil: los tumores que pesan menos de 200 g, de 200 a 400 g, y más de 400 g, se clasifican como de riesgo bajo, intermedio y alto (se ha sugerido que el diámetro mayor de 10 cm también indicaría alto riesgo). La resección incompleta y la invasión macroscópica local, o las metástasis, también se asocian a un peor pronóstico. Sin embargo, la mayoría de los tumores que aparecen en niños menores de 4 años entran dentro de las categorías de pronóstico favorable.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para los tumores funcionantes, el diagnóstico diferencial es el de sus signos y síntomas de presentación. El diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing se trata en el capítulo 597. Cuando hay virilización, el diagnóstico diferencial incluye las formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal (v. cap. 596) y la exposición facticia a andrógenos, por ejemplo a preparados tópicos de testosterona. El diagnóstico diferencial de los adenomas corticosuprarrenales hormonalmente inactivos incluye feocromocitomas, carcinoma corticosuprarrenal y metástasis de carcinomas primarios extrasuprarrenales (algo muy raro en niños). Se debe realizar una cuidadosa anamnesis, una exploración física y una evaluación endocrina en busca de datos de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. No es infrecuente que se detecten niveles bajos de secreción autónoma de cortisol que no causan síntomas clínicamente aparentes; a esta situación se le suele denominar síndrome de Cushing subclínico.

TRATAMIENTO

Los tumores corticosuprarrenales funcionantes deben extirparse quirúrgicamente. No hay datos sobre los cuales basar una recomendación sobre incidentalomas infantiles funcionantes; en adultos, estos tumores pueden vigilarse con pruebas de imagen y estudios bioquímicos periódicos si son menores de 4 cm de diámetro, pero no está claro que esta actitud sea prudente en niños pequeños. La adrenalectomía se puede realizar por vía transperitoneal o laparoscópica. Algunas neoplasias corticosuprarrenales son muy malignas y pueden metastatizar ampliamente, pero los tumores de menor malignidad, encapsulados, pueden curarse con su extirpación, con regresión de los signos virilizantes o cushingoides. Después de la operación, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados bioquímicamente, con determinaciones frecuentes de niveles de andrógenos suprarrenales y pruebas de imagen. En caso de reaparición de síntomas o anomalías bioquímicas hay que investigar con deben impulsar una búsqueda minuciosa de posibles metástasis. Las metástasis afectan sobre todo a hígado, pulmón y ganglios linfáticos regionales. La mayoría de las recurrencias metastásicas aparecen durante el año siguiente a la resección del tumor. Si es posible,

debe realizarse una nueva resección quirúrgica de las lesiones metastásicas y se debe indicar un tratamiento adyuvante. En general, la radioterapia no ha resultado útil. Agentes antineoplásicos como cisplatino y etopósido, ifosfamida y carboplatino, y 5-fluorouracilo y leucovorina se han usado poco en niños y no se ha determinado su eficacia. El tratamiento con o, p'-DDD (mitotano), un agente adrenolítico, puede aliviar los síntomas de hipercortisolismo o virilización en casos de recidiva de la enfermedad. El tratamiento con dosis más altas de mitotano durante más de 6 meses se asocia con una mejor supervivencia. Otros fármacos que interfieren con la síntesis de esteroides suprarrenales, como el ketoconazol, la aminoglutetimida y la metirapona, también pueden aliviar los síntomas de exceso de esteroides, pero no mejoran la supervivencia.

Una neoplasia de una de las glándulas suprarrenales puede provocar la atrofia de la otra, debido a que la producción excesiva de cortisol por el tumor suprime la estimulación de la glándula normal por la hormona adrenocorticotropa. En consecuencia, tras la extirpación quirúrgica del tumor se puede producir una insuficiencia suprarrenal. Esto se puede evitar administrando 10-25 mg de hidrocortisona cada 6 horas a partir del mismo día de la intervención, que se reducen progresivamente. También se deben proporcionar cantidades suficientes de agua, cloruro sódico y glucosa.

595.2 Incidentaloma suprarrenal

Perrin C. White

Cada vez se descubren más masas suprarrenales en los pacientes a los que se les realiza una prueba de imagen abdominal por motivos no relacionados con la glándula suprarrenal. No se han publicado datos sobre la frecuencia de este tipo de tumores en la infancia. Es probable que sean infrecuentes, ya que se han hallado en el 7% de las autopsias de personas mayores de 70 años pero solo en <1% de los menores de 30 años. Se detectan en el 1-4% de las exploraciones con TC abdominal en los adultos. El descubrimiento inesperado de una masa de este tipo plantea un dilema al clínico en cuanto a los pasos diagnósticos que deben tomarse y las intervenciones terapéuticas que debe recomendar. El diagnóstico diferencial del incidentaloma suprarrenal comprende lesiones benignas, como quistes, quistes hemorrágicos, hematomas y mielolipomas. Estas lesiones pueden identificarse habitualmente en la TC o en la RM. Si la naturaleza de la lesión no es fácilmente reconocible, se requiere una evaluación adicional. En el diagnóstico diferencial de las lesiones que requieren una evaluación adicional se incluyen los adenomas benignos, los feocromocitomas, el carcinoma corticosuprarrenal y las metástasis de un carcinoma primario extrasuprarrenal. Los adenomas corticosuprarrenales benignos sin actividad hormonal suponen la mayoría de los incidentalomas. Debe realizarse una anamnesis, una exploración física y una evaluación endocrina cuidadosa para buscar pruebas de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. Los tumores funcionantes requieren resección. Si la masa suprarrenal es no funcional y es mayor de 4-6 cm, se recomienda realizar la resección quirúrgica de la masa. Las lesiones de 3 cm o menos deben ser seguidas clínicamente, con realización periódica de pruebas de imagen. El tratamiento debe ser individualizado; los incidentalomas no secretores pueden aumentar de tamaño y convertirse en hiperfuncionantes. La gammagrafía y, en ocasiones, la aspiración con aguja fina, pueden ser útiles en la definición de la masa.

595.3 Calcificación suprarrenal

Perrin C. White

La calcificación en la glándula suprarrenal puede producirse en una amplia variedad de situaciones, algunas graves y otras de consecuencias inciertas. Las calcificaciones suprarrenales se detectan con frecuencia como hallazgos incidentales en estudios radiológicos abdominales en lactantes y niños. Pueden existir antecedentes de anoxia o traumatismo en el parto. La hemorragia en la glándula suprarrenal en el nacimiento o inmediatamente después de él es probablemente el factor más frecuente que produce una calcificación posterior (v. fig. 593.1 en el cap. 593). Aunque es recomendable valorar la reserva corticosuprarrenal en estos pacientes, pocas veces existe un trastorno funcional.

Los neuroblastomas, los ganglioneuromas, los carcinomas corticosuprarrenales, los feocromocitomas y los quistes de la glándula suprarrenal pueden ser los responsables de las calcificaciones, especialmente si se ha producido una hemorragia intratumoral. La calcificación de estas lesiones es casi siempre unilateral.

En el pasado, la tuberculosis era una causa frecuente de calcificaciones en las glándulas suprarrenales y de enfermedad de Addison. También pueden producirse calcificaciones en las glándulas suprarrenales en los niños que se recuperan de un síndrome de Waterhouse-Friderichsen; estos pacientes están habitualmente asintomáticos. Los lactantes con enfermedad de Wolman, un trastorno lipídico infrecuente debido al déficit de lipasa ácida lisosómica, tienen calcificaciones extensas bilaterales en las glándulas suprarrenales (v. cap. 104.4).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 596

Tumores suprarrenales virilizantes y feminizantes

Perrin C. White

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La virilización es el motivo de consulta más frecuente en los niños con tumores corticosuprarrenales, hasta en el 50-80%. En los varones, produce un cuadro clínico similar al de la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple: aceleración de la velocidad de crecimiento y del desarrollo muscular, acné, aumento de tamaño del pene y desarrollo precoz del vello púbico y axilar. En las niñas, los tumores virilizantes de la glándula suprarrenal causan masculinización de una niña previamente sana con aumento de tamaño del clítoris, aceleración del crecimiento, acné, voz grave y desarrollo prematuro del vello púbico y axilar.

Por el contrario, los tumores suprarrenales pueden secretar en ocasiones (menos del 10%) niveles altos de estrógenos debidos a la sobreexpresión de CYP19 (aromatasa). La ginecomastia en el varón o la telarquia prematura suelen ser las manifestaciones iniciales. El crecimiento y el desarrollo pueden ser por lo demás normales, o puede producirse una virilización concomitante.

Además de la virilización, el 15-40% de los niños con tumores suprarrenales corticales tiene también síndrome de Cushing (v. cap. 597). Mientras que la virilización aislada se presenta de forma relativamente frecuente, es poco habitual que los niños con tumores suprarrenales tengan solo un síndrome de Cushing.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles plasmáticos de deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona y androstendiona suelen estar aumentados, con frecuencia de forma considerable. Los niveles de testosterona suelen estar elevados, generalmente por la conversión periférica de androstendiona, pero se han descrito lactantes con adenomas predominantemente secretores de testosterona. Los niveles de estrona y estradiol están elevados en los tumores de pacientes con signos de feminización. Los niveles de 17-cetosteroideos urinarios (metabolitos de los esteroides sexuales) están también incrementados, pero no se determinan de forma rutinaria. Muchos tumores corticosuprarrenales tienen un déficit relativo de actividad 11 β -hidroxilasa y secretan cantidades elevadas de desoxicorticosterona; estos pacientes son hipertensos y sus tumores son con frecuencia malignos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para los tumores funcionantes, el diagnóstico diferencial es el de los signos y síntomas principales de presentación. El diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing se expone en el capítulo 597. Para los signos de virilización, el diferencial incluye las formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal (v. cap. 594) y la exposición facticia a andrógenos, como las preparaciones tópicas de testosterona. El diagnóstico diferencial de los adenomas suprarrenales benignos no funcionantes incluye el feocromocitoma, el carcinoma suprarrenal y las metástasis de un carcinoma primario fuera de la suprarrenal (muy raro en niños). Se debe realizar una historia clínica, un examen físico y una evaluación endocrinológica cuidadosa para buscar pruebas de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. No es infrecuente encontrar un nivel bajo de secreción autónoma de cortisol que no produce síntomas clínicamente aparentes; esta situación se denomina en ocasiones síndrome de Cushing «subclínico».

TRATAMIENTO

Los tumores corticosuprarrenales funcionantes deben ser extirpados quirúrgicamente. No existen datos en los que basar una recomendación sobre los incidentalomas infantiles no funcionantes; en los adultos, estos tumores se observan estrechamente con imagen y estudios bioquímicos repetidos si son menores de 4 cm de diámetro, pero no hay certeza de que esto sea prudente en niños. La suprarrealectomía puede realizarse con un abordaje transperitoneal o laparoscópico. Algunas de estas neoplasias son altamente malignas y metastatizan a muchos órganos, pero la resección de tumores menos malignos encapsulados puede ir acompañada de la curación con regresión de las características masculinizantes o cushingoides. Tras la intervención, los pacientes deben seguir un riguroso control bioquímico con determinaciones frecuentes de los niveles de andrógenos suprarrenales y estudios de imagen. La recidiva de los síntomas o de las anomalías bioquímicas debe llevar a la búsqueda detallada de enfermedad metastásica. Las metástasis afectan sobre todo al hígado, al pulmón y a los ganglios linfáticos regionales. La mayoría de las recidivas metastásicas aparece en el año siguiente a la resección del tumor. Si es posible, debe realizarse una resección quirúrgica de las lesiones metastásicas e instaurarse un tratamiento adyuvante. En general la radioterapia no ha tenido demasiado éxito. Los fármacos antineoplásicos, como el cisplatino y el etopósido, la ifosfamida y el carboplatino, y el 5-fluorouracilo y la leucovorina, han tenido un uso limitado en niños y su éxito no está establecido. El tratamiento con o,p'-DDD (mitotano), un fármaco simpaticolítico, puede aliviar los síntomas de hipercortisolismo o la virilización en la enfermedad recidivante. El tratamiento con dosis más elevadas de mitotano durante más de 6 meses se asocia a una mejor supervivencia. Otros fármacos que interfieren con la síntesis de esteroides suprarrenales, como el ketoconazol, la aminoglutetimida y la metirapona, pueden aliviar también los síntomas del exceso de esteroides, pero no mejoran la supervivencia.

Una neoplasia de una glándula suprarrenal puede producir atrofia en la otra porque la producción excesiva de cortisol por el tumor suprime la estimulación de la glándula normal por la hormona corticotropa. Por ello, tras la resección quirúrgica del tumor puede producirse una insuficiencia suprarrenal. Esta situación puede evitarse si se administran 10-25 mg de hidrocortisona cada 6 horas, comenzando el día de la intervención y disminuyendo la dosis en los siguientes 3-4 días postoperatorios. También deben proporcionarse cantidades adecuadas de agua, cloruro sódico y glucosa.

Capítulo 597

Síndrome de Cushing

Perrin C. White

El síndrome de Cushing es el resultado de niveles plasmáticos anormalmente elevados de cortisol u otros glucocorticoides. Puede ser iatrogénico o el resultado de una secreción endógena de cortisol debida a un tumor suprarrenal o a la hipersecreción de corticotropina (hormona adrenocorticotropa [ACTH]) por la hipofisis (enfermedad de Cushing) o un tumor (tabla 597.1).

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena prolongada de hormonas glucocorticoides, sobre todo a las dosis altas empleadas para tratar los trastornos linfoproliferativos. Esto pocas veces representa un reto diagnóstico, pero el tratamiento de la hiperglucemia, la hipertensión, la ganancia de peso, el retraso de crecimiento longitudinal y la osteoporosis suelen complicar el tratamiento con corticoides.

La causa más frecuente de **síndrome de Cushing endógeno** en los lactantes es un tumor corticosuprarrenal funcional (v. cap. 595). Los pacientes con estos tumores suelen mostrar un hipercortisolismo mezclado con signos de hipersecreción de otros esteroides, como los andrógenos, los estrógenos y la aldosterona.

Aunque es extremadamente infrecuente en lactantes, la etiología más habitual del síndrome de Cushing endógeno en niños mayores de 7 años es la **enfermedad de Cushing**, en la que una secreción excesiva de ACTH por un adenoma hipofisario produce hiperplasia suprarrenal bilateral. Con frecuencia estos adenomas son demasiado pequeños para ser detectados por

técnicas de imagen y se denominan **microadenomas**. Están formados sobre todo por células cromófobas y con frecuencia presentan una inmunotinción positiva para ACTH y su precursor, la proopiomelanocortina. Mientras que la gran mayoría de dichos tumores son esporádicos, un pequeño número aparecen en familias **con síndrome de adenoma hipofisario aislado familiar**. Este síndrome, causado por mutaciones en el gen de la proteína que interacciona con el receptor de aril hidrocarburo (*AIP*), es responsable aproximadamente del 2% de los adenomas hipofisarios, aunque con mayor frecuencia los tumores con mutaciones en *AIP* secretan hormona del crecimiento o prolactina, y solo raramente secretan ACTH. De forma similar,

los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que por definición tienen mutaciones en el gen *MEN1* (menina), pueden desarrollar tumores hipofisarios, pero estos son típicamente prolactinomas. Se han implicado también otros genes (fig. 597.1).

El síndrome de Cushing dependiente de ACTH también puede ser debido a una producción ectópica de ACTH, aunque esto es infrecuente en niños. La secreción ectópica de ACTH en niños se asocia a carcinoma de células de los islotes pancreáticos, neuroblastoma o ganglioneuroblastoma, hemangiopericitoma, tumor de Wilms y carcinoma tímico. La hipertensión es más frecuente en el síndrome de ACTH ectópica que en las otras formas de síndrome de Cushing porque los niveles muy elevados de cortisol pueden saturar la 11 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa renal (v. cap. 593) y producir un mayor efecto mineralcorticoide (retención de sal).

Varios síndromes se han asociado con el desarrollo de múltiples nódulos autónomos hiperfuncionantes en el tejido suprarrenal, más que a adenomas o carcinomas solitarios (v. cap. 595). En muchos casos se deben a mutaciones de genes de la vía de señalización mediada por AMPc a través de la cual la ACTH regula normalmente la secreción de cortisol. La **enfermedad corticosuprarrenal primaria nodular pigmentada (ECPNP)** es una forma distinta de síndrome de Cushing independiente de ACTH. Puede ocurrir como un fenómeno aislado o, lo que es más frecuente, como un trastorno familiar con otras manifestaciones. Las glándulas suprarrenales son pequeñas y tienen nódulos característicos múltiples, pequeños (<4 mm de diámetro), pigmentados (negros), que contienen células grandes con citoplasma y lipofusciona; entre los nódulos hay atrofia cortical. Este trastorno suprarrenal se produce como un componente del **complejo de Carney**, un trastorno autosómico dominante que también comprende lentigos y nevus azules centrafaciales, mixomas cardíacos y cutáneos, tumores hipofisarios, tiroideos y testiculares y schwannomas melanocíticos pigmentados. El complejo de Carney se hereda de forma autosómica dominante, aunque se pueden producir casos esporádicos. Los loci genéticos del complejo de Carney se han situado en el gen de la subunidad reguladora tipo 1 α de la proteína cinasa A (*PRKAR1A*) en el cromosoma 17q22-24 y con menos frecuencia en el cromosoma 2p16. Los pacientes con el complejo de Carney y mutaciones de *PRKAR1A* normalmente desarrollan la ECPNP en la vida adulta, y aquellos con el trastorno situado en el cromosoma 2 (la mayoría de los casos esporádicos) desarrollan la ECPNP con menor frecuencia y más tarde. Por el contrario, los niños que presentan una ECPNP como hallazgo único raramente tienen mutaciones de *PRKAR1A* o desarrollan otras manifestaciones del complejo de Carney. Algunos pacientes con ECPNP aislada tienen mutaciones en los genes *PDE8B* o *PDE11A*, que codifican diferentes isoenzimas fosfodiesterasas. Por el contrario, se han documentado mutaciones somáticas activadoras de la subunidad catalítica *PRKACA* de la proteína cinasa A en los adenomas secretores de cortisol.

El síndrome de Cushing independiente de ACTH con hiperplasia nodular y formación de adenomas es poco frecuente en los pacientes con **síndrome de McCune-Albright**, con inicio de los síntomas en la lactancia o en la infancia. El síndrome de McCune-Albright está causado por una mutación somática del gen *GNAS*, que codifica una proteína G, la G α_s , a través de la cual se señala el receptor de ACTH (MCR2). Esto produce una inhibición

Tabla 597.1 Clasificación etiológica de la hiperfunción corticosuprarrenal

EXCESO DE ANDRÓGENOS

Hiperplasia suprarrenal congénita
Déficit de 21-hidroxilasa (P450c21)
Déficit de 11 β -hidroxilasa (P450c11)
Déficit de 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa
Tumor

EXCESO DE CORTISOL (SÍNDROME DE CUSHING)

Hiperplasia suprarrenal bilateral
Adenoma
Hipersecreción de corticotropina (enfermedad de Cushing)
Secreción ectópica de corticotropina
Corticotropina exógena
Displasia corticosuprarrenal nodular
Enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada (complejo de Carney)
Tumor
Síndrome de McCune-Albright

EXCESO DE MINERALCORTICOIDES

Hiperaldosteronismo primario
Adenoma secretor de aldosterona
Hiperplasia corticosuprarrenal micronodular bilateral
Aldosteronismo suprimible con glucocorticoides
Tumor
Exceso de desoxicorticosterona
Hiperplasia suprarrenal congénita
11 β -hidroxilasa (P450c11)
17 α -hidroxilasa (P450c17)
Tumor
Exceso aparente de mineralcorticoides (déficit de 11 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2)

EXCESO DE ESTRÓGENOS

Tumor

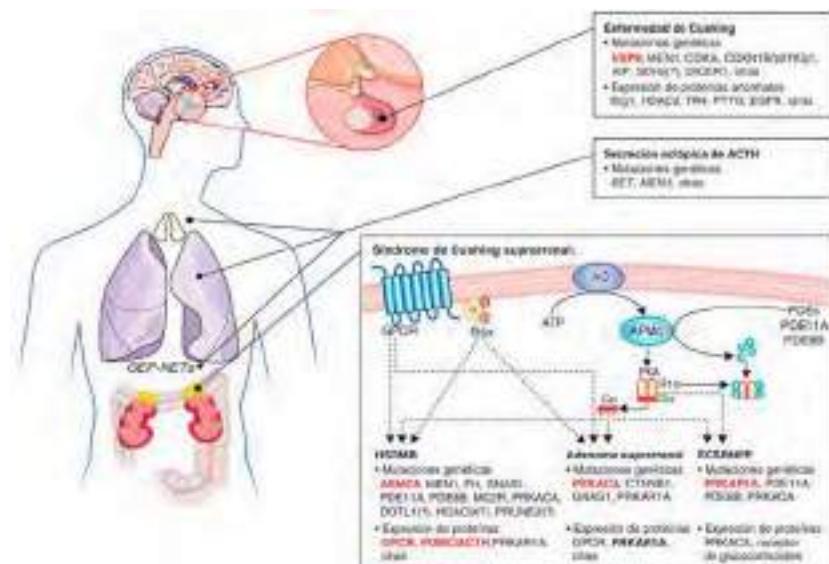


Fig. 597.1 Resumen de los mecanismos genéticos y moleculares implicados en el síndrome de Cushing. Para cada causa, se muestran las diversas mutaciones genéticas o la expresión anormal de proteínas que se cree que juegan un papel fisiopatológico. Los mecanismos más frecuentes están resaltados en rojo; los mecanismos bien caracterizados están resaltados en negrita y otros posibles mecanismos están en caracteres normales; los signos de interrogación muestran asociaciones o predisposiciones genéticas no confirmadas. Consultese el texto para una explicación de los diversos defectos genéticos en cada categoría diagnóstica. AC, adenilato ciclase; ACTH, hormona adrenocorticotropa; α , subunidad catalítica de PKA; ECSRNPP, enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria; GPCR, receptor acoplado a proteína G; HSRMB, hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral; PDE, fosfodiesterasas; PKA, proteína quinasa A; R α , subunidad reguladora tipo 1 α de PKA. (De Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al: Cushing's syndrome, Lancet 386:913-927, 2015, Fig. 1.)

de la actividad guanosina trifosfatasa y una activación constitutiva de la adenilato ciclase, que incrementa los niveles de adenosina monofosfato cíclico. Cuando la mutación se presenta en el tejido suprarrenal, se estimula la división celular y el cortisol independientemente de la ACTH. Otros tejidos en los que se pueden producir mutaciones activadoras son el hueso (produciendo displasia fibrosa), las gónadas, la glándula tiroideas y la hipófisis. Las manifestaciones clínicas dependen de los tejidos afectados.

Los genes implicados hasta ahora en la hiperplasia suprarrenal nodular producen una hiperactividad de las vías de señalización de la ACTH, ya sea por la activación constitutiva de G_α (síndrome de McCune-Albright), por la reducción de la destrucción de adenosina monofosfato cíclico y por tanto el aumento de sus niveles intracelulares (mutaciones de PDE8B o PDE11A), o por la interrupción de la regulación de la proteína cinasa A (mutaciones de PRKAR1A), enzima dependiente de adenosina monofosfato cíclico.

Además, las lesiones corticosuprarrenales, como la hiperplasia difusa, la hiperplasia nodular, el adenoma o, con menos frecuencia, el carcinoma, pueden producirse como parte de un síndrome de MEN1 (v. cap. 591), un trastorno autosómico dominante en el que existe una inactivación homocigota del gen supresor tumoral menina (*MEN1*) en el cromosoma 11q13.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos del síndrome de Cushing se han reconocido en lactantes menores de 1 año. El trastorno parece ser más grave y los síntomas clínicos más notables en los lactantes que en los niños mayores. La cara es redondeada, con mejillas prominentes y un aspecto pletórico («cara de luna llena»). La obesidad generalizada es frecuente en los niños más pequeños. En los niños con tumores suprarrenales con frecuencia se producen signos de masculinización anormal; puede haber hirsutismo en la cara y el tronco, vello púbico, acné, voz grave y aumento del tamaño del clítoris en las niñas. El crecimiento está afectado, con disminución de la talla por debajo del percentil 3, excepto cuando una virilización significativa produce un crecimiento normal o incluso acelerado. La hipertensión es frecuente y puede producir en ocasiones insuficiencia cardiaca. Un aumento de la susceptibilidad a las infecciones puede conducir a una sepsis.

En los niños mayores, además de la obesidad, la talla baja es con frecuencia una de las primeras características. El establecimiento gradual de obesidad y una desaceleración o detención del crecimiento pueden ser las únicas manifestaciones precoces. Los niños mayores tienen con frecuencia una obesidad más grave en la cara y el tronco en comparación con las extremidades. Son frecuentes las estrías de coloración púrpura en las caderas, el abdomen y los muslos. El desarrollo puberal puede retrasarse o puede haber amenorrea en las niñas tras la menarqua. La debilidad, la cefalea y la labilidad emocional pueden ser llamativas. La hipertensión y la hiperglucemia son habituales; esta última puede progresar a una diabetes franca. La osteoporosis es frecuente y puede causar fracturas patológicas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles de cortisol plasmático son normalmente máximos a las 8 de la mañana y disminuyen a menos del 50% a medianoche excepto en los lactantes y los niños pequeños, en los que el ritmo diurno no siempre está establecido. En los pacientes con síndrome de Cushing este ritmo circadiano se pierde; los niveles de cortisol a medianoche >4,4 µg/dl sugieren con

fuerza el diagnóstico. Es difícil obtener muestras sanguíneas diurnas como parte de la evaluación ambulatoria, pero el cortisol puede determinarse en muestras de saliva, que pueden obtenerse en el domicilio en los momentos adecuados del día. Unos niveles nocturnos elevados de cortisol en saliva hacen sospechar un síndrome de Cushing.

La excreción urinaria de cortisol libre está aumentada. Esto se mide mejor en una muestra de orina de 24 h y se expresa como la relación de microgramos de cortisol excretado por gramo de creatinina. Esta proporción es independiente del tamaño corporal y de la recogida completa de la orina.

Una prueba de supresión con dexametasona en dosis única suele ser útil; una dosis de 25-30 µg/kg (máximo 2 mg) administrada a las 11 de la noche produce unos niveles plasmáticos de cortisol menores de 5 µg/dl a las 8 de la mañana siguiente en los individuos sanos, pero no en los pacientes con síndrome de Cushing. Es prudente medir los niveles de dexametasona en la misma muestra para asegurar la correcta administración de la dosis.

La prueba de tolerancia a la glucosa suele estar alterada, pero no tiene utilidad diagnóstica. Los niveles de electrolitos plasmáticos suelen ser normales, pero el potasio puede estar disminuido, sobre todo en los tumores con secreción ectópica de ACTH.

Tras establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing, es necesario determinar si está causado por un adenoma hipofisario, un tumor secretor de ACTH ectópico o un tumor suprarrenal secretor de cortisol (fig. 597.2). Las concentraciones de ACTH están generalmente suprimidas en los pacientes con tumores secretores de cortisol y son muy altas en los pacientes con tumores secretores de ACTH ectópica, pero pueden ser normales en los pacientes con adenomas hipofisarios secretores de ACTH. Tras la administración de un bolo intravenoso de hormona liberadora de corticotropina, los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH tienen una respuesta exagerada de ACTH y de cortisol, mientras que aquellos que tienen tumores suprarrenales no muestran aumento de ACTH ni de cortisol. La prueba de supresión con dexametasona en dos fases consiste en la administración de dexametasona, 30 y 120 µg/kg/24 h divididos en cuatro dosis, en días consecutivos. En los niños con síndrome de Cushing hipofisario, la dosis más alta suprime los niveles plasmáticos de cortisol, pero no así la más baja. Es típico que los pacientes con síndrome de Cushing independiente de ACTH no muestren supresión de los niveles de cortisol con dexametasona.

La TC detecta casi todos los tumores suprarrenales mayores de 1,5 cm de diámetro. La RM puede detectar los adenomas hipofisarios secretores de ACTH, pero muchos son demasiado pequeños para ser vistos; la administración de contraste de gadolinio aumenta la sensibilidad de detección. Cuando no se visualiza un adenoma hipofisario, puede ser necesario, para localizar el tumor, obtener muestras de sangre bilaterales de los senos petrosos inferiores para determinar las concentraciones de ACTH antes y después de administrar hormona liberadora de corticotropina; esto no está disponible en muchos centros de manera rutinaria y, además, puede tener una baja especificidad en niños.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de Cushing se sospecha con frecuencia en los niños con obesidad, sobre todo en caso de estrías e hipertensión. Los niños con obesidad simple suelen ser altos, mientras que aquellos con síndrome

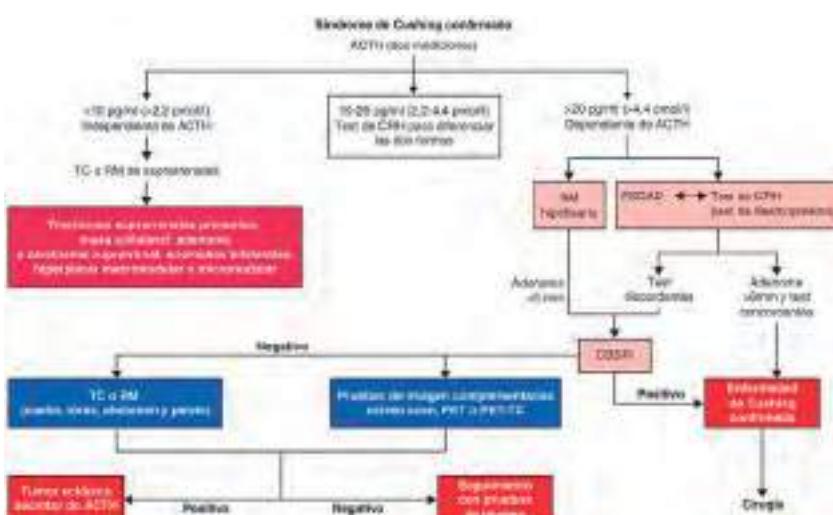


Fig. 597.2 Diagrama de toma de decisiones clínicas para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing confirmado de diferentes causas. ACTH, hormona adrenocorticotropa; CBSPI, cateterismo bilateral del seno petroso inferior; CRH, hormona liberadora de corticotropina; PSDAD, prueba de supresión de dosis altas de dexametasona. (De Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al: *Cushing's syndrome*, Lancet 386:913-927, 2015, Fig. 3.)

de Cushing son bajos o tienen una velocidad de crecimiento decelerada. Aunque la excreción urinaria de cortisol suele estar elevada en la obesidad simple, los niveles nocturnos en saliva son generalmente normales y la secreción de cortisol se suprime con la administración oral de dosis bajas de dexametasona.

En los pacientes con resistencia generalizada a los glucocorticoides (v. cap. 593.4) existen niveles elevados de cortisol y de ACTH sin signos clínicos de síndrome de Cushing. Los pacientes afectados pueden estar asintomáticos o presentar hipertensión, hipopotasemia y seudopubertad precoz; estas manifestaciones están causadas por un aumento de la secreción de mineralcorticoides y de andrógenos suprarrenales en respuesta a los niveles elevados de ACTH. Se han identificado mutaciones en el receptor de glucocorticoides.

TRATAMIENTO

La microcirugía hipofisaria transsesfenoidal es el tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing hipofisaria en los niños. La tasa global de éxito con un seguimiento de menos de 10 años es del 60-80%. Las concentraciones bajas de cortisol plasmático o urinario después de la cirugía predicen una remisión a largo plazo en la mayoría de los casos. Las recaídas se tratan con una reintervención o con radioterapia hipofisaria.

La ciproheptadina, un antagonista de la serotonina de acción central que bloquea la liberación de ACTH, se ha empleado para tratar la enfermedad de Cushing en los adultos; las remisiones no suelen mantenerse tras la interrupción del tratamiento. Este fármaco se utiliza pocas veces en niños. Los inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal (metirapona, ketoconazol, aminoglutetimida, etomidato) se han empleado en el preoperatorio para normalizar los niveles circulantes de cortisol y reducir la morbilidad y la mortalidad perioperatorias. La mifepristona, un antagonista del receptor de glucocorticoides, se ha utilizado en un limitado número de casos.

El pasireotide, un análogo de la somatostatina, puede inhibir la secreción de ACTH y está aprobado para su uso en adultos con enfermedad persistente tras la cirugía o en aquellos en los que la cirugía está contraindicada.

Si un adenoma hipofisario no responde al tratamiento o si la ACTH se secreta por un tumor metastásico ectópico, puede ser necesario extirpar las glándulas suprarrenales. Con frecuencia esto se puede lograr mediante laparoscopia. La suprarreñectomía puede producir un aumento de la secreción de ACTH por un adenoma hipofisario no extirpado, que se evidencia principalmente por una hiperpigmentación marcada; esta situación se denomina **síndrome de Nelson**.

Los pacientes que se someten a una suprarreñectomía requieren tratamiento de sustitución pre y posquirúrgico con un corticosteroide. Los tumores que producen corticoides generalmente producen atrofia del tejido suprarrenal normal y se requiere una sustitución con cortisol (10 mg/m²/24 h divididos en tres dosis después del postoperatorio inmediato) hasta que se recupere el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Las complicaciones posquirúrgicas comprenden la sepsis, la pancreatitis, la trombosis, la mala cicatrización de la herida y el shock brusco, sobre todo en los lactantes con síndrome de Cushing. Se produce un crecimiento de recuperación, una progresión puberal y un aumento de la densidad ósea sustanciales, pero la densidad ósea permanece alterada y la talla adulta con frecuencia está afectada. El manejo de los tumores corticosuprarrenales se expone en el capítulo 595.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

en los niños mayores. El aldosteronismo primario puede producirse también debido a una hiperplasia suprarrenal unilateral. El hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides se analiza en el capítulo 594.8.

EPIDEMIOLOGÍA

Se piensa que estos trastornos son infrecuentes en la infancia, pero pueden suponer el 5-10% de los casos de hipertensión en adultos. Aunque suelen ser esporádicos, se han descrito familias con varios miembros afectados. En alguna de estas familias se ha identificado un ligamiento genético en el cromosoma 7p22, pero el gen implicado todavía no se ha identificado. En varias familias se han identificado mutaciones en el gen KCNJ5 en el cromosoma 11q24 (que codifican el canal de potasio 4 rectificador de entrada regulado por proteína G); estas mutaciones (G151R y G151E) alteraban la selectividad del canal, lo cual produce un aumento de la conductancia de Na⁺ y despolarización de la membrana, que a su vez aumenta la producción de aldosterona y la proliferación de células de la glomerulosa suprarrenal. Además, dichas mutaciones han sido identificadas en un subgrupo de adenomas esporádicos productores de aldosterona. También se han descrito mutaciones de la línea germinal y somáticas en el gen CACNA1D, que codifica un canal de calcio sensible al voltaje, y mutaciones somáticas en ATP1A1 y ATP2B3, que codifican, respectivamente, ATPasas de sodio-potasio y calcio. La mayoría de los adenomas productores de aldosterona presentan mutaciones que activan la vía de señalización de Wnt/β-catenina, ya sea en la propia β-catenina o en el gen APC, que regula esta vía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos niños afectados no presentan síntomas y el diagnóstico se establece tras el descubrimiento incidental de una hipertensión moderada. Otros tienen hipertensión grave (hasta 240/150 mmHg) con cefalea, mareo y alteraciones visuales. La hipopotasemia crónica, si existe, puede producir poliuria, nicturia, enuresis y polidipsia. En los niños con hipopotasemia grave se producen debilidad y molestias musculares, tetania, parálisis intermitente, astenia y retraso del crecimiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La hipopotasemia es frecuente. El pH plasmático y las concentraciones de dióxido de carbono y de sodio pueden estar elevadas y las concentraciones plasmáticas de cloruro y magnesio disminuidas. Los niveles plasmáticos de calcio son normales, incluso en los niños con tetania. La orina es neutra o alcalina y la excreción urinaria de potasio está elevada. Los niveles plasmáticos de aldosterona pueden ser normales o estar elevados. Las concentraciones de aldosterona en orina de 24 horas están siempre aumentadas. Los niveles plasmáticos de renina están bajos de forma persistente.

Existe controversia sobre cuál es la prueba diagnóstica de elección para el aldosteronismo primario. Tanto los niveles de renina como los de aldosterona pueden variar con el momento del día, la postura y la ingesta de sodio, lo que dificulta establecer unos rangos de referencia homogéneos. Es deseable establecer un protocolo uniforme de toma de muestras, por ejemplo, a media mañana, después de que el paciente haya estado sentado 15 minutos. Si es posible, deben evitarse los fármacos antihipertensivos o cualquier medicación que pueda afectar a la secreción de aldosterona o renina durante varias semanas antes de la prueba, incluidos los diuréticos, los β-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes del receptor de angiotensina, la clonidina y los antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes que tomen estos fármacos pueden necesitar que se les cambie a un bloqueante α-adrenérgico o a un antagonista de los canales del calcio, que tienen unos efectos menores sobre las determinaciones bioquímicas. La relación entre la concentración plasmática de aldosterona y la actividad de la renina está siempre elevada, lo que supone un cribado coste-efectivo para detectar el aldosteronismo primario. La aldosterona no disminuye con la administración de suero salino o fludrocortisona, y la renina no responde a la restricción hidrosalina. Los niveles plasmáticos y urinarios de 18-oxocortisol y de 18-hidroxicortisol pueden estar elevados, pero no tanto como en el hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El aldosteronismo primario debe distinguirse del hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides (v. cap. 594.8), cuyo tratamiento específico son los corticoides. Un patrón de herencia autosómica dominante debe hacer sospechar este último trastorno. El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides se diagnostica con una prueba de supresión con dexametasona o con pruebas genéticas específicas. De forma más general, el aldosteronismo primario debe distinguirse de otras formas de hipertensión mediante las pruebas antes descritas.

Capítulo 598

Aldosteronismo primario

Perrin C. White

El aldosteronismo primario comprende los trastornos causados por la secreción excesiva de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina. Estos trastornos se caracterizan por **hipertensión, hipopotasemia** y supresión del sistema renina-angiotensina.

ETILOGÍA

Los adenomas secretores de aldosterona son unilaterales y se han descrito en niños de tan solo 3 años y medio de edad. Muy raramente son malignos. La hiperplasia corticosuprarrenal micronodular bilateral tiende a producirse

TRATAMIENTO

El tratamiento del adenoma productor de aldosterona es la resección quirúrgica. Se suele realizar una suprarreñectomía por laparotomía; se ha descrito la enucleación satisfactoria de adenomas productores de aldosterona, así como la suprarreñectomía laparoscópica. El hiperaldosteronismo debido a hiperplasia suprarrenal bilateral se trata con los antagonistas de los mineralcorticoides espironolactona (1-3 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg/día) o eplerenona (25-100 mg/día dividido en dos dosis), lo que suele normalizar la presión arterial y los niveles plasmáticos de potasio. Existe una gran experiencia con la espironolactona, pero este fármaco tiene propiedades antiandrogénicas que pueden ser inaceptables en varones en edad puberal. La eplerenona es un antimineralcorticoide más específico que es seguro en niños, pero la experiencia específica en hiperaldosteronismo primario es aún escasa en los pacientes pediátricos. Como alternativa, puede utilizarse un bloqueante de los canales de sodio epiteliales, como la amilorida, con otros fármacos antihipertensivos si es necesario. En los pacientes cuya enfermedad no puede ser controlada con medicamentos puede considerarse la suprarreñectomía unilateral.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 599

Feocromocitoma

Perrin C. White

Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas que surgen de las células cromafines. El lugar más frecuente de origen (alrededor del 90%) es la médula suprarrenal; sin embargo, los tumores pueden desarrollarse en cualquier lugar a lo largo de la cadena simpática abdominal y es probable que se localicen cerca de la aorta, a la altura de la arteria mesentérica inferior o en su bifurcación. También pueden aparecer en la región perisuprarrenal, la vejiga urinaria o las paredes ureterales, la cavidad torácica y la región cervical. El 10% se produce en niños, en los que se presentan con más frecuencia entre los 6 y los 14 años de edad. Los tumores tienen un diámetro entre 1 y 10 cm; se encuentran con más frecuencia en el lado derecho que en el izquierdo. En más del 20% de los niños afectados, los tumores suprarrenales son bilaterales; en el 30-40% de los niños, los tumores se encuentran tanto en las regiones suprarrenales como extrasuprarrenales o solo en una región extrasuprarrenal.

ETIOLOGÍA

Los feocromocitomas pueden estar asociados con síndromes genéticos como la **enfermedad de von Hippel-Lindau**, formar parte de los síndromes de **neoplasia endocrina múltiple** (MEN) MEN2A y MEN2B, y con menos frecuencia asociarse a la **neurofibromatosis (tipo 1)** o a **esclerosis tuberosa**. Las características clásicas del síndrome de von Hippel-Lindau, que se produce en 1 de cada 36.000 individuos, incluyen los hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, los carcinomas renales de células claras y los feocromocitomas, pero las familias varían en su propensión a desarrollar el feocromocitoma; en algunas, el feocromocitoma es el único tumor que se desarrolla. Se han identificado mutaciones germinales en el gen supresor de tumores *VHL* en el cromosoma 3p25-26 en pacientes con este síndrome. Se encuentran mutaciones del protooncogén *RET* en el cromosoma 10q11.2 en familias con MEN2A y MEN2B. Los pacientes con MEN2 tienen riesgo de desarrollar un carcinoma medular de tiroides y tumores paratiroideos; aproximadamente el 50% desarrolla un feocromocitoma, siendo los pacientes que portan mutaciones en el codón 634 del gen *RET* los que presentan un mayor riesgo. En los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 se encuentran mutaciones en el gen *NF1* en el cromosoma 17q11.2.

En algunas familias los feocromocitomas pueden producirse junto con paragangliomas, particularmente en la región de cabeza y cuello. Estas familias portan característicamente mutaciones en los genes *SDHB*, *SDHD* y, con menos frecuencia, *SDHC*, que codifican subunidades de la **enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa**. Estas mutaciones provocan la

acumulación intracelular de succinato, un intermediario del ciclo de Krebs, que inhibe las dioxygenasas dependientes de α -cetoglutarato y da lugar a alteraciones epigenéticas que afectan a la expresión de genes implicados en la diferenciación celular. Alrededor del 50% de los tumores con mutaciones de *SDHB* son malignos.

Además de asociarse a otros tumores en los pacientes con NEM-2, los feocromocitomas y paragangliomas pueden aparecer asociados a **tumores del estroma gastrointestinal** (GIST; la asociación se denomina diáda de Carney-Stratakis) y/o a condromas pulmonares (tríada de Carney-Stratakis) y tumores corticosuprarrenales. Las etiologías de estas asociaciones son heterogéneas, pero a menudo están involucradas mutaciones de genes SDH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los feocromocitomas detectados por la vigilancia que se realiza en los pacientes portadores conocidos de mutaciones en genes supresores de tumores pueden ser asintomáticos. En otros casos, los pacientes se diagnostican por hipertensión, debida a la secreción excesiva de metanefrinas, adrenalina y noradrenalina. Todos los pacientes tienen hipertensión en algún momento. Particularmente, la hipertensión paroxística debe sugerir el diagnóstico de feocromocitoma, pero a diferencia de los adultos la hipertensión en los niños es mantenida con más frecuencia que paroxística. Cuando existen paroxismos de hipertensión, las crisis suelen ser infrecuentes al principio, pero se hacen más frecuentes y eventualmente pueden dar lugar a un estado de hipertensión mantenida. Entre las crisis de hipertensión, el paciente puede estar asintomático. Durante las crisis, el paciente presenta cefalea, palpitaciones, dolor abdominal y mareo; también puede haber palidez, vómitos y sudoración. Pueden producirse convulsiones y otras manifestaciones de encefalopatía hipertensiva. En los casos graves, el dolor precordial irradia hacia los brazos y puede desarrollarse edema pulmonar, así como cardio y hepatomegalia. Los síntomas pueden empeorar con el ejercicio o con el uso de medicaciones sin receta que contengan seudoefedrina. Los pacientes tienen buen apetito, pero debido al estado hipermetabólico no ganan peso, pudiendo llegar a desarrollar una caquexia grave. La poliuria y la polidipsia pueden ser lo suficientemente graves como para sugerir diabetes insípida. El retraso del crecimiento puede ser notable. La presión arterial puede variar entre 180 y 260 mmHg de sistólica y 120 y 210 mmHg de diastólica, y puede existir cardiomegalia. La exploración oftalmoscópica puede mostrar papiledema, hemorragias, exudados y constricción arterial.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La orina puede contener proteínas, escasos cilindros y en ocasiones glucosa. La hematuria macroscópica sugiere que el tumor está en la pared de la vejiga. A veces se observa policitemia. El diagnóstico se establece mediante la demostración de niveles plasmáticos o en orina de 24 h elevados de metanefrinas totales.

Los feocromocitomas producen adrenalina y noradrenalina. Normalmente, la noradrenalina plasmática procede tanto de la glándula suprarrenal como de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, mientras que la adrenalina procede sobre todo de la glándula suprarrenal. A diferencia de los adultos con feocromocitoma, en los que están elevadas tanto la adrenalina como la noradrenalina, los niños con feocromocitoma excretan predominantemente noradrenalina en orina. La excreción urinaria total de metanefrinas suele superar los 300 $\mu\text{g}/24\text{ h}$. La excreción urinaria de metanefrinas (sobre todo normetanefrina) también está incrementada (v. fig. 592.3 en el cap. 592). La excreción urinaria de estos compuestos en los niños no afectados aumenta con la edad. Aunque la excreción urinaria de ácido vanilmandélico (ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico), el principal metabolito de la adrenalina y la noradrenalina, está aumentada, las comidas que contienen vainilla y las frutas pueden producir niveles falsamente elevados de este compuesto, por lo que ya no se determina de manera rutinaria.

Los niveles elevados de catecolaminas y metanefrinas también pueden ser detectados en plasma. En los niños, la mejor sensibilidad y especificidad se obtiene midiendo la normetanefrina plasmática con valores de referencia pediátricos específicos para cada sexo, seguida de la noradrenalina plasmática. La metanefrina y la adrenalina plasmáticas no se elevan de forma fiable en los niños. Además, el paciente debe ser instruido para evitar las bebidas con cafeína y el paracetamol, que pueden interferir con las pruebas de determinación de la normetanefrina plasmática. Si es posible, la muestra de sangre debe obtenerse de un catéter intravenoso, para evitar el estrés agudo asociado con la venopunción.

La mayoría de los tumores de la región suprarrenal se localiza con facilidad mediante TC o RM (fig. 599.1), pero los tumores extrasuprarrenales pueden ser difíciles de detectar. La metayodobenzilguanidina- ^{123}I (MIBG) es captada por el tejido cromafín de cualquier lugar del cuerpo y es útil para



Fig. 599.1 Feocromocitoma bilateral en un niño de 11 años con enfermedad de von Hippel-Lindau e hipertensión arterial. La imagen axial de resonancia magnética potenciada en T2 y con supresión grasa muestra masas suprarrenales bilaterales (flechas), de mayor tamaño en la izquierda. Las masas son hiperintensas con pequeños cambios quísticos en la parte medial de la derecha. (De Navarro OM, Daneman A. Acquired conditions. En Coley BD, editor: Caffey's Pediatric diagnostic imaging, ed 12, Philadelphia, 2013, Elsevier, Fig. 123.9.)



Fig. 599.2 Paraganglioma en una mujer de 30 años que presentaba hipertensión refractaria. **A.** La RM axial ponderada en T2 muestra una masa periaórtica izquierda hiperintensa en T2 homogénea justo por encima de la bifurcación aórtica (órgano de Zuckerkandl), que muestra el típico aspecto brillante en «bombilla» de los feocromocitomas y paragangliomas en T2. **B.** Imagen axial de RM con contraste ponderada en T1 que muestra captación heterogénea dentro de la masa. **C.** Imagen axial de SPECT/TC fusionada con ^{123}I -MIBG donde se observa una captación difusa dentro del tumor, compatible con paraganglioma. (De Ho LM: Adrenal glands. En Haaga JR, Boll D, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 53-18.)

localizar tumores pequeños. La PET-TC o PET-RM con MIBG, DOPA, succinato o FDG es una técnica de imagen muy sensible y apropiada (fig. 599.2) para los tumores difíciles de localizar. Actualmente, la cateterización venosa con extracción de muestras de sangre en distintos lugares para determinaciones de catecolaminas solo es necesaria para localizar el tumor de forma excepcional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben considerarse varias causas de hipertensión en los niños, como la enfermedad renal o vasculorrenal, la coartación de aorta, el hipertiroidismo, el síndrome de Cushing, el déficit de 11 β -hidroxilasa, 17 α -hidroxilasa o de 11 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa (isoenzima tipo 2), el aldosteronismo primario, los tumores corticosuprarrenales y, raramente, la hipertensión esencial (v. cap. 472). Un riñón no funcional puede deberse a la compresión de un uréter o de una arteria renal por un feocromocitoma. La hipertensión paroxística puede asociarse con porfiria o disautonomía familiar. Los trastornos cerebrales, la diabetes insípida, la diabetes mellitus y el hipertiroidismo deben también ser considerados en el diagnóstico diferencial. La hipertensión en los pacientes con neurofibromatosis puede estar causada por una afectación vascular renal o por un feocromocitoma concurrente.

Es frecuente que el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y el ganglio-neuroma produzcan catecolaminas, pero los niveles urinarios de la mayoría de las catecolaminas son más altos en los pacientes con feocromocitoma, aunque los niveles de dopamina y ácido homovanílico suelen ser más altos en el neuroblastoma. Los tumores secretores neurogénicos suelen producir hipertensión, sudoración excesiva, rubor, palidez, erupción cutánea, poliuria y polidipsia. La diarrea crónica puede asociarse con estos tumores, sobre todo con el ganglioneuroma, y en ocasiones puede ser lo suficientemente persistente como para sugerir una enfermedad celíaca.

TRATAMIENTO

Estos tumores deben ser resecados quirúrgicamente, pero es esencial un cuidadoso tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. La manipulación y extirpación de estos tumores provoca grandes aumentos de la secreción de catecolaminas que aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Por tanto, se requiere un *bloqueo alfa y betaadrenérgico* preoperatorio. Como estos tumores suelen ser múltiples en los niños, una exploración transabdominal detallada de todas las localizaciones habituales es la mejor oportunidad para encontrarlos todos. La adecuada elección de la anestesia y la *expansión del volumen plasmático con los líquidos apropiados antes y durante la cirugía* son fundamentales para evitar un descenso brusco de la presión arterial durante la intervención o en las siguientes 48 horas. Se debe mantener una vigilancia continua en el postoperatorio.

Aunque estos tumores con frecuencia parecen malignos en la histología, los únicos indicadores precisos de malignidad son la presencia de enfermedad metastásica, la invasión local que impide la resección completa, o ambas. Alrededor del 10% de los feocromocitomas suprarrenales son malignos. Estos tumores son muy infrecuentes en la infancia; los feocromocitomas pediátricos malignos se presentan con más frecuencia en localizaciones extrasuprarrenales y suelen asociarse con mutaciones en el gen *SDHB* que codifica una subunidad de la succinato deshidrogenasa. Está indicado el seguimiento a largo plazo porque pueden manifestarse tumores funcionantes en otras localizaciones muchos años después de la intervención inicial. El estudio de los familiares de los pacientes afectados puede descubrir otras personas que tengan tumores no sospechados que pueden estar asintomáticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Trastornos de las gónadas

Capítulo 600

Desarrollo y función de las gónadas

Patricia A. Donohoue

CONTROL GENÉTICO DE LA DIFERENCIACIÓN EMBRIONARIA DE LAS GÓNADAS

La diferenciación gonadal es un proceso complejo, en varias etapas, que requiere la acción secuencial y la interacción de múltiples productos de genes.

Al principio del primer trimestre, la gónada fetal indiferenciada, bipotencial, surge como un engrosamiento de la cresta urogenital, cerca del riñón y la corteza suprarrenal en desarrollo. A las 6 semanas de gestación, la gónada contiene células germinales, células estromales que se convertirán en las células de Leydig en los testículos o en las células de la teca, intersticiales o hilares en los ovarios, y células de soporte que se diferenciarán a células de Sertoli en los testículos o a células de la granulosa en los ovarios. En varones, se expresa transitoriamente el gen *SRY* (la región determinante del sexo en el cromosoma Y), seguida de una regulación secuencial al alza de varios genes específicos del testículo. El *SRY* puede también suprimir un supuesto factor 2 que funciona como represor del desarrollo masculino. En ausencia del *SRY*, la gónada bipotencial se desarrollará para formar un ovario. El desarrollo ovárico también está caracterizado por la expresión de genes específicos del ovario durante el mismo periodo de tiempo. Uno de estos genes es *R-spondin1*. Durante las semanas 6 a 9 de la gestación, varios genes son regulados al alza en el mismo grado tanto en el testículo como en el ovario, como *WNT4* y *CTNNB1*.

Es necesaria una dotación cromosómica 46,XX para el desarrollo de los ovarios normales. Tanto el brazo largo como el corto del cromosoma X contienen genes para el desarrollo normal del ovario. El locus DSS (*dose sensitive/sex reversal*) asociado al gen *DAX1* (DSS hipoplasia suprarrenal en el cromosoma X), que está ausente en pacientes 46,XY con hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo ligados al cromosoma X, es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares y actúa como represor de la expresión de los genes masculinos. El producto del gen *DAX1* actúa uniéndose a un receptor nuclear relacionado SF-1 (factor esteroidogénico 1). In vitro, el gen señalizador *WNT4* estimula la expresión de *DAX1*, lo que provoca la supresión de la síntesis de andrógenos en las mujeres XX. Los WNT son ligandos que activan vías de transducción de señales mediadas por receptor y están implicados en la modulación de la expresión génica, así como en el comportamiento, la adhesión y la polaridad celulares. Una vez desarrollado, el ovario requiere FAX12 para mantener su diferenciación y estabilidad. Una clave de su papel en humanos ha sido esclarecida por una mutación con pérdida de función del gen *WNT4* que fue encontrada en una mujer 46,XX de 18 años. Tenía ausencia de estructuras derivadas del aparato Mülleriano (útero y trompas de Falopio), agenesia renal unilateral y signos clínicos de exceso de andrógenos.

Las mutaciones del gen del tumor de Wilms 1 (*WT1*), incluido el empalme alternativo, también podrían afectar a la diferenciación sexual. Las mutaciones de *WT1* se asocian con el **síndrome de Denys-Drash** (insuficiencia renal de inicio precoz con genitales externos anómalos y tumor de Wilms). La haploinsuficiencia de una forma de tres aminoácidos (KTS) de *WT1* se ha implicado en la disgenesia gonadal de los pacientes con **síndrome de Fraser** (glomerulopatía progresiva de inicio tardío y disgenesia gonadal 46,XY). Las mutaciones de los genes *FOXL2* y *SF-1* se asocian a insuficiencia ovárica. En individuos con TDS (trastorno del desarrollo sexual) 46,XX se ha descrito la mutación del gen *R-spondin1*. Otros genes autosómicos también participan

en la organogénesis ovárica normal y en el desarrollo testicular. Varios trastornos con disgenesia gonadal están asociados con anomalías groseras de cromosomas tanto autosómicos como sexuales. Una delección que afecta al brazo corto del cromosoma X produce las anomalías somáticas típicas del síndrome de Turner.

El **desarrollo de los testículos** requiere el brazo corto del cromosoma Y; este contiene el gen del factor determinante testicular *SRY*, que es necesario para la diferenciación testicular. Durante la meiosis masculina, el cromosoma Y debe segregarse del cromosoma X, de modo que los cromosomas X e Y no se presentan en el mismo espermatozoide. La mayor parte del cromosoma Y se compone de secuencias específicas de Y que no se emparejan con el cromosoma X. Sin embargo, una pequeña parte del cromosoma Y comparte secuencias con el cromosoma X y si existe emparejamiento en esta región. Los genes y las secuencias de esta área se recombinan entre los cromosomas sexuales, comportándose como genes autosómicos. Por ello, se utiliza el término **región seudoautosómica** para describir esta porción del cromosoma, indicando esta denominación el comportamiento genético de estos genes relacionado con los emparejamientos y recombinaciones. El gen *SRY* se localiza en una porción de 35 kb proximal a la **región seudoautosómica** del cromosoma Y. Contiene un grupo proteico no histónico con alta movilidad (secuencia HMG), lo cual sugiere que la función del *SRY* puede ser la de un regulador transcripcional de otros genes implicados en la diferenciación sexual. La cresta gonadal se forma alrededor de los 33 días de gestación. El gen *SRY* se detecta a los 41 días, alcanza su máxima expresión a los 44 días, cuando los cordones testiculares son visibles por primera vez, y persiste en la edad adulta.

Otros genes que se encuentran en los autosomas son importantes en este proceso. *SOX9*, un gen relacionado con *SRY* que contiene una región homóloga con la secuencia HMG 9 del *SRY*, se localiza en el cromosoma 17. Las mutaciones en este gen producen inversión del sexo XY y displasia camptomelica. El *SF-1* en el cromosoma 9q33 es importante en el desarrollo suprarrenal y gonadal, así como en el desarrollo de las neuronas secretoras de hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo. El *WT1*, especialmente la isoforma KST en el cromosoma 11p13, es necesario para el desarrollo gonadal, suprarrenal y renal precoz. El factor 9 de crecimiento fibroblástico, *GATA-4*, *XH-2* y *SOY9* también son importantes.

Cuando los procesos de recombinación genética en los cromosomas sexuales se extienden más allá de la **región seudoautosómica**, el ADN específico de X e Y puede ser transferido entre los cromosomas. Dichas recombinaciones aberrantes producen cromosomas X que portan *SRY*, por lo que se desarrollan **varones XX**, o cromosomas Y que han perdido el *SRY*, lo que da lugar a **mujeres XY**. El *SRY* actúa como un regulador de la transcripción para aumentar la proliferación celular, atraer las células intersticiales del mesonefros adyacente hacia la cresta genital y estimular la diferenciación de las células de Sertoli. Estas actúan como organizadoras de las líneas celulares esteroidogénicas y germinales produciendo la **hormona antimülleriana** (AMH), que hace que el sistema de conductos femeninos involucione. En la **tabla 600.1** se enumeran más genes implicados en el desarrollo sexual y que, en caso de alteración, provocan trastornos del desarrollo sexual.

El **desarrollo del ovario** se consideraba un proceso pasivo en ausencia de *SRY*. Aunque los cambios morfológicos en el ovario en desarrollo son menos evidentes que en el testículo, existen varios genes que se expresan de forma secuencial y se requieren ciertos procesos para lograr un desarrollo ovárico completo, así como el mantenimiento de la integridad ovárica en la vida posnatal. Uno de estos genes es *R-spondin1*, cuya mutación puede causar un desarrollo testicular u ovaricotesticular en individuos 46,XX. Algunos péptidos en la vía de señalización Wnt pueden antagonizar el desarrollo testicular. Este efecto puede estar mediado por la señalización β -catenina, que se requiere para suprimir las características testiculares. Una vez desarrollado, el ovario requiere FAX12 para conservar su diferenciación y estabilidad.

FUNCIÓN DE LOS TESTÍCULOS

Los niveles de gonadotropina coriónica placentaria presentan un pico a las 8-12 semanas de gestación y estimulan en las células fetales de Leydig la secreción de testosterona, el principal producto hormonal de los testículos (**fig. 600.1**). El metabolito más potente de la testosterona, dihidrotestosterona (DHT), se produce a través de dos vías biosintéticas diferentes. En la vía descrita inicialmente, la testosterona es convertida por la enzima 5α -reductasa en DHT. En otra vía descrita más recientemente, la DHT se produce a partir de androstenediol. El periodo fetal inicial, con producción y acción de DHT, es crucial para la virilización normal y completa del feto XY. Los defectos en este proceso producen diferentes formas de desarrollo masculino atípico (v. cap. 606.2). Tras la virilización, los niveles fetales de testosterona disminuyen y se mantienen más bajos en la última mitad del embarazo por la hormona luteinizante (LH) secretada por la hipofisis fetal; esta secreción

Tabla 600.1 Genes mutados en los trastornos del desarrollo sexual

GEN	PROTEÍNA	N.º EN LA BASE DE DATOS OMIM	LOCUS	HERENCIA	GÓNADA	ESTRUCTURAS MÜLLERIANAS	GENITALES EXTERNOS	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS/FENOTIPOS VARIANTES
TDS 46,XY TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL (TESTICULAR): TRASTORNOS DE GENES ÚNICOS								
WT1	FT	607102	11p13	AD	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales (síndromes WAGR, de Denys-Drash y de Frasier)
SF1 (NR5A1)	FT del receptor nuclear	184757	9q33	AD/AR	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Los fenotipos más graves constan de insuficiencia suprarrenal primaria; los más leves tienen una disgenesia gonadal parcial aislada; las madres portadoras de una mutación en SF-1 tienen insuficiencia ovárica prematura
SRY	FT	480000	Yp11.3	Y	Testículo disgenético u ovotestis	±	Femeninos o ambiguos	Displasia campomélica (las reordenaciones 17q24 producen fenotipos más leves que las mutaciones puntuales)
SOX9	FT	608160	17q24-25	AD	Testículo disgenético u ovotestis	±	Femeninos o ambiguos	El fenotipo grave en un paciente incluía neuropatía monofascicular; otros pacientes presentan disgenesia gonadal aislada
DHH	Molécula de señalización	605423	12q13.1	AR	Testículo disgenético	+	Femeninos	α-Talassemia, retraso mental
ATRX	Helicasa (remodelación de la cromatina?)	300032	Xq13.3	X	Testículo disgenético	-	Femeninos, ambiguos o masculinos	
ARX	FT	3003382	Xp22.13	X	Testículo disgenético	-	Ambiguos	Lisencefalía ligada al X, epilepsia, inestabilidad térmica
Gata4	TF	615542	8p23.1	AD en sujetos XY	Testículos disgenéticos	-	Ambiguos	Cardiotropatía congénita
TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL (TESTICULAR): CAMBIOS CROMOSÓMICOS QUE IMPLICAN A GENES CANDIDATOS CLAVE								
DMRT1	FT	602424	9p24.3	Deleción monosómica dupXp21	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Retraso mental
DAX1 (NR0B1)	FT del receptor nuclear	300018	Xp21.3		Testículo disgenético u ovario	±	Femeninos o ambiguos	
WNT4	Molécula de señalización	603490	1p35	dup1p35	Testículo disgenético	+	Ambiguos	Retraso mental
TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS O ACCIÓN HORMONAL								
LHGCR	Receptor de proteínas G	152790	2p21	AR	Testículo	-	Femeninos, ambiguos o micropene	Hipoplásia de células de Leydig
DHCR7	Enzima	602858	11q12-13	AR	Testículo	-	VARIABLES	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: cara tosca, sindactilia de los dedos 2.º y 3.º del pie, retraso del crecimiento, retraso del desarrollo, anomalías cardíacas y viscerales
StAR	Proteína de la membrana mitocondrial	600617	8p11.2	AR	Testículo	-	Femeninos	Hiperplasia suprarrenal lipoidica congénita (insuficiencia renal primaria), insuficiencia puberal
CYP11A1	Enzima	118485	15q23-24	AR	Testículo	-	Femeninos o ambiguos	Hiperplasia suprarrenal congénita (insuficiencia renal primaria), insuficiencia puberal
HSD3B2	Enzima	201810	1p13.1	AR	Testículo	-	Ambiguos	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial debida a ↑ DHEA
CYP17	Enzima	202110	10q24.3	AR	Testículo	-	Femeninos, ambiguos o micropene	HSC, hipertensión debida a ↑ corticosterona y 11-desoxicorticosterona (excepto en el déficit aislado de 17,20-lisasa)
POR (P450 oxidoreductasa)	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.2	AR	Testículo	-	Masculinos o ambiguos	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, déficit de 17,20-hidroxilasa/17,20-lisasa y déficit de aromatasa; en ocasiones se asocia con displasia esquelética de Antley-Bixler

(Continúa)

Tabla 600.1 Genes mutados en los trastornos del desarrollo sexual (cont.)

	N.º EN LA BASE DE DATOS	PROTEÍNA	GEN	LOCUS	HERENCIA	GÓNADA	ESTRUCTURAS MÜLLERIANAS	GENITALES EXTERNAS	CARACTÉRISTICAS ASOCIADAS/FENOTIPOS VARIANTES
HSD17B3	Enzima	605573	9q22	AR	Testículo	—	Femeninos o ambiguos	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ de la relación androsteniona/testosterona	
SRD5A2	Enzima	607306	2p23	AR	Testículo	—	Ambiguos	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ de la relación androsteniona/DHT	
AKR1C4	Enzima	600451	10p15.1	No aclaramiento	Testículo	=	Ambiguos o micropene	Deficiencia de DHT en pacientes que se creía que presentaban deficiencia de 17,20-lisasa; es posible un efecto dosis con mutaciones de AKR1C2	
AKR1C2	Enzima	600450	10p15.1	No aclaramiento	Testículo	=	Ambiguos o micropene	Deficiencia de DHT en pacientes que se creía que presentaban deficiencia de 17,20-lisasa; es posible un efecto dosis con mutaciones de AKR1C2	
AMH	Molécula de señalización	600957	19p13.3-13.2	AR	Testículo	+	Masculinos normales	Síndrome del conducto Mülleriano persistente (SCMP); masculino	
Receptor de AMH	Receptor transmembrana serina-treonina cinasa	600956	12q13	AR	Testículo	—	Masculinos normales	Genitales externos, criptorquidia bilateral	
Receptor de andrógenos	FT del receptor nuclear	3130700	Xq11-12	X	Testículo	—	Femeninos, ambiguos, micropene o masculinos normales	Espectro fenotípico desde un síndrome de resistencia completa a andrógenos (genitales externos femeninos) y resistencia parcial a andrógenos (ambiguos) a genitales masculinos normales/infertilidad	
TDS 46.XX TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL (OVÁRICO)									
SOX9	FT	480000	Yp11.3	Translocación	Testículo u ovotestis	—	Masculinos o ambiguos		
R-spondin1	TF	608160	17q24	dup17q24	ND	—	Masculinos o ambiguos		
		610644	1p34.3	AR	Ovoteste	+	Masculinos o ambiguos	Hiperqueratosis palmoplantar y ciertas neoplasias malignas	
EXCESO DE ANDRÓGENOS									
HSD3B2	Enzima	201810	1p13	AR	Ovario	+	Clitoromegalia	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial debida a ↑ DHEA	
CYP21A2	Enzima	201910	6p21-23	AR	Ovario	+	Ambiguos	HSC, espectro fenotípico desde formas con pérdida grave de salas asociadas a insuficiencia suprarrenal hasta formas virilizantes simples con función suprarrenal compensada, ↑17-hidroxiproygesterona	
CYP11B1	Enzima	20210	8q21-22	AR	Ovario	+	Ambiguos	HSC, hipertensión debida a ↑11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona	
POR (P450 oxidoreductasa)	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.2	AR	Ovario	+	Ambiguos	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, déficit de 17-hidroxilasa/17,20-lisasa y déficit de aromatasa; en ocasiones se asocia con displasia esquelética de Antley-Bixler	
CYP19	Enzima	107910	15q21	AR	Ovario	+	Ambiguos	Androgenización materna durante el embarazo, ausencia de desarrollo mamario en la pubertad, excepto en los casos parciales	
Receptor de glucocorticoides	FT del receptor nuclear	138040	5q31	AR	Ovario	+	Ambiguos	↑ ACTH, 17-hidroxiprogesterona y cortisol; ausencia de supresión con dexametasona (paciente heterocigoto para una mutación de CYP21).	

ACTH, adrenocorticotropina; AD, autosómica dominante (a menudo mutación de novo); AR, autosómica recesiva; FT, factor de transcripción; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; ND, no determinado; OMIM #, Online Mendelian Inheritance in Man número; WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental; X, cromosoma X; Y, cromosoma Y. Se incluyen las reordenaciones cromosómicas que incorporan probablemente genes clave. De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society of Paediatric Endocrinology Consensus Statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex, Pediatrics 2006;118:e488-500, 2006; con datos adicionales de Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, et al: Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development, J Clin Endocrinol Metab 100:e333-e344, 2015; y Laurencio D, Brauner R, Rybczynska M, et al: Loss-of-function mutation in GATA4 causes anomalías of human testicular development, PNAS 108:1597-1602, 2011.

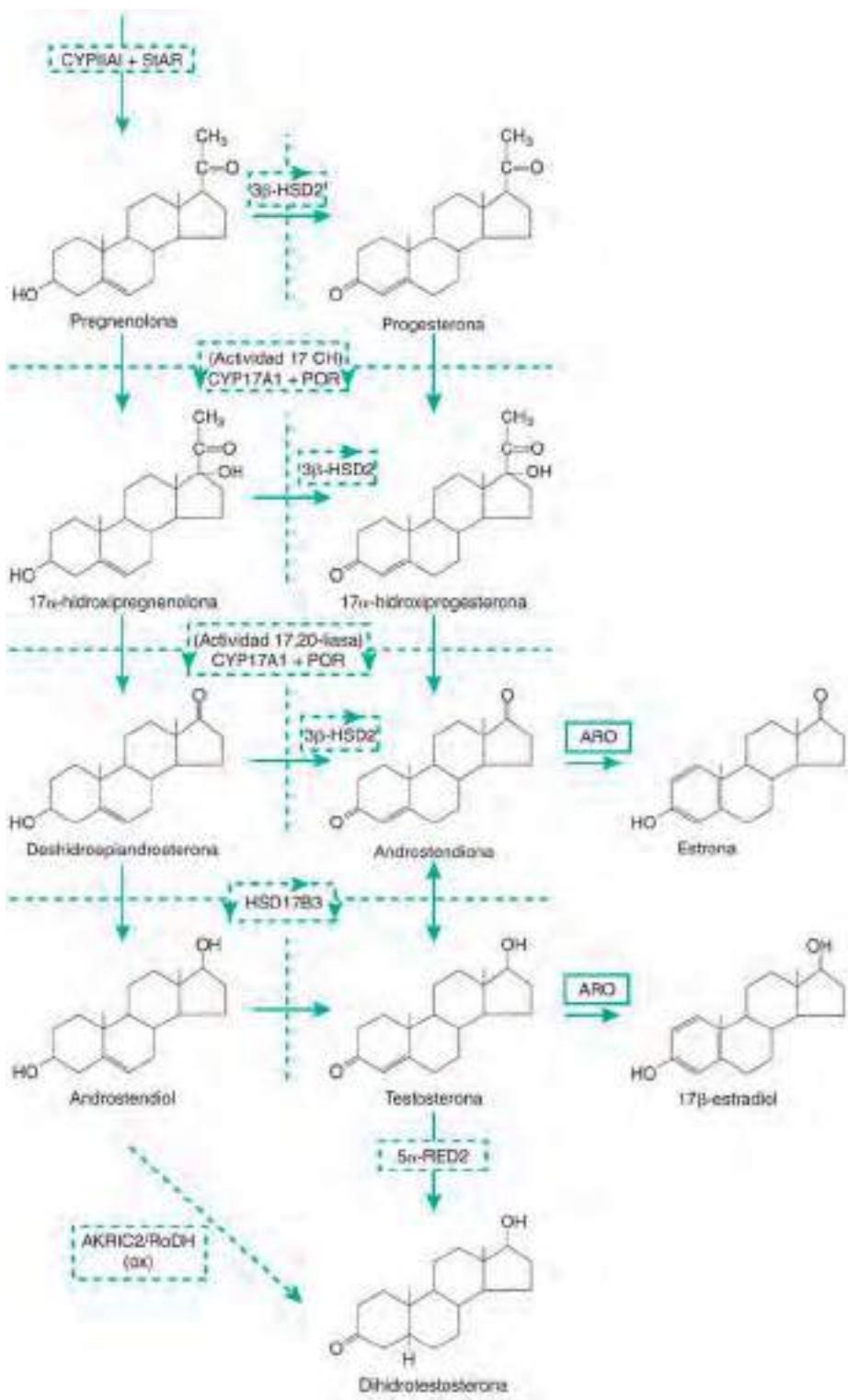


Fig. 600.1 Biosíntesis de esteroides sexuales. Las líneas discontinuas indican defectos enzimáticos asociados con alteraciones del desarrollo sexual 46XY. 3 β -HSD2, 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2; AKR1C2/RoDH (Ox), una de las enzimas en la vía alternativa de biosíntesis de los andrógenos, recientemente descrita; ARO, aromatasa; CYP17A1, enzima que cataliza tanto la actividad 17 α -hidroxilasa (17-OH) como la 17,20-lsasa; HSD17B3, enzima que cataliza la reacción 17-cetoreductasa; POR, P450 oxidoreductasa; StAR, proteína reguladora esteroidegénica aguda.

de testosterona mediada por LH es necesaria para el crecimiento continuo del pene y en cierto grado también para el descenso testicular.

Como parte de la transición normal de la vida intrauterina a la extrauterina, quizás asociado al descenso súbito de las hormonas maternas y placentarias, los recién nacidos y los lactantes pequeños experimentan un aumento transitorio de gonadotropinas y esteroides sexuales. Esto es la llamada minipubertad.

En los varones, se produce un pico de LH y testosterona a los 1-2 meses de edad y después disminuye para alcanzar niveles prepúberales a los 4-6 meses. La hormona foliculoestimulante (FSH) y la inhibina B alcanzan su mayor nivel a los 3 meses y disminuyen hasta niveles prepúberales a los 9 y 15 meses, respectivamente. El aumento de LH predomina sobre el de FSH.

La elevación neonatal puede ser importante para la maduración posnatal de las gónadas, la estabilización de los genitales externos masculinos y quizás también para la identidad y los comportamientos sexuales. La elevación posnatal de LH y testosterona se encuentra ausente o amortiguada en los lactantes con hipopituitarismo, criotorquidia y síndrome de resistencia completa a los andrógenos. El desarrollo de la secreción pulsátil nocturna de LH marca el comienzo de la pubertad.

En las células diana específicas, el 6-8% de la testosterona se convierte, por la acción de la 5 α -reductasa, en DHT, el andrógeno más potente (v. fig. 600.1), y alrededor del 0,3% se transforma en estradiol por la aromatasa. Aproximadamente la mitad de la testosterona circulante está ligada a la globulina transportadora de hormonas sexuales y la otra mitad a la albúmina;

solo un 2% circula en forma libre. Los niveles plasmáticos de globulina transportadora de hormonas sexuales son bajos al nacimiento, aumentan rápidamente durante los primeros 10 días de vida y después permanecen estables hasta el inicio de la pubertad. La hormona tiroidea puede participar en este aumento fisiológico porque los recién nacidos con atireosis (ausencia de glándula tiroides) tienen niveles muy bajos de globulina transportadora de hormonas sexuales.

La AMH (hormona antimülleriana, llamada previamente *sustancia inhibitoria mülleriana*), la **inhibina** y la **activina** son miembros de la superfamilia de los factores de crecimiento del factor transformador del crecimiento- β (TGF- β). En este grupo, que tiene más de 45 componentes, también se incluyen las proteínas morfogénicas óseas. Los miembros de la superfamilia TGF- β están implicados en la regulación de los procesos de desarrollo y de múltiples enfermedades humanas diferentes, como las condrodisplasias y el cáncer.

La AMH, una hormona glucoproteica homodimérica codificada por un gen en el cromosoma 19, es el producto que antes se secreta por las células de Sertoli del testículo fetal. Se produce como una prohormona y su fragmento carboxiterminal necesita ser eliminado para ser activa. La transcripción de *AMH* se inicia por SOX9, que actúa mediante la secuencia HMG, mientras que su expresión se estimula por la unión de SF-1 a su promotor e interactuando después con SOX9, *WT1* y *GATA4*. La AMH se une a dos receptores distintos serina/treonina, cada uno de los cuales tiene un único dominio transmembrana. El receptor activado tipo 1 transmite la señal a través de mediadores intracelulares de la familia SMAD.

El gen del receptor de AMH (en el cromosoma 12) se expresa en las células de Sertoli. En las mujeres se expresa en las células del conducto mülleriano fetal y en las células de la granulosa fetales y posnatales. Durante la diferenciación sexual en los varones, la AMH produce la involución de los conductos müllerianos (paramesonéfricos), que son los precursores embrionarios del cérvix y el útero. Trabaja junto con SF-1 para producir la involución de las trompas de Falopio.

La AMH se secreta en los varones en las células de Sertoli durante la vida fetal y posnatal. En las niñas se secreta en las células de la granulosa desde la semana 36 de la gestación hasta la menopausia, pero en niveles más bajos. La concentración plasmática más alta de AMH se produce en los varones al nacimiento, mientras que en las niñas se produce en la pubertad. Después de la pubertad ambos sexos presentan concentraciones plasmáticas similares de AMH. Su función en la vida posnatal aún no está bien caracterizada.

La **inhibina** es otra hormona glucoproteica secretada por las células de Sertoli de los testículos y las células de la granulosa y la teca en el ovario. La inhibina A consta de una subunidad α disulfuro ligada a una subunidad β -A, mientras que la inhibina B consta de la misma subunidad α ligada a una subunidad β -B. Las activinas son dímeros de las subunidades B, bien homodímeros (BA/BA, BB/BB) o heterodímeros (BA/BB). Las inhibinas inhiben de forma selectiva la secreción hipofisaria de FSH, mientras que las activinas la estimulan. Se ha demostrado mediante inmunooanálisis específicos para las inhibinas A o B que la inhibina A está ausente en los varones y presente en las mujeres sobre todo en la fase lútea. La inhibina B es la forma principal de inhibina en los varones y en las mujeres durante la fase folicular. La inhibina B puede utilizarse como marcador de la función de las células de Sertoli en los varones. La FSH estimula la secreción de inhibina B en ambos性, pero solo en los varones existen también pruebas de una regulación independiente de gonadotropinas. Los niveles de inhibina B podrían aportar información útil en niños con varias formas de alteraciones gonadales y puberales. En los varones con retraso puberal, la inhibina B puede ser una prueba de cribado útil para diferenciar entre un retraso constitucional de la pubertad y el hipogonadismo hipogonadotrópico. En el hipogonadismo hipogonadotrópico, el nivel de inhibina B en plasma es muy bajo o indetectable.

Al igual que la inhibina y la activina, la folistatina (una proteína glucosilada de cadena única) se produce en las gónadas y otros tejidos como el hipotálamo, el riñón, la glándula suprarrenal y la placenta. La folistatina inhibe la secreción de FSH principalmente mediante la unión a activinas, por lo que bloquea los efectos de las activinas tanto en el ovario como en la hipófisis.

Muchos péptidos adicionales actúan como mediadores del desarrollo y la función de los testículos: neurohormonas como la hormona liberadora de hormona del crecimiento, la hormona liberadora de gonadotropinas, la hormona liberadora de corticotropina, la oxitocina, la arginina vasopresina, la somatostatina, la sustancia P y el neuropéptido Y; factores de crecimiento como los factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas transportadoras, el TGF- β y los factores de crecimiento de fibroblastos, derivado de plaquetas y nerviosos; péptidos vasoactivos y citocinas

derivadas del sistema inmunitario, como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1, 2, 4 y 6.

Los patrones clínicos de los cambios puberales varían ampliamente (v. caps. 26 y 577 sobre la maduración puberal). En el 95% de los varones, el aumento de los genitales comienza entre los 9,5 y los 13,5 años, y alcanza la madurez a los 13-17 años. En una minoría de niños sanos, la pubertad comienza después de los 15 años. En algunos niños, el desarrollo puberal se completa en menos de 2 años, pero en otros puede durar más de 4,5 años. El desarrollo puberal y el estirón puberal se producen en los niños aproximadamente 2 años más tarde que en las niñas.

La edad promedio de producción de semen (espermarquia) es 14 años. Este hecho se produce en la mitad de la pubertad a juzgar por el vello púbico, el tamaño testicular, el estirón puberal y los niveles de testosterona. En el momento de la espermarquia, los niveles nocturnos de FSH son similares a los del varón adulto; la primera eyaculación consciente se produce aproximadamente en el mismo momento.

FUNCIÓN DE LOS OVARIOS

En los fetos femeninos normales, la gónada indiferenciada puede identificarse histológicamente como un ovario en la semana 10-11 de gestación, tras la regulación al alza de *R-spondin1*. Los ovocitos están presentes desde el 4.^o mes de gestación y alcanzan un máximo de 7 millones a los 5 meses de gestación. Para su mantenimiento normal, los ovocitos necesitan que las células de la granulosa formen los folículos primordiales. Durante el desarrollo folicular existen receptores funcionales de FSH (pero no de LH) en los ovocitos de los folículos primarios. Para el mantenimiento de los ovocitos son necesarios dos cromosomas X normales. A diferencia de las células somáticas, donde solo un cromosoma X es activo, en las células germinales ambos se encuentran activos. Al nacimiento, los ovarios contienen aproximadamente 1 millón de folículos activos, que disminuyen hasta 0,5 millones en la menarquía. Desde entonces, disminuyen a un ritmo de 1.000/mes, e incluso más rápido a partir de los 35 años.

Las hormonas del ovario fetal provienen en su mayoría de la unidad fetoplacentaria. Como en los varones, la secreción máxima de gonadotropinas se produce en la vida fetal y después de nuevo a los 2-3 meses de vida, con niveles mínimos a los 6 años de edad. A diferencia de los varones, el pico de FSH predomina sobre el de LH. El pico de FSH tiene un máximo aproximadamente a los 3-6 meses y disminuye a los 12 meses, pero permanece detectable durante 24 meses. Bajo la influencia de la LH, se produce un pico de estradiol a los 2-6 meses. La respuesta de la inhibina B es variable, con un máximo entre los 2 y los 12 meses, y manteniéndose por encima de niveles prepúberales hasta los 24 meses. Tanto en la lactancia como en la infancia, los niveles de gonadotropinas son más elevados en las niñas que en los niños.

Los estrógenos más importantes producidos por el ovario son el 17 β -estradiol (E_2) y la estrona (E_1); el estriol es un producto metabólico de estos dos, y los tres estrógenos pueden encontrarse en la orina de mujeres maduras. Los estrógenos también derivan de los andrógenos producidos por la glándula suprarrenal y por las gónadas tanto femenina como masculina (v. fig. 600.1). Esta conversión explica por qué en ciertos tipos de trastornos de la diferenciación sexual masculina se produce feminización en la pubertad. En el déficit de 17-cetosteroide reductasa, por ejemplo, el bloqueo enzimático produce un aumento muy importante de la secreción de androstendiona, la cual se convierte en los tejidos periféricos en estradiol y en estrona. Estos estrógenos, sumados a los que directamente son secretados por el testículo, producen ginecomastia. El estradiol producido a partir de la testosterona en el síndrome de resistencia completa a los andrógenos produce feminización completa en estos individuos XY.

Los estrógenos regulan muchas actividades funcionalmente diferentes en múltiples tejidos. Existen al menos dos receptores de estrógenos distintos con diferentes patrones de expresión. El ovario también produce progesterona, el principal esteroide progestacional; la corteza suprarrenal y el testículo también sintetizan progesterona como precursor de otras hormonas suprarrenales y testiculares.

En el ovario se han identificado muchas otras hormonas con efectos autocrinos, paracrinos e intracrinos. Entre ellas se incluyen las inhibinas, las activinas, la relaxina, los factores de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), TGF- α y TGF- β , y las citocinas.

Los niveles plasmáticos de estradiol aumentan lentamente, pero de forma mantenida según avanza la maduración sexual, y se correlacionan bien con la evaluación clínica del desarrollo puberal, la edad ósea y los niveles crecientes de FSH. Los niveles de LH no aumentan hasta que los caracteres sexuales secundarios están bien desarrollados. Los estrógenos, como los andrógenos,

inhiben la secreción de LH y de FSH (retroalimentación negativa). En las mujeres, los estrógenos también provocan el aumento de la secreción de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual y estimula la ovulación. La adquisición de la capacidad para esta retroalimentación positiva es otro hito en la maduración de la pubertad.

La edad promedio de la menarquía en las niñas norteamericanas aproximadamente es de 12,5-13 años, pero el intervalo de lo «normal» es amplio, de manera que un 1-2% de las niñas «normales» no ha tenido la menstruación a los 16 años. La edad del comienzo de los signos de pubertad varía: los estudios recientes sugieren edades más tempranas de lo que antes se creía, especialmente en la población afroamericana de Estados Unidos (v. cap. 577). La menarquía suele correlacionarse estrechamente con la edad ósea. La maduración y el cierre de las epífisis son al menos parcialmente dependientes de estrógenos, como se ha demostrado en un varón de 28 años con masculinización normal y crecimiento continuo por un cierre incompleto de las epífisis, en el que se demostró una resistencia completa a los estrógenos debida a un defecto en el receptor de estrógenos.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas sensibles y específicas que permiten medir las hormonas hipofisarias y gonadales en pequeñas cantidades de sangre han contribuido al rápido avance en la comprensión de las interacciones hipotálamo-hipófiso-gonadales normales y anormales. En lactantes varones, las determinaciones de LH, FSH y testosterona pueden detectar los defectos hipofisarios y testiculares. La integridad de las células de Leydig en la infancia puede ser determinada mediante la respuesta de la testosterona tras la administración de gonadotropina coriônica humana. Un protocolo es administrar 5.000 UI i.m. diarias durante 3 días, aunque existen otros protocolos. La integridad y la madurez del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en ambos sexos pueden ser evaluadas mediante determinaciones seriadas de los niveles de esteroides sexuales, LH y FSH después de la administración subcutánea del análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas leuprolide. Se ha demostrado que una determinación ultrasensible de LH diferencia a los niños varones con una pubertad retrasada de aquellos con un hipogonadismo hipogonadotropo completo, pero no parcial.

Se ha establecido un intervalo normal de niveles de inhibina B en lactantes varones. La inhibina B puede ser un marcador de espermatogénesis y también de tumores, como los de células de la granulosa. Las inhibinas pueden estar implicadas en la supresión tumoral. Las determinaciones de receptores de estrógenos pueden ser clínicamente útiles en el tratamiento de varias neoplasias ováricas. Las determinaciones de AMH son útiles en la evaluación de los niños con gónadas no palpables y trastornos del desarrollo sexual.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

Los efectos estrogénicos de los hidrocarburos aromáticos polihalogenados pueden ser en parte debidos a la inhibición de la sulfatación del estradiol por la estrógeno sulfotransferasa, una importante vía de inactivación de estradiol. Los estrógenos naturales administrados por vía oral son rápidamente destruidos por las enzimas gastrointestinales y hepáticas; por ello suelen administrarse en forma de ésteres o conjugados. Las preparaciones orales más utilizadas son los estrógenos conjugados equinos y el etinil estradiol. También se utilizan ampliamente los parches cutáneos con estrógenos para la absorción transdérmica. Gracias a una mejor comprensión de las interacciones entre los estrógenos y sus receptores, se ha sintetizado una nueva clase de compuestos llamados *moduladores selectivos de los receptores de estrógenos*. Por ejemplo, el raloxifeno, un derivado no esteroideo del benzotifeno, actúa como un agonista estrogénico en el hueso y en el hígado, y como un antagonista en la mama y en el útero.

Los andrógenos, como la testosterona, pueden administrarse generalmente por vía intramuscular como ésteres de acción prolongada (más frecuentemente enantato o cipionato) debido a su potencia y a su estabilidad en la respuesta. Los parches transdérmicos de testosterona y los geles aplicados sobre la piel se han utilizado hasta el momento principalmente en los adultos con hipogonadismo debido a la dificultad para titular la dosis necesaria durante la infancia y la adolescencia. Las preparaciones orales, como la metiltestosterona o la fluoximesterona, no producen una respuesta androgénica tan potente, y pueden ser hepatotóxicas. El undecenoato de testosterona, otra preparación oral, se emplea en Europa, pero no en Estados Unidos. Se ha publicado que se están desarrollando preparaciones de testosterona sublinguales (microesferas o gránulos) y bucales (de absorción a través de la mucosa oral).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 601

Hipofunción testicular

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

La hipofunción de los testículos durante la vida fetal puede ser un componente de algunos tipos de **trastornos del desarrollo sexual** (v. cap. 606.2) y pueden causar grados variables de genitales ambiguos. Tras el nacimiento, los recién nacidos presentan una «minipubertad» con niveles relativamente elevados de gonadotropinas y esteroides sexuales, pero este fenómeno es transitorio y su ausencia no conlleva ningún hallazgo clínico evidente. Debido a que los niños prepúberales normalmente no producen cantidades significativas de testosterona y todavía no producen esperma, no hay efectos perceptibles de la hipofunción testicular en este grupo de edad. La hipofunción testicular desde la pubertad en adelante puede producir un déficit de testosterona, infertilidad o ambos. Esta hipofunción puede ser primaria testicular (**hipogonadismo primario**) o secundaria a un déficit de hormonas gonadotrópicas hipofisarias (**hipogonadismo secundario**). Ambos tipos pueden deberse a defectos genéticos heredados o a causas adquiridas, y en algunos casos la etiología puede ser incierta, aunque el nivel de la lesión (primaria o secundaria) suele estar bien definido; los pacientes con hipogonadismo primario tienen niveles elevados de gonadotropinas (hipergonadotropo); los que tienen hipogonadismo secundario presentan niveles inapropiadamente bajos o ausencia de estas hormonas (hipogonadotropo). La **tabla 601.1** detalla la clasificación etiológica del hipogonadismo masculino (v. también **fig. 578.6**).

601.1 Hipogonadismo hipergonadotropo masculino (hipogonadismo primario)

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

ETIOLOGÍA

Es esencial que exista cierto grado de función testicular para el desarrollo fenotípico de los recién nacidos varones. Cuando existe función testicular, la diferenciación sexual normalmente está completa hacia la semana 14 de vida intrauterina. Puede producirse un hipogonadismo después de que se hayan desarrollado genitales con fenotipo masculino por varias razones: anomalías genéticas o cromosómicas pueden producir una hipofunción testicular que no se hace aparente hasta la pubertad, cuando estos niños presentan un desarrollo puberal incompleto o ausente. En otros casos, los testículos normalmente desarrollados sufren daños debido a infartos, traumatismos, radiación, quimioterapia, infecciones, infiltración u otras causas posteriores a la diferenciación sexual. En algunos casos, defectos genéticos predisponen a una atrofia o una anomalía en el descenso testicular, una torsión o un infarto, o llevan a un daño testicular progresivo y a atrofia después de un período de desarrollo normal. Si el compromiso testicular es global, es probable que se afecten tanto la secreción de testosterona como la fertilidad (producción de espermatozoides). Incluso cuando el defecto primario es en la producción de testosterona, los niveles intratesticulares bajos de testosterona con frecuencia producen infertilidad. Lo contrario no se cumple necesariamente. Los defectos en la producción de espermatozoides y en su almacenamiento y tránsito pueden no estar asociados con niveles bajos de testosterona; se puede ver, por tanto, infertilidad en pacientes con niveles normales de testosterona, libido normal y caracteres sexuales secundarios normales.

En un porcentaje significativo de pacientes con aberraciones cromosómicas como el **síndrome de Klinefelter**, los **varones con más de 1 cromosoma X** y los **varones XX** se produce un hipogonadismo de diferente grado. Estas anomalías cromosómicas se asocian con otros hallazgos característicos. El síndrome de Noonan se asocia con criptorquidia e infertilidad, aunque otras características (no gonadales) pueden dominar el cuadro clínico.

Anorquía congénita o síndrome de regresión testicular

Los niños varones cuyos genitales externos se han desarrollado con normalidad (o prácticamente normal) y los derivados de los conductos müllerianos o paramesonéfricos (útero, trompas de Falopio) están ausentes han tenido

Tabla 601.1**Clasificación etiológica del hipogonadismo masculino****HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO (HIPOGONADISMO PRIMARIO; TESTÍCULOS)****Congénitos**

Resistencia a hormona estimuladora de folículos (FSH) y a hormona luteinizante (LH)
 Mutaciones en las vías de síntesis de los esteroides
 Disgenesia gonadal
 Síndrome de Klinefelter (47,XXY)
 Síndrome de Noonan (mutación del gen PTPN-11 en muchos casos)
 Fibrosis quística (infertilidad)

Adquiridos

Criptorquidia (algunos casos)
 Testículos evanescentes
 Quimioterapia
 Radiación
 Infección (p. ej., parotiditis)
 Infarto (torsión testicular)
 Traumatismos

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO (HIPOGONADISMO SECUNDARIO; HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO)**Congénitos**

Defectos genéticos que causan síndrome de Kallmann y/o hipogonadismo hipogonadotropo (HH) normósrmico
 Otros defectos genéticos asociados a HH: gen de la leptina, receptor de la leptina, DAX1 (hipoplasia suprarrenal dosage sensitive/sex-reversal en el cromosoma X), SF-1 (factor esteroidogénico 1)
 Síndromes heredados: Prader-Willi, Bardet-Biedl, Laurence-Moon-Biedl, Alström
 HH aislado a nivel hipofisario (receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas, subunidad β de FSH y LH)
 Déficit de múltiples hormonas hipofisarias: displasia septoóptica (HESX-1 en algunos casos) y otros trastornos de la organogénesis hipofisaria (p. ej., PROP1, LHX3, LHX4, SOX-3)

Idiopáticos

Adquiridos
 Anorexia nerviosa
 Fármacos
 Malnutrición
 Enfermedades crónicas, especialmente la enfermedad de Crohn
 Hipер prolactinemia
 Tumores hipofisarios
 Infarto hipofisario
 Trastornos infiltrativos (p. ej., histiocitosis, sarcoidosis)
 Hemosiderosis y hemocromatosis
 Radiación

de testosterona (<10 ng/dl) y niveles muy elevados de hormona luteinizante (LH) y de hormona foliculoestimulante (FSH); a partir de ahí, los niveles de gonadotropinas tienden a disminuir incluso en niños sin gónadas y alcanzan de nuevo niveles muy altos según se acercan los años puberales. La estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG) no es capaz de producir un aumento de los niveles de testosterona. Los *niveles plasmáticos de hormona antimülleriana (AMH) son bajos o indetectables*. En todos los pacientes con testículos indetectables se deberían realizar pruebas para medir la AMH y pruebas de estimulación con hCG. Si los resultados indican que no existe tejido testicular (ausencia de AMH y falta de elevación de testosterona tras la estimulación con hCG), se puede confirmar el diagnóstico de síndrome de regresión testicular. Si se demuestra la existencia de secreción de testosterona, está indicado realizar pruebas de imagen mediante resonancia magnética (RM) abdominal y/o exploración quirúrgica. En muchos casos de síndrome de regresión testicular puede encontrarse un pequeño nódulo fibrótico al final del cordón espermático. El tratamiento del hipogonadismo masculino (primario o secundario) se expone en el capítulo 601.2. No existe la posibilidad de una fertilidad normal en estos pacientes.

Hipogonadismo inducido por quimioterapia y radioterapia

El daño testicular es una consecuencia frecuente de la **quimioterapia** y la **radioterapia** usadas para el tratamiento del cáncer. La frecuencia y la extensión de la lesión dependen del fármaco empleado, la dosis total, la duración del tratamiento y el intervalo de observación tras la terapia. Otra variable importante es la edad en el momento del tratamiento; las células germinales son menos vulnerables en los niños prepúberes que en los púberes y pospúberes. La **quimioterapia** es más lesiva si se emplea más de un fármaco. Aunque muchos fármacos quimioterápicos producen azoospermia e infertilidad, el daño de las células de Leydig (que produce niveles bajos de testosterona) es menos frecuente. En muchos casos el daño es transitorio y el número de espermatozoides se recupera después de 12-24 meses. Se ha sugerido que los testículos prepúberes son menos propensos a dañarse que los testículos puberales, pero no hay pruebas concluyentes. El uso de agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, en los niños prepúberes podría no afectar al desarrollo puberal, incluso aunque pueda haber signos de lesión de las células germinales en la biopsia. El cisplatino provoca azoospermia u oligospermia transitorias a dosis bajas, mientras que las dosis altas (400-600 mg/m³) pueden producir infertilidad permanente. La interleucina 2 puede deprimir la función de las células de Leydig, mientras que el interferón α no parece que afecte a la función gonadal. Tanto la quimioterapia como la radioterapia se asocian con un porcentaje aumentado de gametos anómalos, pero los datos respecto al resultado de los embarazos posteriores a estos tratamientos *no* han mostrado ningún incremento de defectos genéticos en el nacimiento, posiblemente debido a un sesgo de selección contra los espermatozoides anormales.

La **lesión por radioterapia** es dependiente de la dosis. Puede presentarse oligospermia temporal con dosis tan bajas como 0,1 Gy, con azoospermia permanente a partir de dosis de 2 Gy. Puede observarse una recuperación de la espermatogénesis hasta 5 años (o más) después de la irradiación, siendo las dosis más altas las que llevan a recuperaciones más lentas. Las células de Leydig son más resistentes a la radioterapia. Una lesión moderada, determinada por unos niveles elevados de LH, puede observarse con hasta 6 Gy; las dosis mayores de 30 Gy causan hipogonadismo en la mayoría de los pacientes. Siempre que sea posible, los testículos se deben proteger de la irradiación. La función testicular ha de ser evaluada cuidadosamente en los adolescentes tras el tratamiento múltiple del cáncer en la infancia. Pueden estar indicados el tratamiento sustitutivo con testosterona y el consejo en relación con la fertilidad. Una opción para los varones pospuberales es el almacenamiento de semen antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Incluso en aquellos casos en los que el número de espermatozoides es anormal, es posible la recuperación, aunque las posibilidades disminuyen según se incrementa la dosis de radiación. Si los recuentos de espermatozoides permanecen bajos, la fertilidad es todavía posible en algunos casos con la extracción testicular de espermatozoides y la inyección intracitoplasmática.

Síndrome de solo células de Sertoli

Los pacientes que presentan el síndrome de solo células de Sertoli, extremadamente raro (aplasia de las células germinales o **síndrome de Del Castillo**) tienen testículos pequeños y azoospermia. Estos pacientes no tienen células germinales en los testículos, pero en general su producción de testosterona es normal y debutan en la vida adulta al consultar por infertilidad. Típicamente los pacientes presentan testículos pequeños y niveles de FSH elevados con LH y testosterona normales. Puede haber ginecomastia por estimulación de la actividad aromatasa por la FSH. Los niveles de inhibina B pueden estar

disminuidos en comparación con los individuos con espermatogénesis normal. La mayoría de los casos son esporádicos e idiopáticos, pero en algunos casos pueden encontrarse delecciones que afectan a la región del factor de azoospermia (AZF) del cromosoma Y (Yq11).

Otras causas de hipofunción testicular

Puede producirse una atrofia testicular después de un daño en el aporte vascular, como resultado de la manipulación de los testículos durante procedimientos quirúrgicos para la corrección de la criptorquidia o como resultado de una torsión bilateral de los testículos. La **criptorquidia** es un alteración frecuente (afecta al 3% de los varones al nacer, disminuyendo al 1% a los 6 meses) y las recomendaciones actuales insisten en la importancia de tratarla antes de los 12 meses (o incluso antes) para mejorar la futura fertilidad. Pero está claro que un pequeño porcentaje de los casos presentarán problemas de fertilidad incluso tras un tratamiento quirúrgico exitoso completado durante el primer año de vida. Estos casos pueden deberse a lesión intrauterina, lesión quirúrgica o defectos genéticos del desarrollo testicular y, por tanto, se incluyen entre las causas de hipofunción testicular.

La **orquitis aguda** es frecuente en los varones púberes o adultos con parotiditis y puede causar subfertilidad en el 13% de los casos, aunque la infertilidad es infrecuente. Generalmente la secreción de testosterona permanece normal. La incidencia de orquitis por parotiditis en varones pospuberales ha aumentado en algunas zonas como consecuencia de la disminución de la vacunación de sarampión, rubéola y parotiditis. La poliendocrinopatía autoinmune puede estar asociada con un hipogonadismo primario (asociado con anticuerpos anti-P450scc), pero parece que es más frecuente en mujeres.

Síndrome de disgenesia testicular

La incidencia de tumores testiculares se ha incrementado en muchas sociedades desarrolladas, mientras que la incidencia de criptorquidia, hipospadias, recuentos bajos de espermatozoides y anomalías espermáticas también parece haber aumentado en algunos, pero no en todos, los estudios. Se ha propuesto que todas estas tendencias están ligadas a una disgenesia testicular prenatal. La hipótesis es que durante la vida intrauterina se desarrolla cierto grado de disgenesia testicular debido a factores tanto genéticos como ambientales y esto se asocia con un riesgo aumentado de criptorquidia, hipospadias, hipofertilidad y cáncer testicular. Las influencias ambientales que han sido implicadas en este síndrome incluyen productos químicos ambientales que actúan como disruptores endocrinos, como el bisfenol A y los ftalatos (componentes de muchos tipos de plásticos), varios pesticidas, los fitoestrógenos y los micoestrógenos, y otros productos químicos. El hecho de que estas lesiones puedan ser reproducidas en algunos modelos animales expuestos a productos químicos ambientales ha llevado a esforzarse en retirar estos productos químicos de los productos utilizados por los lactantes y las madres embarazadas y, en general, del ambiente. No obstante, las pruebas son solo sugerentes y no son concluyentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hipogonadismo primario puede sospecharse en el nacimiento si los testículos y el pene son demasiado pequeños. Se dispone de datos de normalidad de distintas poblaciones. El trastorno con frecuencia no se detecta hasta la pubertad, cuando no se desarrollan los caracteres sexuales secundarios. El vello facial, púbico y axilar es escaso o inexistente; tampoco existe acné ni regresión del pelo de la cabeza, y la voz permanece aguda. El pene y el escroto siguen siendo infantiles y pueden permanecer casi ocultos por la grasa pélvica; los testículos son pequeños o no palpables. La grasa se acumula en la región de las caderas y las nalgas, y a veces en las mamas y el abdomen. Las epífisis se cierran más tarde de lo normal; por ello, las extremidades son largas. La envergadura puede ser varios centímetros mayor que la talla, y la distancia desde la sínfisis del pubis hasta la planta de los pies (segmento inferior) es mucho mayor que desde la sínfisis hasta el vértex (segmento superior). Las proporciones corporales se describen como **eunucoídes**. La relación entre el segmento superior y el inferior es considerablemente menor que 0,9. Muchos individuos con grados más leves de hipogonadismo solo pueden detectarse mediante estudios apropiados del eje hipofisogonadal. Los pediatras deben realizar una exploración testicular sistemática; los volúmenes testiculares, determinados mediante la comparación con orquídómetros estándares o midiendo sus dimensiones lineales, han de quedar registrados.

DIAGNÓSTICO

Los niveles plasmáticos de FSH y, en menor grado, de LH están elevados por encima de los valores normales específicos para la edad en la infancia precoz (cuando se produce normalmente la minipubertad y las gonadotropinas están normalmente desinhibidas). Esto se sigue por un periodo en el que

incluso los niños sin gónadas no exhiben una elevación significativa de las gonadotropinas, lo que indica que a estas edades las gonadotropinas están inhibidas por un mecanismo independiente de la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas gonadales. Al final de la mitad de la infancia y varios años antes de establecerse la pubertad, se libera esta inhibición y los niveles de gonadotropinas se elevan de nuevo en los individuos con hipogonadismo primario por encima de los controles normales de la misma edad. Estos niveles elevados indican que incluso en el niño prepúber existe una relación de retroalimentación activa hipotálamo-gonadal. Después de los 11 años, los niveles de FSH y de LH aumentan significativamente, alcanzando valores propios de los castrados. Las determinaciones aleatorias de los niveles plasmáticos de testosterona en los niños prepúberes no son útiles porque normalmente están bajos en los niños sanos de esta edad y aumentan durante la pubertad hasta alcanzar niveles adultos. Durante la pubertad, estos niveles, medidos en una muestra de primera hora de la mañana, se correlacionan mejor con el tamaño testicular, el estadio de madurez sexual y la edad ósea que con la edad cronológica. En los pacientes con hipogonadismo primario, los niveles de testosterona permanecen bajos en todas las edades. Tras la administración de hCG no se produce ninguna elevación de testosterona, o esta es muy leve, a diferencia de los varones sanos, en los que la hCG produce un aumento significativo de la testosterona plasmática en cualquier estadio del desarrollo.

La AMH es secretada por las células de Sertoli y su secreción se inhibe por la testosterona. Como resultado, los niveles de AMH están elevados en los niños prepúberes y suprimidos al comienzo de la pubertad. Los niños con hipogonadismo primario continúan teniendo niveles elevados de AMH en la pubertad. La detección de AMH puede ser usada en los años prepúberes como un marcador de presencia de tejido testicular (p. ej., en pacientes con criptorquidia bilateral). La inhibina B también es secretada por las células de Sertoli, está presente durante toda la infancia y aumenta al inicio de la pubertad (más en niños que en niñas). Puede ser usada como otro marcador de presencia de tejido testicular en la criptorquidia bilateral y como un marcador de espermatogénesis (p. ej., en la pubertad retrasada, los supervivientes de un cáncer y pacientes con síndrome de Noonan). Las radiografías para determinar la edad ósea son útiles para documentar el retraso de esta en pacientes con retraso constitucional del desarrollo, así como hipogonadismo primario.

SÍNDROME DE NOONAN

Etiología

El término **síndrome de Noonan (SN)** se ha aplicado a los individuos de ambos性s con cariotipos normales que tienen ciertas características fenotípicas que se producen también en las mujeres con síndrome de Turner (aunque las causas genéticas son completamente diferentes) (v. cap. 98.4). El síndrome de Noonan se produce en 1:1.000-2.500 nacidos vivos. Aproximadamente el 20% de los casos son familiares y presentan una herencia autosómica dominante. Los varones y las mujeres se ven afectados de igual forma. Varias mutaciones en la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) del sistema renina-angiotensina (SRA) pueden causar un síndrome de Noonan y otros trastornos relacionados. Dichas mutaciones se detectan en la actualidad en el 70% de los casos de síndrome de Noonan. En aproximadamente la mitad de los casos existen mutaciones de aminoácido en *PTPN11*, un gen del cromosoma 12q24.1 que codifica la proteína no receptora tirosina fosfatasa SHP-2. También se encuentran mutaciones en otros genes de esta vía, incluidos *SHOC2*, *CBL*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* y *RAFI*, así como duplicaciones en la región 12q24. Por ello las características fenotípicas del síndrome de Noonan se solapan con otros síndromes que implican la vía de RAS-MAPK, como el síndrome de Leopard, el síndrome de Costello y el síndrome cardiofaciocutáneo.

Manifestaciones clínicas

Las anomalías más frecuentes son la talla baja, el *pterigium colli*, el *pectus carinatum* o *pectus excavatum*, el cíbito valgo, la cardiopatía congénita derecha y la cara típica. Son frecuentes el hipertelorismo, el epicanto, la inclinación hacia abajo de las hendiduras palpebrales, la ptosis, la micrognatia y las alteraciones auriculares. Otras alteraciones como la clinodactilia, las hernias y las anomalías vertebrales se presentan con menos frecuencia. El CI medio de los niños en edad escolar con síndrome de Noonan es menor de lo normal, 86, con un rango de 53 a 127. El CI verbal tiende a ser mejor que el CI de rendimiento. Es habitual la hipoacusia neurosensorial para frecuencias altas. Los defectos cardíacos más frecuentes son la estenosis valvular pulmonar, la miocardiopatía hipertrófica o la comunicación interauricular. Puede presentarse hepatoesplenomegalia y varias enfermedades hematológicas, incluidos el descenso de los factores XI y XII de la coagulación, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielomonocítica crónica. Las características

similares al síndrome de Noonan pueden ser consecuencia de una variación fenotípica de la mutación del gen *NF1* (neurofibromatosis), posiblemente debido a que en ambas enfermedades está implicada la vía de RAS-MAPK. Los varones con frecuencia presentan criptorquidia y testículos pequeños. La secreción de testosterona puede estar por debajo de lo normal, pero la espermatogénesis puede estar afectada incluso en aquellos con testosterona normal (y caracteres sexuales secundarios normales). En estos pacientes la inhibina B plasmática es un marcador útil de la función de las células de Sertoli. La pubertad se retrasa y la talla adulta se alcanza hacia el final de la segunda década; habitualmente se encuentra en el límite inferior de la población normal. El diagnóstico prenatal debe sospecharse en los fetos con cariotipo normal, edema o anasarca y longitud femoral corta.

Tratamiento

La hormona del crecimiento humana mejora la velocidad de crecimiento en muchos pacientes con síndrome de Noonan, de forma comparable a lo observado en pacientes con síndrome de Turner, y los estudios muestran un aumento medio del punto de desviación estándar de la talla que varía entre 1,3 y 1,7, lo cual corresponde a 9,5-13 cm en niños y 9,0-9,8 cm en niñas. Muchos pacientes con síndrome de Noonan alcanzan una talla normal sin tratamiento de hormona del crecimiento, pero este se recomienda en aquellos con una talla inferior al 3.^{er} percentil. La dosis recomendada es hasta 66 µg/kg/día de hormona recombinante del crecimiento. Los pacientes con síndrome de Noonan y mutaciones demostradas de *PTNP11* presentan un crecimiento peor y una menor respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento que los que no tienen estas mutaciones. Tienen niveles más bajos de factor de crecimiento similar a insulina-1 y niveles más altos de hormona del crecimiento, lo que sugiere una resistencia parcial a la hormona del crecimiento debida a defectos en la señalización posreceptor. El tratamiento del hipogonadismo masculino se expone en el capítulo 601.2.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Véase también el capítulo 98.

Etiología

El síndrome de Klinefelter es la aneuploidía cromosómica sexual más frecuente en los varones, con una incidencia del 0,1-0,2% en la población general (1/500-1/1.000) y que aumenta hasta el 4% entre los varones infértiles y el 10-11% en aquellos con oligospermia o azoospermia. Aproximadamente el 80% de ellos tiene una dotación cromosómica 47,XXY, mientras que en el 20% restante se encuentran mosaicos o grados mayores de poli-X. Incluso con tantos cromosomas X como 4, el cromosoma Y determina el fenotipo masculino. La aberración cromosómica se debe en la mayoría de los casos a la no disyunción meiótica de un cromosoma X durante la gametogénesis de los progenitores; el cromosoma X extra es de origen materno en un 54%, y paterno en un 46% de los pacientes. Un estudio nacional realizado en Dinamarca reveló una prevalencia prenatal de 213 por 100.000 fetos varones, pero en los varones adultos la prevalencia era solamente de 40/100.000, lo que sugiere que solo se realizó el diagnóstico en 1 de cada 4 varones adultos con síndrome de Klinefelter. La incidencia aumenta con la edad materna y posiblemente también con la edad paterna.

Manifestaciones clínicas

En los pacientes que no tienen un diagnóstico prenatal, el diagnóstico pocas veces se realiza antes de la pubertad debido a la escasez o la sutilidad de las manifestaciones clínicas en la infancia. Los trastornos del comportamiento o psiquiátricos pueden aparecer mucho antes que los defectos del desarrollo sexual. Estos niños tienden a tener problemas de aprendizaje y defectos en la «función ejecutiva» (formación de conceptos, resolución de problemas, intercambio de tareas y planificación), y este trastorno debe ser considerado en niños con problemas psicosociales, de aprendizaje o de adaptación escolar. Los niños afectados pueden ser nerviosos, inmaduros o excesivamente tímidos y tienden a tener dificultades en las relaciones sociales a lo largo de la vida. En un estudio prospectivo, un grupo de niños con cariotipo 47,XXY identificados en el nacimiento mostró desviaciones relativamente leves respecto de lo normal durante los 5 primeros años de vida. Ninguno tenía discapacidades físicas, intelectuales o emocionales significativas; algunos eran inactivos, con una función motora escasamente organizada y un retraso leve de la adquisición del lenguaje. Los problemas con frecuencia se evidenciaron después del inicio del período escolar. Las puntuaciones en el CI pueden ser normales, con un CI verbal algo disminuido. Los defectos cognitivos verbales y el bajo rendimiento en la lectura, la ortografía y las matemáticas son frecuentes. En la etapa tardía de la adolescencia, muchos niños con síndrome de Klinefelter tienen dificultades generalizadas en el aprendizaje, la mayoría

de las cuales son de tipo lingüístico. A pesar de estas dificultades, la mayoría completa la educación secundaria.

Los pacientes tienden a ser altos, delgados y específicamente a tener piernas largas (desproporcionadas con respecto a los brazos, y más largas que en otras causas de hipogonadismo), pero la complejión corporal puede variar mucho. Los testículos tienden a ser pequeños para la edad, aunque este signo puede que solo sea evidente tras la pubertad, cuando no se produce el crecimiento testicular normal. El pene tiende a ser más pequeño que la media y la criptorquidia es más frecuente que en la población general. La densidad mineral ósea puede ser baja en los adultos con síndrome de Klinefelter y esto se correlaciona con niveles más bajos de testosterona.

El desarrollo puberal puede estar retrasado, aunque algunos niños experimentan una virilización aparentemente normal o casi normal. A pesar de los niveles normales de testosterona, las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, y sus respuestas a la estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) están elevadas a partir de los 13 años aproximadamente. Cerca del 80% de los adultos tiene **ginecomastia**; su vello facial es más escaso, hasta el punto de que la mayoría no requiere afeitarse diariamente. Las lesiones testiculares más frecuentes son la parada espermatogénica y el predominio de las células de Sertoli. El semen tiene una alta incidencia de aneuploidías cromosómicas sexuales. Generalmente existe azoospermia e infertilidad, aunque se conocen casos aislados de fertilidad. Actualmente es claro que el número de células germinales y el recuento de espermatozoides son mayores al inicio de la pubertad y disminuyen con la edad. Con la extracción de semen testicular seguida de su inyección intracitoplasmática puede lograrse el nacimiento de niños sanos, con tasas de éxito menores según se incrementa la edad. En los pacientes con Klinefelter no mosaicos, la mayoría de los espermatozoides testiculares (94%) presenta un patrón normal de segregación de los cromosomas sexuales, lo que indica que los puntos de control de la meiosis son capaces de eliminar la mayoría de las células aneuploidías. Se han detectado anticuerpos antiesterozoides en el 25% de las muestras estudiadas.

Existe un incremento de la incidencia de adiposidad central, síndrome metabólico, enfermedad pulmonar, varices venosas y cáncer de mama en la edad adulta. En un grupo no seleccionado de 93 varones con **cáncer de mama**, el 7,5% tenía síndrome de Klinefelter. Se han documentado tumores mediastínicos de células germinales; algunos de estos tumores producen hCG y causan pubertad precoz en niños pequeños. También pueden asociarse a leucemia, linfoma y otros tipos de neoplasias hematológicas. El mayor riesgo de cáncer (riesgo relativo 2,7) se presenta en el grupo de edad de 15-30 años. En un amplio estudio de cohortes realizado en Gran Bretaña se demostró un aumento significativo de la razón estandarizada de mortalidad (1,5), con incremento de los fallecimientos por diabetes, epilepsia, insuficiencia vascular periférica y mesentérica, embolia pulmonar y enfermedad renal. La mortalidad debida a cardiopatía isquémica estaba disminuida. En los adultos, las anomalías cerebrales estructurales se correlacionan con los déficits cognitivos.

En los adultos con mosaicismo XY/XXY, las características del síndrome de Klinefelter están disminuidas en gravedad y en frecuencia. Los niños con mosaicismo tienen mejor pronóstico en la virilización, la fertilidad y el ajuste psicosocial.

Variantes de Klinefelter y otros síndromes poli-X

Cuando el número de cromosomas X es mayor de dos, las manifestaciones clínicas, incluidas la discapacidad intelectual y la alteración de la virilización, son más graves. La talla se reduce con el incremento del número de cromosomas X. La variante XXYY es la más frecuente (1/18.000-1/40.000 nacidos varones). En la mayoría se produce discapacidad intelectual, con un CI entre 60 y 80, pero un 10% tiene CI mayores de 110. El fenotipo masculino XXYY no es diferente al del paciente XXY, excepto en que los adultos XXYY tienden a ser más altos que el paciente XXY promedio. La variante 49,XXXXY es lo suficientemente característica como para detectarse en la infancia. Su incidencia se ha estimado en 1/80.000-1/100.000 nacidos varones. El trastorno se origina en la no disyunción secundaria en la meiosis. Los pacientes afectados tienen una discapacidad cognitiva grave y presentan cuello corto y cara tosca típica. Los ojos son más separados y con las hendiduras palpebrales inclinadas discretamente hacia arriba, así como epicanto y estrabismo; la nariz es ancha, plana y respingona; se observan también una boca grande y entreabierta, y orejas grandes y malformadas. Los testículos son pequeños y puede haber criptorquidia, el escroto es hipoplásico y el pene es muy pequeño. Son frecuentes los defectos sugestivos de síndrome de Down (p. ej., incurvación terminal de la 5.^a falange, pliegues palmares únicos e hipotonía) y otras alteraciones esqueléticas (como los defectos del ángulo de alineación del codo y la restricción de la supinación). Las alteraciones radiológicas más frecuentes son la sinostosis o la luxación radiocubital, el radio elongado, las seudoepifisis, la escoliosis o la cifosis, la coxa valga y el retraso de la edad ósea. La mayoría de los pacientes con estos importantes cambios tienen un

cariotipo cromosómico 49,XXXXY; también se han observado varios patrones en mosaico: 48,XXXYY/49,XXXXY; 48,XXXYY/49,XXXXY/50,XXXXXY y 48,XXXYY/49,XXXXY/50,XXXXYY. Se ha descrito el diagnóstico prenatal de un lactante 49,XXXXY. El feto tenía crecimiento intrauterino retardado, edema e higroma quístico cervical.

La variante 48,XXXYY es relativamente infrecuente. Las características son generalmente menos graves que en aquellos pacientes con 49,XXXXY y más graves que en los pacientes 47,XXY. En este trastorno existen discapacidad intelectual leve, retraso del desarrollo verbal y motor, así como comportamiento inmaduro, pero pasivo y agradable.

Se han descrito muy pocos pacientes con cariotipos 48,XXXXY y 49,XXXXYY. Las características dismórficas y la discapacidad cognitiva son frecuentes en ambos.

Pruebas complementarias

La mayoría de los varones con este trastorno pasan toda su vida sin ser diagnosticados. Deben examinarse los cromosomas en todos los pacientes con sospecha de presentar síndrome de Klinefelter, especialmente en aquellos que acuden a consultas infantiles de orientación, de psiquiatría y de retraso mental. En la lactancia, los niveles de inhibina B y de AMH son normales, pero los de testosterona son menores que en los controles. Antes de los 10 años de edad, los niños con SK 47,XXY tienen niveles plasmáticos basales normales de FSH y de LH. Las respuestas a la hormona estimuladora de gonadotropinas y a la hCG son también normales. Los testículos muestran un crecimiento normal en las fases tempranas de la pubertad, pero hacia la mitad de esta el crecimiento testicular se detiene, las gonadotropinas se elevan y los niveles de testosterona se encuentran discretamente bajos. Los niveles de inhibina B son normales al principio de la pubertad, disminuyen en su fase tardía y son bajos en los adultos con este síndrome. Los niveles elevados de estradiol, que producen una relación estradiol:testosterona alta, son responsables del desarrollo de la ginecomastia durante la pubertad. Los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales son elevados, lo que disminuye más los niveles de testosterona libre. Una gran longitud de las repeticiones de polil glutaminas (CAG) del receptor de andrógenos se asocia al fenotipo más grave, que presenta ginecomastia, testículos pequeños y micropene.

La biopsia testicular antes de la pubertad puede mostrar solo un déficit o ausencia de células germinales. Tras la pubertad, las membranas de los túbulos seminíferos se hialinizan y existe una aglutinación adenomatosa de las células de Leydig. Predominan las células de Sertoli. La azoospermia es característica y la infertilidad es la regla.

Tratamiento

Los niños con síndrome de Klinefelter conocido deberían ser controlados de forma estrecha para detectar problemas de lenguaje, aprendizaje y de conducta; deberían ser derivados para evaluación y tratamiento precoz según se considere necesario. Se deben controlar los niveles de testosterona, LH y FSH a los 11-12 años y se recomienda el tratamiento sustitutivo con una preparación de testosterona una vez que comienzan a elevarse los niveles de FSH y LH por encima de lo normal. También deberían realizarse determinaciones en ayunas de glucosa, lípidos y hemoglobina A_{1c}, ya que estos niños tienen riesgo de adiposidad central y síndrome metabólico. Algunos autores también recomiendan una absorciometría dual de rayos X para valorar la densidad ósea. Aunque el tratamiento con testosterona normaliza los niveles de testosterona, estimula el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, mejora la masa ósea y muscular, y mejora la composición corporal, *no* mejora la fertilidad (de hecho suprime la espermatogénesis). Existen algunas pruebas de que también mejora el estado de ánimo y puede tener un efecto positivo sobre la función cognitiva y el funcionamiento social, pero los hallazgos no son concluyentes en la actualidad. Se pueden usar tanto inyecciones de testosterona de acción prolongada como la aplicación diaria de geles de testosterona (los parches de testosterona tienen una alta incidencia de erupciones cutáneas y no se usan con frecuencia en pediatría). El éster de enantato o el cipionato de testosterona puede emplearse a una dosis inicial de 25-50 mg administrados por vía intramuscular cada 3-4 semanas, con incrementos de 50 mg cada 6-9 meses hasta que se logre la dosis de mantenimiento del adulto (200-250 mg cada 3-4 semanas). En ese momento, los parches o los geles de testosterona pueden sustituir a las inyecciones. En función de las preferencias del paciente y del médico, la testosterona transdérmica puede usarse también como tratamiento inicial en vez de las inyecciones. Para los niños mayores, dosis iniciales más altas e incrementos más importantes pueden lograr una virilización más rápida. Las diferentes preparaciones transdérmicas varían de unas a otras y deben consultarse las referencias para las recomendaciones sobre la dosis y modo de aplicación.

La ginecomastia puede tratarse con inhibidores de la aromatasa (que también incrementarán los niveles de testosterona endógena), aunque el

tratamiento médico no siempre es satisfactorio y puede ser necesaria la cirugía plástica. La fertilidad generalmente no es un problema en la edad pediátrica, pero los adultos pueden tener hijos usando la extracción testicular de espermatozoides, seguida de la inyección intracitoplasmática. Como los recuentos de espermatozoides disminuyen rápidamente tras el inicio de la pubertad en los niños con síndrome de Klinefelter, la obtención de esperma para su recogida en un banco durante la fase inicial de la pubertad es una opción que debe analizarse con un especialista en fertilidad. Pueden estimularse los recuentos de espermatozoides mediante tratamiento con hCG antes de la extracción testicular de espermatozoides. Debe ofrecerse tratamiento, consejo y servicios psiquiátricos en función de las necesidades para los problemas de aprendizaje y psicosociales.

VARONES XX

Este trastorno se cree que se presenta en 1 de cada 20.000 recién nacidos varones. Los individuos afectados tienen un fenotipo masculino, testículos y pene pequeños, y no presentan restos de tejido ovárico o de conductos müllerianos. Parecen ser, por ello, distintos de los pacientes con trastorno ovovesticular del desarrollo sexual. Pueden presentarse testículos no descendidos e hipospadias en una minoría de pacientes. En prácticamente todos los casos existe infertilidad y las características histológicas de los testículos son fundamentalmente las mismas que en el síndrome de Klinefelter. Los pacientes con el trastorno generalmente buscan atención médica en la vida adulta por hipogonadismo, ginecomastia o infertilidad. El hipogonadismo hipergonadotropo se produce como resultado de la insuficiencia testicular. Se han diagnosticado algunos casos de forma prenatal como consecuencia de discrepancias entre la ecografía prenatal y los hallazgos del cariotipo.

En un 90% de los varones XX con genitales externos masculinos normales, uno de los cromosomas X porta el gen SRY (región de determinación del sexo en el cromosoma Y). El cambio del cromosoma Y al X se produce durante la meiosis paterna, cuando se emparejan los brazos cortos del par de cromosomas Y y X. Los varones XX heredan un cromosoma X materno y un cromosoma X paterno que contiene el gen determinante del sexo masculino translocado. También se han identificado algunos casos de varones 46,XX con translocaciones 9P. La mayoría de los varones XX que se identifican antes de la pubertad tiene hipospadias o micropene; este grupo de pacientes puede carecer de secuencias específicas del cromosoma Y, lo cual sugiere la existencia de otros mecanismos de virilización. Para identificar segmentos pequeños de ADN del SRY se han empleado las técnicas de hibridación fluorescente in situ y de cebado in situ. Las alteraciones del fragmento Yp pueden causar fenotipos con ambigüedad sexual.

VARONES 45,X

En unos pocos pacientes varones reconocidos con cariotipo 45,X, las secuencias Yp se han translocado a un cromosoma autosómico. En un caso, la región terminal del brazo corto del cromosoma Y fue translocado a un cromosoma X. En otro, se postuló una translocación SRY/autosómica. También se ha descrito un varón con cariotipo 45,X y discondrosteosis de Leri-Weill, pérdida del gen SHOX y translocación de SRY a Xp.

VARONES 47,XXX

Un varón japonés con desarrollo escaso del vello púbico, testículos con escroto hipoplásico (4 ml), pene normal y talla normal, ginecomastia y discapacidad intelectual grave tenía un cariotipo 47,XXX debido a un intercambio anómalo X-Y durante la meiosis paterna y a una no disyunción X-X durante la meiosis materna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

601.2 Hipogonadismo hipogonadotropo masculino (hipogonadismo secundario)

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

En el hipogonadismo hipogonadotropo (HH), la ausencia de función gonadal es secundaria al déficit de una o ambas gonadotropinas: FSH o LH. El defecto primario puede residir en la hipófisis anterior o en el hipotálamo. Las causas hipotalámicas producen un déficit de GnRH. Los testículos son normales, pero permanecen en el estadio prepupal debido a que carecen de la estimulación de las gonadotropinas. El trastorno puede reconocerse en la lactancia, pero se detecta con mucha mayor frecuencia debido a un retraso puberal. Raramente, los pacientes con una forma heredada de HH pueden tener una pubertad normal y presentar hipogonadismo en la edad adulta.

Tabla 601.2 Formas de hipogonadismo hipogonadotropo congénito y diagnóstico diferencial

FORMAS DE HHC

Deficiencia de GnRH y alteración del olfato

- Síndrome de Kallmann

Deficiencia aislada de GnRH (olfato normal)

- HHC normosmica

Síndromes complejos que incluyen HHC o SK

- Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias
- Displasia septoóptica
- Síndrome CHARGE
- Hipoplasia suprarrenal congénita con HH
- Síndrome de Waardenburg
- Síndrome de Bardet-Biedl
- Síndrome de Gordon Holmes
- Otros

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Causas funcionales

- Malnutrición y/o malabsorción
- Cualquier enfermedad crónica (p. ej., SII o asma)
- Enfermedad celiaca
- Trastornos de la alimentación
- Ejercicio excesivo

Causas sistémicas

- Hemocromatosis
- Sarcoidosis
- Histiocitosis
- Talasemia

Causas adquiridas

- Adenomas hipofisarios y/o tumores cerebrales
- Quiste hendido de Rathke
- Apoplejía hipofisaria
- Radiación (cerebral o hipofisaria)
- Inducidas por la medicación (como por esteroides, opiáceos o quimioterapia)

CHARGE, coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, retraso del crecimiento y/o desarrollo, defectos genitales y/o urinarios, anomalías del oído o sordera; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; HH, hipogonadismo hipogonadotrópico; HHC, hipogonadismo hipogonadotrópico congénito; SII, síndrome del intestino irritable; SK, síndrome de Kallmann.

De Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al: European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment, Nat Rev Endocrinol 11:547-564, 2015, Box 2.

ETIOLOGÍA

El HH puede ser genético o adquirido (tabla 601.2). Varios genes diferentes pueden causar las formas heredadas de HH; los genes implicados pueden estar por encima de la GnRH, al nivel de los receptores de GnRH o a nivel de la producción de gonadotropinas. Además, varios defectos genéticos en factores de transcripción como POUF-1, LHX-3, LHX-4 y HESX-1 pueden originar defectos en el desarrollo de la hipófisis y déficits múltiples de hormonas hipofisarias, incluido el déficit de gonadotropinas. Varias lesiones en la región hipotálamo-hipofisaria (p. ej., tumores, enfermedades infiltrantes, enfermedades autoinmunes, traumatismos, ictus) pueden dar lugar a un déficit hipofisario adquirido de gonadotropinas.

Déficit aislado de gonadotropinas

El déficit aislado de gonadotropinas es el que los niveles de otras hormonas hipofisarias son normales se debe con más frecuencia a un defecto en la secreción de GnRH desde el hipotálamo más que a un defecto en la síntesis de gonadotropinas en la hipófisis. Afecta aproximadamente a 1/10.000 varones y a 1/50.000 mujeres y comprende un grupo heterogéneo de entidades. Muchos casos se asocian con anosmia, y esta combinación de anosmia e HH define el síndrome de Kallmann.

El **síndrome de Kallmann** es la forma más habitual de HH y es genéticamente heterogéneo, con herencias autosómica recesiva, ligada al X y autosómica dominante. Clínicamente se caracteriza por su asociación con anosmia o hiposmia; el 85% de los casos parecen ser autosómicos y el 15% son ligados al X. La forma **ligada al X** (KAL1) está causada por mutaciones en el gen *KAL1* en Xp22.3. Esto lleva a un fallo en la migración de los axones

olfatorios y de las neuronas que expresan GnRH desde su lugar común de origen en la placa olfatoria hasta el cerebro. El producto del gen *KAL* anosmina 1, una glucoproteína de la matriz extracelular de 95 kDa, facilita el crecimiento y la migración neuronales. El gen *KAL* también se expresa en varias partes del cerebro, el mesénquima facial, el mesonefros y el metanefros, por lo que se explican así algunos de los hallazgos asociados en los pacientes con síndrome de Kallmann, como la sincinesia (movimientos en espejo), la pérdida de audición, los defectos de la línea media de la cara y la agenesia renal.

Algunas familias tienen individuos anósmicos con o sin hipogonadismo; otras presentan individuos con hipogonadismo que tienen anosmia. En algunos pacientes afectados existen fisura palatina y labio leporino, hiperelorismo, hendiduras faciales en la línea media, hipoacusia neurosensorial, aplasia renal unilateral, déficits neurológicos y otros. Cuando el síndrome de Kallmann está causado por delecciones terminales o intersticiales de la región Xp22.3, puede asociarse a otros síndromes de genes contiguos, como el déficit de sulfatasa esteroidea, la condrodisplasia punteada, la ictiosis ligada al X o el albinismo ocular.

La forma **autosómica dominante** del síndrome de Kallmann (KAL2) aparece hasta en el 10% de los pacientes y se debe a mutaciones con pérdida de función del gen del receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR1*). El labio leporino y el paladar hendido se asocian a KAL2, pero no a KAL1. Tanto en KAL1 como en KAL2 puede haber oligodontia e hipoacusia.

En alrededor del 70% de los pacientes no está definido el gen afectado, aunque este porcentaje continúa disminuyendo con el continuo desarrollo de pruebas genéticas. Varios genes, como *FGF8*, *PROKR2/PROKR2*, *NELF*, *CHD7* (responsables del síndrome CHARGE [coloboma ocular, cardiopatía, atresia de coanas, discapacidad intelectual y anomalías genitales y auriculares], que incluye hipogonadismo en su fenotipo), *HS6ST1*, *WDR11* y *SEMA3A*, están asociados a defectos de la migración neuronal y pueden causar síndrome de Kallmann.

Hipogonadismo hipogonadotropo sin anosmia

En la mayoría de los casos de hipogonadismo hipogonadotropo idiopático (HHI) normosmico no se encuentra un déficit genético específico, pero la lista de genes asociados a este trastorno es creciente; las mutaciones en los genes *KISS1/KISS1R*, *TAC3/TACR3* y *GNRH1/GNRHR* causan alteraciones en la secreción y acción de GnRH y se encuentran exclusivamente en los pacientes con HHI normosmico. Las mutaciones en *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *CHD7* y *WDR11* se asocian a anosmia/hiposmia (síndrome de Kallmann), pero también en algunos casos se asocian a HHI normosmico. Parece que la kisspeptina (el producto del gen *KISS1*) y su receptor acoplado a proteína G (GPCR54) tienen un papel importante para desencadenar la pubertad en humanos y actúan más abajo del receptor de leptina en esta vía. Algunos casos infrecuentes de déficit de leptina y defectos del receptor de leptina también se asocian con HH. Además, la inanición y la anorexia se asocian con hipogonadismo, probablemente actuando a través de la vía de la leptina.

No se conocen en humanos mutaciones en el gen de GnRH, pero se han descrito varias familias con mutaciones en el receptor de GnRH. Estas mutaciones suponen el 2-14% de los HH sin anosmia. La gravedad de este defecto es variable, y muchos pacientes responden a altas dosis de GnRH con incremento de la secreción de gonadotropinas, lo que indica que el defecto del receptor es parcial y no completo.

Las mutaciones en los genes de las gonadotropinas son extremadamente raras. Las mutaciones en la subunidad común α no se conocen en humanos. Se han descrito mutaciones en la subunidad LH-β en unos pocos individuos, que podrían llevar a niveles bajos, ausentes o altos de LH, en función de la mutación. Los defectos en la subunidad FSH-β pueden ser la causa de la azoospermia en algunos casos infrecuentes.

Los niños con **hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) ligada al X** tienen un HH asociado debido a la alteración de la secreción de GnRH. En estos pacientes existe una mutación del gen *DAX1* en Xp21.2-21.3. Hay trastornos que ocasionalmente se asocian con la HSC en estos pacientes debido al síndrome del gen contiguo, e incluyen el déficit de glicerol cinasa, la distrofia muscular de Duchenne y el déficit de ornitina transcarbamilo transferasa. La mayoría de los niños varones con mutaciones en *DAX1* desarrolla un HH en la adolescencia, aunque también se han descrito un paciente con insuficiencia suprarrenal de inicio adulto y un HH parcial, y dos mujeres con HH y retraso de la pubertad, estas últimas como parte de familias extensas con varones con HH clásico. El defecto genético en *DAX1* es, sin embargo, infrecuente en pacientes con retraso de la pubertad o HH sin al menos un antecedente familiar de insuficiencia suprarrenal (v. cap. 594).

Debería tenerse en cuenta que las correlaciones genotipo-fenotipo en el HHI son complejas y se han descrito árboles genealógicos digenéticos u oligogenéticos. El mismo defecto genético puede estar asociado al síndrome de Kallmann, al HHI normosmico, a defectos congénitos adicionales, a

retraso de la pubertad normal o a un fenotipo aparentemente normal. Esta variabilidad se ha observado con mayor frecuencia en los familiares con mutaciones en las parejas de ligando/receptor *FGF8/FGFR1* y en *PROK2/PROKR2*, y puede producirse por otros genes que interaccionan, efectos epigenéticos o factores ambientales.

Otros trastornos con hipogonadismo hipogonadotropo

Se ha observado HH en algunos pacientes con síndrome poliglandular autoinmune, en algunos con niveles elevados de melatonina y en otros síndromes, como el de Bardet-Biedl, de Prader-Willi, de los lentigos múltiples y varios síndromes de ataxia. En casos poco frecuentes, el HH se asocia con anomalías cromosómicas complejas.

Hipogonadismo hipogonadotropo asociado con otros déficits hormonales hipofisarios

Las alteraciones de los factores de transcripción hipofisarios como PROP-1, HESX-1, LHX-4, SOX-3 y LHX-3 producen déficits hipofisarios múltiples, incluido el HH. La mayoría de estos pacientes se presenta con un déficit múltiple de hormonas hipofisarias en la lactancia, pero algunos casos (especialmente con mutaciones de PROP-1) pueden presentarse con un hipogonadismo o un hipocorticosuprarrenalismo en la vida adulta. La hormona del crecimiento casi siempre está afectada en el déficit múltiple de hormonas hipofisarias, pero la tirotropina y la corticotropina pueden estar respetadas en algunos casos. En los pacientes con lesiones orgánicas en la hipófisis o cerca de ella, el déficit de gonadotropinas habitualmente es de origen hipofisario. El micropene ($<2,5$ cm a término) en un recién nacido varón con déficit de hormona del crecimiento sugiere la probabilidad de un déficit de gonadotropinas.

DIAGNÓSTICO

Los niveles de gonadotropinas y de esteroides gonadales están normalmente elevados hasta 6 meses después del nacimiento (minipubertad); si se sospecha un HH en la primera infancia, estos niveles se encontrarán inapropiadamente bajos. Durante la segunda mitad del primer año de vida, estos niveles normalmente disminuyen hasta hacerse casi indetectables y permanecen suprimidos hasta el final de la infancia. Por tanto, las pruebas rutinarias de laboratorio no pueden distinguir el HH de la supresión normal de gonadotropinas en este grupo de edad. A la edad normal para el desarrollo puberal, estos pacientes no muestran los signos clínicos de la pubertad o el incremento normal de los niveles de LH y FSH. Los niños con un retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad tienen el mismo cuadro clínico y los mismos hallazgos de laboratorio (estos casos son mucho más habituales que el verdadero HH, especialmente en varones), y su diferenciación de los pacientes con HH es extremadamente difícil. Las pruebas dinámicas con GnRH o hCG pueden no ser capaces de distinguir entre estos dos grupos de una manera segura. Un nivel de testosterona por encima de 50 ng/dl (1,7 nmol/l) generalmente indica que la pubertad normal es probable, pero un nivel por debajo no distingue con seguridad entre grupos. Al menos un estudio muestra que un nivel de inhibina B < 35 pg/ml en el estadio 1 de Tanner y < 65 pg/ml en el estadio 2 de Tanner puede diferenciar el HHI del retraso constitucional en varones.

Deberían comprobarse los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina 1, la tirotropina, la tiroxina libre y el cortisol matutino para valorar el estado de otras hormonas de la hipófisis anterior; puede ser necesaria una prueba dinámica para detectar el déficit de hormona del crecimiento y la insuficiencia suprarrenal si los niveles previos están alterados o dudosos. El HH es muy probable si el paciente tiene signos de otros déficits hipofisarios, como el déficit de hormona del crecimiento, especialmente si se asocia a un déficit de corticotropina. La *hiperprolactinemia* es una causa conocida de retraso de la pubertad y debería ser descartada mediante la determinación de la prolactina plasmática en todos los pacientes. La presencia de *anosmia* generalmente indica un déficit permanente de gonadotropinas, pero se han observado casos esporádicos de retraso importante de la pubertad (18-20 años) en individuos anosmicos. Aunque la anosmia puede estar presente en la familia o en el paciente desde la fase precoz de la infancia, pocas veces se comunica su existencia espontáneamente, por lo que es necesario preguntar directamente sobre el tema a todos los pacientes con retraso de la pubertad. Es aconsejable realizar una olfatometría formal, como la prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania, para determinar si existen grados parciales de hiposmia, porque los pacientes con HHI desarrollan un amplio espectro de la función olfatoria.

En ausencia de una historia familiar puede no ser posible establecer con certeza el diagnóstico de HH, pero este se vuelve más y más probable a medida que la pubertad se retrasa más allá de la edad normal. Si el retraso

puberal persiste más allá de los 18 años con un nivel bajo de testosterona a las 8 de la mañana y unas gonadotropinas inapropiadamente bajas (los valores normales son inapropiadamente bajos en esta situación), el paciente puede ser diagnosticado presumiblemente de HH. Está indicada una RM cerebral para buscar tumores y otras anomalías de la región hipotálamo-hipofisaria. También es posible, y conviene cuanto antes, realizar pruebas genéticas para los factores de transcripción hipofisarios y varios genes implicados en el HH aislado. Se recomienda una ecografía renal en los pacientes con síndrome de Kallmann debido a su asociación a agenesia renal unilateral. Algunos autores recomiendan también obtener una densitometría basal.

Tratamiento

Debe descartarse un retraso constitucional de la pubertad antes de establecer el diagnóstico de HH y de iniciar el tratamiento. El volumen testicular menor de 4 ml a los 14 años se presenta en aproximadamente el 3% de los varones, pero el HH verdadero es una entidad infrecuente. Incluso retrasos relativamente moderados en el desarrollo sexual y el crecimiento pueden producir un malestar psicológico significativo y requerir atención. Inicialmente, una explicación de las variaciones características de la pubertad y tranquilizarles al respecto es suficiente para la mayoría de los niños. Si a los 15 años no hay signos clínicos de inicio de la pubertad y los niveles de testosterona son < 50 ng/dl, puede estar recomendado un tratamiento corto con testosterona. Se usan varios regímenes, incluido el enantato de testosterona, 100 mg por vía intramuscular una vez al mes durante 4-6 meses o 150 mg una vez al mes durante 3 meses. Algunos profesionales utilizan la oxandrolona oral, que tiene la ventaja teórica de que no es aromatizada y puede tener menos efectos sobre el adelanto de la edad ósea (aunque no hay pruebas definitivas de que tenga alguna ventaja). La oxandrolona oral puede provocar alteraciones hepáticas y, si se usa, se debe monitorizar la función hepática. El tratamiento no es necesario en todos los casos de retraso constitucional, pero si se usa, normalmente se sigue de una progresión normal a la pubertad y esto puede diferenciar el retraso constitucional de la pubertad del déficit aislado de gonadotropinas. La edad de inicio de este tratamiento debe individualizarse.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de HH, el tratamiento con testosterona inducirá los caracteres sexuales secundarios, pero no estimulará el crecimiento testicular ni la espermatogénesis. El tratamiento con gonadotropinas (bien con una combinación de hCG y gonadotropinas humanas menopásicas o con pulsos de GnRH) producirá el desarrollo testicular, incluyendo la espermatogénesis, pero es mucho más difícil de manejar, por lo que en muchos casos la mejor opción es el tratamiento con testosterona. Pueden usarse inyecciones de testosterona de acción prolongada o la aplicación diaria de un gel de testosterona (los parches de testosterona tienen una alta incidencia de erupciones cutáneas y raramente se usan en pediatría). El éster de enantato o el cipionato de testosterona puede emplearse a una dosis inicial de 25-50 mg administrados por vía intramuscular o subcutánea cada 3-4 semanas, con incrementos de 50 mg cada 6-9 meses hasta que se logre la dosis de mantenimiento del adulto (200-250 mg cada 3-4 semanas). En ese momento, los parches o los geles de testosterona pueden sustituir a las inyecciones. En función de las preferencias del paciente y del médico, la testosterona transdérmica también puede usarse como tratamiento inicial en vez de las inyecciones. Para los niños mayores, dosis iniciales más altas e incrementos más importantes pueden lograr una virilización más rápida.

El tratamiento con gonadotropinas es más fisiológico, pero es caro y complejo, por lo que se utiliza menos en la adolescencia. Este tratamiento puede intentarse en la vida adulta cuando se desea la fertilidad. El calendario de tratamiento varía entre 1.250 y 5.000 UI de hCG en combinación con 12,5-150 UI de gonadotropina menopásica humana 3 veces por semana, administradas por vía intramuscular. En los adultos, pueden ser necesarios hasta 2 años para alcanzar una adecuada espermatogénesis. También están disponibles las gonadotropinas (LH y FSH) producidas de forma recombinante para estimular el crecimiento y la función gonadales, pero son mucho más caras. El tratamiento con GnRH (cuando está disponible) es el más adecuado según la fisiología, pero requiere el uso de una bomba de infusión subcutánea para administrar apropiadamente los pulsos, ya que la exposición continua a GnRH suprime las gonadotropinas más que estimularlas. En algunos casos, los pacientes con déficit de GnRH también tienen disfunción hipofisaria o testicular (un «diseño dual») y pueden no responder adecuadamente al tratamiento con GnRH o con gonadotropinas. Los raros pacientes con déficit aislado de LH pueden ser tratados de forma efectiva usando inyecciones de hCG.

Se ha visto que hasta el 10% de los pacientes diagnosticados de HH (con o sin anosmia) pueden mostrar una reversión espontánea del hipogonadismo con una función gonadal normal mantenida una vez se interrumpe el tratamiento; esto puede ocurrir incluso en los pacientes con mutaciones genéticas conocidas situadas en varios genes, como *FGFR1*, *PROK2*, *GNRH*, *CHD7* y

TAC/TACR3. Dicha recuperación es más probable en los pacientes que muestran un aumento en el volumen testicular durante el tratamiento o cuando este ha sido interrumpido. Por tanto, en los pacientes con HH idiopático está justificada una prueba corta de interrupción del tratamiento. De todas formas, la recuperación de la función gonadal puede no durar toda la vida.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 602

Seudopubertad precoz debida a tumores testiculares

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

Los **tumores de las células de Leydig** testiculares son una causa infrecuente de seudopubertad precoz (pubertad independiente de gonadotropinas) y producen un aumento asimétrico del tamaño de los testículos. Las células de Leydig son escasas antes de la pubertad y los tumores derivados de ellas son más frecuentes en el adulto. Sin embargo, en raras ocasiones se producen casos en niños, siendo el caso más joven descrito el de un niño de 1 año. Aunque hasta un 10% de los tumores en adultos puede ser maligno, los tumores malignos metastásicos no se han descrito en niños, y los tumores de células de Leydig en niños son generalmente unilaterales y benignos. Algunos tumores se producen por mutaciones somáticas activadoras del receptor de la hormona luteinizante.

Las manifestaciones clínicas son las de la pubertad en los varones; el inicio suele producirse a los 5-9 años de edad. Se ha descrito la pubarquia unilateral debido a la acción local de la hormona. También puede aparecer ginecomastia. Por lo general, el tumor puede ser fácilmente palpable en los testículos; el testículo contralateral no afectado tiene un tamaño normal para la edad del paciente.

Los niveles plasmáticos de testosterona están muy elevados y los niveles de la hormona foliculoestimulante y de hormona luteinizante están suprimidos. La ecografía puede ayudar en la detección de tumores pequeños no palpables. La biopsia mediante aspiración con aguja fina puede ayudar a definir el diagnóstico.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica del testículo afectado. Estos tumores son por lo general resistentes a quimioterapia. La progresión de la virilización se detiene después de la resección del tumor, y puede producirse una regresión parcial de los signos de precocidad.

Los **restos suprarrenales en el testículo** pueden desarrollar tumores que simulan los tumores de células de Leydig. Los tumores de restos suprarrenales suelen ser bilaterales y se producen en niños con hiperplasia suprarrenal congénita controlada de manera inadecuada, habitualmente en la forma con pérdida de sal, durante la adolescencia o en adultos jóvenes. El estímulo para el crecimiento de los restos suprarrenales es una inadecuada terapia supresora con corticoides, lo cual causa un exceso de secreción de corticotropina y el tratamiento con dosis correctas casi siempre produce su regresión. Estos tumores son histológicamente similares a los tumores primarios de células de Leydig, pero la prueba definitiva de su origen puede lograrse demostrando su actividad 21-hidroxilasa. Diagnosticar erróneamente estos tumores como tumores primarios de células de Leydig puede llevar a una orquiectomía innecesaria y debe ser evitado.

El **síndrome del X frágil** (v. cap. 98.5) se produce por la amplificación de una repetición CGG polimórfica en la región 5' no traducida del gen *FMRI* en Xp17.3. Este gen codifica una proteína que se une al ARN, altamente expresada en el cerebro y los testículos. En individuos por lo demás normales se encuentran 6-50 repeticiones CGG en el gen; la presencia de 50-200 repeticiones (permutación) se asocia con discapacidad intelectual leve y otras alteraciones y la presencia de más de 200 repeticiones (mutación X frágil) se asocia con el síndrome clásico del X frágil. Las permutaciones están presentes en 1/1.000 varones de raza blanca y las mutaciones se encuentran en 1/4.000-1/8.000. Una característica esencial del trastorno es el aumento del tamaño testicular (macroorquidia), alcanzando los 40-50 ml tras la

pubertad. Aunque esta enfermedad se ha descrito en un niño de solo 5 meses, los niños afectados menores de 6 años pocas veces presentan aumento del tamaño testicular; a los 8-10 años, la mayoría tiene volúmenes testiculares mayores de 3 ml. Los testículos aumentan de tamaño de forma bilateral, no son nodulares y su análisis histológico es normal. Los resultados de los estudios hormonales son normales. El análisis directo del ADN en busca de las secuencias repetidas CGG permite el diagnóstico definitivo.

Los **tumores de células de Sertoli** (**células grandes calcificadas** (generalmente asociados al complejo de Carney) y los **tumores del cordón sexual con túbulos anulares** (a menudo asociados al síndrome de Peutz-Jeghers) son unos tumores de células de Sertoli extraordinariamente infrecuentes que pueden ser causa de desarrollo mamario en los niños pequeños. Estos tumores se suelen asociar con el síndrome de Peutz-Jeghers o complejo de Carney; son con frecuencia bilaterales, multifocales y detectables mediante ecografía. La producción excesiva de aromatasa (P450arom), la enzima que convierte la testosterona en estradiol, causa la feminización de estos niños. Debido a que generalmente son benignos, pueden dejarse sin intervenir si no producen dolor; la ginecomastia puede ser tratada mediante inhibidores de la aromatasa.

En los niños con *criptorquidia unilateral*, el testículo contralateral es aproximadamente un 25% mayor de lo normal para la edad. El aumento del tamaño testicular también se ha observado en los niños con púrpura de Henoch-Schönlein y linfangiectasia. Con poca frecuencia se han documentado quistes epidermoides y dermoides en los testículos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 603

Ginecomastia

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

La ginecomastia, la proliferación de tejido mamario en el varón, es un trastorno frecuente. La ginecomastia verdadera (presencia de tejido mamario glandular) debe diferenciarse de la seudoginecomastia, que es la consecuencia de la acumulación de tejido adiposo en la zona de la mama que se ve con frecuencia en los niños con sobrepeso. La ginecomastia verdadera se caracteriza por la presencia de una masa fibroglandular palpable de al menos 0,5 cm de diámetro, localizada concéntricamente debajo del pezón y la región areolar.

FORMAS FISIOLÓGICAS DE GINECOMASTIA

La ginecomastia se presenta en muchos recién nacidos varones como consecuencia de la estimulación normal por los estrógenos maternos; el efecto habitualmente desaparece en unas pocas semanas. Luego es extremadamente infrecuente en los niños prepuberales, en los que siempre hay que realizar una investigación para encontrar la causa, pero vuelve a ser muy habitual en la pubertad.

Ginecomastia neonatal

En el 60-90% de los recién nacidos varones se produce una ginecomastia transitoria secundaria a la exposición a los estrógenos maternos durante la gestación. El desarrollo mamario puede ser asimétrico y se ve galactorrea en aproximadamente el 5% de los casos. La mayoría se resuelve en 4-8 semanas, pero algunos casos persisten hasta los 12 meses.

Ginecomastia puberal

Durante el inicio y hasta la mitad de la pubertad, hasta el 70% de los niños desarrolla diversos grados de hiperplasia subareolar en las mamas. El pico de incidencia se produce a los 14 años, en el estadio 3-4 de Tanner y con un volumen testicular de 5-10 ml. La ginecomastia fisiológica puberal puede afectar solo a una mama, y no es infrecuente que las dos mamas aumenten de tamaño a velocidades desproporcionadas o en diferentes momentos. La sensibilidad dolorosa en la mama es frecuente, pero transitoria. La regresión espontánea puede producirse en unos pocos meses; es infrecuente que persista más de 2 años. Puede existir un malestar psicosocial importante, sobre todo en niños obesos con mamas relativamente grandes.

Se piensa que la causa es un desequilibrio entre la acción de los estrógenos y los andrógenos a nivel del tejido mamario. Normalmente las pruebas no encuentran una diferencia significativa en los niveles circulantes de estrógenos y andrógenos entre los varones afectados y los no afectados, pero sí puede existir un desequilibrio de pequeño grado entre los niveles de hormonas libres. Otras hormonas, como la leptina y la hormona luteinizante, pueden estimular directamente el desarrollo mamario y desempeñar un papel en la ginecomastia puberal. Algunos casos pueden ser debidos a una sensibilidad incrementada a los estrógenos y/o a una resistencia relativa a los andrógenos en el tejido afectado. A medida que los niveles de andrógenos continúan elevándose al final de la pubertad, la mayoría de los casos se resuelven y no es necesario tratamiento específico.

Ginecomastia patológica

Las formas monogénicas de ginecomastia son extremadamente infrecuentes. La ginecomastia familiar se ha presentado en varias familias como un rasgo ligado al X o autosómico dominante limitado por el sexo. Algunos de estos casos eran debidos a una activación constitutiva de la enzima P450 aromatasa (gen *CYP9A1*), que produce un incremento de la conversión periférica de C-19-esteroideos a estrógenos (aumento de la aromatización). La descripción de este síndrome en un padre, su hijo y su hija sugiere una herencia autosómica dominante. El exceso de actividad aromatasa se demostró en los fibroblastos cutáneos y en los linfocitos transformados in vitro.

Las fuentes exógenas de estrógenos son una causa importante de ginecomastia en los niños prepúberales. Cantidades muy pequeñas de estrógenos pueden causar ginecomastia en niños varones y la exposición accidental puede ocurrir por inhalación, absorción percutánea o ingestión. Entre las fuentes habituales de estrógenos se encuentran los anticonceptivos orales y las preparaciones orales y transdérmicas de estrógenos. Se ha descrito ginecomastia en trabajadores relacionados con la manufactura de estrógenos e incluso en los hijos de esos trabajadores. La ginecomastia también se puede producir secundariamente a la exposición a medicamentos que disminuyen el nivel de andrógenos (especialmente los andrógenos libres), que aumentan el estradiol o que desplazan los andrógenos de los receptores androgénicos de la mama. La espironolactona, los agentes alquilantes, los anabolizantes, la gonadotropina coriónica humana, el ketoconazol, la cimetidina y los inhibidores de los andrógenos, como la flutamida, también se asocian con la producción de ginecomastia. Se han visto asociaciones más débiles con un gran número de medicaciones y drogas de abuso, incluidos los opiáceos, el alcohol y la marihuana, aunque la asociación con la marihuana puede no ser tan estrecha como anteriormente se pensaba. La lavanda, los aceites del árbol del té y el consumo excesivo de soja también se han implicado como posibles causas de ginecomastia prepupal.

El síndrome de Klinefelter y otras causas de *hipogonadismo masculino* están fuertemente asociados con la ginecomastia. En el 50% de los adolescentes con síndrome de Klinefelter existe ginecomastia significativa; también se encuentra en otros trastornos caracterizados por virilización escasa del varón, incluidos el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos y el déficit de 17-cetoesteroide reductasa. La ginecomastia también se ha observado en niños con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (déficit de 11β-hidroxilasa) y en casos de tumores testiculares de las células de Leydig o a tumores feminizantes de la glándula suprarrenal. Varios niños con síndrome de Peutz-Jeghers y ginecomastia tenían tumores testiculares del cordón sexual. En estos casos los testículos pueden no estar aumentados de tamaño y el tumor suele ser multifocal y bilateral. La ginecomastia se produce por una producción excesiva de aromatasa. Cuando la ginecomastia se asocia con galactorrea debe considerarse el prolactinoma. El hipertiroidismo altera la relación de andrógenos y estrógenos incrementando la unión de andrógenos y disminuyendo la testosterona libre, pudiendo producir ginecomastia hasta en el 40% de los casos. La ginecomastia se observa también en los pacientes desnutridos después de restaurar la nutrición normal (síndrome de realimentación), en los que puede deberse a una disfunción hepática o a una activación anormal del eje de las gonadotropinas.

EVALUACIÓN DE LA GINECOMASTIA

En los casos puberales, una historia detallada y una exploración física puede ser todo lo que se necesita para excluir las infrecuentes causas patológicas. La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares de parientes varones con ginecomastia, la historia de enfermedades hepáticas o renales, el uso de medicación o drogas de abuso, y la exposición a productos cosméticos y de herbolario que pudieran contener fitoestrógenos. En la exploración física se debe prestar especial atención a las mamas (buscando cambios en la piel suprayacente, fijación, linfadenopatías regionales y secreción por el pezón) y realizar una exploración testicular. No está indicada ninguna prueba

de laboratorio en los casos rutinarios sin otras anomalías asociadas; sin embargo, deberían investigarse todos los casos prepúberes, así como los casos puberales con características sospechosas. Las pruebas de laboratorio iniciales incluyen pruebas de función tiroidea (para descartar hipertiroidismo) y niveles de testosterona, estradiol, gonadotropina coriónica humana, hormona luteinizante y prolactina. La mayoría de los casos de hiperprolactinemia se asocian a galactorrea, pero existen algunos casos de hiperprolactinemia que causan ginecomastia sin galactorrea asociada. Debido al ritmo circadiano, estos niveles deben medirse idealmente por la mañana. Puede estar indicado realizar otras pruebas, como un cariotipo, sulfato de deshidroepiandrosterona y pruebas de función hepática y renal. Los niveles de gonadotropina pueden ser un cribado útil de síndrome de Klinefelter y estarán elevados en los niños puberales que lo presenten. En caso de estar elevados, debería realizarse un cariotipo.

TRATAMIENTO

El tratamiento en los casos de ginecomastia puberal habitualmente consiste en tranquilizar al niño y a su familia sobre el carácter psicológico y transitorio de este fenómeno. Cuando el aumento es llamativo y persistente y provoca alteraciones psicológicas graves en el paciente, está justificado realizar un tratamiento específico. Por desgracia, en los casos de larga evolución el tratamiento médico es generalmente ineffectivo. Los casos de corta evolución responden mejor al tratamiento médico, pero entonces es más difícil justificarlo porque la mayoría de los casos se resolverá espontáneamente. Se han usado fármacos como los andrógenos, los inhibidores de la aromatasa y los antagonistas de los estrógenos. La efectividad de los andrógenos sintéticos es variable y existe preocupación acerca de sus efectos secundarios, por lo que estos agentes se utilizan con poca frecuencia en pediatría. El uso de inhibidores de la aromatasa tiene sentido fisiológico, pero los ensayos controlados con placebo han sido decepcionantes. Los antagonistas de los estrógenos, como el tamoxifeno y el raloxifeno, son más efectivos, siendo el raloxifeno superior al menos en un estudio bien diseñado. Si se intenta un tratamiento médico, debe hacerse en los casos de corta evolución (<12 meses de evolución) y usando raloxifeno (a una dosis de 60 mg/día) o tamoxifeno (10-20 mg/día) durante 3-9 meses, teniendo presente que las tasas de éxito son generalmente bajas en los casos graves y que los casos leves se resolverán por sí solos sin tratamiento.

En los casos en los que el desarrollo mamario es excesivo (estadios 3-5 de Tanner), existe un estrés psicológico significativo y no regresa en 18-24 meses, puede estar indicada la **resección quirúrgica del tejido mamario agrandado**, especialmente en niños que han completado, o casi, su desarrollo puberal. Es aconsejable que antes de la cirugía se realicen una exploración y pruebas diagnósticas detalladas para descartar las causas no fisiológicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 604

Hipofunción de los ovarios

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

La hipofunción ovárica puede tener tanto una etiología primaria como central. Puede estar causada por alteraciones congénitas del desarrollo, destrucción posnatal (hipogonadismo primario o hipergonadotropo) o ausencia de estimulación central por la hipofisis y/o el hipotálamo (hipogonadismo hipogonadotropo secundario o terciario). La **insuficiencia ovárica primaria** (hipogonadismo hipergonadotropo), que también se llama *fallo ovárico precoz* (FOP), se caracteriza por la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. Se han identificado ciertas mutaciones genéticas que pueden producir una insuficiencia ovárica primaria. La hipofunción de los ovarios debida a la ausencia de estimulación central (hipogonadismo hipogonadotropo) puede estar asociada con otros procesos, como el déficit múltiple de hormonas hipofisarias o algunas enfermedades crónicas. La **tabla 604.1** detalla la clasificación etiológica de la hipofunción ovárica (v. también **fig. 578.7**).

Tabla 604.1 Clasificación etiológica de la hipofunción ovárica

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

Hipotalámico

Defectos genéticos

- Síndrome de Kallmann *KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, CHD7, WDR11, NELF, SEMA3A*
- Otros defectos genéticos: leptina, receptor de leptina, *KISS-1* (déficit de kisspeptina), *DAX-1, TAC3* (déficit de neurocinina B), *TACR3, SEMA7A*
- Síndromes heredados: Prader-Willi, Bardet-Biedl y otros

Retraso constitucional importante del crecimiento

Defectos adquiridos (reversibles)

- Anorexia nerviosa
- Uso de fármacos
- Malnutrición
- Enfermedad crónica, especialmente enfermedad de Crohn
- Hiperprolactinemia

Hipofisario

Defectos genéticos

- Déficit aislado de gonadotropinas (receptor de GnRH, subunidad β de FSH y LH)
- Displasia septoóptica (defecto de *HESX-1* en algunos casos)
- Trastornos de la organogénesis hipofisaria (*PROP1, LHX3, LHX4, SOX-3*, etc.)

Defectos adquiridos

- Tumores hipofisarios
- Infarto hipofisario
- Trastornos infiltrativos (histiocitosis, sarcoidosis)
- Hemosiderosis y hemocromatosis
- Radiación

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO

Genético

Resistencia a hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante
Mutaciones en las vías de la esteroidogénesis

Mutación gonadal 46,XX

Síndrome de Turner y sus variantes

Síndrome de Noonan (gen *PTPN-11*)

Mutaciones en el gen *SF-1*

Galactosemia

Trastornos asociados con el X-frágil

Síndrome de Bloom

Síndrome de Werner

Ataxia-telangiectasia

Anemia de Fanconi

Adquirido

Quimioterapia

Radiación

Fallo ovárico autoinmune de los síndromes de poliendocrinopatía autoinmune tipos 1 y 2

Patogenia

La mitad de las pacientes con síndrome de Turner tiene una dotación cromosómica 45,X. Aproximadamente un 15% de las pacientes son mosaicos de 45,X y una línea celular normal (45,X/46,XX). Con menos frecuencia se presentan otros mosaicos con isocromosomas, 45,X/46,X,r(X); con anillos, 45,X/46,X,r(X); o con fragmentos, 45,X/46fra. El mosaicismo se suele detectar cuando se estudia más de un tejido. El cromosoma X único es de origen materno en cerca del 80% de las pacientes 45,X. El mecanismo de la pérdida cromosómica es desconocido y el riesgo del síndrome no aumenta con la edad materna. Los genes implicados en el fenotipo Turner son genes ligados al X que no se inactivan. Un locus principal implicado en el control del crecimiento longitudinal ha sido localizado en la región seudoautosómica del cromosoma X (PAR1). Se cree que *SHOX*, un gen de 170 kb de ADN que contiene una secuencia *homeobox* de 170 kb de ADN en el PAR1, es importante en el control del crecimiento en las niñas con síndrome de Turner, síndrome de Leri-Weill y con poca frecuencia en pacientes con talla baja idiopática. Se cree que los genes que controlan la función ovárica normal se encuentran en Xp y quizás dos «supergenes» en Xq.

El síndrome de Turner se presenta en aproximadamente 1/1.500-2.500 recién nacidos vivos niñas. La frecuencia del cariotipo 45,X en el momento de la concepción es de cerca de un 3%, pero en el 99% de estos casos se produce un aborto espontáneo, siendo responsables del 5-10% de todos los abortos. El mosaicismo (45,X/46,XX) se produce en una proporción mayor de la encontrada en cualquier otro estado aneuploide, pero el mosaico Turner es infrecuente entre los abortos; estos hallazgos indican una supervivencia preferente en las formas con mosaicismo.

El ovario fetal normal contiene aproximadamente 7 millones de ovocitos, pero estos comienzan a desaparecer rápidamente tras el 5.^o mes de gestación. Al nacimiento existen solo 2 millones (1 millón de folículos activos); en la menarquía, 400.000-500.000; y en la menopausia persisten 10.000. En ausencia de un cromosoma X, este proceso se acelera y casi todos los ovocitos han desaparecido a los 2 años de edad. En los fetos 45,X abortados, el número de células germinales primordiales en la cresta gonadal parece ser normal, sugiriendo que el proceso normal de pérdida de ovocitos se acelera en las pacientes con síndrome de Turner. Finalmente, los ovarios se describen como «en cintilla» y contienen solo tejido conjuntivo, con la persistencia de muy pocas células germinales.

Manifestaciones clínicas

Muchas pacientes con síndrome de Turner se reconocen al nacimiento debido al edema característico del dorso de las manos y los pies, y a los pliegues cutáneos laxos en la nuca. Son frecuentes el peso bajo y una longitud disminuida al nacer (v. cap. 98). Las manifestaciones clínicas en la infancia comprenden la formación del cuello alado, la línea de implantación del pelo baja en la nuca, la mandíbula pequeña, las orejas prominentes, el epicantos, el paladar ojival, el tórax ancho que produce la ilusión óptica de que los pezones están muy separados, el cíbito valgo y las uñas hiperconvexas. El diagnóstico con frecuencia se sospecha por primera vez en la pubertad cuando no se produce el desarrollo mamario.

La **talla baja**, el hallazgo fundamental en virtualmente todas las niñas con síndrome de Turner, puede estar presente con apenas otras manifestaciones clínicas. La desaceleración del crecimiento lineal comienza en la lactancia y la primera infancia, y se vuelve progresivamente más pronunciada en la infancia tardía y en la adolescencia, hasta producir una talla significativamente baja en la edad adulta. La maduración sexual (desarrollo mamario) no se produce a la edad esperada; sin embargo, los signos de adenarquia (vello púbico) si están normalmente presentes. Entre las pacientes con síndrome de Turner no tratado, la talla adulta media es 143-144 cm en Estados Unidos y la mayor parte del norte de Europa, 140 cm en Argentina y 147 cm en los países escandinavos (fig. 604.1). La altura tiene una buena correlación con la talla media de los padres (promedio de las tallas de los padres ajustada en función del sexo del niño). Se han desarrollado curvas específicas de crecimiento para la talla de las niñas con síndrome de Turner.

Son frecuentes los **defectos cardíacos** asociados. En las niñas con síndrome de Turner, las consecuencias amenazantes para la vida asociadas con la haploinsuficiencia del cromosoma X implican al sistema cardiovascular. Existe un riesgo 4-5 veces mayor de mortalidad prematura secundaria a enfermedades cardíacas congénitas y a enfermedad coronaria prematura en mujeres adultas con síndrome de Turner. En las pacientes con síndrome de Turner se presentan defectos cardíacos clínicamente silentes, fundamentalmente la válvula aórtica bicúspide, pero también la dilatación de la aorta ascendente, coartación aórtica y el drenaje venoso pulmonar anómalo parcial. Independientemente de la edad de diagnóstico, en todas las pacientes con síndrome de Turner está indicado un examen cardiológico exhaustivo por un cardiólogo especialista en cardiopatías congénitas. La evaluación

604.1 Hipogonadismo hipergonadotropo femenino (hipogonadismo primario)

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

El diagnóstico del hipogonadismo hipergonadotropo antes de la pubertad es difícil. Excepto en el síndrome de Turner, la mayor parte de las pacientes afectadas no presenta manifestaciones clínicas prepuberales.

SÍNDROME DE TURNER

Turner describió un síndrome que consiste en infantilismo sexual, cuello alado y cíbito valgo en mujeres adultas (v. cap. 98). Ullrich describió a una niña con talla baja y muchas características fenotípicas comunes. El término *síndrome de Ullrich-Turner* se emplea frecuentemente en Europa, pero pocas veces en Estados Unidos, donde el trastorno se denomina síndrome de Turner. El síndrome se define como la combinación de las características fenotípicas típicas acompañadas de la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma X, con o sin mosaicismo.



Fig. 604.1 Síndrome de Turner en una niña de 15 años que presentaba un fallo de la maduración sexual, talla baja, cúbito valgo y bocio. No presentaba cuello alado. El cariotipo mostró una dotación cromosómica 45,X/46,XX.

cardiológica completa, incluido el ecocardiograma, muestra la presencia de válvulas aórticas bicúspides no estenóticas en aproximadamente un 33-50% de las pacientes. Posteriormente, la enfermedad valvular aórtica bicúspide puede progresar a una dilatación de la raíz aórtica. Defectos menos frecuentes son la coartación aórtica (20%), la estenosis aórtica, el prolapsio de la válvula mitral y el drenaje venoso pulmonar anómalo. En un estudio, el 38% de las pacientes con cariotipo 45,X tenía malformaciones cardiovasculares comparado con el 11% de aquellas con monosomía X en mosaico; las más frecuentes eran las anomalías de la válvula aórtica y la coartación aórtica. El cuello alado en las pacientes con o sin síndromes cromosómicos reconocidos se asocia a defectos cardíacos relacionados y no relacionados con el flujo. Entre las pacientes con síndrome de Turner, las que presentan cuello alado tienen una posibilidad mucho mayor de tener coartación de aorta que las que no lo presentan. El ecocardiograma transtorácico en niñas pequeñas es adecuado si la anatomía cardiaca se visualiza con claridad; en caso contrario, deben considerarse estudios de angiorresonancia magnética de cribado en pacientes asintomáticas con síndrome de Turner. En la adolescencia, e indudablemente antes de que se contemple un embarazo (cuando este sea posible), debe considerarse repetir la evaluación cardiológica incluso en las pacientes sin hallazgos previos de anomalías cardíacas. La presión arterial se ha de controlar de forma rutinaria incluso en ausencia de lesiones cardíacas o renales, especialmente en las pacientes con indicios de dilatación de la raíz aórtica. La RM cardiaca es de gran utilidad para detectar y monitorizar la dilatación de la raíz aórtica.

En todas las pacientes con síndrome de Turner debe realizarse una ecografía renal en el momento del diagnóstico. Entre un cuarto y un tercio de las pacientes presenta **malformaciones renales** en la exploración ecográfica (un 50% de las que tienen cariotipos 45,X). Los defectos más graves son el riñón pélvico, el riñón en hendidura, la duplicación del sistema colector, la ausencia completa de un riñón y la obstrucción de la unión pieloureteral. Algunas malformaciones pueden incrementar el riesgo de hipertensión y de infecciones del tracto urinario. También es frecuente la hipertensión idiopática. Las niñas con síndrome de Turner que tienen hallazgos ecográficos renales normales no desarrollan enfermedad renal durante una media de seguimiento de 6 años.

Cuando los ovarios se exploraban mediante ecografía, los estudios anti-gouos encontraron una disminución significativa del porcentaje de ovarios

detectables desde la lactancia hasta la etapa final de la infancia. Un informe posterior no encontró estas diferencias relacionadas con la edad en un estudio transversal y longitudinal: un 27-46% de las pacientes tenía ovarios detectables a distintas edades; el 76% de las pacientes con mosaicismo X y el 26% de las que presentaban un cariotipo 45,X tenía ovarios detectables.

Habitualmente la maduración sexual no se produce, pero un 10-20% de las niñas presenta un desarrollo mamario espontáneo y un pequeño porcentaje tiene menstruaciones. La insuficiencia gonadal primaria se asocia con un inicio precoz de la adrenarquía (elevación del sulfato de deshidroepiandrosterona), pero con una pubarquia tardía (desarrollo del vello púbico). Se han descrito embarazos espontáneos en pacientes con síndrome de Turner con menstruación. Se ha descrito menopausia precoz, aumento del riesgo de aborto y mayor riesgo de presentar trisomía 21 en la descendencia. Una mujer con cariotipo 45,X/46,X,r(X) que recibió tratamiento hormonal sustitutivo tuvo tres embarazos: un varón 46,XY normal, un aborto espontáneo y una niña sana a término con síndrome de Turner 45,X/46,X,r(X).

Los anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y/o antitiroglobulina) se presentan en un 30-50% de las pacientes. La prevalencia aumenta con la edad. En el 10-30% existe **enfermedad tiroidea autoinmune**, con o sin la presencia de bocio. En las pacientes con síndrome de Turner se producen alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono dependientes de la edad, caracterizados por intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina y, solo en pocos casos, por una diabetes tipo 2 franca. En las mujeres 45,X se ha descrito una alteración de la secreción de insulina. Los niveles de colesterol están elevados en la adolescencia, independientemente del índice de masa corporal o del cariotipo.

Se han descrito casos de **enfermedad inflamatoria intestinal** (tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa), hemorragia digestiva debida a una vascularización mesentérica anómala y retraso del vaciamiento gástrico. Se recomienda el cribado para la enfermedad celíaca, ya que el riesgo de padecerla está incrementado en el síndrome de Turner, con un 4-6% de pacientes afectadas. Aunque el síndrome de Turner se asocia con enfermedades autoinmunes, la prevalencia de diabetes tipo 1 en el síndrome de Turner no es muy elevada.

Las **malformaciones esternales** pueden detectarse mediante radiografías laterales de tórax. El aumento del ángulo de alineación del codo no suele ser clínicamente significativo. La escoliosis se presenta en alrededor del 10% de las niñas adolescentes. La displasia congénita de cadera es más frecuente que en la población general. Los hallazgos oculares descritos consisten en disgenesia del segmento anterior y queratocono. Los nevus pigmentados se vuelven más llamativos con la edad, y los nevus melanocíticos son frecuentes. Con poca frecuencia se describen hiperhidrosis esencial, torus mandibularis y alopecia areata.

Aproximadamente el 75% de las pacientes desarrolla **otitis media bilateral recurrente**. Es frecuente el déficit de audición neurosensorial y su presencia aumenta con la edad. Los problemas con la integración sensitivo-motora rudimentaria y fina, la ausencia de deambulación antes de los 15 meses de edad y la disfunción precoz del lenguaje plantean con frecuencia preguntas acerca del retraso del desarrollo, pero la inteligencia es normal en la mayoría de las pacientes. Sin embargo, en las pacientes con 45,X/46,X,r(X) sí se produce discapacidad intelectual; el cromosoma en anillo no es capaz de desactivarse y provoca la existencia de dos cromosomas X funcionantes.

Debe prestarse especial atención al desarrollo psicosocial en las niñas con síndrome de Turner. En estas niñas, en general, las funciones de comportamiento son normales, pero presentan un riesgo elevado de aislamiento social, inmadurez y ansiedad. Otros trastornos, como la dislexia, los problemas de aprendizaje no verbal y el trastorno de déficit de atención, han sido descritos en las niñas con síndrome de Turner. En los adultos, los déficits en las habilidades de percepción espacial son más frecuentes que en la población general. Ciertas pruebas no confirmadas sugieren la existencia de una impronta en un locus ligado al X que afecta a la función cognitiva, como las habilidades verbales y ejecutivas de alto nivel. Estas funciones son aparentemente mejores cuando el cromosoma X es de origen paterno.

La prevalencia del mosaicismo depende en gran parte de las técnicas empleadas para estudiar los patrones cromosómicos. El uso de la hibridación fluorescente in situ y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-transcriptasa inversa ha aumentado la prevalencia comunicada de patrones con mosaicismo hasta un 60-74%.

El mosaicismo que implica al cromosoma Y se presenta en un 5%. En un estudio poblacional, empleando PCR con cinco tipos diferentes de cebadores, se encontró material del cromosoma Y en el 12,2%. Entre las pacientes Y-positivas, el **gonadoblastoma** se presentó en un 7-10%. Por ello, la recomendación actual es que la gonadectomía profiláctica debería realizarse incluso en ausencia de imágenes tumorales en la RM o la TC. El

momento para realizar este procedimiento es en el diagnóstico, pero puede que esto requiera ser reevaluado en el futuro. El locus del gonadoblastoma en el cromosoma Y (GBY) se encuentra próximo al centrómero de Y. La sola presencia del locus SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y) no es suficiente para conferir un aumento de la susceptibilidad para el desarrollo del gonadoblastoma. Un estudio detallado de 53 pacientes con síndrome de Turner mediante PCR anidada descartó un mosaicismo Y de bajo nivel en casi todos los casos. Un segundo análisis con PCR detectó SRY en la parte distal del brazo corto del cromosoma Y solo en dos pacientes. Por ello, no está indicada la realización de PCR de forma sistemática para la detección del cromosoma Y con el propósito de estimar el riesgo de gonadoblastoma. La genotipificación cuantitativa de alto rendimiento puede proporcionar un método eficaz y barato para identificar las anomalías del cromosoma X y el material del cromosoma Y.

En las pacientes con mosaicismo 45,X/46,XX, las anomalías clínicas están atenuadas o son más escasas; la talla baja es tan frecuente como en las pacientes 45,X y puede ser la única manifestación del trastorno además de la insuficiencia ovárica (v. fig. 604.1).

Pruebas complementarias

Debe considerarse la realización rutinaria de un análisis cromosómico en todas las niñas con talla baja. En un estudio sistemático, utilizando el análisis de Southern blot de ADN leucocitario, se detectó el síndrome de Turner en el 4,8% de las niñas remitidas a un servicio de endocrinología por talla baja. En las pacientes con un cromosoma marcador en alguna o en todas las células, se deben analizar las secuencias de ADN del centrómero del cromosoma Y o de regiones cercanas a él para el GBY.

Está indicada la realización de una ecografía cardiaca, renal y ovárica después de establecer el diagnóstico. Las alteraciones esqueléticas más frecuentes son el acortamiento del 4.^º metatarsiano y metacarpiano, la disgenesia epifisaria en las articulaciones de las rodillas y los codos, la deformidad de Madelung, la escoliosis y, en pacientes de más edad, la inadecuada mineralización ósea.

Los niveles plasmáticos de gonadotropinas, especialmente de la hormona foliculoestimulante (FSH), están muy elevados, más que los de los controles ajustados por edad durante la lactancia; a los 2-3 años de edad se produce una disminución progresiva de los niveles hasta que alcanzan su punto más bajo a los 6-8 años, y a los 10-11 años aumentan hasta niveles propios de adultos castrados.

Deben determinarse periódicamente los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina para detectar tiroiditis autoinmunes, y si son positivos, han de obtenerse los niveles de tiroxina y tirotropina. En las niñas con síndrome de Turner debe realizarse un cribado de **enfermedad celíaca** mediante la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo inmunoglobulina A. El estudio inicial debe hacerse a los 4 años y repetirse cada 2-5 años. Estudios extensos no han podido determinar si el déficit de hormona del crecimiento tiene una función importante en la patogenia del trastorno del crecimiento. En las adolescentes se ven defectos en los patrones normales de secreción de hormona del crecimiento debido a la falta de esteroides gonadales, pero no en las niñas pequeñas con síndrome de Turner. In vitro, los monocitos y los linfocitos muestran una sensibilidad disminuida al factor de crecimiento 1 similar a la insulina.

Tratamiento

El tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante aumenta la velocidad de crecimiento y la talla final en la mayoría de las niñas, pero no en todas las que presentan síndrome de Turner. Muchas alcanzan tallas de más de 150 cm cuando el tratamiento se inicia de forma precoz. En un ensayo clínico extenso, multicéntrico, controlado con placebo, 99 pacientes con síndrome de Turner que comenzaron a recibir hormona del crecimiento a una edad promedio de 10,9 años a dosis entre 0,27 y 0,36 mg/kg/semana lograron una talla media de 149 cm, de las cuales casi un tercio alcanzó una altura superior a 152,4 cm. En Holanda, dosis más altas de hormona del crecimiento (hasta 0,63 mg/kg/semana en el tercer año de tratamiento) consiguió que el 85% de las pacientes lograra tallas adultas con valores normales para la población holandesa de referencia. El tratamiento con hormona del crecimiento debe iniciarse en la etapa precoz de la infancia y/o cuando existan signos de atenuación de la velocidad de crecimiento en las curvas específicas de crecimiento para el síndrome de Turner. La dosis media inicial de hormona del crecimiento es 0,375 mg/kg/semana. El tratamiento con hormona del crecimiento no agrava significativamente la tolerancia a los hidratos de carbono y no produce efectos adversos importantes en las pacientes con síndrome de Turner. Los niveles plasmáticos de factor de crecimiento 1 similar a la insulina deben ser controlados si la paciente está recibiendo dosis altas de hormona del crecimiento. Si los niveles de factor de

crecimiento 1 similar a la insulina están significativamente elevados, puede ser necesario reducir la dosis de hormona del crecimiento. El tratamiento con hormona del crecimiento puede causar un crecimiento excesivo de las manos y los pies en algunas niñas con síndrome de Turner.

La oxandrolona también se ha usado para tratar la talla baja asociada con el síndrome de Turner, sola o en combinación con hormona del crecimiento. Este esteroide anabólico sintético tiene débiles efectos androgénicos, y las pacientes deben ser seguidas por si aparecen signos de pubarquia, así como hepatotoxicidad. Esta última es poco frecuente.

Está indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos, pero el consenso acerca de la edad óptima para iniciarlos es escaso. Siempre ha de tenerse en cuenta la preparación psicológica de la paciente para aceptar el tratamiento. La mejoría del crecimiento de las niñas tratadas con hormona del crecimiento durante la infancia permite el inicio del tratamiento sustitutivo con estrógenos a los 12-13 años de edad. Retrasar el tratamiento con estrógenos hasta los 15 años para optimizar el potencial de crecimiento, como antes se recomendaba, parece injustificado. Este cambio para comenzar antes el tratamiento con estrógenos se consideró debido a la importancia psicológica de tener una edad apropiada para la maduración puberal. Además, el retraso del tratamiento con estrógenos podría ser también perjudicial para la salud ósea y posiblemente para otros aspectos de la salud de la niña. Un tratamiento sustitutivo con dosis bajas de estrógenos a los 12 años permite un ritmo normal de la pubertad sin interferir con el efecto positivo que la hormona del crecimiento tiene sobre la talla adulta final. El tratamiento con estrógenos mejora la memoria verbal y no verbal de las niñas con síndrome de Turner. En las mujeres jóvenes con un desarrollo puberal apropiado para la edad que consiguen una talla normal, los resultados de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la edad son normales.

Existen muchos preparados de estrógenos. Los estrógenos orales han sido los más empleados hasta ahora. Los parches transdérmicos están ganando popularidad. Esto se debe a que estos parches evitan el metabolismo hepático de primer paso, por lo que requieren solo una pequeña cantidad de estrógenos para lograr los niveles adecuados para su función. En caso de optar por una preparación oral, un estrógeno conjugado, 0,15-0,625 mg diarios, o el estradiol micronizado, 0,5 mg, administrados diariamente durante 3-6 meses, suelen ser eficaces en la inducción de la pubertad. Las recomendaciones para el tratamiento con parches transdérmicos son 6,25 µg diarios, que gradualmente se aumentan a lo largo de 2 años hasta la dosis adulta de 100-200 µg diarios. Posteriormente el estrógeno se puede administrar en ciclos (en los días 1-23) o no. Se añade un progestágeno (en los días 10-23) a dosis de 5-10 mg diarios. En la semana siguiente a la toma del progestágeno suele producirse una hemorragia por privación. El tratamiento sustitutivo hormonal también se puede realizar con anticonceptivos orales combinados.

El análisis cromosómico prenatal por edad materna avanzada ha demostrado una frecuencia de 45,X/46,XX que es 10 veces mayor que cuando se diagnostica de forma posnatal. La mayoría de pacientes no presenta manifestaciones clínicas de síndrome de Turner y los niveles de gonadotropinas son normales. Es importante tener en cuenta este fenotipo leve para plantear la actitud a seguir.

El apoyo psicosocial a estas niñas es un componente integral del tratamiento. Se recomienda una exhaustiva evaluación de la educación psicológica en el momento del diagnóstico del síndrome de Turner, cuando aparecen alteraciones comportamentales o cognitivas o inmediatamente antes de entrar en el colegio. La Sociedad del Síndrome de Turner, que cuenta con oficinas locales en Estados Unidos y con grupos similares en Canadá y otros países, proporciona un sistema de apoyo valioso para estas pacientes y sus familias, además del aporteado por el equipo sanitario.

Se han llevado a término con éxito embarazos empleando la donación de óvulos y la fertilización in vitro. Las adolescentes con algún signo de pubertad espontánea pueden tener ovarios en sus folículos. Queda la posibilidad de usar tejido ovárico con ovocitos inmaduros criopreservado antes de la regresión de los ovarios para futuros embarazos. En las mujeres adultas con síndrome de Turner parece existir una alta prevalencia de alteraciones no diagnosticadas de la densidad mineral ósea, lipídicas y tiroideas. Son frecuentes la intolerancia a la glucosa, la disminución de la primera fase de la respuesta de la insulina, la elevación de la presión arterial y la reducción de la masa magra. La tolerancia a la glucosa empeora, pero la masa magra, la presión arterial y el estado físico general mejoran mediante el tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales. El perfil neurocognitivo de las mujeres adultas es independiente del estado estrogénico.

DISGENESIA GONADAL XX

Algunas mujeres con fenotipo y genotipo normales presentan lesiones gonadales idénticas a las pacientes 45,X pero sin características somáticas de síndrome de Turner; esta entidad se denomina disgenesia gonadal pura o disgenesia ovárica pura.

El trastorno pocas veces se reconoce en niños prepuberales porque los genitales externos son normales, no se aprecian otras anomalías y el crecimiento es normal. En la edad puberal no se produce la maduración sexual. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas están elevados. El retraso de la fusión epifisaria puede causar un morfotipo **eunucoide**. La ecografía pélvica muestra ovarios en cintilla.

Los hermanos afectados, la consanguinidad de los progenitores y la incapacidad para descubrir un mosaicismo apuntan a una herencia autosómica recesiva limitada a las mujeres. El trastorno parece ser especialmente frecuente en Finlandia (1/8.300 recién nacidas vivas). En esta población se han demostrado varias mutaciones en el gen del receptor de FSH (en el cromosoma 2p) como causa del trastorno. Por el contrario, no se detectaron mutaciones en el gen del receptor de FSH en mujeres mexicanas con disgenesia gonadal 46,XX. En algunas pacientes, la disgenesia gonadal XX se ha asociado con sordera neurosensorial (**síndrome de Perraute**). También se ha descrito a una paciente con este trastorno y déficit concomitante de hormona del crecimiento y virilización. Existen distintas formas genéticas de este síndrome. La **agenesia mülleriana**, o **síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser**, que tras la disgenesia gonadal es la causa más frecuente de amenorrea primaria (1:4.000-1:5.000 mujeres), se ha descrito asociado a disgenesia gonadal 46,XX en una adolescente de 17 años con amenorrea primaria y ausencia de desarrollo mamario. Se ha documentado un caso de disgerminoma con células gigantes sincitiotrofoblásticas. En una mujer de 18 años con amenorrea primaria y ausencia de estructuras de origen mülleriano, agenesia renal unilateral y signos clínicos de exceso de andrógenos (un fenotipo similar al síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) se encontró una mutación con pérdida de función en el gen *WNT4*. El tratamiento consiste en terapia sustitutiva con estrógenos.

DISGENESIA GONADAL 45,X/46,XY

La disgenesia gonadal 45,X/46,XY, también llamada **disgenesia gonadal mixta**, presenta una importante variabilidad fenotípica posnatal que puede extenderse desde un síndrome similar al de Turner hasta un fenotipo masculino con uretra peneana; es posible delinear tres fenotipos clínicos principales. La talla baja es un hallazgo esencial en todos los niños afectados. El 90% de los casos diagnosticados de forma prenatal tiene un fenotipo masculino normal.

Algunos pacientes no tienen signos de virilización; presentan un fenotipo femenino y, con frecuencia, signos somáticos del síndrome de Turner. El trastorno se descubre antes de la pubertad, cuando se realizan estudios cromosómicos en niñas con talla baja, o más tarde, cuando se realizan debido a la ausencia de maduración sexual. Existen trompas de Falopio y útero. Las gónadas consisten en unas cintillas intraabdominales indiferenciadas, cuyo estudio cromosómico con frecuencia muestra una línea celular XY. La gónada rudimentaria es algo diferente de la de las niñas con síndrome de Turner; además de tejido conjuntivo ondulado, existen con frecuencia estructuras tubulares o en forma de cordón, grupos ocasionales de células granulosas y, frecuentemente, células mesenquimáticas o hiliares.

Algunos niños presentan una virilización leve que se manifiesta solo por una clitoromegalia prepupal. Las estructuras müllerianas normales están presentes, pero se produce virilización en la pubertad. Estos pacientes generalmente tienen un testículo intraabdominal, una gónada rudimentaria contralateral y trompas de Falopio bilaterales.

Muchos niños 45,X/46,XY se presentan con ambigüedad genital franca en la lactancia (fig. 604.2). Existe un testículo y un conducto deferente en un lado en el pliegue labioescrotal y se identifica una gónada rudimentaria en el lado contralateral. A pesar de la presencia de un testículo, con frecuencia existen trompas de Falopio bilaterales. A menudo se encuentra un útero infantil o rudimentario.

Se han descrito otros genotipos y fenotipos en la disgenesia gonadal mixta. Aproximadamente el 25% de 200 pacientes analizados tiene un cromosoma Y dicéntrico (45,X/46,X,dic Y). En algunos pacientes, el cromosoma Y puede estar representado por solo un fragmento (45,X/45,X +fra); la aplicación de sondas específicas para Y puede establecer el origen de dicho fragmento. No está claro por qué el mismo genotipo (45,X/46,XY) puede producir tantos fenotipos distintos. En algunos pacientes se han descrito mutaciones del gen SRY.

Los niños con un fenotipo femenino no presentan problemas en la decisión sobre la asignación de sexo. Los pacientes que presentan solo una virilización ligera generalmente son asignados a un sexo femenino antes de que se establezca un diagnóstico. Los pacientes con ambigüedad de los genitales suelen ser clínicamente indistinguibles de los pacientes con varios tipos de trastornos del desarrollo sexual 46,XY (TDS 46,XY). En algunos casos, puede ser necesario ser muy cuidadoso al considerar la asignación de un sexo de crianza. Los factores que pueden influir en esta decisión incluyen la talla



Fig. 604.2 Recién nacido 45,X/46,XY, con un trastorno cromosómico del desarrollo sexual, en el que se observaron al nacer genitales externos de aspecto masculino con un pene de 2,5 x 1,2 cm e hipospadias penoscrotal. La gónada izquierda era palpable dentro del escroto incompletamente fusionado, mientras que no se palpaba la gónada derecha. La biopsia gonadal reveló un testículo en el lado izquierdo y una gónada en cintilla en el derecho. El diagnóstico fue de disgenesia gonadal mixta. (De Remeith SA, Wherret DK: Disorders of sexual development. En Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 98-13.)

baja, la necesidad de una reconstrucción genital, la presencia de estructuras müllerianas y la necesidad de gonadectomía debido a la predisposición de la gónada al desarrollo de neoplasias malignas. En algunos pacientes seguidos hasta la edad adulta, el supuesto testículo normal demuestra ser disgenético, con pérdida posterior de la función de las células de Leydig y de Sertoli (v. cap. 601). En un análisis de 22 pacientes con disgenesia gonadal mixta no se encontraron asociaciones o correlaciones significativas entre los fenotipos interno y externo o la función endocrina y las características morfológicas de la gónada. La asignación del sexo se determinó por el aspecto de los genitales externos. En 11 pacientes los niveles de testosterona basal y tras la estimulación con gonadotropina coriónica humana eran más bajos que en los individuos control.

Los tumores gonadales, generalmente **gonadoblastomas**, se presentan en aproximadamente un 25% de estos niños. Como se ha expuesto con anterioridad, se ha localizado un locus de gonadoblastoma en una región cercana al centrómero del cromosoma Y (GBY). Estos tumores de células germinales están precedidos por cambios de carcinoma in situ. De acuerdo con esto, ambas gónadas deben ser extirpadas en todos los pacientes a los que se asigna sexo femenino, y la gónada indiferenciada debe ser extirpada en los pacientes a quienes se asigna sexo masculino.

No existe una correlación entre la proporción de células 45,X/46,XY en la sangre o en los fibroblastos y el fenotipo. En el pasado, todos los pacientes consultaban debido a sus fenotipos anómalos. Sin embargo, el mosaicismo 45,X/46,XY se encuentra en aproximadamente un 7% de los fetos con mosaicismos cromosómicos verdaderos encontrados de forma prenatal. De 76 lactantes con mosaicismo 45,X/46,XY diagnosticados de forma prenatal, 72 tenían un fenotipo masculino normal, 1 presentaba un fenotipo femenino y solo 3 varones tenían hipospadias. De 12 varones cuyas gónadas fueron examinadas, solo 3 eran anómalas. Estos datos deben tenerse en cuenta al aconsejar a una familia en la que se descubre un genotipo 45,X/46,XY de forma prenatal.

MUJERES XXX, XXXX Y XXXXX Mujeres XXX

La composición cromosómica 47,XXX (trisomía) es la anomalía más frecuente de cromosoma X extra en mujeres, presentándose en casi 1/1.000

nacidas vivas. En un 68% de los casos, este trastorno está causado por la no disyunción meiótica materna; sin embargo, la mayoría de las composiciones 45,X y la mitad de las 47,XXY están causadas por errores en los cromosomas sexuales de origen paterno. El fenotipo es el de una mujer normal, por lo que las lactantes y las niñas afectadas no son reconocibles por la apariencia de sus genitales.

El desarrollo sexual y la menarqua son normales. La mayoría de los embarazos da lugar a niños normales. A los 2 años de edad, los retrasos del habla y del lenguaje se hacen evidentes y se aprecia la ausencia de coordinación, mal rendimiento escolar y comportamiento inmaduro. Estas niñas tienden a ser altas, presentan trastornos del comportamiento y a menudo requieren clases de educación especial. Empleando RM de alta resolución, 10 pacientes 47,XXX tenían amígdalas de menor volumen que los 20 controles euploides; 10 pacientes 47,XXY tenían amígdalas de volumen aún menor. En una revisión con 155 niñas, el 62% era físicamente normal. Existe una variabilidad considerable en el síndrome, de modo que una pequeña proporción de niñas afectadas tiene buena coordinación, adaptación social y un rendimiento escolar superior.

Mujeres XXXX y XXXXX

La gran mayoría de las mujeres con estos cariotipos infrecuentes sufre discapacidad intelectual. El epicanto, el hipertelorismo, la clinodactilia, los pliegues palmares transversos, la sinostosis radiocubital y las cardiopatías congénitas son defectos frecuentemente asociados. La maduración sexual suele ser incompleta y puede no producirse en absoluto. A pesar de ello, tres mujeres con el síndrome de cuádruple X tuvieron descendencia, pero no se han descrito gestaciones en las mujeres 49,XXXXX. La mayoría de las mujeres 48,XXXX tiende a ser alta, con una talla media de 169 cm, mientras que la baja estatura es una característica frecuente del fenotipo 49,XXXXX.

SÍNDROME DE NOONAN

Las niñas con síndrome de Noonan muestran determinadas anomalías que también se presentan en las niñas con síndrome de Turner 45,X, pero tienen cromosomas normales 46,XX (v. cap. 98.4). Las anomalías más frecuentes son las mismas descritas para los varones con síndrome de Noonan (v. cap. 601). La talla baja es uno de los signos cardinales de este síndrome. El fenotipo difiere del síndrome de Turner en varios aspectos. La discapacidad intelectual se presenta con frecuencia, la cardiopatía más común es la estenosis valvular pulmonar o la comunicación interauricular más que los defectos aórticos; habitualmente se produce una maduración sexual normal, aunque suele retrasarse una media de 2 años y se ha descrito insuficiencia ovárica precoz. La FDA ha aprobado el tratamiento con hormona del crecimiento en los pacientes con síndrome de Noonan y talla baja.

OTROS DEFECTOS OVÁRICOS

Algunas mujeres jóvenes sin anomalías cromosómicas presentan gónadas rudimentarias que pueden contener células germinales de forma solo ocasional o inexistente. Las gonadotropinas se muestran elevadas. Los fármacos citotóxicos, especialmente los alquilantes, como la ciclofosfamida y el busulfán, la procarbazina, el etopósido y la exposición de los ovarios a la radioterapia oncológica, son causas frecuentes de insuficiencia ovárica. Las mujeres jóvenes con enfermedad de Hodgkin demuestran que la combinación de quimioterapia y radioterapia pélvica puede ser más perjudicial que uno u otro tratamiento por separado. Las adolescentes tienen más probabilidades que las mujeres de más edad de mantener o recuperar la función ovárica tras la radioterapia o la quimioterapia combinada; se han producido embarazos normales tras este tratamiento. Los regímenes terapéuticos pueden producir cierta lesión ovárica en la mayoría de las niñas tratadas por cáncer. La mediana de la dosis letal del ovocito humano se estima en aproximadamente 4 Gy; dosis de tan solo 6 Gy han producido amenorrea primaria. La transposición ovárica antes de la radioterapia abdominal y pélvica en la infancia puede preservar la función ovárica mediante la disminución de la exposición del ovario a menos de 4-7 Gy.

El **fallo ovárico autoinmune** se produce en el 60% de las niñas mayores de 13 años con poliendocrinopatía autoinmune tipo I (enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea). Este trastorno, también denominado *enfermedad poliglandular autoinmune tipo 1*, es infrecuente en el mundo, pero no en Finlandia, donde, como consecuencia de un efecto fundador genético, se presenta en 1:25.000 personas. El gen de este trastorno se localiza en el cromosoma 21 y se asocia al antígeno leucocitario humano (HLA) DR5. En las pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune tipo I y insuficiencia ovárica se ha descrito una asociación con el HLA-A3. Las niñas afectadas pueden no presentar desarrollo sexual o puede producirse amenorrea secundaria en las mujeres jóvenes. Los ovarios pueden tener infiltración linfocitaria o mostrarse simplemente como cintillas. La mayoría

de las pacientes afectadas tiene anticuerpos circulantes contra las células esteroideas y autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa. Se ha encontrado un hipogonadismo en el 5% de las pacientes con síndromes poliglandulares autoinmunes.

El trastorno también se presenta en mujeres jóvenes como un hecho aislado o asociado a otros trastornos autoinmunes, produciendo amenorrea secundaria (fallo ovárico precoz [FOP]). Se presenta en el 0,2-0,9% de las mujeres menores de 40 años. El FOP es una entidad heterogénea con muchas causas: cromosómica, genética, enzimática, infecciosa o iatrogénica. Cuando se asocia a enfermedad suprarrenal autoinmune, suelen existir autoanticuerpos contra las células esteroideas. Estos anticuerpos reaccionan con las enzimas P450ccc, 17 α -OH o 21-OH. Cuando se asocian con múltiples enfermedades autoinmunes endocrinas y no endocrinas, pero no con autoinmunidad suprarrenal, son infrecuentes los autoanticuerpos contra las células esteroideas. Se encuentra un segundo trastorno autoinmune, con frecuencia subclínico, en un 10-39% de las pacientes adultas con FOP; entre ellos pueden estar las tiroidopatías autoinmunes, diabetes de tipo 1, LES, enfermedad inflamatoria intestinal, trombocitopenia o anemia hemolítica inmunitarias, celiaquía, miastenia grave y artritis reumatoide. Una mujer de 17 años con púrpura trombocitopénica idiopática y cromosomas 47,XXX tenía un FOP autoinmune. Las pacientes con FOP no presentan los defectos neurocognitivos que si se encuentran en las que padecen síndrome de Turner.

La **galactosemia**, especialmente la forma clásica de la enfermedad, suele producir lesión ovárica, que comienza durante la vida intrauterina. Los niveles de FSH y de hormona luteinizante (LH) están elevados en los primeros momentos de la vida. La lesión ovárica puede ser debida al déficit de galactosa uridindifosfato (v. cap. 105). El **síndrome de Denys-Drash**, causado por una mutación en *WT1*, puede producir disgenesia ovárica.

La **ataxia-telangiectasia** puede asociarse a hipoplasia ovárica y a gonadotropinas elevadas; la causa es desconocida. Se han producido gonadoblastomas y disgerminomas en algunas niñas.

También se ha propuesto que el **hipogonadismo hipogonadotropo** puede producirse debido a la resistencia del ovario a las gonadotropinas tanto endógenas como exógenas (síndrome de Savage). Esta entidad también se produce en las mujeres con FOP. Anticuerpos antiovárico o anomalías en el receptor de FSH pueden causar este trastorno. La mutación en el gen del receptor de FSH ha sido descrita como un trastorno autosómico recesivo (v. cap. 600). Algunas mujeres con cromosomas 46,XX y amenorrea primaria con niveles elevados de gonadotropinas presentaban mutaciones inactivadoras del gen del receptor de LH. Esto sugiere que se necesita la acción de la LH para el desarrollo folicular y la ovulación normales. Otros defectos genéticos asociados con una insuficiencia ovárica son las mutaciones del gen que codifica el factor de transcripción *SF-1*, *FOXL2*, *GNAS*, *CYP17* y *CYP19*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

604.2 Hipogonadismo hipogonadotropo femenino (hipogonadismo secundario)

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

La hipofunción ovárica puede ser la consecuencia de la incapacidad para secretar pulsos normales de las gonadotropinas LH y FSH. El hipogonadismo hipogonadotropo puede producirse si el eje hipotalámico-hipofisario se interrumpe a nivel hipotalámico o hipofisario. Los mecanismos que producen un hipogonadismo hipogonadotropo incluyen fallos en el generador hipotalámico de pulsos de hormona liberadora de LH (también conocida como *hormona liberadora de gonadotropinas*) o incapacidad de la hipofisis de responder con secreción de LH y FSH. Con frecuencia es difícil distinguir entre un retraso constitucional marcado y un hipogonadismo hipogonadotropo.

ETIOLOGÍA

Hipopituitarismo

El hipogonadismo hipogonadotropo se encuentra más habitualmente con un déficit hormonal múltiple hipofisario secundario a malformaciones (p. ej., displasia septoóptica y otros defectos de la línea media), defectos en los factores de transcripción hipofisarios como en *PROP-1* o lesiones hipofisarias adquiridas después del nacimiento. El déficit aislado de gonadotropinas familiar asociado con anosmia (síndrome de Kallmann) puede afectar a mujeres. Se han identificado muchas otras causas genéticas de hipogonadismo hipogonadotropo. Un gen importante en la secreción de la hormona liberadora de LH se denomina *KISS* (que codifica la proteína

kisspeptina), que se sugiere que desempeña un papel en el desarrollo de las células secretoras de hormona liberadora de LH. Otro grupo de genes que recientemente se han implicado en el hipogonadismo hipogonadotropo son los genes de la neurocincina B (*TAC3*) y su receptor (*TAC3R*).

En los niños con hipopituitarismo idiopático, el defecto habitualmente se encuentra en el hipotálamo. En estos pacientes, la administración de hormona liberadora de gonadotropinas produce un aumento de los niveles plasmáticos de FSH y de LH, lo cual establece la integridad de la hipófisis.

El hipogonadismo hipogonadotropo es menos frecuente que el hipogonadismo hipergonadotropo. La función ovárica puede ser anómala cuando se asocia a un exceso de LH, entidad conocida como síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal, v. cap. 567).

Déficit aislado de gonadotropinas

Este grupo heterogéneo de trastornos se evalúa más claramente mediante la prueba de estimulación con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas que con la simple determinación de los niveles de gonadotropinas. En la mayoría de los niños, la glándula hipofisaria es normal y el defecto que causa déficit de gonadotropinas se origina en el hipotálamo. Los pacientes con hiperprolactinemia, la mayoría de las veces debida a un adenoma secretor de prolactina, suelen tener suprimida la secreción de gonadotropinas. Si ya se ha producido el desarrollo de las mamas, se observan con frecuencia galactorrea y amenorrea.

Se han descrito varios casos esporádicos de anosmia con hipogonadismo hipogonadotropo. Se han descrito mujeres con hipogonadismo y **anosmia** en familias con síndrome de Kallmann, aunque el hipogonadismo afecta con más frecuencia a los varones de estas familias. Se han identificado mutaciones en el gen de la subunidad β de FSH y LH.

Algunos trastornos autosómicos recesivos, como los síndromes de Laurence-Moon-Biedl, de lentigos múltiples y de Carpenter, parecen que incluyen en ocasiones un déficit de hormonas gonadotrópicas. Los pacientes con síndrome de Prader-Willi suelen tener cierto grado de hipogonadismo hipogonadotropo. Las niñas con talasemia grave pueden presentar un déficit de gonadotropinas por lesión de la hipófisis causada por la sobrecarga crónica de hierro secundaria a las múltiples transfusiones. La anorexia nerviosa produce con frecuencia un hipogonadismo hipogonadotropo. Los escasos pacientes descritos con déficit de leptina o defectos del receptor de leptina presentan un fracaso de la maduración puberal debido a un déficit de gonadotropinas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser evidente en las pacientes con otros déficits de hormonas tróficas hipofisarias, pero, al igual que en los varones, es difícil diferenciar el hipogonadismo hipogonadotropo aislado del retraso fisiológico de la pubertad. Las determinaciones repetidas de FSH y LH, especialmente durante el sueño, pueden mostrar los niveles crecientes que indican el inicio de la pubertad. La prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas o uno de sus análogos puede ayudar a establecer el diagnóstico. La morbilidad asociada tanto en hombres como en mujeres con hipogonadismo hipogonadotropo incluye infertilidad y riesgo incrementado de osteoporosis.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

8 años de edad pueden causar signos de pubertad. Los cánceres ováricos son las neoplasias del aparato genital más frecuentes en la adolescencia y suponen solo un 1% de las neoplasias malignas infantiles. Más del 60% son tumores de células germinales, la mayoría de los cuales son disgerminomas que pueden secretar marcadores tumorales y hormonas sexuales (v. cap. 530). El 5-10% de los tumores de células germinales se produce en mujeres fenotípicas con gónadas anómalas asociadas a la presencia de un cromosoma Y. Los siguientes tumores más frecuentes son los de células epiteliales (20%), y aproximadamente un 10% son tumores del cordón sexual/estromales (tumores de células de la granulosa, de Sertoli y mesenquimales). En los tumores ováricos pueden expresarse múltiples marcadores tumorales, como la α -fetoproteína, la gonadotropina coriónica humana, el antígeno carcinoembrionario, onco-proteínas, p105, p53, mutaciones KRAS, la ciclina D₁, proteínas relacionadas con el factor de crecimiento epidérmico y sus receptores, la catepsina B y otros. En los tumores ováricos se han detectado niveles variables de expresión del gen de la subunidad inhibina-activina.

Las lesiones funcionantes del ovario consisten en quistes benignos o tumores malignos. La mayoría sintetiza estrógenos; solo algunos sintetizan andrógenos. El tumor ovárico productor de estrógenos más frecuente que causa pubertad precoz es el tumor de células de la granulosa. Otros tumores que pueden causar pubertad precoz son los tecomas, los luteomas, los de tipo mixto, los quistes tecaluteínicos y foliculares, y otros tumores de ovario (p. ej., teratoma, coriocarcinoma y disgerminoma).

LESIONES ESTROGÉNICAS DEL OVARIO

Estas lesiones producen un desarrollo sexual precoz isosexual, pero suponen solo un pequeño porcentaje de todos los casos de pubertad precoz. Los quistes foliculares ováricos benignos son los tumores más frecuentes asociados con pubertad precoz isosexual en niñas; pocas veces suelen ser dependientes de gonadotropinas. Los quistes foliculares independientes de gonadotropinas que producen estrógenos con frecuencia están asociados al síndrome de McCune-Albright.

Tumor juvenil de células de la granulosa

En la infancia, la neoplasia ovárica más frecuente con manifestaciones estrogénicas es el tumor de células de la granulosa, aunque solo supone el 1-10% de todos los tumores ováricos. Estos tumores tienen características histológicas distintivas que difieren de las encontradas en mujeres mayores (tumores de células de la granulosa del adulto). Las células tienen una alta actividad mitótica, los folículos suelen ser irregulares, los cuerpos de Call-Exner son infrecuentes y la luteinización es habitual. El tumor puede ser sólido, quístico o de ambos tipos. Por lo general son benignos. En algunos casos este tumor se ha asociado con encondromas múltiples (**enfermedad de Ollier**) y, con menos frecuencia, a hemangiomas subcutáneos múltiples (**síndrome de Maffucci**).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El tumor juvenil de células de la granulosa se ha observado en recién nacidos y puede manifestarse con precocidad sexual a los 2 años o menos; aproximadamente la mitad de estos tumores se presentaron antes de los 10 años. La media de edad en el momento del diagnóstico es 7,5 años. Los tumores son casi siempre unilaterales. Las mamas aumentan de tamaño, se redondean, adquieren una consistencia firme y los pezones se vuelven prominentes. Los genitales externos recuerdan a los de una niña normal en la pubertad y el útero aumenta de tamaño. Un flujo vaginal blanquecino se sigue de una menstruación irregular o cíclica. Sin embargo, no se produce ovulación. La manifestación inicial puede ser dolor o inflamación abdominal. Generalmente no existe vello púbico a menos que se produzca una virilización leve.

En la mayoría de las niñas puede palparse fácilmente una masa en la porción inferior del abdomen en el momento en el que se produce la precocidad sexual. Sin embargo, el tumor puede ser pequeño y no ser detectado incluso en una exploración cuidadosa rectal y abdominal; los tumores pueden ser detectados mediante ecografía, pero la TC con multidetectores es más sensible. La mayoría de estos tumores (90%) se diagnostica en fases muy tempranas de malignidad.

Los niveles plasmáticos de estradiol se encuentran muy elevados. Los niveles de gonadotropinas están suprimidos y no responden a la estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Los niveles de hormona antimülleriana, de inhibina B y de α -fetoproteína pueden estar elevados. En el 30% de los casos existen mutaciones activadoras de G_S α y en los tumores más agresivos persiste la expresión de GATA-4, mientras que los niveles de hormona antimülleriana son inversamente proporcionales al tamaño tumoral. El desarrollo óseo se muestra moderadamente avanzado. Se han publicado varios casos que muestran la asociación del cariotipo 45,X/46,XY y los genitales ambiguos con tumores de la granulosa ovárica.

Capítulo 605

Seudopubertad precoz debida a lesiones ováricas

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

En raras ocasiones, los signos de pubertad precoz en niñas se deben a lesiones ováricas. Estas lesiones incluyen tumores o quistes que secretan hormonas estrogénicas, androgénicas o ambos tipos. En estas pacientes la producción de esteroides sexuales no está mediada por la secreción de la gonadotropina hipofisaria, por ello se dice que producen una seudopubertad precoz.

Los tumores ováricos son infrecuentes en la población infantil, produciéndose con una tasa de menos de 3/100.000. La mayoría de las masas ováricas son benignas, pero un 10-30% pueden ser malignas. Si aparecen antes de los

Tratamiento y pronóstico

El tumor debe extirparse tan pronto como se establezca el diagnóstico. El pronóstico es excelente debido a que menos del 5% de estos tumores son malignos en las niñas. Sin embargo, los tumores en estadio avanzado se comportan de forma muy agresiva y requieren decisiones difíciles acerca del abordaje quirúrgico, así como sobre el uso de radioterapia y quimioterapia. En los adultos con tumores de células de la granulosa, la expresión de p53 se asocia a un pronóstico desfavorable. Es frecuente la hemorragia vaginal inmediatamente después de la resección del tumor. Los signos de pubertad precoz disminuyen y pueden desaparecer en unos pocos meses tras la intervención. La secreción de estrógenos vuelve a la normalidad.

El tumor del cordón sexual con túbulos anulares es un tumor característico, cuyo origen se piensa que se localiza en las células de la granulosa, que se presenta principalmente en los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers. Estos tumores son multifocales, bilaterales y generalmente benignos. La presencia de calcificaciones ayuda a la detección ecográfica. El aumento de la producción de aromatasa por estos tumores causa una pubertad precoz independiente de gonadotropinas. Los niveles de inhibina A y B están elevados y disminuyen tras la resección del tumor. En un estudio, 9 de 13 tumores del cordón sexual/estromales mostraron mutaciones del receptor de la hormona foliculoestimulante, lo cual sugiere una participación de dicha mutación en el desarrollo de estos tumores.

El **corioepiteloma** se ha descrito solo de forma ocasional. Se cree que este tumor altamente maligno se origina a partir de un teratoma preexistente. El tumor suele ser unilateral y produce grandes cantidades de gonadotropina coriónica humana, lo cual estimula el ovario contralateral para secretar estrógenos. Los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana son diagnósticos.

Quiste folicular

Los quistes ováricos pequeños (<0,7 cm de diámetro) son frecuentes en las niñas prepúberes. En la pubertad y en las niñas con pubertad precoz isosexual verdadera se encuentran con frecuencia quistes de mayor tamaño (1-6 cm); estos son secundarios a la estimulación por gonadotropinas. Sin embargo, en niñas pequeñas con pubertad precoz se producen ocasionalmente quistes similares de mayor tamaño en ausencia de hormona luteinizante y estimuladora de folículos. Debido a que la resección quirúrgica o la involución espontánea de estos quistes producen una regresión de los cambios puberales, existen pocas dudas de que sean la causa de estos. El mecanismo de producción de estos quistes de funcionamiento autónomo es desconocido. Pueden formarse solo una vez, o bien desaparecer y recidivar, lo cual causa incrementos y remisiones de los signos de pubertad precoz. Pueden ser también uni o bilaterales. La precocidad sexual que se produce en las niñas pequeñas con **síndrome de McCune-Albright** se asocia generalmente a quistes foliculares autónomos causados por una mutación somática activadora de la proteína G_sα que se produce precozmente en el desarrollo (v. cap. 578.6). Las gonadotropinas están suprimidas y los niveles de estradiol se encuentran con frecuencia muy elevados, pero pueden fluctuar ampliamente e incluso normalizarse de forma temporal. La estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas no produce un aumento de las gonadotropinas. La ecografía es el método de elección para la detección y control de estos quistes. Los inhibidores de la aromatasa han mostrado ser el pilar fundamental del tratamiento de las mujeres con síndrome de McCune-Albright y elevación persistente del estradiol. Es aconsejable un periodo corto de observación para establecer la ausencia de resolución espontánea antes de considerar la aspiración del quiste o la quistectomía. Las neoplasias quísticas deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

LESIONES ANDROGÉNICAS DEL OVARIO

Los tumores virilizantes ováricos son infrecuentes en todas las edades, pero especialmente en las niñas prepúberes. El **arrenoblastoma** se ha descrito incluso con tan solo 14 días de vida, pero se han documentado pocos casos en niñas menores de 16 años.

El **gonadoblastoma** se produce exclusivamente en las gónadas disgenéticas, especialmente en las mujeres fenotípicas que tienen un cromosoma Y o un fragmento de Y en su genotipo (46,XY; 45,X/46,XY; 45,X/46,X-fra). Se ha propuesto la existencia de un locus de gonadoblastoma en el cromosoma Y (GBY). Los tumores pueden ser bilaterales. La virilización se produce en algunos tumores, pero no en todos. Las características clínicas son las mismas que las de aquellas con tumores suprarrenales virilizantes y consisten en crecimiento acelerado, acné, hipertrofia del clítoris y crecimiento de vello sexual. Se encuentra una masa abdominal palpable en solo el 50% de las pacientes. Los niveles plasmáticos de testosterona y androstendiona están elevados, y los de las gonadotropinas están suprimidos. La ecografía, la TC

y la RM generalmente localizan la lesión. Se debe extirpar quirúrgicamente la gónada disgenética de las mujeres fenotípicas con un cromosoma Y o con un fragmento del cromosoma Y que contenga el GBY. Cuando se extirpa un tumor unilateral, la gónada disgenética contralateral también debe ser extirpada. También se ha descrito la asociación del gonadoblastoma con el síndrome de WAGR (Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias, discapacidad intelectual). En un estudio immunohistoquímico de dos gonadoblastomas se demostró la expresión de *WT1*, *p53* y de *MIS*, así como de inhibina.

Se pueden producir manifestaciones virilizantes de forma ocasional en niñas con **tumores juveniles de células de la granulosa**. Los tumores de restos suprarrenales y de células del hilio pocas veces producen virilización. Se han descrito mutaciones activadoras de los genes de la proteína G en los tumores ováricos (y testiculares). También se han observado mutaciones de G_sα en 4 de 6 tumores de células de Leydig (3 ováricos y 1 testicular), habitualmente detectadas en tumores gonadales asociados al **síndrome de McCune-Albright**. Dos tumores de células de la granulosa y 1 tecoma de entre 10 tumores ováricos estudiados presentaron mutaciones de *GIP-2*.

Los **tumores de células de Sertoli-Leydig**, neoplasias infrecuentes del cordón sexual/estromales, suponen menos del 1% de los tumores ováricos. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 25 años; menos del 5% de estos tumores aparece antes de la pubertad. Los niveles de α-fetoproteína pueden estar ligeramente elevados. En un niño de 12 meses con tumor de células de Sertoli-Leydig que presentó precocidad isosexual, el único marcador tumoral detectable fue el nivel plasmático de inhibina, con elevaciones de las subunidades A y B. La supervivencia a los 5 años es del 70-90%.

De 102 pacientes consecutivos sometidos a cirugía por masas ováricas durante un periodo de 15 años, los síntomas de inicio fueron dolor abdominal agudo en el 56% y una masa abdominal o pélvica en el 22%. De 9 niñas cuyo motivo de intervención fue una sospecha de una neoplasia maligna, 3 tenían disgerminomas, 2 tenían teratomas, 2 presentaron tumores juveniles de células de la granulosa, 1 tenía un tumor de células de Sertoli-Leydig y 1 tenía un tumor del saco vitelino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 606

Trastornos del desarrollo sexual

Patricia A. Donohoue

DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Véase también el capítulo 600.

La diferenciación y el desarrollo de gónadas y genitales se completa casi del todo en la primera mitad de la gestación.

En la diferenciación normal, la forma final de todas las estructuras sexuales es la correspondiente a los cromosomas sexuales normales (XX o bien XY). Una dotación cromosómica 46,XX, así como factores genéticos como DAX1 (hipoplásia suprarrenal *dosage-sensitive/sex-reversal* en el cromosoma X), la molécula de señalización WNT-4 y la R-Spondin1 son algunos de los muchos necesarios para el desarrollo de ovarios normales. El desarrollo del fenotipo masculino es incluso más complejo. Requiere un cromosoma Y y, de forma específica, un gen SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y) intacto, el cual, asociado a genes como SOX9, SF-1 (factor esteroidogénico 1), WT1 (tumor de Wilms 1) y otros (v. cap. 600), dirige a la gónada indiferenciada para que se convierta en testículo. Las recombinaciones anómalas pueden causar que un cromosoma X contenga un gen SRY, lo cual produce varones XX, o que el cromosoma Y haya perdido el gen SRY, lo cual produce mujeres XY. Se ha demostrado la existencia de factores epigenéticos en los trastornos de diferenciación sexual en plantas, invertebrados y vertebrados, y probablemente contribuyan también a los trastornos del desarrollo sexual (TDS) en humanos.

La hormona antimülleriana (AMH) produce la regresión de los conductos müllerianos (paramesonéfricos); en su ausencia, estos persisten como útero,

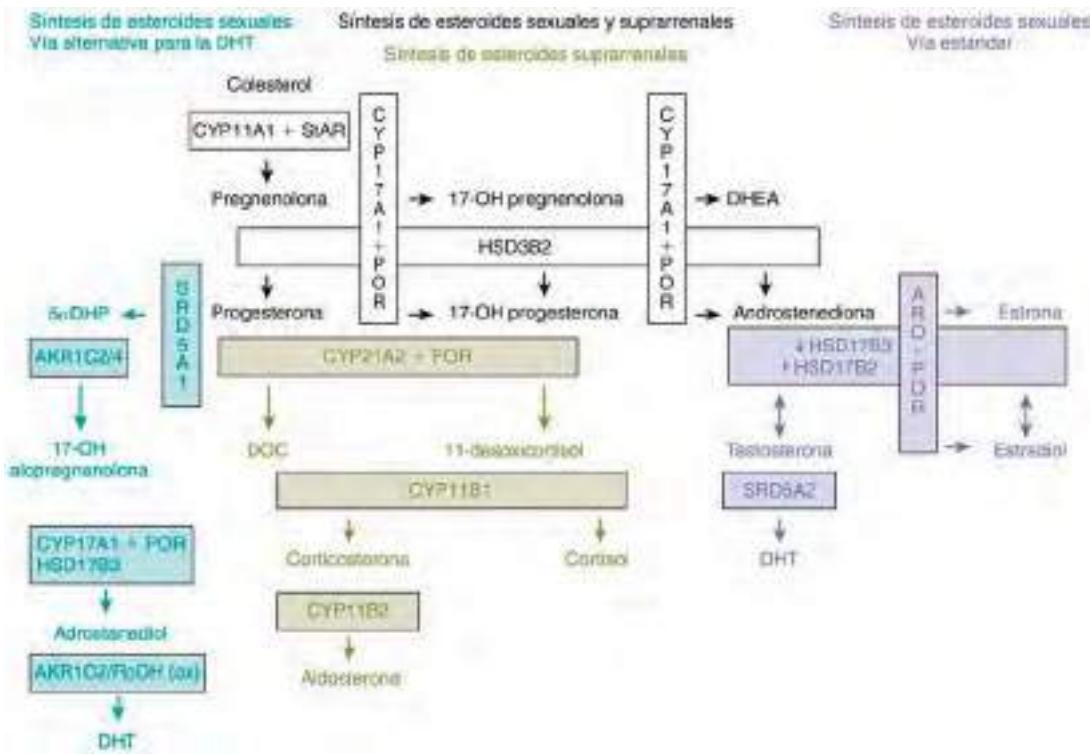


Fig. 606.1 Nombres y acciones de las enzimas de las vías esteroidogénicas. **CYP11A1:** escisión de la cadena lateral de colesterol. Sus acciones enzimáticas incluyen 20-hidroxilasa, 22-hidroxilasa y 20,22-liasa. **CYP17A1:** sus acciones incluyen 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. **3 β HSD2** (HSD3B2): sus acciones incluyen 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa (tipo 2) y D5D4-isomerasa. **CYP21A2:** su acción es 21-hidroxilasa. **CYP11B1:** su acción es 11 β -hidroxilasa. **CYP11B2:** sus acciones incluyen 18-hidroxilasa (CMOI) y 18-deshidrogenasa (CMOII). **SRD5A1:** su acción es 5 α -reductasa tipo 1. **SRD5A2:** su acción es 5 α -reductasa tipo 2. **HSD17B2:** su acción es 17 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 3. **AKR1C2/4** (rojo): sus acciones son 3 α -reductasa tipos 1 y 3. **AKR1C2/ToDH 9ox:** sus acciones son 3 α -reductasa y 3-hidroxiepimerasa. **ARO:** aromatasa; **CMOI:** corticosterona metil oxidasa tipo 1; **CMOII:** corticosterona metil oxidasa tipo 2; **DHEA:** dehidroepiandrosterona; **DHT:** dihidrotestosterona; **5 α DHP:** 5 α dihidropregesterona. (Adaptada de Kim MS, Donohoue PA: Adrenal disorders. En Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editors: Pediatric practice endocrinology, ed 2, New York, 2014, McGraw Hill; y de Flück CE, Meyer-Böni M, Pandey AV, et al: Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation, Am J Hum Genet 89:201-218, 2011.)

trompas de Falopio, cérvix y porción superior de la vagina. La activación de la AMH en los testículos probablemente requiera el gen *SF1*. Hacia la 8.^a semana de gestación las células de Leydig testiculares comienzan a producir testosterona. Durante este periodo crítico de la diferenciación masculina, la secreción de testosterona está estimulada por la gonadotropina coriónica humana (hCG) de la placenta, que alcanza un pico máximo a las 8-12 semanas. En la segunda mitad de la gestación se mantienen niveles más bajos de testosterona mediante la hormona luteinizante (LH) secretada por la hipófisis fetal. La testosterona producida localmente inicia el desarrollo del conducto wolffiano (mesonéfrico) ipsilateral para formar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. El desarrollo completo de los genitales externos también requiere dihidrotestosterona (DHT), el metabolito más activo de la testosterona. La DHT es producida principalmente a partir de la testosterona circulante y es necesaria para lograr la fusión de los pliegues genitales para formar el pene y el escroto. La DHT es producida a partir de testosterona por acción de la enzima 5 α -reductasa. La DHT también es producida mediante una vía biosintética alternativa a partir del androstandiol, y esta vía debe estar intacta para que se produzca una virilización prenatal completa normal. La figura 606.1 muestra la producción de hormonas esteroideas en diversas glándulas, y las vías integradas para síntesis de DHT. Se requiere un receptor androgénico funcional, producido por un gen ligado al X, para que la testosterona y la DHT induzcan estos efectos androgénicos.

En el feto XX con brazos largos y cortos del cromosoma X normales, la gónada bipotencial se diferencia hacia un ovario alrededor de la semana 10-11 de gestación. Esto se produce solo en ausencia de *SRY*, testosterona y AMH, y requiere un gen normal *DAX1* en el locus dosage-sensitive/sex-reversal, la molécula WNT-4 y la R-Spondin1. En ausencia de gónadas fetales se desarrolla un fenotipo externo femenino. Sin embargo, el desarrollo del fenotipo masculino requiere la producción y acción de los andrógenos. Los estrógenos no son necesarios para la diferenciación sexual prenatal normal,

como se ha demostrado en los pacientes 46,XX con déficit de aromatasa y en ratones sin receptores de estradiol.

Las alteraciones cromosómicas pueden dar lugar a ambigüedad de los genitales externos. Los trastornos de la diferenciación sexual también pueden producirse con un genotipo XX o XY. El término correcto para lo que antes se denominaban *estados intersexuales* es **TDS**. Este término define una afección «en la que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico». Es cada vez más preferible utilizar la denominación «genitales atípicos» en lugar de «genitales ambiguos». Las tablas 606.1 y 606.2 comparan los términos previos con su nomenclatura de la clasificación etiológica revisada. La tabla 606.1 del capítulo 600 presenta algunos de los muchos genes que pueden estar mutados en diversas formas de TDS. La fluidez (inconformidad) de género se ha convertido en un concepto social y, en el estado de Nueva York, legamente aceptado y que a menudo es expresada y autoidentificada como intersexo. El estado de Nueva York cuenta con una categoría de intersexo en su certificado de nacimiento. La insensibilidad parcial a los andrógenos, la deficiencia de 5 α -reductasa y la disgenesia gonadal mixta se asocian a menudo a insatisfacción de género y a la designación de intersexo que podría ayudar al niño a autoidentificarse cuando alcance la madurez.

La definición de genitales atípicos o ambiguos, en un sentido amplio, es cualquier caso en el que los genitales externos no parecen completamente masculinos ni completamente femeninos. Aunque existen estándares del tamaño de los genitales, las variaciones en el tamaño de estas estructuras no siempre constituyen una ambigüedad.

El desarrollo de los genitales externos comienza con la potencialidad de evolucionar tanto hacia masculino como hacia femenino (fig. 606.2). La virilización de una mujer, forma más frecuente de TDS, da lugar a varios fenotipos (fig. 606.3), que se desarrollan a partir del aspecto genital básico bipotencial del embrión (v. fig. 606.2).

Tabla 606.1 Nomenclatura revisada

PREVIA	ACTUALMENTE ACEPTADA
Estado intersexual	Trastorno del desarrollo sexual (TDS)
Seudohermafroditismo masculino	TDS 46,XY
Virilización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Masculinización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Estado intersexual 46,XY	TDS 46,XY
Seudohermafroditismo femenino	TDS 46,XX
Virilización excesiva de una mujer XX	TDS 46,XX
Masculinización de una mujer XX	TDS 46,XX
Estado intersexual 46,XX	TDS 46,XX
Hermafroditismo verdadero	TDS ovotesticular
Estado intersexual gonadal	TDS ovotesticular
Varón XX o inversión sexual XX	TDS ovotesticular 46,XX
Inversión sexual XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders, *Pediatrics* 118:e488-e500, 2006, Table 1.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON GENITALES ATÍPICOS O AMBIGUOS

La apariencia de los genitales externos con poca frecuencia es diagnóstica de un trastorno concreto y por ello no suele permitir distinguir entre las distintas formas de TDS. Las formas más frecuentes de TDS 46,XX son las formas virilizantes de la hiperplasia suprarrenal congénita. Es importante señalar que en los TDS 46,XY no se encuentra un diagnóstico específico hasta en el 50% de los casos; el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos (SIPA) y la disgenesia gonadal pura son causas identificables frecuentes en los TDS XY. Se recogió en un centro con amplia experiencia la etiología de los TDS de 250 pacientes mayores de 25 años. Los 6 diagnósticos más frecuentes suponían el 50% de los casos. Estos incluían la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (14%), el síndrome de resistencia a los andrógenos (SRA; 10%), la disgenesia gonadal mixta (8%), las anomalías en clítoris/labios (7%), el hipogonadismo hipogonadotropo (6%) y los varones 46,XY pequeños para la edad gestacional con hipospadias (6%). Las tablas 606.3 y 606.4 recogen posibles pistas diagnósticas.

La posibilidad de no llegar a un diagnóstico en los pacientes con un TDS y la consiguiente pérdida de tratamientos específicos pone de manifiesto la necesidad de una evaluación diagnóstica detallada. Esta incluye la caracterización bioquímica de posibles defectos enzimáticos de la esteroidogénesis en cada paciente con genitales ambiguos. Los padres necesitan consejo sobre la naturaleza potencialmente compleja del trastorno de su bebé y una guía sobre cómo tratar con los amigos y miembros de la familia. La evaluación y el manejo debe hacerse por un equipo multidisciplinar de expertos que incluya un endocrinólogo pediátrico, un cirujano/urólogo pediátrico, un radiólogo pediátrico, un neonatólogo, un genetista y un psicólogo. Una vez que el sexo que va a ser asignado ha sido consensuado entre la familia y el equipo, puede organizarse el tratamiento. Debe ofrecerse un consejo genético cuando se establezca un diagnóstico específico.

Después de una anamnesis y una exploración física completas, la aproximación diagnóstica suele incluir múltiples pasos, como se describe a continuación. Estos pasos suelen realizarse simultáneamente mejor que esperando a los resultados de una prueba antes de realizar la siguiente, debido a la naturaleza sensible y en ocasiones urgente de este trastorno. La atención cuidadosa a la presencia de otras características físicas además de los genitales es crucial para determinar si es posible el diagnóstico de un síndrome multisistémico específico. Estos se describen con más detalle en los capítulos 606.1, 606.2 y 606.3. En la tabla 606.5 se resumen muchas de las características de las causas habituales que se encuentran en los TDS. La secuenciación del exoma resulta bastante útil en la evaluación diagnóstica, especialmente en los TDS 46,XY, por lo que podría convertirse en una prueba diagnóstica de primera línea.

Tabla 606.2 Clasificación etiológica de los trastornos de la diferenciación sexual (TDS)

TDS 46,XX
Exposición a andrógenos
Origen fetal/fetoplacentario
Déficit de 21-hidroxilasa (P450c21 o CYP21)
Déficit de 11β-hidroxilasa (P450c11 o CYP11B1)
Déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa II (3β-HSD II)
Citocromo P450 oxidoreductasa (déficit de POR)
Déficit de aromatasa (P450 _{arom} o CYP19)
Mutación del gen del receptor de glucocorticoides
Origen materno
Tumor ovárico virilizante
Tumor suprarrenal virilizante
Fármacos androgénicos
Trastorno del desarrollo ovárico
Disgenesia gonadal XX
TDS testicular (SRY+, duplicación de SOX9)
Origen indeterminado
Asociado con defectos del tracto genitourinario y gastrointestinal
TDS 46,XY
Defectos del desarrollo testicular
Síndrome de Denys-Drash (mutación en el gen WT1)
Síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias, retraso mental)
Delección de 11p13
Síndrome campomélico (gen autosómico en 17q24.3-q25.1) y mutación de SOX9
Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer)
Mutación en el gen SRY
Agenesia gonadal XY
Causa desconocida
Déficit de hormonas testiculares
Aplasia de las células de Leydig
Mutación del receptor de LH
Hiperplasia suprarrenal lipoidéa (déficit de P450 _{sc} o CYP11A1); mutación en StAR (proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis)
Déficit de 3β-HSD II
Déficit de 17-hidroxilasa/17,20-líasa (P450c17 o CYP17)
Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos debido a mutaciones del gen de la hormona antimülleriana, o defectos del receptor de la hormona antimülleriana
Defectos en la acción de los andrógenos
Déficit de dihidrotestosterona debido a mutaciones de la 5α-reductasa II o a mutaciones en AKR1C2/AKR1C4
Defectos del receptor de andrógenos:
Síndrome de resistencia completa a los andrógenos
Síndrome de resistencia parcial a los andrógenos (Síndrome de Reifenstein y otros)
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (defecto de la conversión de 7-deshidrocolesterol en colesterol, DHCR7)
TDS ovotesticular
XX
XY
Quimeras XX/XY
TDS de los cromosomas sexuales
45,X (síndrome de Turner y variantes)
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta, a veces causa de TDS ovotesticular)
46,XX/46,XY (quimera, a veces causa de TDS ovotesticular)

TDS, trastornos del desarrollo sexual.

De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders, *Pediatrics* 118:e488-e500, 2006.

Las pruebas diagnósticas incluyen:

1. Cariotipo en sangre, con determinación rápida de los cromosomas sexuales (en muchos centros esto es posible en 24-48 h).
2. Otras determinaciones en sangre:
 - a. Estudio de hiperplasia suprarrenal congénita: precursores biosintéticos del colesterol y los andrógenos suprarrenales (particularmente 17-hidroxiprogesterona y androstendiona para el déficit de 21-hidroxilasa, la forma más frecuente). En Estados Unidos, todos los estados

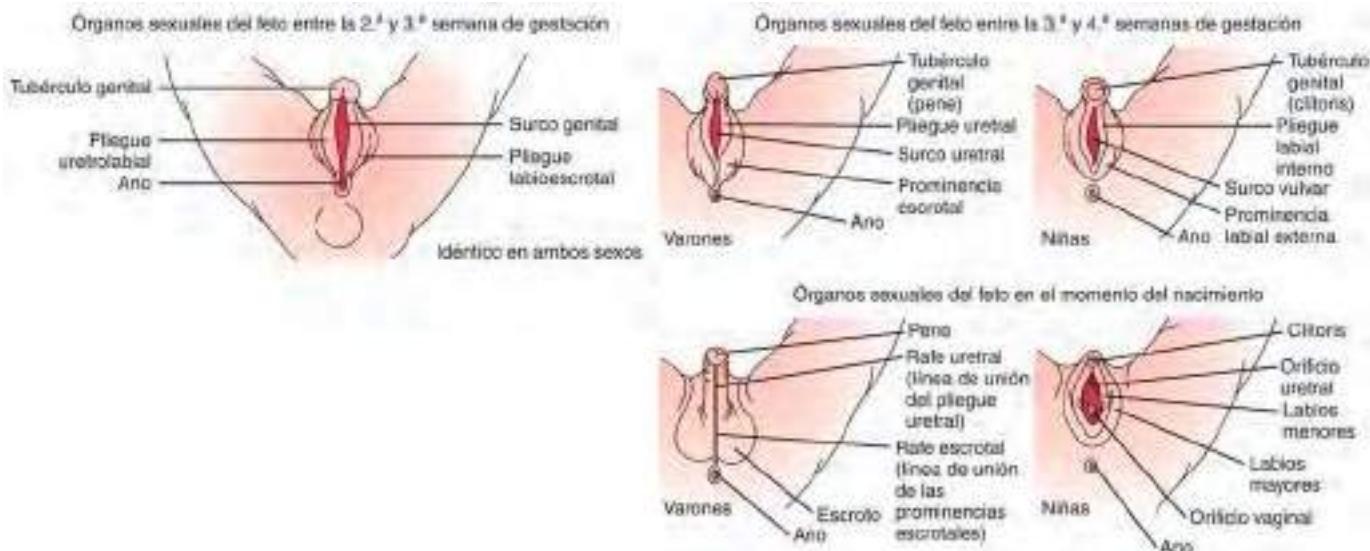


Fig. 606.2 Representación esquemática de la diferenciación normal de los genitales masculinos y femeninos durante la embriogénesis. (De Zitelli BJ, Davis HW: *Atlas of pediatric physical diagnosis*, ed 4, St. Louis, 2002, Mosby, p 328.)

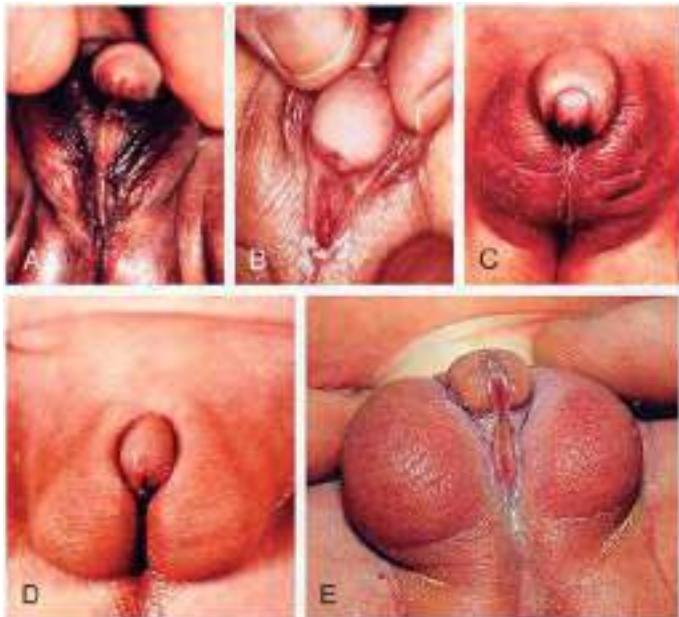


Fig. 606.3 Ejemplos de genitales atípicos. Estos casos incluyen un trastorno ovotesticular del desarrollo sexual (A) y una hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (B-E). (B-D, Por cortesía de D. Becker, MD, Pittsburgh. De Zitelli BJ, Davis HW: *Atlas of pediatric physical diagnosis*, ed 4, St. Louis, 2002, Mosby, p 329.)

- realizan un cribado de los recién nacidos para la detección de la deficiencia de 21-hidroxilasa.
- Estudio de defectos de la biosíntesis de andrógenos mediante los niveles séricos de andrógenos y de sus precursores biosintéticos.
 - Estudio de la respuesta gonadal a gonadotropina para detectar la presencia y función de tejido gonadal testicular: se realiza determinación de testosterona y DHT antes y después de la inyección i.m. de hCG.
 - Ánalisis genético molecular para SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y) y otros loci específicos de Y y, en caso de que fuera necesario, otros defectos genéticos únicos asociados a TDS.
 - Niveles de gonadotropinas (LH y hormona foliculoestimulante [FSH]).
3. La anatomía interna de los pacientes con genitales ambiguos puede ser definida con una o más de las siguientes pruebas:
- Cistouretrografía de eliminación.
 - Examen endoscópico del tracto genitourinario.
 - Ecografía pélvica; ecografía renal y suprarrenal.
 - TC o RM pélvicas.
 - Laparoscopia exploradora para localizar y caracterizar/biopsiar las gónadas.

Tabla 606.3 Asociaciones de las anomalías genitales

CARACTERÍSTICAS ANÓMALAS	EJEMPLOS DE TRASTORNOS ASOCIADOS
GENITALES DE ASPECTO MASCULINO	
Micropene	Déficit de hormona del crecimiento o de hormona luteinizante Déficit de testosterona (2. ^a y 3. ^a trimestres) Resistencia parcial a los andrógenos Síndrome: idiopático
Hipospadias (más grave)	Trastornos del desarrollo gonadal TDS 46,XX TDS ovotesticular TDS 46,XX o 46,XY Síndrome: idiopático
Gónadas no palpables	Anorquía Síndrome de persistencia del conducto mulleriano TDS 46,XX con déficit de 21- o 11β-hidroxilasa Criotorquidia
Gónadas pequeñas	TDS 47,XXY, 46,XX Testículos disgenéticos o rudimentarios Síndrome de persistencia del conducto mulleriano, testículos disgenéticos
Masa inguinal (útero o trompa)	
GENITALES DE ASPECTO FEMENINO	
Clitoromegalia	XX con déficit de 21- o 11β-hidroxilasa o 3β-hidroxi deshidrogenasa Otros TDS 46,XX Disgenesia gonadal, testículos disgenéticos, TDS ovotesticular TDS 46,XY Infiltración tumoral del clítoris Síndrome: idiopático
Fusión posterior labial	Como para clitoromegalia
Gónada(s) palpable(s)	Disgenesia gonadal, testículos disgenéticos, TDS ovotesticular TDS 46,XY
Hernia o masa inguinal	Como para las gónadas palpables

TDS, trastornos del desarrollo sexual.

De Al Remeithi S, Wherrett DK: Disorders of sex development. En Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, Table 98.3.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 606.4

Puntos clave en la evaluación de los lactantes con trastornos del desarrollo sexual

Identificación de rasgos sindrómicos en la exploración física	Craneosinostosis u otras sinostosis en el déficit de POR Paladar hendido y sindactilia de 2. ^o y 3. ^{er} dedos del pie en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) Secuencia de Pierre Robin o campomelia en las mutaciones de SOX9 Anomalías o disfunciones renales en mutaciones de WTI o WNT4 Anomalías cardíacas en el síndrome de Turner, disgenesia gonadal mixta o mutaciones GATA4 Insuficiencia suprarrenal en casos de SLO, mutaciones de NR5A1 (SF-1), déficit de POR o formas de hiperplasia o hipoplasia suprarrenal congénita Polineuropatía en mutaciones de DHH Condrodisplasia en mutaciones de HHAT Blefarofimosis/ptosis en mutaciones de FOXL2
Evaluación de los genitales internos para determinar la exposición a AMH mediante ecografía o RM pélvicas	ÚTERO NORMAL EN: Disgenesia gonadal completa (DGC) 46,XY DGC 46,XX 46,XX con exposición a andrógenos (p. ej., formas virilizantes de HSC) Síndrome de Turner ÚTERO ANORMAL EN: DGP (disgenesia gonadal parcial) 46,XY Disgenesia gonadal mixta ÚTERO AUSENTE EN: TDS 46,XY con defectos de la síntesis y acción de los andrógenos TDS 46,XX testicular

POR, P450 oxidoreductasa.

Modificada de Rodriguez-Buriticá D: Overview of genetics of disorders of sexual development, *Curr Opin Pediatr* 27:675-684, 2015, Table 1.**Tabla 606.5**

Genitales atípicos: pasos para establecer el diagnóstico

	DÉFICIT DE 21-OH	DISGENESIA GONADAL CON CROMOSOMA Y	TDS OVOTESTICULAR	RESISTENCIA A ANDRÓGENOS PARCIAL	BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE TESTOSTERONA
CARACTERÍSTICA CLÍNICA					
Gónada(s) palpable(s)	—	±	±	+	+
Útero presente*	+	+	Habitualmente	—	—
Aumento de la pigmentación de la piel	±	—	—	—	—
Bebé enfermo	±	—	—	—	±
Características dísmórficas	—	±	—	—	—
CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS					
17-OHP plasmática	Elevada	Normal	Normal	Normal	Normal
Electrólitos	Possiblemente alterados	Normal	Normal	Normal	Possiblemente alterados
Cariotipo	46,XX	45,X/46,XY u otros	46,XX	46,XY	46,XY
Respuesta de la testosterona a hCG	NA	Positiva	Normal o reducida	Respuesta positiva	Reducida o ausente
Biopsia gonadal	NA	Gónada disgenética	Ovotestis	Testículo normal ± hiperplasia de células de Leydig	Testículo normal
Otras pruebas				Cultivo de fibroblastos de piel genital para análisis de RA o cribado de ADN para detectar mutaciones de RA en células sanguíneas	Determinación de los precursores de testosterona

*Establecido mediante ecografía, RM o tacto rectal.

17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; 21-OH, 21-hidroxilasa; hCG, gonadotropina coriónica humana; NA, no aplicable; RA, receptor de andrógenos; TDS, trastornos del desarrollo sexual.

Adaptada de Donohoue PA, Saenger PH: Ambiguous genitalia. En Finberg L, Kleinman RE, editors: *Saunders manual of pediatric practice*, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 874.

606.1 TDS 46,XX

Patricia A. Donohoue

El genotipo es XX y las gónadas son ovarios, pero los genitales externos están virilizados. No hay producción prenatal significativa de AMH porque las gónadas son ovarios. Por tanto, se desarrollan el útero, las trompas de Falopio y el cérvix. Las variedades y causas de este trastorno son relativamente pocas. La mayoría de los casos es consecuencia de la exposición del feto femenino a un exceso de andrógenos exógenos o endógenos durante la vida intrauterina. Los cambios consisten principalmente en virilización de los genitales externos (hipertrofia del clítoris y fusión labioescrotal).

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Véase el capítulo 594.1.

Esta es la causa más frecuente de genitales atípicos y de TDS 46,XX. Las mujeres con déficits de 21-hidroxilasa y de 11-hidroxilasa son las que mayor virilización presentan, aunque también se produce una mínima virilización en el déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo II (v. fig. 603.3). Las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa tienden a mostrar una mayor virilización que las pacientes con HSC que no presentan estas pérdidas. La masculinización puede ser tan completa que existe una uretra peneana completa y el paciente puede parecer un varón con criotorquidia bilateral.

DÉFICIT DE AROMATASA

En las mujeres 46,XX, el raro trastorno de déficit de aromatasa durante la vida fetal produce un TDS 46,XX y un hipogonadismo hipergonadotropo en la pubertad debido a una incapacidad del ovario para sintetizar estrógenos.

Entre los ejemplos de esta entidad están dos recién nacidos 46,XX que presentaron hipertrofia del clítoris y fusión labial posterior. En un caso, los niveles plasmáticos y urinarios maternos de estrógenos eran muy bajos y los niveles plasmáticos de andrógenos eran muy altos. Los niveles de estrógenos en sangre de cordón eran también extremadamente bajos y los de andrógenos se encontraban elevados. La segunda paciente también presentó virilización

de causa desconocida desde el nacimiento, pero el déficit de aromatasa no se diagnosticó hasta los 14 años cuando presentó mayor virilización y no se produjo el desarrollo puberal. En ese momento tenía niveles elevados de gonadotropinas y andrógenos, pero niveles bajos de estrógenos, y la ecografía mostró quistes ováricos grandes bilaterales. Estas dos pacientes demuestran la relevancia de la aromatasa en la conversión de andrógenos en estrógenos. Se conocen más pacientes varones y mujeres con déficit de aromatasa debido a mutaciones en el gen *aromatasa* (*CYP19*). Se ha descrito este defecto genético en dos hermanos que presentaban talla alta por falta de fusión de las epífisis mediada por los estrógenos. El probando XX, de 28 años, tenía una talla de 177,6 cm (+2,5 DE) después de haber recibido un tratamiento hormonal sustitutivo. Su hermano, de 24 años, tenía una talla de 204 cm (+3,7 DE) y una edad ósea de 14 años. El tratamiento sustitutivo con estradiol a dosis bajas, ajustadas cuidadosamente para mantener niveles normales para la edad, puede estar indicado en las mujeres afectadas incluso antes de la pubertad.

RESISTENCIA AL CORTISOL POR MUTACIÓN EN EL GEN DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDEOS

Una niña de 9 años con un TDS 46,XX, que se pensaba que era debido a un déficit de 21-hidroxilasa (hiperplasia suprarrenal congénita) desde los 5 años, tenía niveles altos de cortisol tanto basales como tras la administración de dexametasona, hipertensión e hipopotasemia, lo que sugería el diagnóstico de resistencia generalizada a los glucocorticoideos. Se demostró una mutación homocigota nueva en el exón 5 del receptor de glucocorticoideos. En esta familia brasileña el trastorno era autosómico recesivo. La virilización se debe a un exceso de estimulación de la producción de esteroides suprarrenales por la ACTH, debido a que este defecto del receptor de glucocorticoideos está presente también en la hipófisis, que no detecta adecuadamente los niveles de cortisol con la consiguiente pérdida del retrocontrol negativo.

Deficiencia de P450 oxidoreductasa

La citocromo P450 oxidoreductasa (POR), codificada por un gen situado en 7q11.2, es un cofactor necesario para la actividad enzimática normal de las hidroxilasas microsómicas 21 y 17. Por tanto, la deficiencia de POR provoca los defectos esteroidogénicos combinados de P450C17 y P450C21. Las niñas nacen con genitales ambiguos, pero a diferencia de lo que sucede en la HSC clásica, la virilización no evoluciona después de nacer y los niveles de andrógenos son normales o bajos. Los niños pueden nacer con virilización incompleta. Ambos性es pueden presentar las anomalías óseas observadas en el **síndrome de Antley-Bixler**. Al contrario, en una serie de pacientes con síndrome de Antley-Bixler, los que presentaban genitales ambiguos y alteraciones de la esteroidogénesis tenían una deficiencia de citocromo P450 oxidoreductasa. Aquellos sin ambigüedad genital y con esteroidogénesis normal tenían mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR2*). Las características fundamentales del síndrome de Antley-Bixler son craneosinostosis, grave hipoplasia facial de la línea media, proptosis, atresia/estenosis de coanas, prominencia frontal, displasia auricular, depresión del puente nasal, sinostosis radiohumeral, fracturas de los huesos largos y arqueamiento femoral, así como anomalías urogenitales.

TUMORES MATERNOS VIRILIZANTES

En pocas ocasiones, el feto femenino se viriliza durante la vida fetal por un tumor materno productor de andrógenos. En algunos casos, la lesión era un adenoma suprarrenal benigno, pero todos los demás fueron tumores ováricos, especialmente androblastomas, luteomas y tumores de Krukenberg (tabla 606.6). La **virilización materna** puede manifestarse por hipertrrofia del clítoris, acné, agravamiento de la voz, disminución de la lactancia, hirsutismo y niveles elevados de andrógenos. En la lactante, se produce un aumento de tamaño del clítoris en varios grados, con frecuencia acompañado de fusión labial. Debe realizarse un examen físico y determinarse los niveles plasmáticos de testosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA) y androstendiona en las madres de los niños con TDS 46,XX de causa no explicada.

EXPOSICIÓN A FÁRMACOS ANDROGÉNICOS DE LAS MUJERES DURANTE EL EMBARAZO

Se han descrito casos en los que la testosterona y la 17-metiltestosterona han causado TDS 46,XX (v. tabla 606.6). El mayor número de casos ha sido consecuencia del uso de ciertos progestágenos para el tratamiento de la amenaza de aborto. Estos progestágenos se han sustituido por otros no virilizantes.

Tabla 606.6		Fuentes de andrógenos de origen materno
ENDÓGENOS	EXÓGENOS	
Benignos		Andrógenos sintéticos
Luteoma del embarazo	Danazol	
Adenoma suprarrenal	Progestágenos (acetato de medroxiprogesterona)	
<i>Hyperreactio luteinalis</i>	Diuréticos ahorradores de potasio	
Tecoma/fibroma		
Hipertecosis estromal		
Tumor de Brenner		
Cistoadenoma seroso		
Teratoma quístico maduro (quiste dermoide)		
Malignos		
Carcinomas metastásicos (tumor de Krukenberg)		
Tumores estromales del cordón sexual-tumores de células de la granulosa y de células de Sertoli-Leydig		
Carcinoma de la corteza suprarrenal		
Cistoadenocarcinoma		
Tumor de células hilares		

De Auchus RJ, Chang AY: 46,XX DSD: the masculinised female. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24:219-42, 2010, Table 2.

Se han descrito lactantes con virilización, dotación cromosómica 46,XX y anomalías caudales, en los que no se ha podido identificar ningún fármaco virilizante. En estos casos, el trastorno generalmente se asocia a otros defectos congénitos, especialmente de los aparatos urinario y digestivo. No existen secuencias de ADN específicas del cromosoma Y, incluido el gen *SRY*. En un caso se encontró la presencia de rafe escrotal y niveles elevados de testosterona, pero no llegó a establecerse la causa.

Mutación de SF-1

En un estudio mundial sobre pacientes con **TDS ovotesticular 46,XX** se identificó una mutación específica de SF-1, p.Arg92Trp. Las pruebas funcionales demostraron que la proteína mutante probablemente interfería con la inhibición del desarrollo testicular. En una familia con una mutación de transmisión materna, la madre presentó menopausia precoz. Se han descrito muchas otras mutaciones de *SF-1* que causan insuficiencia ovárica aislada, algunas asociadas a TDS 46,XY en su descendencia.

TDS testicular 46,XX

En este trastorno, también conocido como **varón XX**, las gónadas son testículos y la virilización es típicamente incompleta. Tras la infancia pueden desarrollar infertilidad y/o insuficiencia gonadal. Muchos casos se deben a la traslocación de secuencias de *SRY* a uno de los cromosomas X, a menudo acompañada de duplicación de SOX-9. Puede ser difícil determinar el sexo adecuado para la crianza.

Disgenesia gonadal 46,XX

Estas niñas consultan típicamente en la pubertad con genitales femeninos normales, falta de desarrollo mamario e hipogonadismo hipergonadotrópico. Las estructuras müllerianas normales están presentes, pero los ovarios están ausentes o en forma de cintilla.

Indeterminado/desconocido

Raramente, un TDS 46,XX puede asociarse a otras anomalías congénitas, especialmente de las vías urinarias o del tubo digestivo, y son por tanto de origen multifactorial. Entre ellas están la extrofia cloacal y la asociación MURCS (hipoplasia mülleriana, agenesia renal y anomalías de los somitas cervicotráxicos). La deficiencia aislada del desarrollo mülleriano se conoce como **síndrome de Meyer-Rokitansky-Küster-Hauser**.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.2 TDS 46,XY

Patricia A. Donohoue

En este trastorno el genotipo es XY, pero los genitales externos están virilizados de forma incompleta, son ambiguos (atípicos) o completamente femeninos. Cuando se pueden encontrar gónadas, estas contienen típicamente elementos testiculares; su desarrollo varía desde lo rudimentario a lo normal. Debido a que el proceso de virilización normal del feto es tan complejo, no es sorprendente que existan tantas variedades y causas de TDS 46,XY. En hasta el 50% de los casos no se identifica la etiología del TDS 46,XY.

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN TESTICULAR

El primer paso en la diferenciación masculina es la conversión de la gónada bipotencial en un testículo. En el feto XY, si existe una delección del brazo corto del cromosoma Y o del gen *SRY*, no se produce diferenciación masculina. El fenotipo es femenino; los conductos müllerianos están bien desarrollados debido a la ausencia de AMH y las gónadas son cintillas indiferenciadas. Por el contrario, se han encontrado incluso delecciones extremas del brazo largo del cromosoma Y (*Yq*-) en varones normalmente desarrollados, la mayoría de los cuales son azoospérmicos y tienen talla baja. Esto indica que el brazo largo del cromosoma Y generalmente tiene genes que impiden estas manifestaciones. En muchos síndromes en los que los testículos no se diferencian, los cromosomas Y son morfológicamente normales al realizar el cariotipo.

Mutaciones del gen supresor del tumor de Wilms (WT1): síndromes de Denys-Drash, Frasier y WAGR

Síndrome de Denys-Drash: El principal fenotipo de este síndrome son la nefropatía, los genitales ambiguos y el **tumor de Wilms bilateral**. La mayoría de los casos descritos ha sido 46,XY. Con frecuencia existen conductos müllerianos, lo cual indica un déficit global de función testicular fetal. Los pacientes con cariotipo 46,XX tienen genitales externos normales. El inicio de la proteinuria en la lactancia progresiva a **síndrome nefrótico** y a insuficiencia renal terminal a los 3 años de edad, con esclerosis mesangial difusa o focal como hallazgo histopatológico más constante. El tumor de Wilms generalmente se desarrolla en niños menores de 2 años y es frecuentemente bilateral. También se han descrito gonadoblastomas.

Se han encontrado varias mutaciones del gen *WT1*, localizado en el cromosoma 11p13. El *WT1* funciona como un gen supresor tumoral y como un factor de transcripción, y se expresa en la cresta genital y en las gónadas fetales. Casi todas las mutaciones descritas se han localizado cerca o dentro de la región que codifica el dedo de zinc. Se ha encontrado una mutación del dominio del dedo de zinc en los alelos *WT1* en un paciente sin ninguna anomalía genitourinaria, lo cual sugiere que algunos casos de tumor de Wilms esporádico pueden portar la mutación de *WT1*.

Síndrome de Frasier: Se han descrito mutaciones diferentes del gen *WT1*, mutaciones heterocigotas constitucionales en el intrón 9, en el **síndrome de Frasier**, un trastorno con glomeruloesclerosis focal y segmentaria inespecífica, disgenesia gonadal 46,XY y gonadoblastomas frecuentes, pero sin tumor de Wilms.

Síndrome WAGR: Este acrónimo hace referencia a un síndrome de genes contiguos consistente en tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental (WAGR). Estos niños tienen una delección de una copia del cromosoma 11p13, que puede ser visible en el análisis del cariotipo. La región deletoriada comprende el gen de la aniridia (*PAX6*) y el gen supresor del tumor de Wilms (*WT1*). Solo los pacientes 46,XY tienen anomalías genitales, que varían desde la criptorquidia al déficit grave de virilización. Se han desarrollado gonadoblastomas en las gónadas disgenéticas. El tumor de Wilms se presenta por lo general hacia los 2 años de edad. Algunos casos tenían también obesidad inexplicada, lo cual sugiere la existencia de un gen asociado a la obesidad en esta región del cromosoma 11, en cuyo caso se habla de síndrome WAGRO.

Síndrome campomélico

Véase el capítulo 714.

Esta forma de **displasia esquelética con extremidades cortas** se caracteriza por el arqueamiento anterior del fémur y la tibia, escápula pequeña roma, cavidad torácica pequeña con 11 pares de costillas y malformaciones de otros órganos. Suele ser mortal al inicio de la lactancia. Aproximadamente el 75% de los pacientes descritos con dotación 46,XY muestra un **fenotipo completamente femenino**; los genitales externos e internos son femeninos. Algunos pacientes 46,XY tienen genitales ambiguos. Las gónadas parecen

ser ovarios, pero histológicamente pueden contener elementos ováricos y testiculares.

El gen responsable de la entidad es *SOX9* (gen secuencia *HMG* [grupo de alta movilidad] relacionado con *SRY*) y se encuentra en el cromosoma 17q24-q25. Este gen está estructuralmente relacionado con *SRY* y también regula directamente el desarrollo del gen del colágeno tipo II (*COL2A1*). Las mismas mutaciones pueden producir fenotipos gonadales diferentes. Se ha descrito un gonadoblastoma en un paciente con este trastorno. La herencia es autosómica dominante.

Defectos del gen *SF-1* (también conocido como *Ad4BP* o *NR5A1*) y TDS 46,XY

Se han descrito insuficiencia suprarrenal y disgenesia gonadal 46,XY en pacientes con mutaciones del gen *SF1*. En algunos de estos pacientes, si la madre comparte la mutación de *SF1* presenta insuficiencia ovárica prematura, como se describió también en madres de lactantes con TDS 46,XX. Puede aparecer un TDS 46,XY en ausencia de insuficiencia suprarrenal que puede asemejarse al SIPA.

La inversión sexual 46,XY se ha descrito también en pacientes con delecciones de partes de loci autosómicos en los cromosomas 2q, 9p y 10q.

Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer)

La denominación pura distingue esta entidad de las formas de disgenesia gonadal de origen cromosómico y asociadas a anomalías somáticas. Los pacientes afectados tienen una talla normal y un **fenotipo femenino** con vagina, útero y trompas de Falopio, pero en la edad puberal no se produce el desarrollo mamario ni la menarqua. No existe ninguna otra característica fenotípica de los asociados a los niños 45,X (síndrome de Turner). Los pacientes se presentan en la pubertad con amenorrea hipergonadotropia primaria. Los casos familiares sugieren una transmisión ligada al X o una transmisión autosómica dominante ligada al sexo. La mayoría de los pacientes investigados tenía mutaciones en el gen *SRY*. Ninguno tenía una mutación en el gen *SOX9*. Las gónadas consisten en rudimentos (cintillas) casi totalmente indiferenciados a pesar de la presencia de un cromosoma Y citogenéticamente normal. La gónada primitiva no puede realizar ninguna función testicular, incluida la supresión de los conductos müllerianos (paramesonéfricos). A veces existen células hilares en la gónada capaces de producir algunos andrógenos; de acuerdo con esto, puede producirse algún grado de virilización a la edad de la pubertad, como una hipertrofia del clítoris. Las gónadas rudimentarias pueden sufrir cambios neoplásicos, como gonadoblastomas y disgerminomas, por lo que se deben extirpar tan pronto como se establezca el diagnóstico, con independencia de la edad de la paciente.

La disgenesia gonadal pura también se produce en los individuos XX.

Síndrome de agenesia gonadal XY (síndrome de regresión testicular embrionaria)

En este síndrome infrecuente, los genitales externos son ligeramente ambiguos, pero están más cerca de ser **femeninos**. Existe hipoplasia de los labios, cierto grado de fusión labioescrotal, un pene pequeño similar a un clítoris y una apertura uretral perineal. No se encuentra útero, tejido gonadal ni habitualmente vagina. En la pubertad no se produce desarrollo sexual y los niveles de gonadotropinas están elevados. La mayoría de los pacientes han sido criados como niñas. En varios individuos con agenesia gonadal XY en los que no se pudieron encontrar gónadas en la exploración, se producían elevaciones significativas de testosterona tras la estimulación con hCG, lo que indica que existe función de las células de Leydig en algún lugar. Se conocen hermanos con el mismo trastorno.

Se supone que el tejido testicular fue activo en la vida fetal durante el tiempo suficiente para que la AMH inhibiera el desarrollo de los conductos müllerianos, pero no lo bastante como para que la síntesis de testosterona produjera la virilización. En un paciente no se encontró delección del cromosoma Y empleando sondas de ADN específico para Y. La degeneración testicular parece producirse entre la 8.^a y la 12.^a semana fetal. La regresión de los testículos antes de la 8.^a semana de gestación produce el síndrome de Swyer; entre la 14.^a y la 20.^a semana de gestación causa un síndrome de testículos rudimentarios, y tras la 20.^a semana produce anorquia.

En la **anorquia bilateral**, denominada en ocasiones *síndrome de los testículos evanescentes*, no existen testículos, pero el **fenotipo masculino** es completo; se supone que un tejido con la función testicular fetal fue activo durante el periodo crítico de la diferenciación genital, pero que en algún momento después sufrió una lesión. La anorquia bilateral en gemelos idénticos y la anorquia unilateral en gemelos idénticos y en hermanos sugieren una predisposición genética. La coexistencia de los síndromes de anorquia

y de agenesia gonadal en un grupo de hermanos es un signo de que existe relación entre ambos trastornos. No se han identificado aún defectos en el gen SRY en los pacientes con anorquia.

Una revisión retrospectiva de las exploraciones urológicas mostró ausencia de testículos en un 21% de 691 testículos. De ellos, el 73% presentaba estructuras cordonales ciegas con signos de que el testículo desaparecido estaba en el conducto inguinal (59%), el abdomen (21%), el anillo inguinal superficial (18%) y el escroto (2%). Se ha sugerido que la presencia de estructuras cordonales en la laparoscopia debe seguirse de una exploración inguinal, porque se ha encontrado tejido testicular viable en 4 de estos niños. No se comunicaron los datos hormonales (pruebas de estimulación con hCG, niveles de AMH).

DEFICIENCIA DE PRODUCCIÓN DE HORMONAS TESTICULARES

Se han determinado varios defectos genéticos en la síntesis enzimática de testosterona por el testículo fetal y se ha descrito un defecto en la diferenciación de las células de Leydig. Estos defectos producen varones 46,XY con masculinización inadecuada (v. fig. 600.3). Debido a que los niveles de testosterona son normalmente bajos antes de la pubertad, en los niños debe utilizarse una prueba de estimulación con hCG para valorar la capacidad testicular de sintetizar testosterona.

Aplasia de células de Leydig

Los pacientes con aplasia o hipoplasia de células de Leydig generalmente tienen **fenotipos femeninos**, pero puede existir cierta virilización. Existen testículos, epidídimo y conductos deferentes, pero no útero ni trompas de Falopio debido a la producción normal de AMH. No se produce desarrollo mamario en la pubertad, aunque el desarrollo del vello púbico puede ser normal debido a la producción de andrógenos suprarrenales. Los niveles plasmáticos de testosterona son bajos y no responden a hCG; los niveles de LH están elevados. No existen células de Leydig en los testículos o son muy escasas. El defecto puede implicar una ausencia de receptores funcionales de LH. En los niños, es necesaria la estimulación con hCG para diferenciar el trastorno de los síndromes de resistencia a andrógenos. Existe una herencia autosómica recesiva limitada al sexo masculino. El receptor de LH/gonadotropina coriónica (GC) humano es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G que tienen 7 dominios transmembrana. Se han descrito varias mutaciones inactivadoras del receptor de LH/GC en los varones con hipogonadismo en los que se sospecha hipoplasia o aplasia de las células de Leydig.

En un varón con hipogonadismo debido a la mutación del gen de la subunidad β de FSH se encontraron niveles plasmáticos elevados de LH y bajos de FSH (v. tabla 583-1 en el cap. 583).

Hiperplasia suprarrenal lipoidea

Véase el capítulo 594.

Esta es la forma más grave de hiperplasia suprarrenal congénita y su nombre deriva del aspecto de las glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño como consecuencia de la acumulación de colesterol y de ésteres de colesterol. El paso limitante de la velocidad de la esteroidogénesis es el transporte del colesterol libre a través del citosol hasta la membrana mitocondrial interna, donde actúa la enzima de escisión de cadenas laterales P450SCC (CYP11A1). El transporte del colesterol hacia la mitocondria está mediado por la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR). StAR es una proteína de 30 kD esencial para la esteroidogénesis y está codificada por un gen situado en el cromosoma 8p11.2. El contenido mitocondrial de StAR aumenta 1-5 horas después de la estimulación con corticotropina, mucho después del incremento agudo de la esteroidogénesis inducido por corticotropina. Esto ha hecho que algunos sugieran que la proteína StAR extramitocondrial también podría participar en la respuesta aguda a la corticotropina. La mayoría de los pacientes con HSC lipoidea presentan mutaciones del gen que codifica StAR y unos pocos presentan mutaciones de CYP11A1.

Todos los niveles plasmáticos de esteroides son bajos o indetectables, mientras que los de ACTH y de renina se encuentran bastante elevados. El fenotipo es femenino tanto en los individuos con genotipo femenino como masculino. Los varones genéticos no tienen estructuras müllerianas porque los testículos pueden producir normalmente AMH, pero no hormonas esteroideas. Estos niños debutan con una crisis suprarrenal aguda y pérdida de sal en la lactancia. La mayoría de los pacientes son 46,XY. En algunas pacientes existe esteroidogénesis ovárica en la pubertad.

La función reguladora de la esteroidogénesis independiente de StAR se ilustra por dos gemelas de 4 meses con cariotipo 46,XX e hiperplasia suprarrenal lipoidea. Una falleció a los 15 meses por complicaciones cardíacas

secundarias a una coartación de la aorta. Las glándulas suprarrenales presentaban los característicos depósitos de lípidos. La gemela superviviente presentó una pubertad espontánea, con feminización a los 11,5 y menarquia a los 13,8 años. Cuando fue reestudiada a los 15 años, se observó una mutación homocigótica inactivadora del marco de lectura en su gen StAR. Esto, junto con el hecho de que sobrevivió como lactante hasta los 4 meses sin tratamiento sustitutivo con niveles plasmáticos detectables de aldosterona, apoyan la hipótesis de que se produjo una esteroidogénesis independiente del StAR hasta que el suficiente acúmulo intracelular de lípidos en las suprarrenales destruyó la actividad esteroidogénica. Se han descrito defectos parciales en varones virilizados parcialmente con retraso en el inicio de la pérdida de sal. Los defectos completos de CYP11A1 podrían ser incompatibles con la vida dado que solo esta enzima puede convertir el colesterol en pregnenolona, que luego se transforma en progesterona, una hormona esencial para el desarrollo de la gestación normal en mamíferos. Se han descrito mutaciones heterocigóticas en CYP11A1 en un niño de 4 años con 46,XY, inversión sexual e hiperplasia suprarrenal lipoidea de inicio tardío. A las 6-7 semanas de la gestación, cuando tiene lugar el cese de la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo materno, la placenta, que no expresa StAR, produce progesterona por una vía de esteroidogénesis independiente de StAR utilizando el sistema enzimático CYP11A1.

Déficit de 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa

Los varones con esta forma de hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594) presentan varios grados de hipospadias, con o sin escroto bífido y criptorquidia y, en pocas ocasiones, fenotipo femenino completo. Los lactantes afectados normalmente presentan manifestaciones de pérdida de sal poco después del nacimiento. Se han descrito defectos incompletos ocasionalmente en niños con pubarquia prematura, así como formas no clásicas de inicio tardío. Estos niños tienen mutaciones puntuales del gen de la enzima 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo II, lo cual produce una alteración de la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales y las gónadas; la alteración puede ser diferente entre las glándulas suprarrenales y las gónadas. Los cambios puberales normales de algunos niños podrían explicarse por la 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo I, presente en muchos tejidos periféricos. La infertilidad es frecuente. No existe correlación entre el grado de pérdida de sal y la intensidad de las alteraciones fenotípicas.

Déficit de 17-hidroxilasa/17,20-liasa

Una única enzima (CYP17A1) codificada por un único gen en el cromosoma 10q24.3 presenta actividades 17-hidroxilasa y 17,20-liasa en los tejidos suprarrenales y gonadales (v. cap. 594). Se han descrito muchas mutaciones genéticas diferentes. Los varones genéticos habitualmente presentan un fenotipo femenino completo o, con menos frecuencia, con varios grados de virilización incompleta desde la fusión labioescrotal hasta un hipospadias perineal y criptorquidia. El desarrollo puberal no se produce en ninguno de los sexos genéticos.

En el trastorno clásico, existe una disminución de la síntesis de cortisol por las glándulas suprarrenales y de esteroides sexuales por parte de las glándulas suprarrenales y las gónadas. Los niveles del precursor esteroide con actividad mineralcorticoide desoxicorticosterona, así como los de corticosterona, están muy aumentados y producen la hipertensión y la hipopotasemia características de esta forma de TDS 46,XY. Aunque los niveles de cortisol son bajos, los niveles elevados de ACTH y de corticosterona evitan el déficit sintomático de cortisol. El eje renina-aldosterona está suprimido debido al potente efecto mineralcorticoide de la desoxicorticosterona elevada. No se produce virilización en la pubertad; los niveles de testosterona están bajos y los de gonadotropinas están aumentados. Debido a que la producción fetal de AMH es normal, no existen restos del conducto mülleriano. En mujeres fenotípicas XY están indicados la gonadectomía y el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y esteroides sexuales.

El defecto presenta una herencia autosómica recesiva. Las mujeres XX afectadas no se detectan habitualmente hasta la juventud, cuando no experimentan los cambios puberales normales y se les detecta hipertensión e hipopotasemia. Esta entidad debe sospecharse en las pacientes con amenorrea primaria e hipertensión cuya dotación cromosómica sea tanto 46,XX como 46,XY.

En algunos pacientes que inicialmente se creía que tenían deficiencia de 17,20 liasa se demostró después que presentaban un defecto de la producción de DHT debido a la deficiencia de enzimas de la vía alternativa de la síntesis de CHT (descripción más adelante).

Déficit de 17-cetosteroide reductasa

Esta enzima, también llamada 17 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa cataliza el paso final de la biosíntesis de testosterona. Es necesaria para convertir la

androstendiona en testosterona y también la DHEA en androstendiol y la estrona en estradiol. La deficiencia de 17-cetoesteroides reductasa en el testículo fetal hace que el feto masculino tenga un fenotipo femenino completo o casi completo. No existen conductos müllerianos, pero sí una vagina poco profunda. El diagnóstico se basa en la relación entre la androstendiona y la testosterona. En los niños prepúberes puede ser necesaria la estimulación previa con hCG para establecer el diagnóstico.

El defecto se hereda de forma autosómica recesiva. Se reconocen al menos cuatro tipos diferentes de 17 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa, cada uno codificado por un gen diferente de cromosomas diferentes. La enzima de tipo III es la responsable de la producción testicular de testosterona. Este defecto es más frecuente en una población árabe altamente endogámica de Gaza que en otras poblaciones. El gen del trastorno se encuentra en el cromosoma 9q22 y se expresa solo en los testículos, donde convierte la androstendiona en testosterona. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la pubertad debido a la virilización o a la ausencia de menstruación. Los niveles de testosterona en la pubertad pueden aproximarse a lo normal, presumiblemente como consecuencia de la conversión periférica de androstendiona en testosterona; en ese momento, algunos pacientes pueden adoptar espontáneamente un comportamiento masculino.

La 17 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo I, codificada por un gen situado en el cromosoma 17q21, convierte la estrona en estradiol y se encuentra en la placenta, los ovarios, los testículos, el hígado, la próstata, el tejido adiposo y el endometrio. El tipo II, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 16q24, revierte las reacciones de las de los tipos I y III (convertir testosterona en androstendiona y estrona en estradiol, respectivamente). La acción del tipo IV es similar a la del tipo II. Una forma tardía de déficit de 17-cetoesteroides reductasa se manifiesta por ginecomastia en los varones adultos jóvenes.

Síndrome de persistencia del conducto mülleriano

En este trastorno persisten derivados de los conductos müllerianos (paramesonéfricos) en varones con virilización completa en el resto de los aspectos. Se han descrito casos en hermanos y en gemelos idénticos. Existe criptorquidia en el 80% de los varones afectados; durante la cirugía por este motivo o por una hernia inguinal, el trastorno se descubre al encontrar una trompa de Falopio y un útero. El grado de desarrollo mülleriano es variable y puede ser asimétrico. La función testicular es normal en la mayoría, pero se ha descrito la degeneración testicular. Algunos varones afectados desarrollan tumores testiculares tras la pubertad. En un estudio de 38 familias, 16 tenían defectos en el gen *AMH*, localizado en el brazo corto del cromosoma 19. Los pacientes afectados tenían niveles bajos de *AMH*. En 16 familias con niveles elevados de *AMH* el defecto estaba en el gen del receptor tipo II de *AMH*, 10 de las cuales presentaban delecciones idénticas de 27 pares de bases en el exón 10 en al menos un alelo.

El tratamiento consiste en la resección de cuantas estructuras müllerianas sea posible sin producir lesión en el testículo, el epidídimo o el conducto deferente.

DEFECTOS EN LA ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS

En el siguiente grupo de trastornos, la síntesis fetal de testosterona es normal y la virilización defectuosa se produce por alteraciones heredadas en la acción de los andrógenos.

Déficit de dihidrotestosterona

La producción disminuida de DHT en la vida fetal produce una marcada ambigüedad de los genitales externos en los varones afectados. La biosíntesis y la acción periférica de la testosterona son normales.

El fenotipo asociado con más frecuencia a este trastorno consiste en niños con pene pequeño, escroto bifido, seno urogenital con hipospadias perineal y un saco vaginal ciego (fig. 606.4). Los testículos se encuentran en los conductos inguinales o en los pliegues labioescrotales y son histológicamente normales. No existen estructuras müllerianas. Están presentes las estructuras derivadas del conducto de Wolff (el conducto deferente, el epidídimo y las vesículas seminales). La mayoría de los pacientes afectados se han identificado inicialmente como niñas. En la pubertad se produce virilización; el pene aumenta de tamaño, los testículos desciden y crecen normalmente y se produce espermatogénesis. No existe ginecomastia. El crecimiento de la barba es escaso, no existe acné, la próstata es pequeña y no se produce retroceso de la línea temporal de implantación del cabello. La virilización del conducto de Wolff está causada por la acción de la testosterona por sí misma, aunque la masculinización del seno urogenital y de los genitales externos depende de la acción de la DHT durante el periodo



Fig. 606.4 Déficit de 5 α -reductasa. (De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD: Pediatric endocrinology and growth, ed 2, Philadelphia, 2003, WB/Saunders, p 165.)

crítico de masculinización fetal. El crecimiento del vello facial y de la próstata también parecen ser dependientes de DHT.

La talla adulta alcanzada es similar a la del padre y otros hermanos masculinos. Existe una heterogeneidad fenotípica significativa. Esto ha llevado a clasificar a estos pacientes en cinco tipos de **déficit de 5 α -reductasa esteroidea (DRE)**.

Se han identificado varios defectos génicos diferentes del SRD5A2 (gen de la 5 α -reductasa tipo 2 que producen DRE), localizado en el brazo corto del cromosoma 2, en pacientes de todo el mundo. Se han descrito grupos familiares en la República Dominicana, Turquía, Papúa Nueva Guinea, Brasil, México y Oriente Medio. No existe correlación exacta entre el genotipo y el fenotipo.

El trastorno se hereda de forma autosómica recesiva, pero se limita a los varones; las mujeres normales homocigotas con fertilidad normal indican que, en las mujeres, la DHT no tiene un papel clínicamente significativo en la diferenciación sexual ni en la función ovárica posteriormente. El diagnóstico clínico debe realizarse tan pronto como sea posible en la lactancia. Es importante distinguirlo del síndrome de resistencia androgénica parcial (SRAP), ya que los pacientes con SRAP son mucho menos sensibles a los andrógenos que los pacientes con DRE. El diagnóstico bioquímico del DRE se basa en el hallazgo de niveles plasmáticos normales de testosterona, niveles de DHT normales o disminuidos con relaciones muy aumentadas de testosterona:DHT basales y especialmente tras el estímulo con hCG (>17), y una relación urinaria aumentada entre etiocolanolona y androsterona. Los niños con resistencia a los andrógenos tienen una reducción hepática 5 α normal y, por ello, una relación normal entre el tetrahidrocortisol y su metabolito 5 α -tetrahidrocortisol, a diferencia de aquellos con DRE.

Es importante resaltar que muchos de los niños, aunque no todos, con DRE criados como niñas en la infancia han cambiado al sexo masculino alrededor de la pubertad. Parece que la exposición a testosterona en la vida fetal, en el nacimiento y en la pubertad tiene contribuciones variables a la formación de la identidad sexual masculina. Se requiere una mayor comprensión de las influencias de hormonas como los andrógenos, así como de las influencias culturales, sociales, psicológicas, genéticas y de otros factores biológicos en la identidad y el comportamiento sexuales. Los lactantes con esta entidad deben ser criados como varones cuando sea posible. El tratamiento de los lactantes varones con DHT produce un aumento del tamaño del pene.

Otra causa de déficit de DHT es un bloqueo en la vía alternativa de la síntesis de DHT. En los pacientes que previamente se creyó que tenían TDS 46,XY debido al déficit aislado de 17,20-lisasa, se ha descubierto posteriormente que tenían mutaciones en el gen *AKR1C2* (3 α -reductasa tipo 3) o en dicho gen y el *AKR1C4* (3 α -reductasa tipo 4) (v, fig. 606.1). Estos

hallazgos demostraron que tanto las vías clásicas como las alternativas en la síntesis de DHT deben estar intactas para que se produzca una virilización prenatal normal.

Síndromes de resistencia a andrógenos

Los SRA comprenden las formas más comunes de TDS, con una frecuencia estimada de 1/20.000 varones genéticos. Este grupo de trastornos heterogéneos recesivos ligados al X se debe a más de 150 mutaciones diferentes en el gen del receptor de andrógenos, localizado en el cromosoma Xq11-12: mutaciones puntuales únicas que producen sustituciones de aminoácidos o codones de terminación precoz, cambios del marco de lectura, terminaciones prematuras, delecciones genéticas y mutaciones de los lugares de empalme.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de los pacientes con SRA, todos los cuales tienen una dotación cromosómica 46,XY, varía desde el fenotipo femenino (en el SRA completo) hasta varones con diferentes formas de genitales ambiguos y disminución de la virilización (SRA parcial o síndromes clínicos como el **síndrome de Reifenstein**) hasta varones de aspecto fenotípico normal con infertilidad. Además de los cromosomas 46,XY normales, la presencia de testículos y los niveles normales o elevados de testosterona y de LH son frecuentes en todos estos niños (*figs. 606.5 y 606.6*).

En el **síndrome de resistencia androgénica (SRA) completo**, una forma extrema de déficit de virilización, los varones genéticos parecen mujeres al nacimiento e invariablemente son criadas en concordancia. Los genitales externos son femeninos. La vagina termina en un fondo de saco ciego y no existe útero debido a la normal producción y efecto de la AMH por los testículos. En aproximadamente un tercio de los pacientes se encuentran restos uni o bilaterales de trompas de Falopio. Los testículos suelen ser intraabdominales, pero pueden descender al conducto inguinal; constan fundamentalmente de túbulos seminíferos. En la pubertad se produce un desarrollo mamario normal y la complexión corporal es femenina, pero no se produce menstruación y no existe vello sexual. La talla adulta es comparable a la de los varones normales a pesar de un déficit congénito grave de los efectos androgénicos.

Los testículos de los pacientes adultos afectados producen niveles masculinos normales de testosterona, que se convierten en niveles normales de DHT. La ausencia de diferenciación masculina normal durante la vida fetal refleja el defecto en la respuesta a los andrógenos en ese momento. La ausencia de efectos androgénicos está causada por una resistencia llamativa a la acción de la testosterona endógena o exógena a nivel celular.

Las niñas prepúberes con este trastorno se detectan con frecuencia cuando una masa inguinal demuestra ser un testículo o cuando se encuentra un testículo de forma inesperada durante una herniorrafia. Aproximadamente

un 1-2% de las niñas con una hernia inguinal presenta este trastorno. En los lactantes, los niveles elevados de LH deben sugerir el diagnóstico. En las niñas mayores y las adultas, la **amenorrea** es el síntoma habitual de presentación. En los niños prepúberes, el trastorno debe diferenciarse de otros tipos de varones XY con virilización incompleta en los que existe una feminización completa. Estos incluyen la disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer), el agonadismo verdadero, la aplasia de las células de Leydig, incluidos los defectos del receptor de LH, y el déficit de 17-cetosteroide reductasa. Todas estas entidades, a diferencia del SRA completo, se caracterizan por **niveles bajos de testosterona** en el periodo neonatal y durante la vida adulta, y por la falta de respuesta a hCG durante los años prepuberales.

Aunque los pacientes con SRA completo (SRAC) presentan genitales externos femeninos sin ambigüedad en el nacimiento, aquellos con **SRA parcial (SRAP)** tienen una amplia variedad de presentaciones fenotípicas que varían desde **hipospadias perineoescrotal**, escroto bifido y criotorquidia hasta una falta grave de virilización que se manifiesta con clitoromegalia y fusión de los labios. Algunas formas de SRAP se han denominado síndromes específicos. Los pacientes con **síndrome de Reifenstein** tienen una virilización incompleta que se caracteriza por hipogonadismo, hipospadias grave y ginecomastia (v. *fig. 606.6*). Los **síndromes de Gilbert-Dreyfus y de Lubs** son presentaciones clasificadas también como SRAP. En todos los casos se han identificado anomalías en el gen del receptor de los andrógenos. En la *tabla 606.7* se enumeran otras causas del síndrome similar al SRAP.

Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con SRAP puede ser especialmente difícil en la lactancia. La elevación posnatal de testosterona y LH está disminuida en los que presentan un SRAC, pero no en los que tienen SRAP. En algunos casos, especialmente en los suficientemente virilizados en la lactancia, el diagnóstico no se sospecha hasta la pubertad, cuando se produce una virilización inadecuada con ausencia del vello facial o de cambios de la

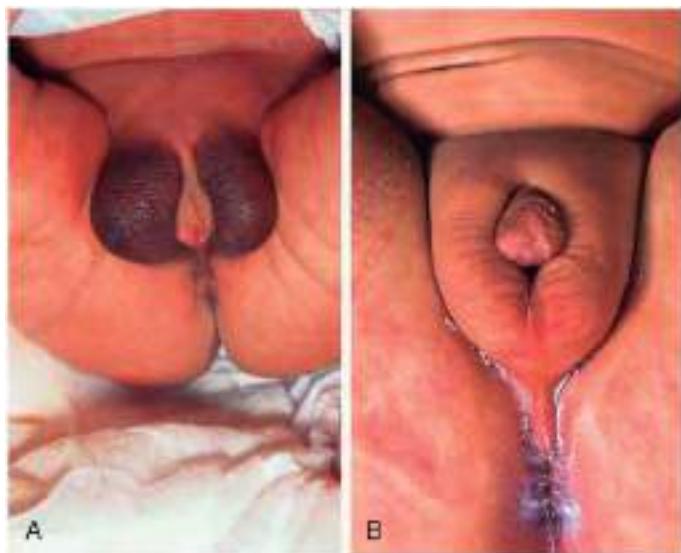


Fig. 606.5 A, Resistencia a andrógenos parcial con testículos descendidos y pliegues labioescrotales bifidos. B, Resistencia a andrógenos parcial menos grave con hipospadias grave y testículos no descendidos. (De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD: Pediatric endocrinology and growth, ed 2, Philadelphia, 2003, WB/Saunders, p 165.)



Fig. 606.6 Síndrome de resistencia a andrógenos parcial en la adolescencia, criado como sexo masculino. Obsérvese la ginecomastia debida a la conversión por la aromatasa periférica de testosterona a estrógenos. El vello púbico abundante implica una resistencia solo parcial. (De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD: Pediatric endocrinology and growth, ed 2, Philadelphia, 2003, WB/Saunders, p 165.)

Tabla 606.7

Causas de fenotipo similar al síndrome de resistencia parcial a los andrógenos

DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENOS

- Disgenesia gonadal parcial
 - Mutaciones en SRY, NR5A1, WT1
- Mutaciones en el receptor de hormona luteinizante
- Déficit de enzimas biosintéticas
- Déficit de 17,20-lisasa
- Déficit de P450 oxidorreductasa
- Déficit de 17 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo 3
- Déficit de 5 α -reductasa tipo 2

GENÉTICAS

- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome de Denys-Drash
- Síndrome de Frasier

SRAP

- Mutaciones del gen del receptor de andrógenos
- Gen normal del receptor de andrógenos con retraso del crecimiento intrauterino

NR5A1, subfamilia 5 A1 de receptores nucleares; SRPA, síndrome de resistencia parcial a los andrógenos; SRY, región determinante del sexo de Y; WT1, tumor de Wilms 1.

De Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al: Androgen insensitivity syndrome, Lancet 380:1419–1428, 2012, Panel 1.

voz y la aparición de ginecomastia. Son frecuentes la azoospermia y la infertilidad. Cada vez se reconocen más defectos del receptor de andrógenos en los adultos con pene y testículos pequeños e infertilidad. En una familia numerosa china, en la que algunos miembros afectados eran fértiles mientras que otros tenían ginecomastia y/o hipospadias, se describió una única sustitución de un aminoácido en el receptor de andrógenos. En el SRAC existe una producción del factor de crecimiento similar a la insulina 2 y la proteína ligadora 2 del factor de crecimiento similar a la insulina, pero no de la proteína ligadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina en los fibroblastos de la piel genital, comparada con los fibroblastos de la piel genital normal, lo que sugiere la posible participación del sistema de factores de crecimiento similares a la insulina en la modulación de la acción androgénica.

Tratamiento y pronóstico

En los pacientes con SRAC cuya orientación sexual es femenina sin ambigüedad, se deben extirpar los testículos tan pronto como sean descubiertos. Se han realizado resecciones laparoscópicas de gónadas portadoras del cromosoma Y en pacientes con SRA y en aquellos con disgenesia gonadal. En una tercera parte de los pacientes se desarrollan tumores malignos alrededor de los 50 años, por lo general seminomas. Varias niñas adolescentes presentan seminomas adquiridos. En la pubertad está indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

Las niñas afectadas a las que no se les han extirpado los testículos antes de la pubertad desarrollan mamas normales. En estos individuos, la producción de estradiol es consecuencia de la actividad aromatasa sobre la testosterona testicular. La ausencia de actividad androgénica también contribuye a la feminización de estas mujeres.

El tratamiento psicossexual y quirúrgico de los pacientes con SRAP es extremadamente complejo y depende en gran parte del fenotipo que presenten. Actualmente se reconoce la osteopenia como una característica tardía del SRA.

Los análisis moleculares han sugerido que el fenotipo puede depender en parte del mosaicismo somático del gen del receptor de andrógenos. Esto se ha basado en el caso de un paciente 46,XY que tenía un codón de terminación prematura en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos, pero que también presentaba signos de virilización (vello púbico y aumento de tamaño del clítoris) explicados por el descubrimiento de alelos salvajes en el análisis cuidadoso del gel de secuenciación. La presencia de mosaicismo cambia el fenotipo hacia un grado de virilización mayor que el esperado por el genotipo del alelo mutado de forma aislada.

El consejo genético es difícil en las familias con mutaciones del gen del receptor de andrógenos. Además de la falta de correlación entre el genotipo y el fenotipo, existe una alta tasa (27%) de mutaciones de novo en las familias.

La reducción de globulina transportadora de hormonas sexuales tras la administración de andrógenos exógenos (estanozolol) se correlaciona con la gravedad del defecto del receptor y puede convertirse en una herramienta clínica útil. Se ha descrito un tratamiento satisfactorio con suplementos de andrógenos en los pacientes con un SRAP y varias mutaciones del receptor de andrógenos en el dominio de unión a ADN y de unión al ligando.

También se han descrito receptores mutados de andrógenos en los pacientes con atrofia muscular espinal y bulbar en los que las manifestaciones clínicas, que incluyen atrofia testicular, infertilidad, ginecomastia y niveles elevados de LH, FSH y estradiol, suelen presentarse entre la 3.^a y la 5.^a décadas de la vida. Las mutaciones del receptor de andrógenos también se han descrito en los pacientes con cáncer de próstata.

CAUSAS INDETERMINADAS

Otros varones XY con virilización incompleta muestran una gran variabilidad de los genitales externos e internos, y varios grados de desarrollo peneano y mülleriano. Los testículos pueden ser histológicamente normales o rudimentarios, o puede haber solo uno. En hasta el 50% de los niños con un TDS 46,XY no se identifica una causa. Unos genitales algo ambiguos se asocian con una amplia variedad de aberraciones cromosómicas, que deben ser siempre consideradas en el diagnóstico diferencial, siendo la más frecuente el síndrome 45,X/46,XY (v. cap. 604.1). Puede ser necesario realizar un cariotipo en varios tejidos para establecer el mosaicismo. Otros síndromes genéticos complejos, muchos de los cuales son consecuencia de mutaciones de un solo gen, se asocian con grados variables de ambigüedad de los genitales, especialmente en el varón. Estas entidades deben diferenciarse en función de las malformaciones extragenitales asociadas.

El **síndrome de Smith-Lemli-Opitz** es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la esterol Δ7-reductasa, localizado en el cromosoma 11q12-q13. Se caracteriza por el retraso de crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia, ptosis, narinas evirtidas, reborde alveolar amplio, sindactilia de los dedos 2.^o y 3.^o de los pies y discapacidad intelectual grave (v. cap. 104.3). Su incidencia es de 1/20.000-30.000 nacidos vivos en las poblaciones procedentes del norte y el centro de Europa; el 70% de los pacientes son varones. Los varones genotípicos habitualmente tienen ambigüedad genital y, en ocasiones, inversión sexual parcial con ambigüedad genital femenina o inversión sexual completa con genitales externos femeninos. No suelen existir derivados del conducto mülleriano. Los pacientes 46,XX afectados tienen genitales normales. Se han descrito dos tipos de síndrome de Smith-Lemli-Opitz: la **forma clásica** (tipo I), descrita previamente, y el **síndrome acrodisgenital**, que generalmente es mortal en el primer año de vida y se asocia con malformaciones graves, polidactilia postaxial y genitales externos extremadamente anómalos (tipo II). La estenosis pilórica se asocia al síndrome de Smith-Lemli-Opitz tipo I y la enfermedad de Hirschsprung se asocia al tipo II. Se han encontrado paladar hendido, anomalías esqueléticas y un caso de lipoma hipofisario en los casos de **tipo II**. Algunos autores piensan que existe un espectro de gravedad de la enfermedad, más que aceptar la clasificación anterior. En ambos tipos se encuentra un colesterol plasmático bajo con su precursor, el 7-deshidrocolesterol, elevado; los niveles no se correlacionan con la gravedad. Los valores de apolipoproteína E materna parecen correlacionarse con la gravedad. La expresión prenatal más frecuente del síndrome de Smith-Lemli-Opitz es el crecimiento intrauterino retardado (v. el tratamiento en el cap. 104.3).

También se han descrito individuos con un TDS 46,XY en hermanos con el síndrome α-talasemia/retraso mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.3 TDS ovotesticulares

Patricia A. Donohoue

En los TDS ovotesticulares existen tejidos ovárico y testicular, bien en la misma gónada o de forma separada. Los pacientes afectados tienen genitales ambiguos, que varían desde femeninos normales con solo un ligero aumento de tamaño del clítoris hasta unos genitales externos masculinos casi normales (v. [fig. 606.3A](#)).

Aproximadamente el 70% de todos los pacientes tiene un cariotipo 46,XX. El 97% de los pacientes afectados de ascendencia africana es 46,XX. Menos del 10% de las personas con un TDS ovotesticular es 46,XY. Aproximadamente un 20% presenta un mosaicismo 46,XX/ 46,XY. La mitad de estos

derivan de más de un cigoto y son quimeras (chi 46,XX/46,XY). Se ha demostrado la presencia de alelos paternos y ambos alelos maternos en algunos grupos sanguíneos. Se ha descrito una quimera con TDS ovotesticular, 46,XX/46,XY, como consecuencia de la unión de embriones tras una fecundación in vitro. Cada embrión derivaba de un óvulo fertilizado de forma independiente.

El análisis de los pacientes con TDS ovotesticulares 46,XX con sondas específicas del cromosoma Y ha detectado menos de un 10% con una parte del cromosoma Y que incluyera el gen SRY. El TDS ovotesticular suele ser esporádico, pero se ha descrito en varios hermanos. La causa de la mayoría de los casos de TDS ovotesticulares es desconocida.

La gónada que se encuentra con mayor frecuencia en los TDS ovotesticulares es el ovotestis, que puede ser bilateral. Si es unilateral, la gónada contralateral es generalmente un ovario, pero puede ser también un testículo. El tejido ovárico es normal, pero el testicular es disgenético. La presencia y la función del tejido testicular pueden determinarse mediante la medición de los niveles de testosterona basal y estimulada con hCG y por los niveles de AMH. Los pacientes que están muy virilizados y han tenido una adecuada función testicular y no tienen útero suelen criarse como niños. Si existe útero, la virilización suele ser leve y la función testicular es mínima; puede estar indicado asignar un sexo femenino. Puede estar indicada la resección selectiva del tejido gonadal no congruente con la asignación sexual. En algunas familias se han descrito individuos con TDS ovotesticular 46,XY y varones 44,XX en el mismo grupo de hermanos.

En el TDS ovotesticular 46,XX se han descrito defectos en la R-Spondin1, codificada por el gen RSPO1. También se han descrito defectos de SF-1 en TDS ovotesticulares XX y XY.

Se han descrito embarazos a término en individuos con TDS ovotesticular 46,XX a quienes se ha asignado sexo femenino, pero solo unos pocos varones con TDS ovotesticular han tenido hijos. Aproximadamente un 5% de los pacientes desarrollará gonadoblastomas, disgerminomas o seminomas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

En el recién nacido, la ambigüedad de los genitales requiere una atención inmediata para decidir la asignación del sexo lo más precozmente posible. La familia del lactante necesita estar informada del trastorno del niño lo más temprana, completa, compasiva y honestamente posible. Debe extremarse el cuidado para evitar los sentimientos de culpa, vergüenza y malestar. Es necesario proporcionar una orientación para aliviar las preocupaciones tanto a corto como a largo plazo y permitir que el niño crezca en un ambiente de total apoyo. La atención inicial debe ser proporcionada por un equipo de profesionales que incluya neonatólogos y especialistas pediátricos, endocrinólogos, radiólogos, urólogos, psicólogos y genetistas, de forma que todos deben centrarse esencialmente en las necesidades del niño. Es fundamental el tratamiento de los potenciales trastornos psicológicos que pueden aparecer en el niño o en la familia, lo que requiere médicos y otros profesionales sanitarios con sensibilidad, formación y experiencia en este campo.

Mientras se esperan los resultados del análisis cromosómico, está indicado realizar una ecografía pélvica o una RM para determinar la presencia de útero y ovarios. La presencia de útero y la ausencia de gónadas palpables generalmente sugieren una mujer XX virilizada; sin embargo, como se ha descrito más arriba, estas estructuras pueden hallarse también en los TDS 46,XY. Debe comenzarse la búsqueda del origen de la virilización mediante estudios de hormonas suprarrenales para descartar variedades de hiperplasia suprarrenal congénita, y ocasionalmente pueden ser necesarios estudios de andrógenos y estrógenos para descartar un déficit de aromatasa. Las niñas XX virilizadas suelen ser criadas (pero no siempre) como niñas, incluso cuando están muy virilizadas.

La ausencia de útero, con o sin gónadas palpables, con frecuencia indica un varón con virilización incompleta y un cariotipo XY. Son necesarias las determinaciones de los niveles de gonadotropinas, testosterona, AMH y DHT para establecer si la producción testicular de andrógenos está presente y es normal. En los varones con virilización incompleta que están totalmente feminizados se puede asignar un sexo femenino. A algunos lactantes con feminización significativa, como los que presentan déficit de 5 α -reductasa, se les puede asignar un sexo masculino, porque en la pubertad se virilizan de forma normal. El 60% de los niños con un déficit de 5 α -reductasa que fueron criados como niñas en la lactancia lleva una vida como un varón en la edad adulta. Un lactante con un grado comparable de feminización como consecuencia de un defecto del receptor de andrógenos (como un SRAC) puede criarse con éxito como una niña.

Cuando se sospecha un trastorno del receptor en un varón XY con un pene pequeño (micropene), un ciclo de tres inyecciones intramusculares mensuales de enantato de testosterona (25-50 mg) puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la resistencia a los andrógenos, así como en el tratamiento del micropene.

En algunos mamíferos, las hembras expuestas a andrógenos de forma prenatal o al principio de la etapa posnatal muestran un comportamiento sexual no habitual en la vida adulta. La mayoría de las niñas, pero no todas, que han presentado masculinización fetal por hiperplasia suprarrenal congénita o por tratamiento materno con progestágenos tiene una identidad sexual femenina, aunque durante la infancia puede parecer que prefieren compañeros de juegos y actividades masculinas más que compañeras y juegos con muñecas en los que adoptar un papel maternal.

En el pasado se pensaba que el tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos para darles una apariencia femenina, especialmente si existía una vagina, tenía más éxito que crear unos genitales masculinos. Existe una controversia considerable acerca de estas decisiones. El funcionamiento sexual depende mucho más de factores neurohormonales y de comportamiento que de la apariencia física y la capacidad funcional de los genitales. De forma similar, existe controversia sobre el momento de la realización de las técnicas invasivas y definitivas, como la cirugía. Siempre que sea posible sin poner en peligro la salud física o psicológica del niño, un equipo multidisciplinar de expertos debería considerar retrasar las intervenciones quirúrgicas reparadoras y las gonadectomías programadas hasta que el niño pueda participar en el consentimiento informado de la intervención. Un estudio ($n = 59$ niños y 18 niñas) en individuos con disforia de género, pero sin documentación de ninguna anomalía genómica o enzimática indicó que la mayoría de estos niños no seguían presentando disforia de género una vez completada la pubertad. Entre los que continúan presentándola, la homosexualidad y la bisexualidad son los diagnósticos más frecuentes.

En los pacientes con TDS que tienen material cromosómico Y y gónadas intraabdominales, generalmente se recomienda la gonadectomía debido al riesgo de tumores gonadales, muchos de los cuales son malignos.

El pediatra, el endocrinólogo pediatra y el psicólogo, junto con otros especialistas apropiados, deben proporcionar una atención continuada que apoye de forma compasiva al paciente y a su familia a lo largo de la infancia, la adolescencia y la vida adulta. Existen grupos de apoyo para los pacientes y las familias que sufren algunos de los trastornos anteriormente descritos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6

Diabetes mellitus en niños

Capítulo 607

Diabetes mellitus

607.1 Clasificación de la diabetes mellitus

David R. Weber y Nicholas Jospé

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica frecuente y crónica cuya característica bioquímica esencial es la hiperglucemía. Las formas principales de diabetes se diferencian por el déficit de insulina de una frente a la resistencia a la insulina de la otra: la **diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)** es consecuencia de un déficit de secreción de insulina debido a la lesión de las células β pancreáticas; la **diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)** está causada por una resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, con diferentes grados de alteración de las células β . La DMT1 es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente de la infancia y la adolescencia, con importantes consecuencias para el desarrollo físico y emocional.

Tabla 607.1 Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I.	Diabetes tipo 1 (destrucción de las células β , que finalmente produce un déficit absoluto de insulina)	D. Otros síndromes autoinmunes asociados a diabetes
A.	Mediada por el sistema inmunitario	i. Síndromes de poliendocrinopatía autoinmune (SPA)
B.	Idiopática	ii. Síndromes de poliendocrinopatía autoinmune (SPA)
II.	Diabetes tipo 2 (combinaciones variables de resistencia a la insulina y déficit de insulina)	1. SPA-1 (APCED)
A.	Típica	2. SPA-2
B.	Atípica	iii. Síndrome de la persona rígida
III.	Otros tipos específicos	iv. Anticuerpos antirreceptor de insulina
A.	Defectos genéticos de la función de la célula β (diabetes monogénica)	E. Inducidos por fármacos o productos químicos
i.	Diabetes neonatal	i. Antirrechazo-ciclosporina, sirolimus
1.	Mutaciones causantes de diabetes neonatal transitoria (<i>PLAGL1/HYMA1</i> , <i>ZFP57</i> , <i>ABCC8</i> , <i>KCNJ11</i> , <i>HNF1β</i>)	ii. Glucocorticoides (con alteración de la secreción de la insulina; p. ej., fibrosis quística)
2.	Mutaciones causantes de diabetes neonatal permanente (<i>ABCC8</i> , <i>KCNJ11</i> , <i>GCK</i> , <i>IPF1</i> , <i>PTF1A</i> , <i>FOXP3</i> , <i>EIF2AK3</i> , <i>GATA6</i>)	iii. L-Asparaginasa
ii.	Síndromes MODY (diabetes del adulto de inicio en la juventud)	iv. Betabloqueantes
1.	MODY 1, cromosoma 20, <i>HNF4α</i>	v. Vacor (raticida)
2.	MODY 2, cromosoma 7, <i>GCK</i>	vi. Fenitoína
3.	MODY 3, cromosoma 12q24.2, <i>HNF1α</i> , <i>TCF-1</i>	vii. Interferón α
4.	MODY 4, cromosoma 13q12.1, <i>IPF-1</i> (<i>PDX1</i>)	viii. Diazóxido
5.	MODY 5, cromosoma 17, <i>HNF1β</i> , <i>TCF-2</i>	ix. Ácido nicotínico
6.	MODY 6, cromosoma 2q32, <i>neuro-D1/β2</i>	x. Pentamidina
7.	MODY 7 cromosoma 2p25, <i>KLF11</i>	F. Enfermedades del páncreas exocrino
8.	MODY 8 cromosoma 9q34, <i>CEL</i>	i. Fibrosis quística
9.	MODY 9 cromosoma 7q32, <i>PAX4</i>	ii. Traumatismo-pancreatectomía
10.	MODY 10 cromosoma 11p15.5, <i>INS</i>	iii. Pancreatitis-radiación ionizante
11.	MODY 11 cromosoma 8p23, <i>BLK</i>	iv. Hemocromatosis
iii.	Mutaciones del ADN mitocondrial (incluye una forma de síndrome de Wolfram, síndrome de Pearson, Kearns-Sayre, y diabetes y sordera de herencia materna)	v. Pancreatopatía fibrocalcificosa
iv.	Síndrome de Wolfram-DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica, sordera):	G. Infecciones
1.	WFS1-Wolframina-cromosoma 4p	i. Rubéola congénita
2.	Wolframina locus 2-cromosoma 4q22-24	ii. Citomegalovirus
3.	Wolframina mitocondrial	iii. Síndrome hemolítico-urémico
v.	Anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina y diabetes	H. Endocrinopatías asociadas a diabetes
B.	Defectos genéticos de la acción de la insulina	i. Cushing (hipercortisolismo)
i.	Resistencia a la insulina tipo A	ii. Acromegalia (exceso de hormona del crecimiento)
ii.	Síndrome de Donohue	iii. Feocromocitoma
iii.	Síndrome de Rabson-Mendenhall	iv. Glucagonoma
iv.	Síndromes de diabetes lipotrófica	v. Somatostatinoma
C.	Otros síndromes genéticos asociados a diabetes (resistencia insulínica o déficit de insulina)	vi. Aldosteronoma
i.	Síndrome de Down	IV. Diabetes gestacional
ii.	Síndrome de Turner	
iii.	Síndrome de Klinefelter	
iv.	Síndrome de Prader-Willi	
v.	Síndrome de Bardet-Biedl	
vi.	Síndrome de Alström	
vii.	Síndrome de Werner	

Modificada de Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M: Diabetes mellitus. En Sperling MA, editor: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Box 19.1.

Los pacientes con DMT1 se enfrentan a graves alteraciones en su estilo de vida, que incluyen el requerimiento absoluto diario de insulina exógena y la necesidad de controlar su propia glucemia y de tener que cuidar su ingesta dietética. La morbilidad y la mortalidad se deben a una posibilidad constante de desajustes metabólicos agudos y a las complicaciones a largo plazo. Entre las posibles complicaciones están la aparición de hipoglucemias por exceso de insulina o de cetoacidosis hiperglucémica por déficit de insulina. Las complicaciones a largo plazo se manifiestan típicamente en la edad adulta y guardan relación con los efectos adversos de la hiperglucemias crónica y con las alteraciones metabólicas asociadas de otros tejidos y órganos. Esto puede dar lugar a microangiopatías como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, y a complicaciones por macroangiopatías como la cardiopatía isquémica y obstrucción arterial con gangrena de las extremidades.

La DM no es una entidad única, sino más bien un grupo heterogéneo de trastornos en los que existen distintos patrones genéticos, así como otros mecanismos etiológicos y fisiopatológicos que producen una alteración en

la tolerancia a la glucosa debido a un déficit de producción o acción de la insulina. La American Diabetes Association ha propuesto un sistema de clasificación de la diabetes en cuatro clases: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, otros tipos específicos y diabetes gestacional. La **tabla 607.1** enumera una lista ampliada de etiologías de la diabetes. Los criterios actuales para el diagnóstico de diabetes se presentan en la **tabla 607.2**. Para establecer la etiología a menudo es suficiente con una anamnesis concienzuda y una exploración física; sin embargo, en algunos casos pueden ser necesarias pruebas adicionales.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Inicialmente denominada diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) o diabetes juvenil, la DMT1 se caracteriza por niveles bajos o indetectables de insulina de producción endógena y por la dependencia de la insulina exógena para prevenir el desarrollo de cetoacidosis, una complicación aguda de la DMT1 que puede llegar a ser mortal. La historia natural

comprende cuatro fases distintas: 1) autoinmunidad preclínica contra las células β con un defecto progresivo de la secreción de insulina, 2) inicio de la diabetes clínica, 3) remisión transitoria o periodo de luna de miel y 4) diabetes establecida, durante la cual puede haber complicaciones agudas y/o crónicas, y una disminución de la esperanza de vida. El inicio se produce predominantemente en la infancia, con un promedio de edad de 7-15 años, pero puede aparecer a cualquier edad. La incidencia de DMT1 se ha incrementado de forma sostenida en prácticamente todas partes del mundo (fig. 607.1). La DMT1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β del islote pancreático. En su patogenia contribuyen tanto factores de susceptibilidad genética como ambientales. La susceptibilidad a la DMT1 está controlada genéticamente por los alelos de los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II que expresan

los antígenos leucocitarios humanos (HLA). En el plasma de los individuos afectados se detectan autoanticuerpos contra antígenos de células β como el citoplasma de las células del islote (ICA), autoanticuerpos contra la insulina (IAA), contra la ácido glutámico descarboxilasa (GADA), contra el antígeno de los islotes 2 (IA-2A, antes ICA512) y contra el transportador de zinc 8 (ZnT8A). Pueden detectarse meses o años antes del inicio clínico de DMT1. En algunos niños y adolescentes que aparentemente tienen DMT1, la destrucción de las células no está mediada por el sistema inmunitario. Este subtipo de diabetes se presenta en pacientes de origen africano o asiático y sus causas son distintas de las conocidas de destrucción de las células β , como los fármacos o las sustancias químicas, los virus, los defectos genéticos mitocondriales, la pancreatectomía y la radiación ionizante. Estos pacientes pueden desarrollar cetoacidosis, pero tienen períodos largos de remisión con un déficit variable de insulina, de forma similar a los pacientes con DMT2. Los pacientes con DMT1 requieren tratamiento con insulina de por vida.

Tabla 607.2 Criterios diagnósticos de disglucemia y diabetes mellitus

DISGLUCEMIA	DIABETES MELLITUS
Alteración de la glucosa en ayunas:	
Glucosa plasmática en ayunas (al menos 8 h): 100-125 mg/dl (5,6-7 mmol/l)	Glucosa plasmática en ayunas (al menos 8 h) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) o
Alteración de la tolerancia a la glucosa:	
Glucosa plasmática a las 2 h en la PSOG ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l), pero < 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	Glucosa plasmática a las 2 h en la PSOG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) o
Prediabetes:	
Hemoglobina A1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)	Hemoglobina A1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) o
	Síntomas* de diabetes mellitus más una glucosa plasmática casual o aleatoria ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) [†]

*Los síntomas consisten en poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada con glucosuria y cetonuria.

[†]Los resultados deben confirmarse mediante determinación repetida en ausencia de hiperglucemia inequívoca.

PSOG, prueba de sobrecarga oral de glucosa.

Adaptada del Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 20 (Suppl 1):S5, 1999; y de American Diabetes Association. Standards in Medical Care of Diabetes-2017. *Diabetes Care* 40 (Suppl 1):S11-S24, 2017.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DMT2, antes conocida como diabetes mellitus de inicio en adultos o diabetes mellitus no insulinodependiente, aparece debido a la resistencia a la insulina y al fracaso progresivo, de origen no autoinmunitario, de las células β . Si bien la DMT2 ha sido durante mucho tiempo la forma más frecuente de diabetes en adultos, el aumento drástico de la obesidad infantil en las últimas décadas ha incrementado notablemente la incidencia de esta enfermedad en niños y adolescentes. La DMT2 pediátrica puede representar hasta el 80% de los nuevos casos de diabetes en poblaciones de alto riesgo, como los adolescentes obesos de ascendencia africana o hispana (v. cap. 60). Ahora es evidente que la DMT2 de inicio en la infancia se diferencia de la del adulto por la disminución más rápida de la función de las células β y por el desarrollo más temprano de las complicaciones típicas.

La presentación de la DMT2 suele ser más insidiosa que la de la DMT1. A diferencia de los pacientes con DMT1 que habitualmente están enfermos en el momento del diagnóstico y cuya presentación clínica raramente dura más de unas pocas semanas, los niños con DMT2 suelen buscar asistencia médica debido a una ganancia excesiva de peso y astenia como consecuencia de la resistencia a la insulina y/o al hallazgo incidental de glucosuria durante un examen físico rutinario. Una historia de poliuria y polidipsia no siempre es una característica clínica esencial en estos pacientes. La acantosis nigricans (pigmentación oscura, especialmente en la nuca), un signo de resistencia a la insulina, está presente en la mayoría de los pacientes con DMT2 y se acompaña de una hiperinsulinemia relativa en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la elevación plasmática de la insulina suele ser desproporcionadamente más baja que la de los niños y adolescentes de igual edad, peso y sexo no diabéticos, lo que sugiere un estado de insuficiencia insulínica. Las intervenciones sobre el estilo de vida y el tratamiento con metformina siguen siendo las piedras angulares del tratamiento de la DMT2 en niños y adolescentes; sin embargo, a menudo se requiere insulina para controlar la hiperglucemia. La DMT2 tiene un fuerte componente hereditario, aunque la base genética sigue siendo poco conocida. Los estudios poblacionales han relacionado el riesgo de DMT2 con polimorfismos en un gran número de

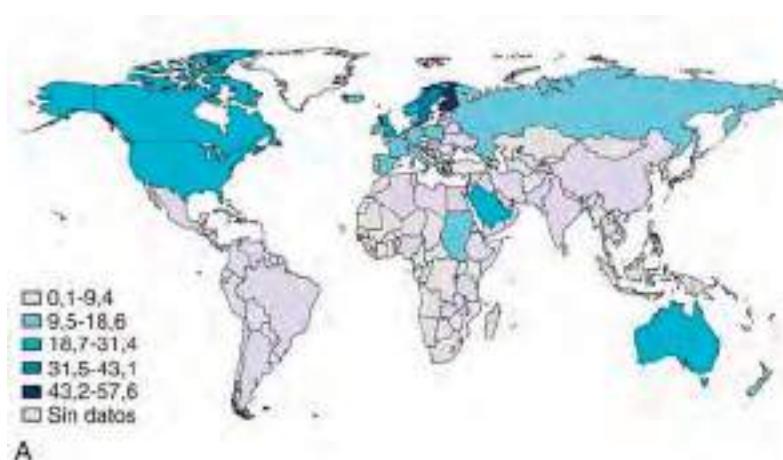


Fig. 607.1 Tasas de incidencia de DMT1 en niños de 0 a 14 años, por regiones geográficas y a lo largo del tiempo. **A**, Incidencia global estimada de DMT1, por regiones, en 2011. **B**, Tendencias temporales de la incidencia de DMT1 en niños de 0 a 14 años en zonas con tasas elevadas o intermedias-elevadas de la enfermedad. (De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. Lancet 383:69-78, 2014, Fig. 1.)

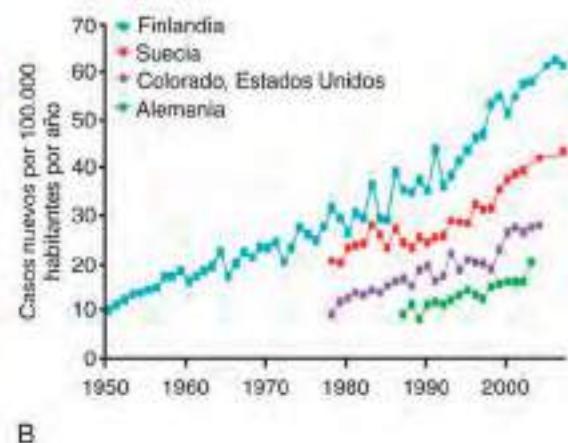


Tabla 607.3 Características típicas de la diabetes en los pacientes pediátricos

	DIABETES TIPO 1	DIABETES TIPO 2	DIABETES DEL ADULTO DE INICIO EN LA JUVENTUD	DIABETES NEONATAL
Edad al diagnóstico	6 m-18 años	Pubertad; raramente en menores de 10 años	Menores de 25 años	Menores de 6 meses
Causas y factores genéticos	Autoinmune; predisposición genética (HLA y otros genes)	Obesidad; predisposición genética y étnica	Autosómica dominante; HNF1A, HNF4A, GCK, HNF1B (rara)	KCNJ11, ABCC8, INS, y otros genes
Características acompañantes	Delgado o pérdida de peso al diagnóstico; autoinmunidad tiroidea; enfermedad celiaca	Obesidad; acantosis nigricans; síndrome del ovario poliquístico; hipertensión; hiperlipidemia; esteatosis hepática; antecedentes familiares	Delgado o pérdida de peso al diagnóstico; las mutaciones de GCK son asintomáticas	Retraso del desarrollo
Cetoacidosis diabética en la presentación	Sí; alrededor del 25%	Sí; 5-20%	No	Sí
Tratamiento	Insulina	Modificación del estilo de vida; metformina, insulina	Sulfonilurea; no hay tratamiento para las mutaciones de GCK	Sulfonilurea para mutaciones de KCNJ11 y ABCC8; insulina para otras mutaciones

De Cameron FJ, Wherrett DK: Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet* 385:2096-2104, 2015, Table 1.

genes relacionados con la secreción de insulina, su acción, el gasto energético y el peso al nacer; sin embargo, la contribución colectiva de estas variantes al riesgo general de DMT2 sigue siendo baja, inferior al 20%.

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

Diabetes monogénicas

El término diabetes monogénica se usa para referirse a un grupo heterogéneo de trastornos monogénicos que alteran la secreción de insulina. A este grupo pertenecen la **diabetes del adulto de comienzo juvenil (MODY)**, así como la **diabetes neonatal transitoria o permanente (DNT o DNP)**. Las diabetes monogénicas pueden caracterizarse por su inicio antes de los 6 meses (en el caso de la DNT o DNP), por el desarrollo de hiperglucemía antes de los 25 años y por los antecedentes familiares importantes de diabetes. Se estima que las etiologías monogénicas comprenden entre el 1% y el 10% de todos los casos de diabetes, aunque resulta difícil diferenciar estos casos de las DMT1 y DMT2. Las formas monogénicas de diabetes pueden debutar con hiperglucemía y, por tanto, poliuria y polidipsia, o pueden diagnosticarse simplemente mediante un estudio de rutina. Las manifestaciones extrapancreáticas varían según el defecto genético (v. tabla 607.19) y pueden afectar a hígado, riñones y SNC. El tratamiento depende del diagnóstico genético y la evolución clínica; algunas formas responden a las sulfonilureas orales y otras requieren la sustitución de insulina. *Los niños diagnosticados de diabetes antes de los 6 meses deben someterse a pruebas genéticas para DNT/DNP y los adultos con diabetes que no encajen en los tipos 1 o 2, en un contexto de antecedentes familiares de diabetes, deben someterse a pruebas genéticas para la diabetes MODY*. En la tabla 607.3 se comparan los 4 tipos de diabetes

OTRAS ETIOLÓGIAS DE LA DIABETES

Algunos ejemplos incluyen la diabetes secundaria a enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), otras enfermedades endocrinas (síndrome de Cushing), infecciones, y la ingesta de ciertos fármacos o venenos (el raticida Vacor). En los supervivientes de trasplante de órganos, existe relación entre el uso de ciclosporina y tacrolimús, y la DM posttrasplante, debido a varios mecanismos. También se incluyen en esta categoría determinados síndromes genéticos, incluidos aquellos con anomalías del receptor de insulina o del sistema inmunitario.

PREDIABETES

El término prediabetes se emplea para identificar individuos con alteraciones de la homeostasis de la glucosa sanguínea que presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes (v. tabla 607.2). La prediabetes se define como una **glucosa en ayunas alterada** (GAA, glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l]), **intolerancia a la glucosa** (ITG, glucosa posprandial a las 2 h 140-199 mg/dl [7,8-11 mmol/l], o hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol). Una glucemia en ayunas de 99 mg/dl (5,5 mmol/l) es el límite superior considerado normal. Dicha cifra está cerca del nivel por

encima del cual se pierde la secreción de fase aguda de la insulina en respuesta a la administración intravenosa de glucosa y se asocia con un riesgo progresivamente mayor de desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Muchas personas con GAA son euglucémicas en su vida diaria y pueden tener niveles normales o casi normales de HbA_{1c}. Las personas con GAA suelen presentar hiperglucemía solo cuando se les realiza la prueba estándar de sobrecarga oral de glucosa.

La prediabetes no es una entidad clínica sino más bien un factor de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular en el futuro. Esto puede observarse como un estado intermedio en cualquiera de las enfermedades enumeradas en la tabla 607.1. La prediabetes suele asociarse al **síndrome de resistencia a la insulina** (también conocido como **síndrome metabólico**), que se caracteriza por resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora para mantener la homeostasis de la glucosa, obesidad (especialmente abdominal o visceral), dislipemia por triglicéridos altos o por lipoproteínas de alta y/o baja densidad o ambos, e hipertensión. La resistencia a la insulina está directamente implicada en la patogenia de la DMT2.

607.2 Diabetes mellitus tipo 1 (mediada por el sistema inmunitario)

David R. Weber y Nicholas Jospe

EPIDEMIOLOGÍA

La DMT1 supone aproximadamente el 10% de todos los casos de diabetes en todas las edades y afecta hasta a 3 millones de personas en Estados Unidos y a más de 15 millones de personas en todo el mundo. Un estudio sobre estimaciones poblacionales de incidencia y prevalencia de diabetes halló que aproximadamente 15.000 jóvenes son diagnosticados de DMT1 cada año. Aunque la DMT1 supone la mayoría de los casos de en la infancia, no se limita a este grupo de edad; continúan produciéndose más casos en la vida adulta y entre 25% y el 50% de los individuos con DMT1 debutan siendo adultos. La incidencia de DMT1 varía mucho entre los distintos grupos étnicos (v. fig. 607.1). La incidencia global ajustada por edad de la DMT1 varía entre 0,7/100.000 por año en Karachi (Pakistán) y más de 40/100.000 por año en Finlandia. La incidencia de DMT1 está aumentando en la mayoría de las poblaciones (pero no todas) y este incremento parece que es más marcado en las poblaciones en las que la incidencia de enfermedades autoinmunes era históricamente baja. Los datos de los centros de diabetes de Europa Occidental sugieren que la tasa anual de aumento de la incidencia de DM es del 3-4%, mientras que en algunos países de Centroeuropa y Europa Oriental se demuestra un incremento aún más rápido, hasta del 9%. La tasa de aumento es mayor entre los niños más jóvenes. En Estados Unidos la prevalencia global de diabetes entre los niños en edad escolar es aproximadamente de 1,9/1.000,

aumentando desde una prevalencia de 1/1.430 niños a los 5 años de edad hasta 1/360 niños a los 16 años. Entre los afroamericanos, la incidencia de la DMT1 es un 30-60% de la observada en los estadounidenses de raza blanca. La incidencia anual de casos nuevos en Estados Unidos en la actualidad es aproximadamente de 19,7/100.000 niños menores de 10 años y 18,6/100.000 en los mayores de 10 años. Se estima que en Estados Unidos se producen 30.000 nuevos casos anuales, que afectan a 1 de cada 300 niños y hasta a 1 de cada 100 adultos a lo largo de su vida. Las tasas son similares o mayores en la mayoría de los países de Europa Occidental y significativamente menores en Asia y África.

La incidencia es similar en ambos性es, aunque existe una modesta preponderancia entre los varones en algunas poblaciones (Europa Occidental/EE.UU.) y entre las niñas en otras (Japón); aparentemente no existe una correlación con el nivel socioeconómico. Se producen picos de presentación en dos grupos de edad: a los 5-7 años y en la pubertad. El primer pico puede corresponder al momento de mayor exposición a agentes infecciosos, coincidente con el inicio del colegio, mientras que el segundo puede corresponder al estirón puberal inducido por los esteroideos gonadales y al aumento puberal de secreción de hormona del crecimiento (que antagoniza a la insulina). La causa de la diabetes o de su creciente incidencia sigue sin ser explicada. Estas posibles relaciones causa-efecto todavía tienen que ser demostradas. Se presenta un número creciente de casos entre el año y los 2 años de vida, especialmente en poblaciones de alto riesgo; la edad promedio de presentación es más avanzada en poblaciones de bajo riesgo. Los grupos de bajo riesgo que migran a países de alto riesgo parece que adquieren el riesgo incrementado del país de destino. Por otro lado, pueden existir diferencias importantes en las tasas de incidencia en diferentes grupos étnicos dentro de un mismo país; por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia (por 100.000) en el grupo de edad entre 10 y 14 años varía desde tan solo 7,1 entre los nativos americanos a 17,6 entre los hispanos, 19,2 entre los afroamericanos y 32,9 entre los blancos.

GENÉTICA

Existe una clara agrupación familiar de la DMT1, con una prevalencia entre hermanos que se acerca al 8%, mientras que la prevalencia en Estados Unidos entre la población general es solo del 0,4%. El riesgo de DMT1 también se incrementa cuando un progenitor padece DMT1, y este riesgo es diferente entre los dos progenitores: el riesgo es del 3-4% si es la madre la afectada, pero del 5-6% cuando es el padre el afectado. En gemelos monocigóticos, la tasa de concordancia se sitúa entre el 30 y el 65%, mientras que entre los gemelos dicigóticos la concordancia es del 6-10%. Dado que la tasa de concordancia entre gemelos dicigóticos es mayor que el riesgo entre hermanos, en el incremento de riesgo en gemelos dicigóticos deben participar otros factores además del genotipo compartido (p. ej., el ambiente intrauterino compartido). Además, la susceptibilidad genética para desarrollar una DMT1 en los padres de un niño afectado se estima en un 3%. Debe tenerse en cuenta que, aunque existe un gran componente genético en la DMT1, el 85% de los pacientes con un diagnóstico nuevo de diabetes tipo 1 no tiene un miembro de la familia con DMT1. Por ello, para identificar a los pacientes que pueden estar en riesgo de desarrollar en el futuro una DMT1, no se puede confiar en la historia familiar ya que la mayoría de los casos se desarrolla en individuos sin esos antecedentes.

Diabetes mellitus tipo 1 monogénica

El clásico defecto en un único gen es una causa extremadamente infrecuente de DMT1 mediada por autoinmunidad. El síndrome IPEX (disfunción inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al X) está producido por mutaciones en el gen *FOXP3* y otros. El gen *FOXP3* (*forkhead box P3*) está implicado en las respuestas del sistema inmunitario. *FOXP3*, que es miembro de la familia de proteínas FOX, parece que funciona como un regulador maestro en el desarrollo y función de las células T reguladoras. Estas mutaciones llevan a la ausencia de la población principal de linfocitos T reguladores, lo que provoca una autoinmunidad abrumadora y el desarrollo de diabetes (tan pronto como a los 2 días de vida) en aproximadamente el 80% de los niños con este trastorno.

El síndrome de Wolfram (DIDMOAD: diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica, sordera) es una enfermedad autosómica recesiva, debida generalmente a mutaciones en el gen *WFS1*; se trata de una enfermedad neurodegenerativa progresiva. Para definir un caso debe haber DMT1 y atrofia óptica. Este síndrome puede estar presente en alrededor del 5% de los pacientes con DMT1.

El SPA-1 (síndrome de poliendocrinopatía autoinmune 1) está causado por mutaciones en el gen *AIRE* (regulador autoinmune) que producen alteraciones en la expresión de抗原s periféricos en el interior del timo y/o alteraciones en la selección negativa en el timo. Esto produce una

autoinmunidad generalizada. Aproximadamente el 18% de los niños con este síndrome desarrolla una DMT1.

Genes que afectan al riesgo de diabetes mellitus tipo 1 autoinmune

El riesgo de desarrollar DMT1 depende de la influencia de varios loci de riesgo. La región genómica que contribuye en mayor medida al riesgo de DMT1 es el CMH en el cromosoma 6p21. Aparte del CMH los estudios de asociación del genoma completo han hallado que la DMT1 se asocia al menos con 100 polimorfismos de nucleótido único diferentes, de los cuales alrededor de 50 se consideran potencialmente causales. Algunos loci destacados de alto riesgo son los de la insulina (*INS*), la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (*PTPN22*), la subunidad α del receptor de la interleucina 2 (*IL2RA*), el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (*CTLA4*), el dominio 1 de la helicasa C inducida por interferón (*IFIH1*), el homólogo del oncogén viral de la leucemia eritroblástica v-erb-b2 3e (*ERBB3e*) y el agonista de la muerte celular asociado a *BCL2* (*BAD*). La contribución de cada locus no pertenece al CMH al riesgo de DMT1 es pequeña, lo que convierte a las variantes individuales en poco útiles para predecir el riesgo genético de desarrollar una DMT1 en un individuo dado. En resumen, las funciones conocidas de estos genes sugieren las vías etiológicas primarias de la diabetes, principalmente, las moléculas ligadoras de HLA clase I y clase II, la activación de las células T y B, las respuestas innatas a los patógenos víricos, la señalización con quimiocinas y citocinas y las funciones reguladoras y presentadoras de antígeno de las células T.

Susceptibilidad a diabetes mellitus tipo 1 codificada por el complejo mayor de histocompatibilidad/antígeno leucocitario humano

El CMH es una región genómica grande que contiene un número de genes relacionados con la función del sistema inmunitario en humanos. Estos genes se dividen a su vez en genes HLA de clase I, II, III y IV. Los genes de clase II son los que se asocian con más fuerza con el riesgo de DMT1, pero parte del riesgo asociado con varios tipos de HLA se debe a variaciones en los genes HLA de otras clases diferentes a la II. En conjunto, las variaciones genéticas en la región HLA pueden explicar el 40-50% del riesgo genético para DMT1.

Algunas de las asociaciones conocidas incluyen el genotipo HLA DR3/4-DQ2/8; comparados con la prevalencia poblacional de DMT1 de aproximadamente 1/300, los recién nacidos DR3/4-DQ2/8 de la población general tienen un riesgo genético de 1/20. El riesgo de desarrollo de DMT1 es aún mayor cuando los haplotipos de alto riesgo se comparten con un hermano o progenitor con DMT1. Por tanto, si un hermano tiene DMT1 y comparte el mismo haplotipo de alto riesgo DR3/4-DQ2/8 con otro hermano, el riesgo de autoinmunidad en este último es del 50%. Además, este riesgo se aproxima al 80% cuando los hermanos comparten ambos HLA idénticos por descendencia. Esto se conoce como la *paradoja relativa*, que señala la existencia de otros factores de riesgo genéticos compartidos (lo más probable en el haplotipo HLA extendido).

Con los avances en la genotipificación, es posible una mejor discriminación y se pueden identificar relaciones de riesgo más específicas para haplotipos específicos. Por ejemplo, el haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301g-DQB1*0302 tiene una OR (*odds-ratio*, razón de probabilidades) de 8,39, mientras que el haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301g-DQB1*0301 tiene una OR de 0,35, lo que implica que el alelo DQB1*0302 es un alelo crítico de susceptibilidad. Existen algunos haplotipos DR-DQ drásticamente de protección (p. ej., DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 [OR = 0,03], DRB1*1401-DQA1*0101-DQB1*0503 [OR = 0,02] y DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303 [OR = 0,02]). El haplotipo DR2 (DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602) es predominantemente protector y está presente en el 20% de la población general, pero solo se ve en el 1% de los pacientes con DMT1.

Papel del aspartato en posición 57 en DQB1

El haplotipo DQB1*0302 (alto riesgo de diabetes) difiere del DQB1*0301 (protección frente a diabetes) solo en la posición 57, donde carece de un residuo de ácido aspártico. El alelo DQB1*0201 (riesgo incrementado de diabetes) también carece de ácido aspártico en la posición 57 y se ha propuesto que la presencia de aspartato en esta posición altera el reconocimiento de proteínas y las características de unión a proteínas de esta molécula. Aunque la ausencia de aspartato en esta posición parece ser importante en la mayoría de los estudios realizados en individuos blancos, no tiene la misma importancia en poblaciones coreanas y japonesas. Además, ciertos

genotipos DQB1 de bajo riesgo también carecen de un ácido aspártico en posición 57, incluyendo DQB1*0302/DQB1*0201 (DR7) y DQB1*0201 (DR3)/DQB1*0201 (DR7). Por ello, la presencia de aspartato en esta posición suele ser, aunque no siempre, protectora en la población blanca, pero no necesariamente en otras poblaciones.

Papel del antígeno leucocitario humano de clase I

Aunque los alelos de los genes del HLA de clase II parecen tener la asociación más fuerte con la diabetes, estudios recientes de genotipado y análisis de datos combinados han identificado asociaciones con otros elementos del complejo HLA, especialmente el HLA-A y el HLA-B. La asociación más significativa es con el HLA-B39, que confiere un alto riesgo de DMT1 en tres poblaciones diferentes, constituye la mayor parte de la señal del HLA-B y se asocia con una edad más temprana de inicio de la enfermedad.

Genes asociados a riesgo de DMT1 no pertenecientes al CMH/HLA

El segundo locus que se identificó asociado con riesgo de DMT1 se localizó en una región por encima del gen de la insulina (*INS*). La susceptibilidad en esta región ha sido principalmente asignada a un conjunto de repeticiones en número variable aproximadamente 500 pb por encima del gen de la insulina. Esta región altamente polimórfica se compone de entre 30 y varios cientos de repeticiones de una unidad de secuencia de 14-15 pb (ACAGGGTCTGGGG). Se ha hallado que el alelo de alto riesgo se asocia a una menor producción de insulina y de ARNm en el timo, lo que sugiere un posible mecanismo para la menor tolerancia inmunitaria a la insulina. Algunos genes relacionados con la susceptibilidad a la DMT1 se han asociado también con un mayor riesgo de otras enfermedades autoinmunes. Entre ellos están los genes *PTPN22*, *IL2RA*, *CTLA4* y *IFIH1*, involucrados en la regulación del sistema inmunitario. Otros, como *ERBB3* y *BAD*, se cree que están relacionados con la apoptosis celular.

FACTORES AMBIENTALES

El hecho de que el 50% de los gemelos homocigóticos sea discordante para la DMT1, las variaciones encontradas entre áreas urbanas y rurales pobladas por el mismo grupo étnico, el cambio en la incidencia que sucede con la migración, el incremento de la incidencia que se ha visto en prácticamente todas las poblaciones en las últimas décadas y la existencia de estacionalidad proporcionan pruebas de que los factores ambientales también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la DMT1.

Infecciones virales

Es posible que varios virus participen en la patogénesis de la DMT1, pero no hay un virus ni un mecanismo patogénico que destaque en la etiología ambiental de la DMT1. En su lugar, una variedad de virus y mecanismos puede contribuir al desarrollo de la diabetes en individuos genéticamente susceptibles. Los mecanismos propuestos implican la infección directa de las células β por los virus, lo cual causa lisis y liberación de autoantígenos, la infección vírica directa de las células presentadoras de antígenos que causa aumento de la expresión de citocinas y mimetismo molecular, el concepto por el cual los antígenos víricos muestran homología con los epítopos propios.

Síndrome de rubéola congénita

La prueba más clara del papel de las infecciones virales en la diabetes humana se encuentra en el síndrome de rubéola congénita. La infección prenatal por rubéola se asocia con autoinmunidad contra las células β en hasta el 70% y con desarrollo de DMT1 en hasta el 40% de los niños infectados. El tiempo transcurrido entre la infección y el desarrollo de diabetes puede ser de hasta 20 años. Después de una infección congénita por rubéola, la DT1 es más frecuente en los pacientes que portan los genotipos de mayor riesgo. Curiosamente, parece que no hay incremento del riesgo de diabetes cuando la infección por rubéola se desarrolla después del nacimiento o se utilizan vacunas con virus vivos de rubéola.

Enterovirus

Los estudios muestran una evidencia creciente de infección por enterovirus en pacientes con DMT1 y una prevalencia aumentada de ARN de enterovirus en muestras de sangre prenatal de niños que posteriormente desarrollan DMT1. Además, existen descripciones de casos de asociación entre una infección por enterovirus y el desarrollo posterior de DMT1, pero en el momento actual se desconoce el verdadero significado de estas infecciones.

Virus de la parotiditis

Se ha observado que la parotiditis puede provocar con mucha frecuencia y de forma variable el desarrollo de autoinmunidad contra las células β y en otros casos puede causar una DMT1. Aunque la parotiditis puede participar en algunos casos de diabetes, el hecho de que la incidencia de DMT1 se haya incrementado de manera constante en varios países después de la introducción de la vacunación universal frente a la parotiditis y de que la incidencia sea extremadamente baja en varias poblaciones en las que la parotiditis continúa siendo prevalente indica que la parotiditis por sí misma no es un factor causal importante de diabetes.

La hipótesis de la higiene: el posible papel protector de las infecciones

Aunque algunas infecciones virales pueden incrementar el riesgo de DMT1, los agentes infecciosos también pueden desempeñar un papel protector frente a la diabetes. La hipótesis de la higiene establece que la DMT1 es una enfermedad de países industrializados, donde la observación de la existencia de menos infecciones implica que el sistema inmunitario está menos entrenado para su objetivo principal, la defensa del huésped. Algunos llaman a esta teoría la *hipótesis de privación microbiana*. La hipótesis de la higiene afirma que la ausencia de exposición a las infecciones infantiles puede incrementar el riesgo individual de desarrollar enfermedades autoinmunes, incluida la DMT1. Las tasas de DMT1 y otras enfermedades autoinmunes generalmente son menores en los países no desarrollados con alta prevalencia de infecciones infantiles y tienden a incrementarse a medida que estos países se desarrollan. La incidencia de DMT1 difiere en casi 6 veces entre la región rusa de Carelia y Finlandia, aunque ambas están pobladas por poblaciones genéticamente relacionadas, vecinas y situadas en la misma latitud. La incidencia de autoinmunidad en las dos poblaciones varía inversamente con los niveles de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E, y la IgE está implicada en la respuesta a infecciones parasitarias. Todas estas observaciones indican que la disminución de la exposición a ciertos parásitos y otros microbios en la infancia precoz puede producir un incremento del riesgo de autoinmunidad posterior, incluida la diabetes autoinmune. Por otro lado, los estudios retrospectivos de casos y controles han sido en el mejor de los casos contradictorios, y todavía no existen pruebas directas de la protección de las infecciones en la infancia.

Microbioma gastrointestinal

Ha habido un gran interés por comprender mejor el papel del microbioma gastrointestinal en la salud. Hay datos preliminares de estudios en animales y humanos que indican que en la DMT1 el microbioma intestinal está alterado, pero aún no se ha establecido una relación de causa y efecto. Los estudios en humanos han encontrado que el microbioma intestinal en la DMT1 cuenta con una menor diversidad de especies microbianas y tiene menos organismos productores de butirato que el de los controles sanos. El butirato es un ácido graso de cadena corta que se cree que es antiinflamatorio y que podría desempeñar un papel en la protección del epitelio intestinal, de forma directa o indirecta, a través del aumento de la producción de mucina. Teóricamente, la pérdida de la integridad epitelial (el llamado intestino permeable) podría desencadenar inflamación y una respuesta autoinmune como resultado de la entrada de un mayor número de antígenos patógenos o dietéticos al torrente sanguíneo. Los primeros estudios prospectivos a pequeña escala en bebés y niños con alto riesgo de DMT1 han hallado un desequilibrio, con mayor cantidad de especies como *Bacteroides dorei* y *Bacteroides vulgatus* entre los individuos que desarrollaron más adelante autoanticuerpos de la diabetes o DMT1 en comparación con aquellos que no los desarrollaron. Un estudio más amplio en 6 centros, el estudio The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), identificó diferencias geográficas significativas en la composición del microbioma fecal, lo que pone de manifiesto los retos a los que se enfrenta este campo de estudio. Otra relación entre el sistema gastrointestinal y la DMT1 es la aparición concomitante de enfermedad celíaca y DMT1. Ambos trastornos son autoinmunes y en ambos casos existen autoanticuerpos específicos de la enfermedad, y esa predisposición basada en el sistema inmunitario podría conducir a ambas enfermedades. Otra posibilidad es que la lesión de la mucosa intestinal podría desencadenar cambios que acaban provocando DMT1.

Dieta

La exposición dietética puede modificar el riesgo de DMT1; sin embargo, no se ha encontrado un vínculo definitivo entre la exposición dietética individual y el desarrollo de DMT1. Estudios iniciales respaldaron la asociación entre la introducción temprana de leche y/o gluten y el riesgo de DMT1; sin embargo, estudios posteriores no han confirmado y en muchos casos han refutado estos hallazgos. Además, la mayoría de las intervenciones

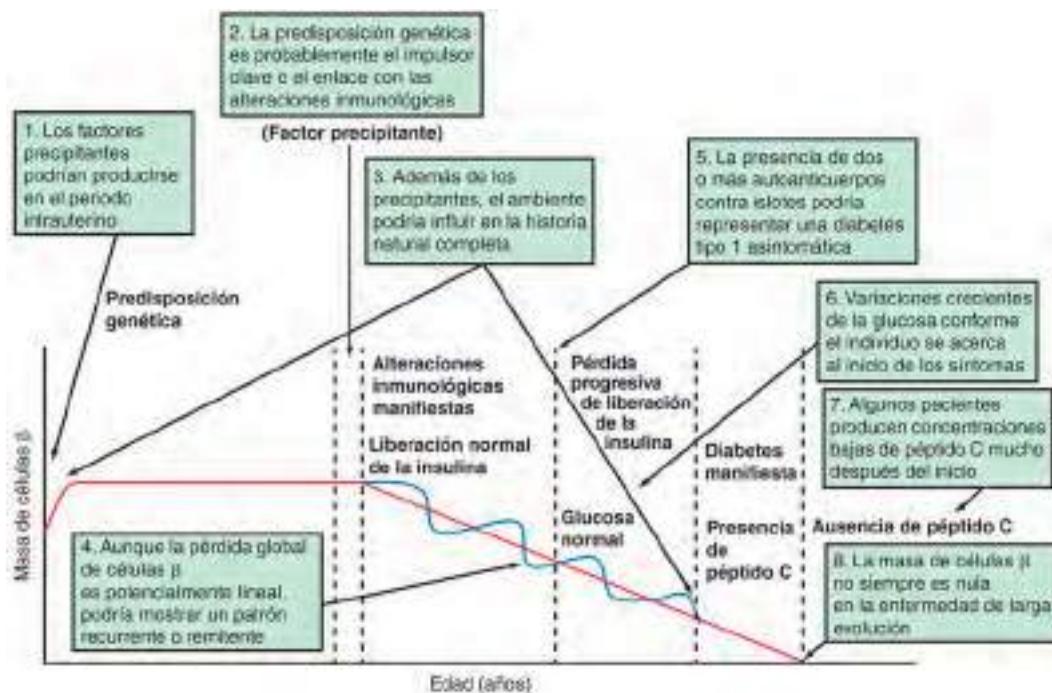


Fig. 607.2 Historia natural de la diabetes tipo 1; revisión de un concepto de hace 25 años. La recreación del modelo de DMT1, propuesto originalmente en 1986, se muestra en negro. Los conceptos añadidos y las hipótesis fundamentadas en el conocimiento reciente se muestran en verde. (De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. Lancet 2014;383:69-78, Fig. 4.)

estudiadas no han demostrado un efecto del retraso de la exposición al gluten o del uso de fórmulas hidrolizadas para reducir el riesgo de desarrollar autoanticuerpos de la DMT1. Un metaanálisis de 2016 de estudios de intervención y observacionales concluyó que no había asociación entre la exposición temprana al gluten o a las proteínas lácteas y el riesgo de DMT1. Algunos estudios, aunque no todos, han sugerido que la lactancia materna reduce el riesgo de DMT1. No se conoce bien cuál es el posible mecanismo del efecto protector de la leche materna, pero podría estar relacionado con los efectos beneficiosos de la leche materna sobre el sistema inmunitario del lactante o con un efecto indirecto, como la menor exposición a edades tempranas a otros抗ígenos de la dieta. El momento de introducción de los alimentos sólidos podría modificar el riesgo de DMT1, como se ve en un informe del Diabetes Autoimmunity Study (DAISY), que encontró que tanto la introducción temprana de alimentos sólidos (antes de los 4 meses de edad) como la tardía (después de los 6 meses) predecían el desarrollo de DM1.

Otros factores dietéticos que en algún momento se han sugerido que están relacionados con el riesgo de DMT1 son los ácidos grasos omega 3, la vitamina D, el ácido ascórbico, el zinc y la vitamina E. La vitamina D es biológicamente plausible (participa en la regulación inmune), y su déficit es más frecuente en los países del norte, como Finlandia, que cuenta con la incidencia más alta de DMT1; sin embargo, la mayoría de los estudios observacionales no han logrado encontrar asociaciones entre los niveles o la suplementación con vitamina D y el riesgo de DMT1. No se han realizado estudios de intervención para evaluar el efecto de la suplementación de vitamina sobre el riesgo de DMT1.

Estrés psicológico

Varios estudios muestran una prevalencia aumentada de situaciones psicológicamente estresantes entre niños que desarrollan DMT1. Aún se desconoce si ese estrés solo agrava una autoinmunidad preexistente o si realmente puede desencadenarla mediante mecanismos epigenéticos.

PATOGÉNESIS E HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

En la DMT1, un huésped genéticamente susceptible desarrolla una autoinmunidad contra sus propias células β. La causa que desencadena esta respuesta autoinmune es compleja y multifactorial. En algunos (pero no todos) pacientes, este proceso mediado por autoinmunidad produce una destrucción progresiva de las células β hasta que se pierde una masa crítica de células β y se desarrolla el déficit de insulina. El déficit de insulina a su vez conduce a la aparición de los signos y síntomas clínicos de la DMT1.

En el momento del diagnóstico, si todavía están presentes algunas células β viables y elaboran algo de insulina, puede producirse una remisión parcial de la enfermedad (periodo de luna de miel), pero con el tiempo se destruye una mayor masa de células β, a pesar de cualquier regeneración y/o persistencia de células β, y el paciente se convierte en totalmente dependiente de la insulina exógena para sobrevivir (fig. 607.2). Con el paso del tiempo algunos de estos pacientes desarrollan complicaciones secundarias de la diabetes, que parecen relacionadas, en parte, con lo controlada que haya estado la enfermedad. Por ello, la historia natural de la DMT1 implica alguna o todas de las siguientes etapas, identificándose dos fases antes del inicio de los síntomas:

1. Presencia de dos o más autoanticuerpos anti-isletos con normoglucemia y presintomática; puede durar años o décadas.
2. Autoinmunidad contra las células β con disglucemia y presintomática; más breve.
3. Inicio de la enfermedad sintomática; a menudo bastante breve, semanas, raramente meses.
4. Remisión transitoria, generalmente unas semanas después del inicio, puede durar entre 6 y 12 meses.
5. Enfermedad establecida, resto de la vida.
6. Desarrollo de complicaciones, muy variable.

Inicio de la autoinmunidad

La susceptibilidad genética a la DMT1 está determinada por varios genes (v. «Genética» más adelante), con la mayor contribución por parte de las variantes del sistema HLA. Sin embargo, incluso entre los haplotipos de mayor riesgo, la mayoría de los portadores *no* desarrollará DMT1. Incluso en gemelos homocigóticos la concordancia es del 30 al 70%. El aumento observado en la incidencia de DMT1, y en especial en niños más jóvenes, en una población de pacientes con estabilidad genética esencial implica que algo ha cambiado de forma concordante en el ambiente o en la forma en que se cría a los niños. En la patogénesis de la DMT1 se ha implicado un número de factores que incluyen influencias maternas e intrauterinas, el tipo de parto, los alimentos y la dieta en la primera infancia, las infecciones virales, la ausencia de exposición a ciertas infecciones y el uso de antibióticos, el microbioma del huésped, e incluso el estrés psicológico, pero su papel exacto y el mecanismo por el cual desencadenan o agravan la autoinmunidad siguen siendo inciertos. Lo que sí está claro es que los marcadores de autoinmunidad son mucho más prevalentes que la DMT1 clínica, lo que indica que el inicio de la autoinmunidad es una condición necesaria, pero no suficiente, para la DMT1. Aunque hasta ahora no se

ha identificado ningún factor desencadenante concluyente, parece que en la mayoría de los casos de DMT1 diagnosticados en la infancia el inicio de la autoinmunidad sucede en etapas muy tempranas de la vida. En la mayoría de los niños diagnosticados antes de los 10 años los primeros signos de autoinmunidad aparecen antes de los 2 años. El desarrollo de la autoinmunidad se asocia con la aparición de varios autoanticuerpos. En los niños pequeños, los IAA suelen ser los primeros en aparecer, seguidos por los anticuerpos frente a la isoforma de 65 kDa de la ácido glutámico descarboxilasa y más tarde los anticuerpos frente a la tirosina fosfatasa asociada a insulínoma 2 y el transportador de zinc 8. Los primeros anticuerpos son predominantemente de clase IgG1. No solo hay difusión de la autoinmunidad a más antígenos (IAA y luego GAD65 e IA-2), sino también a diferentes epítitos dentro del mismo antígeno. Los primeros anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa 65 tienden a ser contra la región media de la región carboxi terminal, mientras que los anticuerpos frente a la región amino terminal suelen aparecer más tarde y son menos frecuentes en niños.

Autoinmunidad preclínica con pérdida progresiva de la función de las células β

En casi todos los pacientes, la aparición de la autoinmunidad se sigue de destrucción progresiva o eventual de las células β (figs. 607.3 y 607.4). Los anticuerpos son un marcador de la presencia de autoinmunidad, pero el daño real a las células β está mediado principalmente por células T (v. fig. 607.4). El análisis histológico del páncreas de pacientes con DMT1

de inicio reciente muestra insulinitis, con una infiltración de los islotes por células de Langerhans y mononucleares, incluyendo linfocitos T y B, monocitos/macrófagos y células asesinas naturales. En el ratón diabético no obeso, un infiltrado celular similar se sigue por una pérdida lineal de células β hasta que estas desaparecen por completo. Pero parece que el proceso en la DMT1 humana no es necesariamente lineal y que en el desarrollo de la DMT1 puede haber un curso descendente ondulado, con remisiones y recaídas.

Papel de los autoanticuerpos

Incluso aunque la DMT1 no se produce como consecuencia directa de la formación de autoanticuerpos, el riesgo de desarrollar la enfermedad clínica se incrementa de forma drástica con el incremento del número de anticuerpos; solo el 30% de los niños con 1 anticuerpo progresará a diabetes, pero el riesgo se incrementa hasta el 70% a los 10 años, cuando están presentes 2 anticuerpos y hasta el 90% cuando están presentes 3 (v. fig. 607.3). El riesgo de progresión también varía en función de la intensidad de la respuesta de anticuerpos y aquellos con títulos más elevados de anticuerpos tienen más probabilidades de progresar hacia una enfermedad clínica. Otro factor que parece influir en la progresión del daño sobre la célula β es la edad a la que se desarrolla la autoinmunidad; los niños en los que aparecen IAA en los primeros 2 años de vida desarrollan con rapidez anticuerpos contra las células de los islotes y progresan a diabetes con más frecuencia que los niños en los que los primeros anticuerpos aparecen entre los 5 y los 8 años.

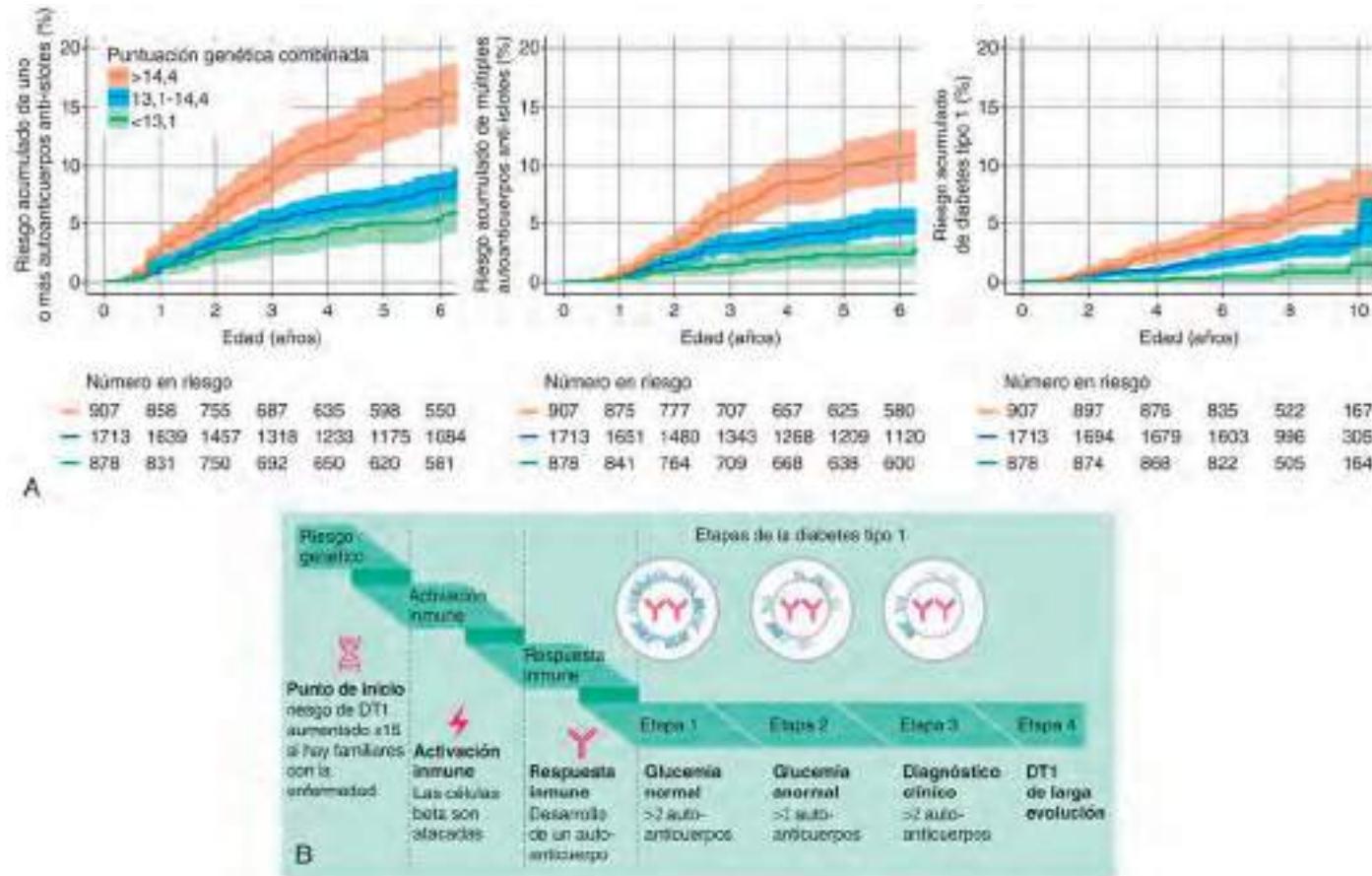


Fig. 607.3 Factores que contribuyen y progresión de la diabetes tipo 1. **A.**, Riesgos acumulados de uno o más autoanticuerpos de islotes, múltiples autoanticuerpos anti-isletos, y desarrollo de diabetes tipo 1 en niños TEDDY con el genotipo HLA DR3/DR4-DQ8 o DR4-DQ8/DR4-DQ8, estratificados por su puntuación combinada. El riesgo acumulado de desarrollar uno o más autoanticuerpos anti-isletos (izquierda), múltiples autoanticuerpos anti-isletos (centro) y diabetes tipo 1 (derecha, eje y) se muestra en relación con la edad en años (eje x), calculado según el método de Kaplan ± Meier. Se muestran las curvas para niños con puntuaciones genéticas en los cuartiles superior (línea naranja), inferior (línea verde) y dos medios (línea azul). Las áreas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% del riesgo acumulado. Los números en riesgo indican el número de niños incluidos en el análisis para cada edad. **B.**, Progresión de la diabetes tipo 1 y etapas de la diabetes tipo 1. La etapa 1 es el comienzo de la diabetes tipo 1, definida como individuos que presentan dos o más autoanticuerpos relacionados con la diabetes y concentraciones normales de azúcar en la sangre. En la etapa 2, los individuos presentan glucemia alterada asintomática. La etapa 3 es el momento del diagnóstico clínico. DMT1, diabetes tipo 1. (A, De Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al: Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes in a prospective study in children. PLoS Med 15(4):e1002548. Fig. 4; B, De Greenbaum CJ, Speake C, Krischer J, et al: Strength in numbers: opportunities for enhancing the development of effective treatments for type 1 diabetes—the TrialNet experience. Diabetes 67(7):1216-1225, 2018.)

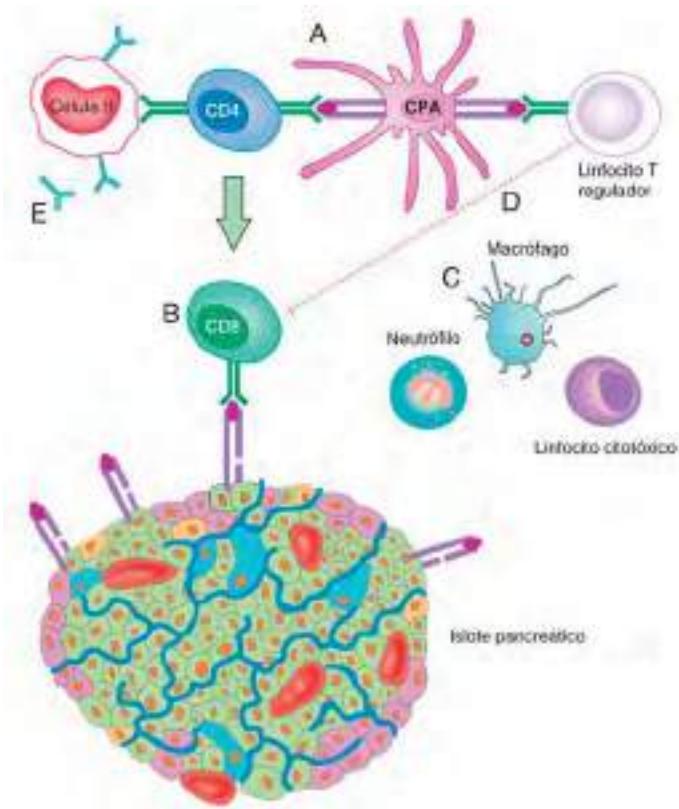


Fig. 607.4 Inmunopatogenia de la diabetes tipo 1. Se cree que el desarrollo de la diabetes tipo 1 se pone en marcha con la presentación de péptidos de las células β por células presentadoras de antígenos (CPA). Las CPA que llevan estos autoantígenos migran a los ganglios linfáticos pancreáticos donde interactúan con linfocitos T CD4+ autoreactivos, que a su vez median la activación de linfocitos T CD8+ autoreactivos (A). Estos linfocitos T CD8+ activados regresan al islete y lisan las células β que expresan autoantígenos inmunogénicos en moléculas de superficie del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (B). La destrucción de las células β se exacerba aún más por la liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno de las células inmunitarias innatas (macrófagos, linfocitos citotóxicos y neutrófilos) (C). Todo este proceso se amplifica por defectos de los linfocitos T reguladores, que no suprimen eficazmente la autoinmunidad (D). Los linfocitos T activados en los ganglios linfáticos pancreáticos también estimulan a los linfocitos B para que produzcan autoanticuerpos contra proteínas de las células β . Estos autoanticuerpos se pueden medir en circulación y se consideran un biomarcador definitorio de la diabetes de tipo 1 (E). (De DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA: Type 1 diabetes. Lancet 391:2449-2458, 2018, Fig. 3.)

Papel de la genética en la progresión de la enfermedad

En un amplio estudio en niños sanos, la aparición de anticuerpos únicos era relativamente frecuente y normalmente transitoria, y no se correlacionaba con la presencia de alelos HLA de alto riesgo, pero aquellos que portaban alelos HLA de alto riesgo eran más propensos a desarrollar múltiples anticuerpos y progresar hacia la enfermedad. Del mismo modo, la presencia de anticuerpos predice diabetes con más probabilidad en aquellos con historia familiar de diabetes que en aquellos sin historia de DMT1. Por ello, podría ser que los factores ambientales indujeran una autoinmunidad transitoria en muchos niños, pero aquellos con susceptibilidad genética tienen más probabilidad de presentar una progresión de la autoinmunidad y posteriormente desarrollar diabetes.

Papel de los factores ambientales

Los factores ambientales pueden actuar también como aceleradores de la DMT1 después de la aparición inicial de la enfermedad. Esto se hace evidente por el hecho de que la incidencia de DMT1 puede variar entre poblaciones que tienen la misma prevalencia de autoinmunidad. Por ejemplo, la incidencia de DMT1 en Finlandia es casi 4 veces mayor que en Lituania, pero la incidencia de autoinmunidad es similar en ambos países.

El hecho de que no todos los niños con evidencia de autoinmunidad y células T autorreactivas progresen a diabetes indica que existen puntos de control en los que el proceso autoinmune puede detenerse o invertirse antes de que progrese a una diabetes completa.

Inicio de la enfermedad clínica

Los pacientes con una destrucción progresiva de las células β se presentarán posteriormente con una DMT1 clínica. Se pensaba que en el momento de presentación de la enfermedad clínica se había destruido el 90% de la masa total de células β , pero estudios más amplios han mostrado que esto no sucede siempre. Parece que la destrucción de las células β es más rápida y completa en los pacientes más jóvenes, mientras que en los niños mayores y los adultos la proporción de células β que sobreviven es mayor (10-20% en las muestras de autopsia) y algunas células β (aproximadamente el 1% de la masa total) sobreviven hasta 30 años después del inicio de la diabetes. Dado que las autopsias suelen realizarse en pacientes que fallecen de una cetoadosis diabética (CAD), estas cifras pueden subestimar la masa de células β real presente al diagnóstico. Los estudios funcionales indican que en el momento de presentación de la DMT1 en los adultos puede estar preservado hasta el 40% de la capacidad secretora de insulina. Los análisis ultrasensibles indican que la producción de péptido C es detectable décadas tras el inicio de la DMT1. El hecho de que en los individuos con un diagnóstico nuevo de diabetes pueda existir una masa significativa de células β supervivientes es importante porque plantea la posibilidad de una prevención secundaria de la DMT1. De igual modo, la existencia de células β viables años o décadas después de la presentación inicial indica que incluso los pacientes con diabetes de larga evolución podrían ser capaces de exhibir alguna recuperación de la función de las células β si se pudiera detener el proceso destructivo autoinmune y producir una regeneración de las células de los islotes.

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN

La autoinmunidad precede a la DMT1 clínica, por lo que los indicadores de maduración de las respuestas autoinmunes pueden ser marcadores útiles para la predicción de la enfermedad. Las personas con riesgo de DMT1 pueden identificarse utilizando una combinación de marcadores genéticos, inmunológicos y metabólicos. El locus genético más informativo, el HLA de clase II, aporta aproximadamente la mitad del riesgo genético total, pero tiene un valor predictivo positivo (VPP) bajo cuando se utiliza en la población general. Los autoanticuerpos proporcionan una visión práctica de la autoinmunidad frente a las células β , su determinación en sangre venosa es simple y se han convertido en el pilar principal de los esfuerzos para predecir la DMT1. En comparación, incluso aunque los linfocitos T son los mediadores de la destrucción de las células beta, los linfocitos T escasean en la sangre y las pruebas para evaluar su función han resultado difíciles de estandarizar y validar. En los familiares de primer grado de los pacientes con DMT1, el número de autoanticuerpos definidos puede ayudar a estimar el riesgo de desarrollar una DMT1: riesgo bajo (autoanticuerpo único: VPP 2-6%), riesgo moderado (2 autoanticuerpos: VPP 21-40%) y riesgo alto (>2 autoanticuerpos: VPP 59-80%), en un periodo de 5 años. En los niños que portan el genotipo de mayor riesgo para DMT1 (HLA-DQB1*0201-DQA1*05/DQB1*0302-DQA1*03), la insulinitis es casi 10 veces más frecuente (VPP 21%) que en niños con otros genotipos (VPP 2,2%). Sin embargo, aunque los autoanticuerpos son útiles para predecir la DMT1 en familiares cercanos de pacientes con DMT1, exceptuando esta población tan evidente, se requeriría el cribado en la población general para identificar a los individuos sanos con riesgo de DMT1. De hecho, en torno al 90% de los individuos con DMT1 de inicio reciente no tienen antecedentes familiares de DMT1. El cribado de la población general es difícil de justificar, en parte, porque la prevalencia observada de autoanticuerpos supera con creces la baja prevalencia de enfermedad en no familiares, lo que lleva a una alta tasa de falsos positivos.

FISIOPATOLOGÍA

La insulina desempeña una función esencial en el almacenamiento y la recuperación del combustible celular. Su secreción en respuesta a la ingesta está modulada de forma exquisita por la acción conjunta de mecanismos nerviosos, hormonales y relacionados con el sustrato para permitir una disponibilidad controlada del alimento ingerido como energía para una utilización inmediata o futura. Durante el periodo de ayuno los niveles de insulina deben disminuir para después poder movilizar la energía almacenada. Por ello, en el metabolismo normal existen oscilaciones periódicas entre el estado anabólico posprandial con niveles altos de insulina y el estado catabólico del ayuno con niveles bajos de insulina, que afectan a hígado, músculo y tejido adiposo (tabla 607.4). La DMT1 es un estado catabólico progresivo con niveles bajos de insulina en el que la ingesta no reverte, sino

Tabla 607.4

Influencia de la ingesta (insulina alta) o del ayuno (insulina baja) en algunos procesos metabólicos del hígado, el músculo y el tejido adiposo*

	INSULINA PLASMÁTICA ALTA (ESTADO POSPRANDIAL)	INSULINA PLASMÁTICA BAJA (ESTADO DE AYUNO)
Hígado	Captación de glucosa Síntesis de glucógeno Ausencia de gluconeogénesis Lipogénesis Ausencia de cetogénesis	Producción de glucosa Glucogenólisis Gluconeogénesis Ausencia de lipogénesis Cetogénesis
Músculo	Captación de glucosa Oxidación de la glucosa Síntesis de glucógeno Síntesis de proteínas	Ausencia de captación de glucosa Oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos Glucogenólisis Proteólisis y liberación de aminoácidos
Tejido adiposo	Captación de glucosa Síntesis de lípidos Captación de triglicéridos	Ausencia de captación de glucosa Lipólisis y liberación de ácidos grasos Ausencia de captación de triglicéridos

*Se considera que la insulina es el factor principal que controla estos procesos metabólicos. La diabetes mellitus puede considerarse un estado permanente de insulina baja que, sin tratamiento, produce un ayuno exagerado.

que exagera, estos procesos catabólicos. Con una insulinopenia moderada, la utilización de la glucosa por parte del músculo y la grasa disminuye y aparece la *hiperglucemia posprandial*. Con niveles de insulina aún más bajos, el hígado produce un exceso de glucosa mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis y comienza la hiperglucemia del ayuno. La hiperglucemia produce una diuresis osmótica (glucosuria) cuando se supera el umbral renal (180 mg/dl; 10 mmol/l). La pérdida resultante de calorías y electrolitos, así como la deshidratación progresiva, produce un estrés fisiológico con hipersecreción de hormonas de estrés (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento y glucagón). Estas hormonas, a su vez, contribuyen a la descompensación metabólica mediante una mayor alteración de la secreción de insulina (adrenalina), antagonizando su acción (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento) y estimulando la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis (glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol), mientras que disminuyen la utilización y el aclaramiento de glucosa (adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol).

La combinación del déficit de insulina y de los niveles plasmáticos elevados de hormonas contrarreguladoras también es responsable de la lipólisis acelerada y de la alteración de la síntesis lipídica, que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de lípidos totales, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. La interacción hormonal del déficit de insulina y del exceso de glucagón desvía los ácidos grasos libres hacia la formación de cuerpos cetónicos; el ritmo superior al normal de formación de estos compuestos, principalmente β -hidroxibutirato y acetacetato, supera la capacidad de utilización periférica y de excreción renal. La acumulación de estos cetoácidos produce acidosis metabólica (CAD) y una respiración profunda y rápida compensadora, no disnea, para intentar excretar el exceso de CO_2 (respiración de Kussmaul). La acetona, formada por la conversión no enzimática del acetacetato, es la responsable del característico olor afrutado del aliento. Los cuerpos cetónicos se excretan en la orina asociados a cationes y por ello aumentan más las pérdidas de agua y electrolitos y la capacidad de regenerar el bicarbonato. Con la deshidratación, la acidosis y la hiperosmolaridad progresivas y la disminución del consumo cerebral de oxígeno, se altera el nivel de conciencia y el paciente finalmente entra en coma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas clásicas de diabetes de nueva aparición en niños reflejan un estado fisiológico hiperglucémico y catabólico, y consisten en poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Otros síntomas frecuentes son: fatiga, debilidad y malestar general. Los pacientes con la enfermedad más avanzada exhibirán signos de CAD como deshidratación, náuseas,

vómitos, letargo, estado mental alterado y, en casos extremos, coma. Si no se reconoce el diagnóstico, la progresión de los síntomas sigue un curso predecible desde una poliuria intermitente, al principio, hasta poliuria mantenida y pérdida de peso, seguidas del desarrollo de CAD. En la mayoría de los casos, esta progresión inicial ocurre en semanas en lugar de meses.

Al principio, cuando solo está limitada la reserva insulínica, se produce hiperglucemia posprandial asintomática de forma ocasional. Al ir reduciéndose la capacidad de secreción de insulina, la glucemia comienza a aumentar. Cuando la glucosa plasmática aumenta por encima del umbral renal comienzan la poliuria y/o la nicturia intermitentes. Con la posterior pérdida de células β , la hiperglucemia crónica produce una diuresis más persistente, que a menudo incluye enuresis nocturna en los niños más jóvenes. Las mujeres pueden desarrollar candidiasis vulvovaginal debido a la glucosuria crónica. Con el tiempo, las pérdidas diarias de agua y glucosa pueden llegar hasta los 5 l y 250 g, respectivamente, lo que representa 1.000 calorías o el 50% de la ingesta calórica diaria media. Estas pérdidas desencadenan polidipsia y polifagia compensadoras; sin embargo, la deshidratación y la pérdida de peso progresivas serán inevitables a no ser que se instaure un tratamiento.

Cuando la enfermedad sigue progresando, comienzan a acumularse cetoácidos. En esta fase de la enfermedad es posible un rápido deterioro clínico. Los cetoácidos producen dolor abdominal, náuseas y vómitos, impidiendo que el paciente pueda mantener la reposición oral de las pérdidas urinarias de agua. La deshidratación se acelera, causando debilidad, hipotensión ortostática y mayor pérdida de peso. Como en cualquier estado hiperosmolar, el grado de deshidratación puede subestimarse clínicamente debido a que el volumen intravascular está conservado a expensas del volumen intracelular. Entre los signos y síntomas de cetoacidosis avanzada están la respiración de Kussmaul (respiración profunda, pesada y rápida sin dificultad respiratoria), olor afrutado del aliento (acetona), prolongación del intervalo Q-T corregido, disminución de la función neurocognitiva y posible coma. Aproximadamente entre el 20 y el 40% de los niños con diabetes establecida recientemente progresan a CAD antes del diagnóstico.

La progresión suele ser mucho más rápida (en pocas semanas) en los niños pequeños debido a una destrucción autoinmune más agresiva de las células β y/o a una menor masa de células β . El comienzo de la enfermedad en la primera infancia se asocia a una mayor probabilidad de presentación con CAD. La pérdida de peso en los niños más pequeños y en los individuos con enfermedad más progresiva se debe sobre todo a la pérdida de líquidos, mientras que la pérdida de peso en adolescentes e individuos con enfermedad lentamente progresiva incluirá también un déficit importante de tejido adiposo y masa magra por la prolongada desnutrición. En cualquier niño la progresión de los síntomas puede acelerarse debido al estrés causado por una enfermedad o un traumatismo intercurrente cuando las hormonas contrarreguladoras (de estrés) superan la limitada capacidad de secreción de insulina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DMT1 suele ser fácil (v. tabla 607.2). Aunque la mayoría de los síntomas no son específicos, la pista fundamental es una poliuria inapropiada en cualquier niño con signos de deshidratación y escasa ganancia de peso. La hiperglucemia puede identificarse fácilmente en sangre capilar mediante un glucómetro, y la glucosuria y la cetonuria pueden determinarse rápidamente con una tira reactiva de orina. Una glucemia posprandial mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) con síntomas típicos es diagnóstica, con o sin cetonuria. En el niño obeso debe considerarse la existencia de una DMT2 (v. más adelante «Diabetes mellitus tipo 2»). Una vez que se confirma la hiperglucemia, resulta aconsejable determinar si existe CAD (especialmente si se encuentra cetonuria) determinando en una muestra de sangre el bicarbonato y el pH, y también evaluar las anomalías electrolíticas (incluso si los signos de deshidratación son mínimos). Una hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) basal permite confirmar el diagnóstico y estimar la duración de la hiperglucemia y proporciona un valor inicial con el que comparar la eficacia del tratamiento posterior. Existen niveles falsamente bajos de HbA_{1c} en las anemias hemolíticas, la aplasia pura de células rojas, las transfusiones sanguíneas y las anemias asociadas a hemorragia, cirrosis, mielodisplasia o enfermedad renal tratada con eritropoyetina. La HbA_{1c} basal puede ser más alta en afroamericanos que en blancos.

Se debe plantear la realización de pruebas de autoinmunidad (autoanticuerpos de la DMT1) (v. cap. 607.1) en los casos en que la diferenciación entre DMT1 y DMT2 no está clara y en los casos en que existe una fuerte historia familiar que sugiera diabetes monogénica. En el momento del diagnóstico o poco después debe comprobarse la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas con DMT1, como enfermedad celíaca (determinación de inmunoglobulina A de transglutaminasa tisular [IgA] e IgA total) e hipotiroidismo autoinmune (determinación de hormona estimulante de tiroides [TSH] y tiroxina libre o total). Debido a que la presencia de importantes

alteraciones fisiológicas puede afectar a las pruebas para detectar tiroidopatías y celiaquía, en los pacientes con anomalías leves se deben repetir las pruebas varias semanas después, antes de iniciar el tratamiento. Además, dado que la diabetes se acompaña de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, también se recomienda obtener un perfil de lípidos en ayunas en niños de ≥ 10 años una vez que se haya logrado controlar la glucemia.

En pocas ocasiones, un niño puede tener hiperglucemía y glucosuria transitorias bajo un estrés físico considerable o una enfermedad. Esto suele resolverse de forma permanente durante la recuperación de los factores estresantes. La **hiperglucemía debida al estrés** puede reflejar una reserva limitada de insulina que se pone de manifiesto temporalmente por las hormonas contrarreguladoras **elevadas**. Por ello, un niño con hiperglucemía temporal debe ser vigilado por si desarrolla síntomas de hiperglucemía persistente y se le deben realizar las pruebas correspondientes si esto ocurre. No es necesario realizar pruebas complementarias periódicas si el niño permanece clínicamente asintomático; si preocupa la existencia de DMT1 o DMT2, puede ser de utilidad una hemoglobina A_{1c}.

Los métodos rutinarios de cribado, como las determinaciones posprandiales de glucosa plasmática y las pruebas de cribado de tolerancia oral a la glucosa, han demostrado tener tasas bajas de detección en los niños sanos y asintomáticos, incluso en aquellos considerados de riesgo, como los hermanos de niños diabéticos. Por tanto, estos métodos de cribado no están recomendados en niños.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ajustarse al grado de insulinopenia en el momento de presentación. La mayoría de los niños con DMT1 de nueva aparición tiene síntomas leves o moderados, deshidratación mínima sin antecedentes de vómitos y no han progresado a cetoacidosis. El tratamiento puede iniciarse con insulina subcutánea directamente. En torno al 20-40% de los niños con diabetes de nueva aparición debutan con CAD, que puede clasificarse arbitrariamente como leve, moderada o grave (tabla 607.5) y los síntomas dependen

del grado de cetoacidosis. Las manifestaciones bioquímicas cardinales son elevación de las cetonas en sangre y orina, aumento de la brecha aniónica, disminución del bicarbonato sérico (o del CO₂ total) y del pH, y aumento de la osmolalidad sérica efectiva. La hiperglucemía se suele acompañar de hiponatremia, que se debe a la dilución osmótica por desplazamiento del agua al líquido extracelular. Tras una poliuria prolongada son frecuentes la deplección de potasio y de fosfato, aunque pueden estar enmascaradas por la acidosis, que provoca el desplazamiento al líquido extracelular de estos iones.

Tratamiento de la cetoacidosis diabética

La insulinopenia grave (o la ausencia de acción eficaz de la insulina) produce una cascada fisiológica de acontecimientos por tres vías generales:

1. La producción excesiva de glucosa junto con una utilización reducida de esta aumenta la glucosa plasmática. Esto produce una diuresis osmótica, con pérdida de líquidos y electrólitos, deshidratación y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, con pérdida acelerada de potasio. Cuando la elevación de glucosa y la deshidratación son graves y persistentes durante varias horas, aumenta el riesgo de edema cerebral.
2. El aumento de los procesos catabólicos produce pérdidas celulares de sodio, potasio y fosfato.
3. El aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los depósitos de grasa periféricos aporta el sustrato para la producción hepática de cetoácidos. Cuando los cetoácidos se acumulan, los sistemas amortiguadores se deplecionan y se produce una acidosis metabólica.

El tratamiento se dirige tanto al acontecimiento inicial de esta cascada (insulinopenia) como a las alteraciones fisiológicas secundarias.

La resolución de la CAD se asocia con riesgos inherentes, como la hipoglucemía, la hipopotasemia y el edema cerebral. Cualquier protocolo debe ser utilizado con precaución y se ha de llevar un control estrecho del paciente. En cualquier grado de CAD puede ser necesario realizar los ajustes que se consideren oportunos, basados en un juicio médico prudente (tablas 607.6 y 607.7).

Tabla 607.5 Clasificación de la cetoacidosis diabética

	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE*
CO ₂ (mEq/l, venoso) [†]	20-28	16-20	10-15	<10
pH (venoso) [†]	7,35-7,45	7,25-7,35	7,15-7,25	<7,15
Clínica	Sin cambios	Orientado, alerta pero con astenia	Respiración de Kussmaul; orientado, pero somnoliento; reactivo	Respiración de Kussmaul o depresión respiratoria; somnoliento con depresión del nivel de conciencia hasta coma

*La hipernatremia grave (Na corregido >150 mEq/l) debe ser clasificada también como cetoacidosis diabética grave.

[†]Las determinaciones de CO₂ y pH dependen del método empleado; los valores normales pueden variar.

Tabla 607.6 Protocolo de tratamiento de la cetoacidosis diabética

TIEMPO	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Primera hora	Bolo i.v. 10-20 ml/kg NaCl 0,9% o RL Infusión de insulina a 0,05-0,10 U/kg/hora	Expansión rápida de volumen; puede repetirse. Dieta absoluta. Controlar E/S, estado neurológico. Utilizar hoja de evolución. Tener manitol a pie de cama; bolo de 1 g/kg i.v. en caso de edema cerebral
2. ^a hora hasta la resolución de la CAD	NaCl 0,45%; más infusión continua de insulina 20 mEq/l de fosfK y 20 mEq/l de AcK Glucosa al 5% si glucemia <250 mg/dl (14 mmol/l)	Ritmo i.v. = $\frac{85 \text{ ml/kg} + \text{mantenimiento} - \text{bolo}}{23 \text{ h}}$ Si K <3 mEq/l, administrar 0,5-1,0 mEq/kg como solución oral o aumentar el K i.v. hasta 80 mEq/l
Variable	Ingesta oral con insulina subcutánea	No vómitos; CO ₂ ≥16 mEq/kg; electrólitos normales
Obsérvese que el bolo i.v. inicial se considera parte del líquido corporal total permitido en las primeras 24 h y se resta antes de calcular el ritmo i.v.		
Mantenimiento (24 h) = 100 ml/kg (para los primeros 10 kg) + 50 ml/kg (para los siguientes 10 kg) + 25 ml/kg (para los kg restantes).		
Ejemplo de cálculo para un niño de 30 kg:		
1. ^a hora = bolo i.v. de 300 ml NaCl 0,9% o RL		
2. ^a hora y siguientes = $\frac{(85 \text{ ml} \times 30) + 1.750 \text{ ml} - 300 \text{ ml}}{23 \text{ h}} = \frac{175 \text{ ml}}{\text{h}}$		
(NaCl 0,45% con 20 mEq/l de fosfK y 20 mEq/l de AcK)		

Ack, acetato potásico; CAD, cetoacidosis diabética; E/S, entradas y salidas (orina, vómitos); fosfK, fosfato potásico; K, potasio; NaCl, cloruro sódico; RL, solución Ringer lactato.

Tabla 607.7

Dosis de inicio de insulina subcutánea
(unidades/kg/día)

	CETOACIDOSIS NO DIABÉTICA	CETOACIDOSIS DIABÉTICA
Prepuberal	0,25-0,50	0,75-1,0
Puberal	0,50-0,75	1,0-1,2
Pospuberal	0,25-0,50	0,8-1,0

Hiperglucemia y deshidratación

Debe administrarse insulina para favorecer la entrada de la glucosa en las células, reducir la producción hepática de glucosa y detener el movimiento de los ácidos grasos desde la periferia al hígado. Un bolo inicial de insulina no acelera la recuperación y puede aumentar el riesgo de hipopotasemia e hipoglucemias. Por ello, la infusión de insulina normalmente se inicia sin un bolo de insulina a un ritmo de 0,1 U/kg/h. Esta cifra se aproxima a la secreción máxima de insulina en personas sanas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La rehidratación también disminuye los niveles de glucosa al mejorar la perfusión renal y estimular la excreción renal. La combinación de estos tratamientos suele producir una disminución rápida inicial de los niveles plasmáticos de glucosa. La disminución continuada de la glucemia en más de 100 mg/dl/h puede aumentar el riesgo de edema cerebral; por ello es fundamental controlar cuidadosamente la glucosa sérica y ajustar la concentración de glucosa de los sueros intravenosos. Como regla general, la concentración de glucosa en los sueros i.v. debe ser del 5% (D5) una vez que la glucosa sérica haya caído por debajo de unos 300 mg/dl y del 10% cuando esté por debajo de 200 mg/dl. El sistema preferido para regular la concentración de glucosa del líquido infundido por vía i.v. durante la CAD es el uso de dos bolsas (v. tabla 607.6). Un sistema de dos bolsas consta de dos bolsas i.v. con concentraciones idénticas de electrolítos, en donde una bolsa contiene 0% de glucosa (suero fisiológico normal) y la otra contiene 10% de glucosa en suero fisiológico normal. Los fluidos se administran en Y y pueden regularse fácilmente para infundir fluido con una concentración de dextrosa del 0 al 10%.

Una vez que el nivel de glucosa desciende por debajo de 180 mg/dl (10 mmol/l), la diuresis osmótica se detiene y se acelera la rehidratación sin necesidad de incrementar la tasa de infusión. La resolución de la hiperglucemia se produce bastante antes de la corrección de la acidosis. Por ello, después de que se alcancen los niveles normales de glucosa la insulina sigue siendo todavía necesaria para controlar tanto la liberación de ácidos grasos libres como la cetosis. Si las concentraciones séricas de glucosa disminuyen por debajo de 100 mg/dl a pesar de la infusión de fluidos con dextrosa al 10% i.v., se puede reducir la velocidad de infusión de insulina i.v. a menos de 0,1 unidades/kg/h.

La restitución del déficit de líquidos debe ser moderada por el riesgo potencial de edema cerebral. Es prudente realizar una rehidratación cuidadosa en cualquier niño con un estado hiperosmolar. La osmolaridad plasmática efectiva ($E_{osm} = 2 \times [Na_{no\ corregido}] + [\text{glucosa}]$) es un índice preciso de la tonicidad de los líquidos corporales que refleja el grado de hidratación intracelular y extracelular mejor que la osmolaridad plasmática medida. Se calcula con el sodio y la glucosa en mmol/l. Este valor habitualmente está elevado al comienzo del tratamiento y debe normalizarse de forma sostenida. Una disminución rápida, o una caída lenta hasta un valor por debajo de lo normal, pueden indicar un exceso de agua libre entrando en el espacio vascular y un aumento del riesgo de edema cerebral. Por ello, no debe permitirse a los pacientes ingerir líquidos orales hasta que la rehidratación esté bastante avanzada y sea poco probable que se produzcan cambios electrolíticos significativos. Pueden darse pequeños fragmentos de hielo de forma limitada, como ingesta oral mínima. Todos los líquidos ingeridos y eliminados deben someterse a un exhaustivo control.

En los niños con CAD es difícil calcular el déficit de líquidos empleando signos clínicos porque el volumen intravascular se mantiene mejor en el estado hipertónico. Para cualquier grado de taquicardia, de retraso del llenado capilar, de disminución de la temperatura cutánea o de cambios ortostáticos de la presión arterial, el niño con CAD estará más deshidratado que un niño con un déficit normotónico de líquidos. No se ha establecido todavía el protocolo ideal para la rehidratación con líquidos i.v. en la CAD. Típicamente, se debe administrar un bolo intravenoso inicial de 10-20 ml/kg de solución salina isotónica sin glucosa, como Ringer lactato o cloruro sódico al 0,9% en 1 a 2 h. Solo deben administrarse más bolos de líquido a los pacientes hemodinámicamente inestables. Este bolo se administra con suero salino isotónico porque resulta inevitable que el paciente se encuentre

hipertónico, manteniendo la mayoría de la infusión inicial en el espacio intravascular. A partir de entonces la reposición de líquidos consiste en cloruro sódico al 0,45 o al 0,9% infundido a la velocidad calculada para reponer el déficit de líquidos (tras sustraer el bolo inicial) a lo largo de 24-48 h más mantenimiento. El déficit de líquidos puede calcularse empíricamente si se dispone de un peso reciente, y se estima en el 5-10% del peso corporal, según la gravedad clínica, o suponiendo un déficit de agua estándar (85 ml/kg). En la práctica, esto suele ser equivalente a una velocidad aproximada de 1,5 x mantenimiento, que puede emplearse para simplificar en la mayoría de los casos.

El sodio plasmático inicial suele ser normal o bajo debido a la dilución osmolar de la hiperglucemias y al efecto de una fracción lipídica libre de sodio elevada. La estimación del sodio plasmático reconstituido o «verdadero» para cualquier nivel de glucosa por encima de 100 mg/dl (5,6 mmol/l) se calcula como sigue:

$$[Na^+] + (1,6 \text{ mEq} / 1 \text{ Na}^+ \text{ por cada } 100 \text{ mg/dl glucosa en exceso de } 100)$$

o

$$[Na^+] + \left(\frac{1,6 \text{ mEq}}{\frac{1 \text{ Na}^+ \text{ por cada } 5,6 \text{ mmol}}{1 \text{ glucosa}} \text{ en exceso de } 5,6} \right)$$

El sodio debe aumentar aproximadamente 1,6 mmol/l por cada 100 mg/dl de disminución de la glucosa. El sodio corregido suele ser normal o ligeramente alto, indicando una deshidratación hipernatrémica moderada. Si el valor corregido es mayor de 150 mmol/l, puede haber una deshidratación hipernatrémica grave que requerirá una reposición de líquidos más lenta. El sodio debe aumentar de forma sostenida con el tratamiento. La disminución del sodio puede indicar una acumulación excesiva de agua libre y aumentar el riesgo de edema cerebral.

Pérdidas catabólicas

Tanto el cambio metabólico a un predominio catabólico como la acidosis movilizan el potasio y el fosfato desde la célula hacia el plasma. Además, la diuresis osmótica, el efecto excretor de potasio del hiperaldosteronismo y la cetonuria aceleran las pérdidas renales de potasio y fosfato. El sodio también se pierde con la diuresis, pero las pérdidas de agua libre son mayores que las pérdidas isotónicas. Con la enfermedad prolongada y la CAD grave, las pérdidas corporales totales pueden逼近ar a 10-13 mEq/kg de sodio, 5-6 mEq/kg de potasio y 4-5 mEq/kg de fosfato. Estas pérdidas continúan varias horas durante el tratamiento hasta que se revierte el estado catabólico y se controla la diuresis. Por ejemplo, el 50% del sodio infundido puede perderse en la orina durante el tratamiento intravenoso. Aunque el déficit de sodio se puede restaurar en 24 horas, el potasio y el fosfato intracelulares pueden no reponerse completamente hasta varios días después.

Aunque los pacientes con CAD tienen un déficit de potasio corporal total, los niveles plasmáticos iniciales con frecuencia son normales o elevados. Esto se debe al movimiento de potasio desde el espacio intracelular al plasma, como parte del proceso de amortiguación de los cetoácidos y del cambio catabólico. Estos efectos se revierten con el tratamiento y el potasio vuelve a la célula. La mejoría del estado de hidratación aumenta el flujo sanguíneo renal, permitiendo un aumento de la excreción de potasio debido al efecto de elevación de la aldosterona. El efecto neto suele ser un descenso drástico de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en la CAD grave. Esto puede precipitar cambios de la conductividad cardiaca, aplanamiento de las ondas T y prolongación del complejo QRS y causar debilidad muscular esquelética o ileo. El riesgo de disfunción miocárdica aumenta en situaciones de shock y acidosis. Los niveles de potasio tienen que ser controlados de forma muy estrecha y la vigilancia del electrocardiograma debe continuar hasta que la CAD esté sustancialmente resuelta. Debe añadirse potasio a los líquidos i.v. una vez que el potasio desciende por debajo de 5,5 mEq/l, ajustándolo como se indica en la tabla 607.6. Típicamente se emplea una mezcla 1:1 de cloruro (o acetato) potásico y fosfato potásico. Con poca frecuencia hay que interrumpir temporalmente la administración intravenosa de insulina si las concentraciones séricas de potasio disminuyen por debajo de 3 mEq/l. No está claro si el déficit de fosfato contribuye a los síntomas de la CAD, como la debilidad muscular generalizada. En los pacientes pediátricos no se ha demostrado que el déficit comprometa el transporte de oxígeno debido a un déficit de 2,3-difosfoglicerato. En la mayoría de los casos será suficiente con la inclusión de fosfato potásico, como se ha indicado más arriba; sin embargo, puede administrarse fosfato potásico adicional si fuera necesario.

En la CAD a veces se produce una pancreatitis (generalmente leve), sobre todo si existe dolor abdominal prolongado; la amilasa y la lipasa plasmáticas pueden estar elevadas. Si la lipasa plasmática no está elevada, es probable que la amilasa sea de origen inespecífico o salival. La creatinina plasmática ajustada para la edad puede estar falsamente elevada debido a la interferencia de los cuerpos cetónicos con la técnica del autoanalizador. Un valor inicialmente elevado pocas veces indica una insuficiencia renal y debe comprobarse de nuevo cuando el paciente esté menos cetonémico. El nitrógeno ureico en sangre puede estar elevado con azoemia prerrrenal y también debe comprobarse de nuevo cuando el niño esté rehidratado. La creatinina o el nitrógeno ureico en sangre ligeramente elevados no son un motivo para interrumpir el tratamiento con potasio si existe una diuresis adecuada.

Acumulación de cetoácidos

Los ritmos bajos de infusión de insulina (0,02-0,05 U/kg/h) son suficientes para detener la liberación periférica de ácidos grasos, por lo que eliminan el flujo de sustratos para la cetogénesis. Por ello, el ritmo de infusión inicial puede reducirse si la glucemia desciende por debajo de 100 mg/dl (5,5 mmol/l) a pesar de añadir glucosa a la infusión. La cetogénesis continúa hasta que se agotan los ácidos grasos que ya se encuentran en el hígado, pero esta producción disminuye mucho más rápido sin un flujo de entrada de nuevos sustratos. Una vez que se controla la producción de cetoácidos, los tampones de bicarbonato, regenerados por el túbulos renal distal y por el metabolismo de los cuerpos cetónicos, revierten de forma sostenida la acidosis. *El tratamiento con bicarbonato puede aumentar el riesgo de hipopotasemia y de edema cerebral, por lo que solo debe considerarse en situaciones de acidosis grave que no responda al tratamiento habitual de la CAD.*

Según progresla el tratamiento debería producirse un aumento mantenido del pH y del bicarbonato plasmático. Las respiraciones de Kussmaul tienen que ceder y el dolor abdominal se resuelve. La acidosis persistente puede indicar un tratamiento con insulina o líquidos inadecuado, una infección o, con menos frecuencia, acidosis láctica. Los cuerpos cetónicos en orina pueden ser positivos durante un tiempo después de la resolución de la cetacidosis porque la reacción de nitroprusiato, empleada de forma rutinaria para medir la cetonuria con las tiras reactivas, solo mide el acetoacetato. Durante la CAD, la mayoría del exceso de cuerpos cetónicos corresponde a β -hidroxibutirato, que aumenta su relación normal con el acetoacetato de 3:1 a 8:1. Con la resolución de la acidosis, el β -hidroxibutirato se convierte en acetoacetato, que se excreta en la orina y es detectado por la tira reactiva. Por ello, la persistencia de la cetonuria puede no reflejar de forma precisa el grado de mejoría clínica y no debe considerarse un indicador fiable de fracaso del tratamiento. El β -hidroxibutirato puede medirse en el suero e incluso con un cetómetro capilar y se emplea en algunos protocolos para vigilar la resolución de la CAD y ayudar a determinar cuándo pasar de la administración de insulina i.v. a la subcutánea.

En todos los pacientes con diabetes conocida que presenten CAD debe investigarse la existencia de acontecimientos (infección, mala adhesión al tratamiento, traumatismos) que puedan haber desencadenado la descompensación metabólica.

Protocolo de cetoacidosis diabética

V. tablas 607.6 y 607.7.

Aunque la CAD puede ser de gravedad variable, el enfoque común de todos los casos simplifica el régimen terapéutico y puede ser utilizado con seguridad en la mayoría de los niños. Los líquidos se calculan mejor en función del peso, no de la superficie corporal (m^2), porque no se suele disponer de la talla para su cálculo en los niños en estado crítico. Los niños con una CAD más leve se recuperan en 10-20 horas (y necesitan una cantidad menor de líquidos intravenosos antes de cambiar a la ingesta oral), mientras que aquellos con una CAD más grave pueden requerir hasta 36 horas con este protocolo. Cualquier niño puede pasarse con facilidad a una ingesta oral e insulina subcutánea cuando se haya resuelto la CAD (CO_2 total > 15 mEq/l; pH > 7,30; sodio estable entre 135 y 145 mEq/l; brecha aniónica corregida; sin vómitos). Se administra una dosis de insulina de acción prolongada (o se inicia una infusión subcutánea continua con bomba) y la perfusión de insulina se interrumpe aproximadamente 30 minutos después. Generalmente se programa la transición en el momento de alguna comida para que se pueda administrar también insulina de acción rápida. Puede ser necesario administrar bolos frecuentes (cada 2-3 horas) de insulina de acción rápida hasta que se haya resuelto la cetonuria.

Es obligatorio diseñar una hoja de evolución para el control adecuado de los cambios en la acidosis, los electrolitos, el equilibrio de líquidos y el estado clínico, sobre todo si el paciente abandona el servicio de urgencias para ingresar en un hospital con nuevos cuidadores. Esta hoja de evolución se aplica mejor mediante un sistema informático centralizado que permita una

actualización rápida y una amplia disponibilidad de los resultados, así como destacar los valores críticos en una gráfica calibrada. Una hoja de evolución en papel es suficiente si permanece con el paciente, se mantiene actualizada y es revisada frecuentemente por el médico. Cualquier hoja de evolución debe incluir columnas para las determinaciones seriadas de electrolitos, pH, glucosa y el balance de líquidos. En los niños con una CAD grave hay que realizar determinaciones de glucosa sanguínea cada hora y de electrolitos cada 1-2 horas y en aquellos con una CAD leve o moderada cada 3-4 horas.

Edema cerebral

La mortalidad del edema cerebral como complicación de una CAD ha disminuido con la estandarización de los protocolos terapéuticos; sin embargo, sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los niños y adolescentes con DMT1. A pesar de la importancia clínica de esta complicación, su etiología sigue sin ser conocida del todo. Un estudio de CAD de casos y controles sugirió que la acidosis y las alteraciones del sodio y el potasio, y las concentraciones basales de nitrógeno ureico en sangre eran predictores importantes del riesgo de edema cerebral. También se identificaron como factores de riesgo la administración precoz de insulina en bolo y los altos volúmenes de líquidos. La incidencia de edema cerebral en niños con CAD no ha cambiado en los últimos 15-20 años, a pesar de la introducción generalizada de los protocolos de rehidratación gradual en este periodo. Las pruebas de imagen son de poca ayuda en el diagnóstico del edema cerebral. Por ello, cada paciente debe controlarse estrechamente. En todos los casos, excepto en los más leves, dicho control debe incluir comprobaciones frecuentes del estado neurológico para detectar cualquier signo de aumento de la presión intracranal, como cambios del nivel de conciencia, la depresión respiratoria, el empeoramiento de la cefalea, la bradicardia, las apneas, los cambios pupilares, el papiledema, la extensión y la rotación de las extremidades o las convulsiones. *En caso de desarrollo de edema cerebral, hay que tomar medidas inmediatas, como la elevación de la cabecera de la cama, la reducción de la velocidad de infusión de líquidos i.v. y la administración de manitol (generalmente 1 g/kg intravenoso a lo largo de 20 min).* Los médicos deben mantenerse informados sobre los cambios analíticos: la hipopotasemia o la hipoglucemias pueden producirse rápidamente. Los niños con una CAD de moderada a grave tienen un riesgo global más elevado y deben tratarse en un entorno hospitalario donde puedan ser monitorizados adecuadamente.

Coma hiperosmolar no cetósico

Este síndrome se caracteriza por una hiperglucemias grave (glucosa plasmática mayor de 800 mg/dl; 44 mmol/l), ausencia de cetosis o una cetosis leve, acidosis no cetósica, deshidratación grave, depresión del nivel de conciencia o coma franco, y varios signos neurológicos, como crisis convulsivas generalizadas, hipertermia, hemiparesia y signo de Babinski positivo. La respiración suele ser superficial, pero la acidosis metabólica (láctica) coexistente puede manifestarse por una respiración de Kussmaul. La osmolaridad plasmática es con frecuencia de 350 mOsm/kg o mayor. Esta entidad es infrecuente en los niños, aunque puede estar aumentando de frecuencia con la mayor incidencia de DMT2. Entre los adultos, la mortalidad es elevada, en parte debido posiblemente al retraso en el reconocimiento y en la instauración de un tratamiento apropiado. En los niños, existe una alta incidencia de lesiones neurológicas preexistentes. La hiperglucemias grave puede desarrollarse en un periodo de días e, inicialmente, la poliuria osmótica y la deshidratación obligadas pueden ser parcialmente compensadas por un aumento de la ingesta de líquidos. Con la progresión de la enfermedad, el mecanismo de la sed se altera, posiblemente debido a anomalías en el centro hipotalámico de la sed por la hiperosmolaridad y, en algunos casos, a causa de un defecto preexistente en el mecanismo osmorregulador hipotalámico.

La baja producción de cetonas se atribuye principalmente a la hiperosmolaridad, que amortigua in vitro el efecto lipolítico de la adrenalina y el efecto antilipolítico de la insulina residual; la disminución de la lipólisis por el uso terapéutico de bloqueantes β -adrenérgicos puede contribuir a este síndrome. En esta entidad, al igual que en la CAD, la depresión de la conciencia está muy relacionada con el grado de hiperosmolaridad. La hemocconcentración puede también predisponer a una trombosis arterial y venosa cerebral antes de que se inicie el tratamiento.

El tratamiento del coma hiperosmolar no cetósico se dirige a la reposición rápida del déficit de volumen intravascular con solución fisiológica y a la corrección muy lenta del estado hiperosmolar. El déficit de líquido se debe calcular como el 12-15% del peso corporal. Pueden ser necesarios bolos adicionales de solución fisiológica para reducir la taquicardia y la mala perfusión. Se administra suero salino isotónico al medio (NaCl al 0,45%, aunque se puede utilizar suero salino normal) a un ritmo estimado para reemplazar el 50% del déficit de volumen en las primeras 12 horas y el resto se administra durante las siguientes 24 horas. El ritmo de infusión y

la concentración del suero se ajustan para producir una disminución lenta de la osmolaridad plasmática. Cuando la glucemia se aproxima a 300 mg/dl, el líquido de hidratación debe cambiarse a glucosado al 5% en ClNa al 0,225%. Hay que añadir además unos 20 mEq/l de cloruro potásico a cada uno de estos líquidos para prevenir la hipopotasemia. El potasio plasmático y la glucemia deben controlarse a intervalos de 2 horas durante las primeras 12 horas y cada 4 horas durante las siguientes 24 horas para permitir los ajustes adecuados del potasio y de la insulina administrados.

La insulina puede administrarse mediante infusión intravenosa continua solo después de que los niveles séricos de glucosa ya no disminuyan con la administración de líquidos. La insulina i.v. debe iniciarse a dosis bajas, de 0,025-0,05 unidades/kg/h y se ajustan de modo que la glucosa sérica disminuya de forma lenta, en unos 50-75mg/dl/h (2,8-4,2 mmol/l/h). La presencia de cetosis o acidosis más grave puede hacer necesario adelantar la administración de insulina.

INICIO DEL TRATAMIENTO CON INSULINA SUBCUTÁNEA

El control excelente de la diabetes implica muchos objetivos: mantener las concentraciones de glucosa y HbA_{1c} en sangre lo más próximos posible a la normalidad sin causar hipoglucemias, eliminar la poliuria y la nicturia, prevenir la cetoacidosis y permitir el crecimiento y el desarrollo normales con unos efectos mínimos sobre el estilo de vida. El tratamiento comprende el inicio y el ajuste de la insulina, la educación exhaustiva del niño y de sus cuidadores y el restablecimiento de la rutina diaria. Cada aspecto debe ser considerado lo antes posible en el cuidado global.

Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina se inicia al momento del diagnóstico en todos los pacientes con DMT1. La dosis inicial puede variar de 0,4 a 1,2 unidades/kg/día y se calcula en función de una serie de factores que incluyen la edad, la etapa puberal y la presencia o ausencia de CAD. Por lo general, los niños prepúberes que *no presentan CAD* pueden comenzar con una dosis de 0,4-0,5 unidades/kg/día. Los adolescentes con sobrepeso en la pubertad que se presentan con CAD pueden necesitar hasta 1-1,2 unidades/kg/día. Las necesidades de insulina en la infancia varían enormemente, de menos de 0,2 unidades/kg/día a más de 1 unidad/kg/día. La tabla 607.7 muestra los rangos iniciales típicos de dosis diaria total de insulina (unidades/kg/día) en niños.

La dosis óptima precisa de insulina solo puede determinarse de forma empírica, tras comenzar con las dosis mencionadas en el párrafo anterior, con autocontroles frecuentes de los niveles de glucemia, y con ajuste de la insulina por parte del equipo médico. Muchos niños con diabetes de inicio reciente presentan cierta función residual en las células β («periodo de luna de miel»), que se asocia a una disminución de las necesidades de insulina exógena poco después de iniciar el tratamiento. La función residual de las células β habitualmente decae en pocos meses, lo que se refleja en un incremento sostenido de las necesidades de insulina y en mayores oscilaciones de la glucemia.

La pauta inicial de insulina debe dirigirse hacia un grado óptimo de control de la glucemia, en un intento de imitar la actividad de la célula β. Existen unos límites inherentes a nuestra capacidad de imitar a la célula β. La insulina exógena no tiene un primer paso hepático, mientras que el 50% de la insulina pancreática portal es captada por el hígado, un órgano clave para la eliminación de la glucosa. La dosis exógena continúa absorbiéndose a pesar de la hipoglucemia, mientras que la liberación de insulina endógena se detiene y los niveles plasmáticos disminuyen rápidamente con un aclaramiento normalmente rápido. La tasa de absorción de una inyección varía según el lugar de la inyección y el grado de actividad física del paciente, mientras que la insulina endógena se secreta directamente a la circulación portal. A pesar de estas diferencias fisiológicas fundamentales, puede obtenerse un control aceptable de la glucosa empleando los análogos de la insulina en una pauta con **administración basal y bolos**. Las pautas de insulina basal y en bolo se pueden conseguir con inyecciones diarias múltiples (IDM), en las que se administra una insulina de larga duración y comienzo de acción lenta una o dos veces al día para el control de la glucemia entre las comidas (basal) y una insulina de acción rápida con las comidas para hacer frente a la ingestión de hidratos de carbono y corregir la hiperglucemia. Como alternativa, puede emplearse una **bomba de insulina**, que permite administrar insulina rápida de forma basal (en infusión continua) y en forma de bolos (con las comidas, según sea necesario en función de la hiperglucemia). Las dosis de insulina de acción corta se ajustan según dos componentes: la **relación de hidratos de carbono** (expresada generalmente como 1 unidad de insulina por un número determinado de gramos de hidratos de carbono) y el **factor de sensibilidad a la insulina** (FSI, también denominado «factor de corrección») y expresado

Tabla 607.8 Necesidades calóricas para niños y adultos jóvenes

EDAD	kcal REQUERIDAS/KG DE PESO CORPORAL*
NIÑOS	
0-12 meses	120
1-10 años	100-75
MUJERES JÓVENES	
11-15 años	35
≥16 años	30
HOMBRES JÓVENES	
11-15 años	80-55 (65)
16-20 años	
Actividad media	40
Muy activo físicamente	50
Sedentario	30

Los números entre paréntesis son medias.

*Disminución gradual de calorías por unidad de peso al aumentar la edad.

De *Nutrition guide for professionals: diabetes education and meal planning*, Alexandria, VA, and Chicago, IL, 1988, The American Diabetes Association and The American Dietetic Association.

generalmente como que 1 unidad de insulina reducirá la glucemia en un número determinado de mg/dl). Las tablas 607.8-607.10 presentan fórmulas para calcular la dosis basal, la relación de hidratos de carbono y el FSI a partir de la dosis total diaria de insulina.

Todas las insulinas previas a los análogos forman hexámeros, que deben disociarse en monómeros en el tejido subcutáneo antes de ser absorbidos por la circulación. Por tanto, la **insulina regular** no comienza a tener efectos detectables hasta 30-60 minutos después de la inyección. Esto, a su vez, requiere no comer hasta 30-60 minutos después de la inyección para que el efecto sea óptimo, retraso que rara vez se alcanza en la vida de un niño ocupado. La insulina regular logra picos de insulina elevados con una larga cola. Este perfil limita el control de glucosa posprandial, produce picos prolongados de efecto hipoglucemante excesivo entre comidas y aumenta el riesgo de hipoglucemias nocturnas. La insulina NPH (neutral protamine Hagedorn, también conocida como insulina isofánica) es una insulina de acción intermedia con limitaciones para su uso como insulina basal, al no alcanzar niveles de insulina constantes sin pico. Esto da lugar a un efecto hipoglucemante significativo durante la fase intermedia de su duración. Por ello, a menudo es difícil predecir su interacción con las insulinas de acción rápida. Cuando la insulina regular se combina con la NPH, el perfil de la insulina mixta imita pobremente la secreción endógena normal de insulina. Las insulinas lenta y ultralenta fueron otras insulinas de acción intermedia que han dejado de utilizarse.

Las **insulinas lispro, aspártica y glulisina** son análogos de acción rápida que se absorben mucho más rápido porque no forman hexámeros. Proporcionan pulsos separados con un inicio de acción en tan solo 10 minutos, con escaso o ningún solapamiento y un efecto de descenso corto. Esto permite un mejor control del incremento de la glucosa posprandial y reduce la hipoglucemias entre comidas o la nocturna. Se están desarrollando otros análogos de insulina de acción ultrarrápida que prometen un comienzo de acción aún más rápido, característica que puede hacer que estas insulinas sean especialmente útiles en las bombas de insulina y los sistemas de circuito cerrado.

Los **análogos de acción prolongada glargina, detemir y degludec** se han diseñado para proporcionar una mayor duración de acción, que varía desde las 20 h (glargina) hasta las 40 h (degludec). La glargina forma un precipitado tras su inyección subcutánea, detemir se une a la albúmina circulante y degludec forma dihexámeros; todos estos mecanismos estabilizan la estructura hexamérica, ralentizan la disociación en monómeros de insulina y aumentan la duración de acción. El resultado es un perfil de 24 horas más aplanado, que facilita la predicción del efecto combinado de un bolo rápido (lispro, aspart o glulisina) sobre la insulina basal y, por tanto, crea un patrón más fisiológico del efecto de la insulina. Se controlan mejor las elevaciones de glucosa posprandiales y se reduce la hipoglucemias nocturna e interprandial. En las figuras 607.5 y 607.6 se muestran los perfiles de las insulinas de acción corta y larga disponibles actualmente.

En el momento del diagnóstico, la dosis basal de insulina de acción prolongada se suele calcular de modo que proporcione el 50% de la dosis diaria total, y el resto se suministra en bolos de insulina de acción corta con

Tabla 607.9

Resumen de las recomendaciones nutricionales para niños y/o adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

PLAN DE CUIDADOS DIABÉTICOS

Promueve el cumplimiento óptimo

Incorpora los objetivos del tratamiento: crecimiento y desarrollo normales, control de la glucemia, mantenimiento de un estado nutricional óptimo y prevención de complicaciones. Emplea un enfoque por etapas

RECOMENDACIONES Y DISTRIBUCIÓN DE LOS NUTRIENTES

NUTRIENTE	% DE CALORÍAS	INGESTA DIARIA RECOMENDADA
Hidratos de carbono	Varía	Alta en fibra, especialmente en fibra soluble; se desconoce la cantidad óptima
Fibra	>20 g al día	
Proteínas	12-20	
Grasas	<30	
Saturadas	<10	
Poliinsaturadas	6-8	
Monoinsaturadas	Resto de la grasa recomendada	
Colesterol		300 mg
Sodio		Evitar el exceso; limitar a 3.000-4.000 mg en caso de hipertensión

RECOMENDACIONES ADICIONALES

Energía: si se utiliza una dieta con medidas, reevaluar el nivel de energía prescrito al menos cada 3 meses

Proteínas: la ingesta elevada de proteínas puede contribuir a la nefropatía diabética. La ingesta baja puede revertir la nefropatía preclínica. Por ello, se recomienda un 12-20% de la energía; se prefiere el límite bajo del intervalo. Cuando se orienta para que la ingesta proteica se aproxime al límite inferior es útil un enfoque por etapas

Alcohol: de rutina debe recomendarse un uso seguro de consumo moderado de alcohol como orientación anticipada, incluso en la enseñanza secundaria

Tentempiés: los tentempiés varían según las necesidades individuales (generalmente tres tentempiés al día en los niños pequeños y tentempiés a media mañana y al acostarse en los niños mayores y adolescentes)

Edulcorantes alternativos: se sugiere el empleo de distintos edulcorantes

Técnicas de educación: ninguna técnica aislada ha demostrado ser superior a otra. La elección del método de educación utilizado debe basarse en las necesidades del paciente, por lo que siempre resulta adecuado conocer varias técnicas. Se requiere educación y apoyo para el seguimiento

Trastornos de la alimentación: el mejor tratamiento es la prevención. El mal control no explicado o las hipoglucemias graves pueden indicar un potencial trastorno de la alimentación

Ejercicio: la educación es vital para prevenir una hipoglucemía tardía o inmediata, y para prevenir un empeoramiento de la hiperglucemía y la cetosis

De Connell JE, Thomas-Doberson D: Nutritional management of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: a review by the Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group, J Am Diet Assoc 91:1556, 1991.

las comidas (los cálculos utilizados para determinar las dosis de insulina se muestran en la tabla 607.7). Con el tiempo, la proporción de dosis basal respecto a los bolos suele ir disminuyendo y se verá afectada por la magnitud de la ingesta de carbohidratos (sobre todo durante la adolescencia). A algunos bebés y niños pequeños se les puede controlar mejor con un mayor porcentaje de insulina basal diaria. Existe una considerable variabilidad individual en la duración de la acción de las insulinas de acción prolongada, y algunos niños más pequeños y adolescentes obesos requerirán dos dosis diarias de glargina. Es de suponer que la disponibilidad de degludec eliminará la necesidad de administrar dos dosis diarias de insulina basal en la mayoría de los pacientes, pero se necesita más experiencia clínica. Tanto las insulinas de acción corta como las de acción prolongada se pueden administrar con plumas precargadas multidosis, que generalmente son más fáciles de usar que los viales y jeringas tradicionales.

Es posible que algunas familias no puedan administrar 4 inyecciones diarias. En estos casos, puede ser necesario llegar a un compromiso. Una pauta de tres inyecciones combinando NPH con un bolo de un análogo de acción rápida en el desayuno, un bolo de un análogo de acción rápida en la comida, y glargina a la hora de acostarse, puede lograr un buen control de la glucemia y evitar que sea necesaria una inyección en el colegio. En ocasiones, puede ser necesario reducir la pauta a solo dos inyecciones, generalmente con preparados de insulinas premezcladas que contengan insulina de acción rápida e intermedia (p. ej., 70/30). En esta pauta el 70% de la DDT se suele administrar con desayuno y el 30% de la DDT con la cena. En la figura 607.6 se muestran las pautas de insulina más usadas.

Tratamiento con bomba de insulina

La infusión continua subcutánea de insulina (ICS) mediante bombas alimentadas por baterías proporciona una aproximación más cercana al perfil plasmático normal de insulina y una mayor flexibilidad en cuanto a los horarios de las comidas y los tentempiés en comparación con las pautas convencionales de inyección de insulina. Los modelos de bomba de insulina se pueden programar con algoritmos de dosis de insulina personalizados para cada paciente, incluyendo la **relación insulina:hidratos de carbono** y el FSI (también denominado factor de corrección) según las glucemias preprandiales. Antes de cada ingesta, el paciente puede introducir su glucemia y el contenido de hidratos de carbono de la comida, y el ordenador de la

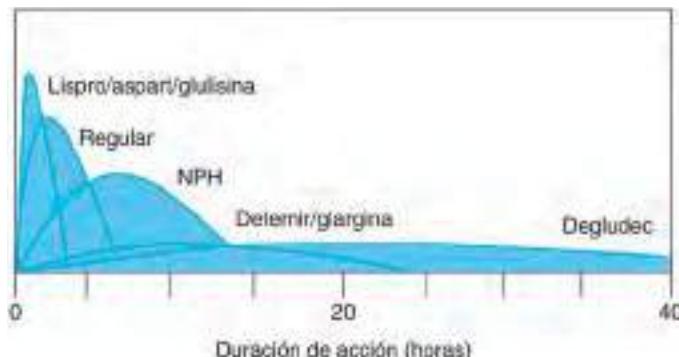


Fig. 607.5 Perfiles aproximados del efecto de la insulina. Se utilizan las siguientes unidades de efecto de pico relativo y duración: lispro/aspart/glulisina, pico de 20 durante 4 h; regular, pico 15 durante 7 h; protamina neutra Hagedorn (NPH) pico de 12 durante 12 h; detemir/glargina, pico de 5 durante 20-24 h; degludec pico 5 durante 42 h.

Tabla 607.10

Rangos de los objetivos de glucosa plasmática preprandial y el promedio de 30 días y la correspondiente hemoglobina A_{1c} para cada grupo de edad

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	RANGO DEL OBJETIVO DE GP PREPRANDIAL (mg/dL)	RANGO DEL PROMEDIO DE GP DE 30 DÍAS (mg/dL)	OBJETIVO DE HbA _{1c} (%)
<5	100-200	180-250	7,5-9,0
5-11	80-150	150-200	6,5-8,0
12-15	80-130	120-180	6,0-7,5
16-18	70-120	100-150	5,5-7,0

En nuestro laboratorio, el intervalo de referencia de la HbA_{1c} para el individuo no diabético es 4,5-5,7% (intervalo de confianza del 95%). GP, glucosa plasmática; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

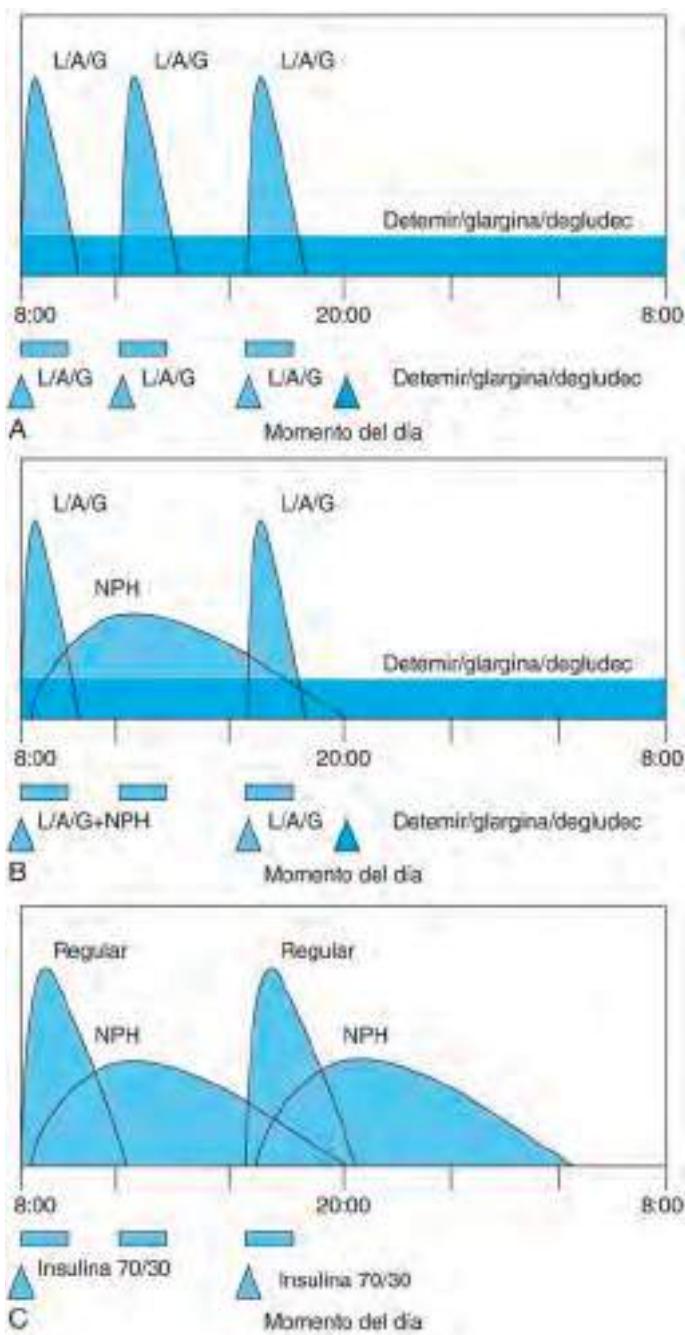


Fig. 607.6 Perfiles compuestos aproximados del efecto de la insulina de diversas estrategias de dosificación de insulina. Las comidas se representan como rectángulos debajo del eje del tiempo. Las inyecciones se indican como triángulos con etiqueta. L/A/G, lispro, aspártica, glulisina. Todos los perfiles están idealizados empleando unas tasas medias de absorción y aclaramiento. En las situaciones clínicas típicas, estos perfiles varían según el paciente ya que cada uno presenta tasas variables de absorción dependiendo del lugar de inyección, la actividad física y otras variables. **A**, Pauta con insulina basal y en bolos: se inyecta una insulina de acción corta (lantus/aspart/glulisina) antes de las comidas y una insulina basal de acción prolongada (glargina/detemir/degludec) a la hora de acostarse. Además, se administra insulina de acción corta para cubrir los refrigerios entre comidas según sea necesario (no se muestra). Para los pacientes con bombas de insulina, el perfil de insulina compuesto es similar; sin embargo, la cobertura de insulina basal es proporcionada por una infusión continua de insulina de acción corta. **B**, Pauta de tres inyecciones diarias: con el desayuno se inyecta una insulina de acción corta (lantis/aspart/glulisina) junto con protamina neutra Hagedorn (NPH) (los dos tipos de insulina se pueden mezclar en una jeringa), con la cena se inyecta una insulina de acción corta, y al acostarse se inyecta una insulina basal de acción prolongada (glargina/detemir/degludec). Debido a que la insulina NPH presenta un pico, esta pauta se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia en comparación con la pauta de insulina basal y en bolos mostrado en la figura 607.6A, pero tiene la ventaja de eliminar la necesidad de una inyección a la hora del almuerzo. **C**, Pauta con dos inyecciones diarias: En caso de que la familia no pueda manejar pautas de dosificación más complejas es necesario el uso de insulinas premezcladas que contienen insulina de acción corta e intermedia y que se administran dos veces al día. La insulina 70/30 es uno de esos productos que combina insulina regular y NPH. El perfil obtenido es el menos fisiológico, con dosis muy excesiva antes del almuerzo y al comienzo de la noche, y una cobertura insuficiente antes de la cena y el desayuno.

bomba calculará la dosis adecuada del bolo de insulina. Aunque la ICSI con frecuencia mejora el control metabólico, no siempre es así. El grado de control glucémico depende sobre todo de la adherencia estrecha del paciente a los principios del autocuidado de la diabetes, con independencia del tipo de régimen intensivo de insulina. Uno de los beneficios del tratamiento con bomba de insulina puede ser una disminución de las hipoglucemias graves y de las convulsiones asociadas. Los estudios aleatorizados que comparan las pautas con múltiples dosis diarias de insulina glargina con la ICSI, en niños con DMT1, demuestran un control metabólico y una frecuencia de hipoglucemias similares. La mayoría de los pacientes iniciarán el tratamiento con plumas de insulina; el paso a una bomba de insulina se puede individualizar para cada paciente, a ser posible hacia los 6-12 meses después del diagnóstico.

Sistemas de monitorización continua de la glucemia

Los sistemas de monitorización continua de la glucemia (MCG) van equipados de un sensor subcutáneo de glucosa que mide continuamente los niveles

de glucosa en el líquido intersticial y un receptor que recoge y presenta los datos de glucemia. La MCG reduce, pero no elimina, la necesidad de hacer determinaciones de glucosa por punción digital. La generación actual de sistemas de MCG proporciona datos al paciente/cuidador en tiempo real y puede integrarse inalámbricamente con teléfonos móviles o relojes de pulsera. Para evitar la hipoglucemia, el sistema de MCG hace sonar una alarma cuando se alcanza un umbral de glucemia excesivamente bajo. Se pueden programar otras alertas para avisar a los usuarios de la hiperglucemia o de cambios rápidos de la glucemia. Los estudios a corto plazo indican que estos dispositivos aportan ventajas clínicas sobre los métodos convencionales de monitorización de la glucemia cuando son usados por pacientes motivados y bien informados. Una limitación de los sistemas que solo realizan MCG es que necesitan que el usuario responda a la alerta, interprete los datos e intervengan para prevenir los episodios de hipo- o hiperglucemias. Los usuarios pueden no despertarse con las alarmas durante la noche, o cansarse de las alarmas y no hacerles caso, todo lo cual reduce, en último término, la utilidad clínica de estos dispositivos.

Sistemas de circuito cerrado

Un sistema de circuito cerrado permite la comunicación directa entre el sensor continuo de glucosa y la bomba de insulina para el ajuste automático de la velocidad de infusión de insulina en respuesta a los niveles de glucosa (fig. 607.7). Los sistemas de circuito completamente cerrado serían los independientes del usuario y, en teoría, podrían mejorar el control glucémico a través de la identificación y respuesta inmediata a las alteraciones de la glucosa, minimizando la posibilidad de error humano en la dosificación de insulina. Se están investigando clínicamente sistemas con una sola hormona (solo insulina) y con dos hormonas (insulina y glucagón).

El primer sistema de circuito cerrado aprobado por la FDA fue el Sistema Medtronic MiniMed 530G, un sistema basado en sensor que suspende automáticamente la infusión de insulina durante 2 horas cuando los niveles de glucosa caen por debajo de cierto umbral de glucosa. El dispositivo emite una alarma para alertar al usuario de que la función de suspensión del umbral está activada y puede anularse. La infusión de insulina se reanuda a la velocidad basal programada después de transcurridas 2 h. El sistema de circuito cerrado más avanzado aprobado por la FDA (en 2016) es el sistema Medtronic MiniMed 670G, un sistema híbrido de circuito cerrado que

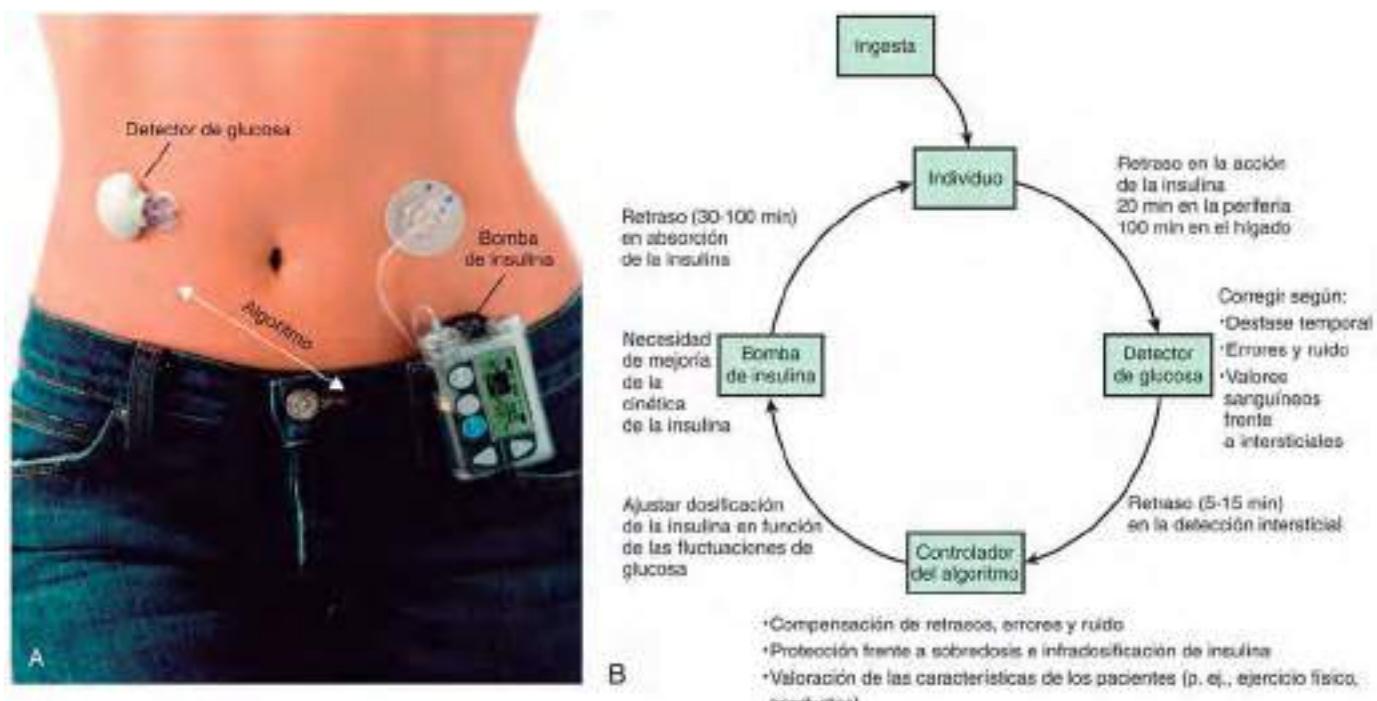


Fig. 607.7 Sistema de circuito cerrado para la DMT1 (páncreas artificial). **A**, Prototipo de un sistema de ciclo cerrado. **B**, Componentes de un sistema de circuito cerrado. Tres potenciales retrasos en el sistema son la determinación de glucosa en el líquido intersticial, la absorción de insulina (dependiendo del uso de insulina rápida frente a regular) y la acción de la insulina en los tejidos periféricos y el hígado. (De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. Lancet 383:69-78, 2014, Fig. 5.)

utiliza un algoritmo para ajustar la velocidad de infusión basal de insulina en respuesta a los niveles de glucosa. Los usuarios aún deben calcular los hidratos de carbono y el bolo de insulina preprandial (de ahí la designación «híbrido»). Los datos de ensayos clínicos a corto plazo indican que el uso de sistemas híbridos de circuito cerrado puede mejorar el control glucémico, minimizar las fluctuaciones de la glucemia y reducir la hipoglucemias en comparación con los sistemas basados solo en sensores. Los problemas que obstaculizan por ahora la implantación completa de esta tecnología son la limitada precisión de la detección de glucosa en el líquido intersticial y la necesidad de insulinas de acción corta con un inicio de acción más rápido.

Farmacoterapia complementaria

El acetato de pramlintida, un análogo sintético de la amilina, puede tener un valor terapéutico combinado con el tratamiento con insulina. En los adolescentes, ha demostrado disminuir la hiperglucemias posprandial, la dosis de insulina, el vaciamiento gástrico y los niveles de HbA_{1c}. Se administra por vía subcutánea antes de las comidas. La metformina, un hipoglucemante oral empleado habitualmente para tratar la DMT2, se utiliza a veces como tratamiento complementario en pacientes con DMT1 con datos de resistencia a la insulina (p. ej., obesidad, requerimiento de insulina >1,2 unidades/kg/día o acantosis nigricans en la exploración). Un ensayo clínico sobre la adición de metformina al tratamiento de adolescentes con DMT1 y sobrepeso no halló que la metformina redujera la HbA_{1c} de forma sostenida, pero sí una disminución de la dosis diaria de insulina y del IMC. Los estudios observacionales han dado también resultados desiguales. Habitualmente estos fármacos no se indican en el momento del diagnóstico de DMT1.

Educación básica y avanzada en diabetes

El tratamiento no consiste solo en el inicio y el ajuste de la dosis de insulina, sino también en la educación del paciente y la familia. Este aprendizaje es más eficaz si lo imparten educadores y nutricionistas con experiencia en diabetes. En la fase aguda, la familia debe aprender lo básico, que incluye la monitorización de la glucemia y la presencia de cetonas en orina y/o en sangre del niño, la preparación y la administración de la dosis correcta de insulina por vía subcutánea en el momento adecuado, el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas y la aplicación de un plan básico de comidas. La mayoría de las familias está intentando ajustarse psicológicamente al diagnóstico nuevo de diabetes en su hijo y, por tanto, tiene una capacidad limitada de retener nueva información. El material escrito sobre estos temas básicos ayuda a la familia durante los primeros días.

A los niños y sus familiares se les pide que sigan un programa de clases de automanejo avanzado para facilitar la puesta en marcha de pautas flexibles de insulina. Estas clases ayudan a los pacientes y sus familiares a adquirir destrezas para controlar la diabetes durante actividades deportivas y cuando haya enfermedades intercurrentes. Además, en caso de instaurarse un régimen de MCG o de bomba de insulina, es necesaria una formación específica del paciente y sus cuidadores por parte de un educador en diabetes familiarizado con estas tecnologías.

Tratamiento nutricional

La nutrición desempeña una función esencial en el tratamiento de los pacientes con DMT1. Esto es de mucha importancia durante la infancia y la adolescencia, cuando se requiere una ingesta adecuada de energía para satisfacer las necesidades de gasto energético, crecimiento y desarrollo puberal. En los niños diabéticos no existen requerimientos nutricionales especiales distintos de los necesarios para un crecimiento y un desarrollo óptimos. Los requerimientos nutricionales del niño se establecen en función de la edad, el sexo, el peso y la actividad, y deben considerarse las preferencias dietéticas. En el plan de nutrición deben integrarse también consideraciones culturales y étnicas.

La ingesta calórica total recomendada se basa en el tamaño o en la superficie corporal y puede obtenerse de tablas estándares (v. tablas 607.8 y 607.9). La mezcla calórica debe comprender aproximadamente un 55% de hidratos de carbono, un 30% de grasa y un 15% de proteínas, pero debe individualizarse para cubrir las necesidades específicas del paciente. Alrededor del 70% de los hidratos de carbono debe proceder de hidratos complejos como el almidón y ha de limitarse la ingesta de sacarosa y azúcares altamente refinados. Los hidratos de carbono complejos requieren una digestión y una absorción prolongadas, de modo que los niveles plasmáticos de glucosa aumentan lentamente, mientras que la glucosa procedente de azúcares refinados, incluidas las bebidas carbonatadas, se absorbe rápidamente y puede causar oscilaciones amplias del patrón metabólico. Se desaconseja el consumo de bebidas azucaradas, como zumos y refrescos. Debe darse prioridad a las calorías y a los hidratos de carbono totales consumidos más que a su fuente de origen. El recuento de hidratos de carbono se ha convertido en la piedra angular en la educación nutricional y el tratamiento de los pacientes con DMT1. A los pacientes y a sus familias se les proporciona información relacionada con el contenido de hidratos de carbono de las diferentes comidas y la interpretación de las etiquetas de las comidas. Esto permite a los pacientes ajustar su dosis de insulina a la ingesta de hidratos

de carbono en la comida. El uso del recuento de hidratos de carbono y de las relaciones de insulina e hidratos de carbono como parte de un régimen de IDM permite una planificación menos rígida de las comidas. La flexibilidad en el uso de la insulina con relación al contenido de hidratos de carbono en la comida mejora la calidad de vida.

Las dietas con alto contenido en fibra son útiles para mejorar el control de la glucosa plasmática. La ingesta diaria recomendada de fibra puede determinarse con la ecuación:

$$\text{Edad en años} + 5 = \text{gramos de fibra por día}$$

Las cantidades moderadas de sacarosa consumidas con comidas ricas en fibra, como el pan integral, pueden tener un efecto sobre la glucemia similar al de sus equivalentes con bajo contenido en fibra y sin azúcar. La ingesta de grasa saturada puede incrementarse en los pacientes con DMT1 que reducen el consumo de hidratos de carbono en un intento de evitar dosis de insulina haciendo comidas sin hidratos de carbono. La energía total procedente de las grasas no debe superar el 35% y se debe instruir a los pacientes recomendándoles que menos del 10% de la energía provenga de grasas saturadas y trans. Por ello, deben reducirse las grasas dietéticas de origen animal, sustituyéndolas por grasas poliinsaturadas de origen vegetal. Para ayudar a conseguir estos objetivos se aconseja sustituir la mantequilla y los aceites animales por los vegetales para cocinar, y las carnes grasas por cortes magros de carne, pollo y pescado. La ingesta de colesterol también se reduce con estas medidas. Estas simples medidas pueden reducir las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad de colesterol, un factor que predispone a la enfermedad aterosclerótica. La tabla 607.9 resume las recomendaciones nutricionales actuales para la DMT1.

Cada niño/familia puede y debería seleccionar una dieta fundamentada en los gustos personales con la ayuda del médico o del dietista, o de ambos. Debe hacerse hincapié en los cambios de estilo de vida que favorezcan el seguimiento, día a día, de una dieta saludable y equilibrada. Los excesos ocasionales y las golosinas son permisibles pero deben limitarse, como en cualquier niño sin diabetes. Es necesario realizar ajustes constantemente para satisfacer las necesidades y los deseos de cada niño, aunque para el control metabólico es importante un patrón coherente de alimentación con suplementos adecuados para el ejercicio, el estirón puberal y el embarazo en la adolescente con diabetes.

Control

El éxito en el tratamiento diario del niño con diabetes puede medirse por la competencia adquirida por la familia, y posteriormente por el niño, a la hora de asumir la responsabilidad del autocuidado diario. Su instrucción inicial y continua, junto con su experiencia supervisada, puede producir un sentimiento de confianza para realizar ajustes de la dosis de insulina para las desviaciones dietéticas, la actividad física inusual y algunas enfermedades intercurrentes. Esta aceptación de responsabilidad debe hacerles relativamente independientes del médico en su cuidado ordinario. El médico debe mantener una supervisión continua con un interés y una responsabilidad compartida con la familia y el niño.

El **autocontrol de la glucemia** es un componente esencial del tratamiento de la diabetes. El control eficaz a menudo incluye también otros factores que influyen sobre la glucemia, como la dosis de insulina, la actividad física, los cambios en la dieta, la hipoglucemia y las enfermedades intercurrentes. El registro de estos elementos puede ser útil a la hora de interpretar el registro del autocontrol de la glucemia, prescribir los ajustes apropiados de las dosis de insulina y enseñar a la familia. Si existen discrepancias entre el autocontrol de la glucemia y otras determinaciones del control glucémico (como la HbA_{1c}), el médico debe intentar aclarar la situación de un modo que no deteriore la confianza mutua.

El control diario de la glucemia se realiza con tiras impregnadas con glucosa oxidasa que permiten la determinación de la glucemia a partir de una gota de sangre. Un reflectómetro calibrado portátil puede estimar la concentración plasmática de glucosa de forma precisa. Los glucómetros contienen un chip de memoria que permite la recuperación de cada determinación, su media durante un intervalo dado, y tienen la capacidad de representar el patrón en un monitor de ordenador. Dicha información es un instrumento educativo útil para verificar el grado de control y modificar las pautas recomendadas. Está disponible un pequeño dispositivo cargado con un muelle que automatiza la obtención de sangre capilar (dispositivo de lanceta) de una forma relativamente indolora. Se debe enseñar a los padres y los pacientes el uso de estos dispositivos y a medir la glucemia al menos cuatro veces al día (antes del desayuno, de la comida y la cena, y al acostarse). Cuando se inicia el tratamiento con insulina y se realizan ajustes que puedan afectar a los niveles de glucosa nocturnos, también debería hacerse un autocontrol

de la glucemia a las 12 de la noche y a las 3 de la madrugada para descartar la hipoglucemía nocturna.

Los objetivos de glucemia recomendados actualmente son de 90-130 mg/dl antes de las comidas y 90-150 mg/dl antes de acostarse; sin embargo, los objetivos de control glucémico deben individualizarse para cada paciente según su edad, riesgo de hipoglucemía y otros factores.

Las determinaciones de la glucemia que están de forma constante en estos límites o fuera de ellos, en ausencia de una causa identificable como el ejercicio o el incumplimiento de la dieta, son una indicación para un cambio en la dosis de insulina. Si la glucemia en ayunas es alta, la dosis nocturna de insulina de acción larga (o la dosis basal nocturna y del principio de la mañana para los usuarios de bombas de insulina) se aumenta en un 10-20% y/o debe considerarse añadir insulina de acción rápida para cubrir el tentempié nocturno. Si la glucemia a mediodía supera los límites fijados, se aumenta en un 10-20% la insulina de acción rápida de la mañana en relación con los hidratos de carbono. Si la glucemia antes de la cena es alta, la dosis de insulina de acción rápida de mediodía se aumenta, en relación con los hidratos de carbono, en un 10-20%. Si la glucemia antes de acostarse es alta, la dosis de insulina de acción rápida antes de la cena se aumenta en un 10-15%. El FSI se puede aumentar en un 10-20% si se observa que las correcciones de insulina en función de la hiperglucemia no normalizan las concentraciones de glucosa de la forma esperada. De forma similar, deben realizarse reducciones del tipo y la dosis de insulina si las determinaciones correspondientes de glucemia se encuentran constantemente por debajo de los límites deseables.

Debe realizarse un mínimo de cuatro determinaciones de glucemia al día. Sin embargo, algunos niños y adolescentes pueden necesitar un control más frecuente de la glucemia según su nivel de actividad física y sus antecedentes de hipoglucemias frecuentes. Ha de animarse a las familias a que adquieran los conocimientos suficientes para el control de su diabetes. Se pueden mantener glucemias casi normales durante períodos prolongados de tiempo mediante el autocontrol de la glucemia antes y 2 horas después de las comidas, junto con múltiples inyecciones diarias de insulina ajustadas según las necesidades.

En 2016, la FDA aprobó por primera vez el uso de sistemas de control continuo de la glucosa (SCCG) para sustituir a las determinaciones de glucemia por punción capilar para la monitorización y el tratamiento de la diabetes en niños a partir de los 2 años. Un SCCG es un sistema mínimamente invasivo que entraña la colocación de un pequeño catéter subcutáneo que puede ser fácilmente colocado en niños y adultos. El sistema proporciona información que permite al paciente y al equipo sanitario ajustar la pauta de insulina y el plan nutricional para mejorar el control glucémico. El SCCG puede ser útil para detectar hipoglucemias nocturnas asintomáticas, así como para descender los valores de HbA_{1c} sin aumentar el riesgo de hipoglucemias graves. A pesar de que existen riesgos potenciales con el uso del SCCG, como un cumplimiento subóptimo, errores humanos, una técnica incorrecta o fallos del sensor, su utilización en la práctica ambulatoria permite al médico diagnosticar patrones anómalos de glucemia de forma más precisa.

Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})

Mediante la determinación de la hemoglobina glucosilada se obtiene un índice fiable del control glucémico a largo plazo. La HbA_{1c} representa la fracción de la hemoglobina a la que la glucosa se ha unido de forma no enzimática en la circulación sanguínea. La formación de la hemoglobina glucosilada es una reacción lenta que depende de la concentración plasmática predominante de glucosa; se mantiene de forma irreversible a lo largo de toda la vida del eritrocito, que es de unos 120 días. Cuanto más elevada sea la glucemia y más larga sea la exposición del eritrocito a ella, más alta será la fracción de hemoglobina glucosilada que se expresa como un porcentaje de la hemoglobina total. Debido a que una muestra de sangre en cualquier momento tiene una mezcla de hematíes de varias edades, expuestos durante tiempos variables a distintas concentraciones de glucosa, una determinación de HbA_{1c} refleja la concentración plasmática media de glucosa en los 2-3 meses previos. En algunos pacientes puede ser útil traducir la HbA_{1c} en una cifra de glucosa media estimada (GMe) mediante la ecuación siguiente:

$$GMe = 28,7 * HbA_{1c} - 46,7$$

Cuando se determina mediante métodos estandarizados para eliminar las formas lábiles, la fracción de HbA_{1c} no está influida por un episodio aislado de hiperglucemias.

Actualmente, se recomienda realizar determinaciones de HbA_{1c} tres o cuatro veces al año para obtener un perfil de control glucémico a largo plazo. Cuanto más baja sea la HbA_{1c}, es más probable que las complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía, sean menos graves,

aparezcan más tarde o incluso se eviten del todo. Dependiendo del método utilizado para la determinación, los valores de HbA_{1c} pueden estar falsamente elevados en la talasemia (u otras entidades con hemoglobina F elevada) y falsamente disminuidos en la drepanocitosis (o en otros trastornos con un recambio elevado de los eritrocitos). En estos pacientes puede emplearse la fructosamina en vez de la HbA_{1c}. Aunque los valores de HbA_{1c} pueden variar en función del método utilizado para la determinación, en las personas no diabéticas la HbA_{1c} suele ser menor del 6%. El objetivo de HbA_{1c} en todos los niños con diabetes es <7,5%; en mayores de 18 años es de <7%.

Ejercicio

Al niño con diabetes no debe prohibirse ningún tipo de ejercicio, incluido el deporte de competición. En los pacientes con diabetes la principal complicación del ejercicio es la presencia de hipoglucemias durante su realización o en las horas posteriores. Si no se produce hipoglucemia con el ejercicio, no es necesario realizar ajustes en la dieta o la insulina, y es probable que mejore la regulación de la glucosa mediante el aumento de su utilización por los músculos. Un factor que contribuye a la hipoglucemias con el ejercicio es una mayor tasa de absorción de la insulina a partir de su lugar de inyección. Los niveles altos de insulina disminuyen la producción hepática de glucosa, que resulta inadecuada para satisfacer el aumento de su utilización por el músculo en ejercicio. El ejercicio habitual también mejora la regulación de la glucosa mediante el aumento de los receptores de insulina. En los pacientes que presentan un mal control metabólico, el ejercicio intenso puede precipitar una cetoacidosis debido al aumento en las hormonas contrarreguladoras inducido por el ejercicio.

Beneficios de un buen control glucémico

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, ensayo de control y complicaciones de la diabetes) estableció de forma concluyente la asociación entre los niveles más elevados de glucosa y las complicaciones microvasculares a largo plazo. El tratamiento intensivo produjo una reducción espectacular de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, que oscilaba entre el 47 y el 76%. Los datos de la cohorte de adolescentes demostraron el mismo grado de mejoría y la misma relación entre las medidas de resultado y las complicaciones microvasculares.

El efecto beneficioso del tratamiento intensivo se determinó por el grado de normalización de la glucosa plasmática, independientemente del tipo de tratamiento intensivo utilizado. En los adolescentes y adultos tratados de forma intensiva, el control frecuente de la glucosa plasmática se consideró un factor relevante para la obtención de un mejor control glucémico. Los pacientes con un tratamiento intensivo tenían objetivos de glucemia individualizados, ajustes frecuentes según el control continuo de la glucemia capilar y un enfoque multidisciplinar que se centraba en la persona con diabetes como el protagonista principal del cuidado ambulatorio. La atención se ajustaba constantemente para alcanzar el objetivo de glucemias normales o casi normales, mientras se evitaban o se minimizaban los episodios graves de hipoglucemias. La educación destacaba un enfoque preventivo de las fluctuaciones de la glucosa plasmática con reajustes constantes para contrarrestar cualquier determinación alta o baja de la glucemia. Si no podía prevenirse la hipoglucemias, los objetivos de glucosa plasmática se ajustaban al alza.

La duración total de la diabetes contribuye al desarrollo y la gravedad de las complicaciones. No obstante, muchos profesionales tienen reparos a la hora de aplicar los resultados del DCCT a los niños preescolares, que con frecuencia presentan hipoglucemias inadvertidas y aspectos específicos referentes a la seguridad, y a los niños escolares prepúberes, que no fueron incluidos en el DCCT. Cuando el DCCT finalizó en 1993, los investigadores continuaron el estudio con más del 90% de los participantes. El estudio de seguimiento, conocido como EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, epidemiología de las intervenciones y complicaciones en diabetes), consistió en evaluar la incidencia y los predictores de los sucesos relacionados con la enfermedad cardiovascular, como el infarto, el ictus o la necesidad de cirugía cardiaca, así como las complicaciones oculares, renales y nerviosas relacionadas con la diabetes. El estudio EDIC demostró que el control intensivo de la glucemia reducía el riesgo de cualquier evento relacionado con la enfermedad cardiovascular un 42%. Además, la terapia intensiva reducía el riesgo de infarto no letal, ictus o muerte de origen cardiovascular en un 57%.

Hipoglucemias

La hipoglucemias es la principal limitación del control estricto de la glucemia. Una vez inyectada, la absorción y acción de la insulina son independientes del nivel de glucosa, por lo que se produce un riesgo especial de hipoglucemias debido al efecto no balanceado de la insulina. Los análogos de la insulina pueden ayudar a reducir este riesgo, pero no pueden eliminarlo.

En la mayoría de los niños con DMT1 se puede esperar una hipoglucemias leve todas las semanas, una hipoglucemias moderada varias veces al año y una hipoglucemias grave cada varios años. Estos episodios no suelen ser predecibles, aunque el ejercicio, el retraso de las comidas o los tentempiés y las oscilaciones marcadas de la glucemia aumentan el riesgo. Los lactantes y los niños pequeños presentan un riesgo mayor de hipoglucemias porque tienen unas comidas y un nivel de actividad más variables, son incapaces de reconocer los signos precoces de hipoglucemias y su capacidad para buscar una fuente de glucosa oral para revertir la hipoglucemias es limitada. Los niños muy pequeños tienen un riesgo aumentado de reducción permanente de la función cognitiva como secuela a largo plazo de las hipoglucemias graves. Por este motivo, se puede tolerar un grado menos exigente de control glucémico en los lactantes y niños pequeños.

La hipoglucemias puede producirse en cualquier momento del día o de la noche. Los síntomas y signos precoces (hipoglucemias leve) pueden presentarse con una disminución brusca de la glucemia hasta niveles que no cumplen los criterios estándares de hipoglucemias en los niños sin diabetes. El niño puede mostrar palidez, diaforesis, miedo o agitación, hambre, temblor y taquicardia, todo debido al aumento de catecolaminas con el que el organismo trata de contrarrestar el efecto excesivo de la insulina. Los cambios de comportamiento, como la tendencia al llanto, la irritabilidad y la agresividad, son más prevalentes en los niños. A medida que la glucemia sigue descendiendo, se producen una glucopenia cerebral con somnolencia, cambios de personalidad, confusión mental y alteraciones de la comprensión (hipoglucemias moderada), que progresan hacia incapacidad para buscar ayuda y convulsiones o coma (hipoglucemias grave). La hipoglucemias grave prolongada puede producir una depresión del nivel de conciencia o déficits motores focales que simulan un infarto cerebral y que persisten después de resolverse la hipoglucemias. Aunque las secuelas permanentes son poco habituales, la hipoglucemias grave asusta al niño y a la familia y puede producir posteriormente reticencias considerables a la hora de intentar incluso controles glucémicos moderados.

Las hormonas contrarreguladoras relevantes en los niños son la hormona del crecimiento, el cortisol, la adrenalina y el glucagón. Las dos últimas parecen ser más importantes en el niño mayor. Muchos pacientes mayores con DMT1 de larga evolución pierden su capacidad para secretar glucagón en respuesta a la hipoglucemias. En el adulto joven puede desarrollarse también un déficit de adrenalina como parte de una neuropatía autonómica general. Esto aumenta sustancialmente el riesgo de hipoglucemias porque los signos precoces de alarma del descenso del nivel de glucosa se deben a la liberación de catecolaminas. Los episodios recurrentes de hipoglucemias asociados al control metabólico estricto pueden agravar déficits parciales de hormonas contrarreguladoras, produciendo un síndrome de hipoglucemias inadvertida y una disminución de la capacidad para restaurar la euglucemias (insuficiencia autonómica asociada a hipoglucemias). Al evitar la hipoglucemias se permite una cierta recuperación de este síndrome de hipoglucemias inadvertida.

Los factores fundamentales en el tratamiento de la hipoglucemias son la comprensión por parte del paciente y de la familia de los síntomas y los signos del episodio, y la anticipación de los factores precipitantes conocidos, como la gimnasia o las actividades deportivas. Un control glucémico más estricto aumenta el riesgo. Se debe enseñar a las familias a buscar en los registros domiciliarios de glucemia los contextos o patrones típicos de las hipoglucemias para que puedan ajustar la dosis de insulina y prevenir los episodios predecibles. Debe disponerse de una fuente de glucosa de emergencia en todo momento y lugar, incluido el colegio y durante las visitas a los amigos. Si es posible, se debe documentar la hipoglucemias antes de tratarla porque algunos síntomas no siempre se deben a ella. Cualquier niño en quien se sospeche un episodio moderado o grave de hipoglucemias debería ser tratado antes de realizar las pruebas. Es importante no dar demasiada glucosa en respuesta a una hipoglucemias: se deben administrar 15 g en forma de zumo o de bebida con azúcar o un caramelo y comprobar la glucemia unos 15-20 minutos después. Los pacientes, los padres y los profesores también deben ser instruidos en la administración de glucagón cuando el niño no pueda tomar glucosa oral. Debe disponerse de un kit de inyección en casa y en la escuela. La dosis intramuscular de glucagón es 0,5 mg si el niño pesa menos de 20 kg y 1 mg si pesa más de 20 kg. Esta dosis produce una breve liberación hepática de glucosa. El glucagón suele producir vómitos, que impiden la administración de suplementos orales si la glucemia disminuye después de que los efectos del glucagón hayan desaparecido. En ese caso, los cuidadores deben estar preparados para llevar al niño al hospital para administrarle glucosa intravenosa si fuera necesario. Las minidosis de glucagón (10 µg/año de edad hasta un máximo de 150 µg por vía subcutánea) son efectivas para tratar la hipoglucemias en los niños con glucemias menores de 60 mg/dl que no responden a la glucosa oral y que permanecen sintomáticos. El glucagón se reconstituye siguiendo las instrucciones habituales y se carga en una jeringa de insulina convencional, donde 1 unidad equivale a 10 mcg de glucagón.

Fenómeno del alba y fenómeno Somogyi

Existen varias razones por las que la glucemia aumenta en las primeras horas de la mañana antes del desayuno. La más frecuente es una caída simple de los niveles de insulina. Esto suele conllevar un aumento sistemático de la glucemia por las mañanas. Se cree que el **fenómeno del alba** se debe principalmente a la secreción nocturna de hormona del crecimiento y al aumento del aclaramiento de la insulina. Se trata de un proceso fisiológico normal que se observa en la mayoría de los adolescentes sin diabetes, quienes lo compensan con una mayor secreción de insulina. Un niño con DMT1 no puede compensarlo. El fenómeno del alba suele ser recurrente y eleva de forma moderada la mayoría de los niveles matutinos de glucosa.

En pocas ocasiones, la elevación de la glucosa por la mañana se debe al **fenómeno de Somogyi**, un teórico rebote por una hipoglucemia a última hora de la noche o a primera hora de la mañana, que se atribuye a una respuesta contrarreguladora exagerada. No es probable que se trate de una causa frecuente, ya que la mayoría de los niños permanecen hipoglucémicos (no experimentan rebote) una vez que los niveles nocturnos de glucosa descienden. Los sistemas continuos de control de la glucosa pueden ayudar a aclarar los casos en los que los niveles matutinos de glucosa del niño estén elevados de forma ambigua.

Aspectos conductuales/psicosociales y trastornos de la alimentación

La diabetes en el niño afecta al estilo de vida y a las relaciones interpersonales de toda la familia. Los sentimientos de ansiedad y de culpa son frecuentes en los padres. Sentimientos similares, junto con la negación y el rechazo, son igualmente frecuentes en los niños, sobre todo durante los años rebeldes adolescentes. El conflicto familiar se ha asociado con un escaso cumplimiento del tratamiento y un mal control metabólico entre los jóvenes con DMT1. Por otro lado, se ha demostrado que la responsabilidad compartida se asocia con una mejor salud psicológica, un mejor comportamiento en el autocuidado y un buen control metabólico, mientras que la responsabilidad asumida bien por el niño o bien por los padres solos no tiene resultados igualmente satisfactorios. En algunos casos, la relación de la responsabilidad compartida con los resultados de salud era más fuerte entre los adolescentes mayores. Sin embargo, no existe ningún trastorno específico de personalidad ni psicopatología característica de la diabetes; se observan sentimientos similares en familias que tienen niños con otros trastornos crónicos.

FUNCTION COGNITIVA

Existe un consenso creciente en cuanto a que los niños con DMT1 tienen un riesgo más alto de desarrollar pequeñas diferencias en las capacidades cognitivas en comparación con los niños sanos de su misma edad. Las pruebas sugieren que la diabetes de inicio precoz (antes de los 7 años) se asocia con dificultades cognitivas en comparación con la diabetes de comienzo más tardío y con los controles sanos. Estas dificultades cognitivas observadas son fundamentalmente en el aprendizaje observado y en las habilidades de memoria (tanto verbal como visual) y en la atención/habilidades de función ejecutiva. Es probable que el impacto de la diabetes sobre la cognición infantil aparezca poco después del diagnóstico. Además, se ha observado que en algunos niños diabéticos tanto la diabetes de inicio precoz como la diabetes de larga evolución afectan negativamente a su rendimiento escolar y sus logros académicos.

ESTILOS DE AFRONTAMIENTO

Los niños y adolescentes con DMT1 se enfrentan a una serie compleja de cambios en su desarrollo, así como a exigencias variables debidas a la enfermedad. Al tener un impacto sobre el autocuidado y conducir a un mal control metabólico, los problemas de ajuste pueden afectar al bienestar psicológico y a la evolución de la enfermedad. Los estilos de afrontamiento se refieren a las típicas preferencias habituales de la manera de enfocar los problemas y pueden considerarse como las estrategias que las personas habitualmente emplean para hacer frente a una amplia gama de factores estresantes. Un afrontamiento enfocado al problema consiste en un esfuerzo dirigido al manejo racional de este y su objetivo es cambiar la situación que provoca el malestar. Por otra parte, un afrontamiento centrado en la emoción implica un esfuerzo dirigido a reducir el malestar emocional causado por el fenómeno estresante y a manejar o regular las emociones que podrían acompañar o derivarse del agente estresante. En los adolescentes diabéticos, se ha observado que evitar el afrontamiento y el desahogo de las emociones predice una conducta de mal autocuidado específico de la enfermedad y un control metabólico inadecuado. Los pacientes que emplean mecanismos de defensa más maduros y que

exhiben una mayor capacidad adaptativa tienen mayor probabilidad de cumplir su régimen. Las estrategias de afrontamiento parecen depender de la edad, utilizando los adolescentes más la evitación que los niños más pequeños con diabetes.

INCUMPLIMIENTO

El conflicto familiar, la ira, la tristeza, la negación y los sentimientos de ansiedad o de pérdida de control se expresan en el incumplimiento de las instrucciones relacionadas con el tratamiento nutricional y la insulina y con la no realización de los autocontroles. Cuando los adolescentes exteriorizan problemas de comportamiento, dichas conductas interfieren en la adherencia y pueden producir un deterioro del control glucémico. Estas conductas de exteriorización son muy frecuentes, mientras que la omisión repetida de insulina que dé lugar a cetoacidosis en el mismo individuo es menos frecuente, y los episodios de sobredosificación deliberada de la insulina, que produce hipoglucemia, son aún mucho menos prevalentes. Pueden, sin embargo, ser llamadas de ayuda psicológica o bien intentos manipuladores de escapar de un ambiente percibido como indeseable o intolerable; en ocasiones pueden ser manifestaciones de intentos de suicidio. Los ingresos frecuentes en el hospital por cetoacidosis o hipoglucemia deben hacer sospechar un conflicto emocional subyacente. Es habitual la sobreprotección por parte de los padres, que no suele ser lo mejor para el paciente adolescente. Los sentimientos de ser diferente o de soledad, o ambos, son comunes y deben ser reconocidos. La personalización de la administración de la insulina, así como de los horarios de las comidas y las determinaciones de glucosa en sangre, pueden facilitar un estilo de vida más individualizado. Combinando sus conocimientos sobre la diabetes de tipo I y de tipo II, las familias y los pacientes se preocupan del riesgo de complicaciones de la diabetes y de la disminución de la esperanza de vida. Desgraciadamente, abundan las informaciones erróneas acerca de los riesgos de desarrollar diabetes en los hermanos o en la descendencia, y acerca del embarazo en mujeres jóvenes diabéticas. Incluso una información adecuada puede causar más ansiedad.

Todos estos temas deben ser hablados en la presentación clínica, y muchos de estos problemas pueden evitarse mediante un asesoramiento continuo basado en la empatía, la información correcta, centrándose en la normalidad y en la planificación para ser un miembro productivo de la sociedad. El reconocimiento del impacto potencial de estos problemas y de que los sentimientos de aislamiento y frustración tienden a aliviarse cuando se comparten los problemas habituales, ha llevado a que se organicen grupos de afectados en muchos lugares. Los campamentos de verano para niños diabéticos constituyen una excelente oportunidad para aprender y compartir bajo la supervisión de personal experto. El personal médico y paramédico puede reforzar la educación sobre la fisiopatología de la diabetes, la dosis de insulina, la técnica de administración, la nutrición, el ejercicio y las hipoglucemias. La presencia de numerosos niños de la misma edad con problemas similares ofrece nuevos mecanismos de comprensión del niño diabético. El tratamiento en residencias de niños y adolescentes con dificultades para controlar la DMT1 es una opción disponible solo en algunos centros.

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre el mal control metabólico y los síntomas depresivos, un alto nivel de ansiedad o un diagnóstico psiquiátrico previo. De manera similar, el mal control metabólico se relaciona con mayores grados de desajuste personal, social y escolar o de insatisfacción en el ambiente familiar. Se estima que entre el 20 y el 26% de los pacientes adolescentes puede desarrollar un trastorno depresivo mayor. La prevalencia de la depresión es 2 veces superior en niños con diabetes que en los controles y 3 veces superior en los adolescentes. Además, la prevalencia de psicopatología, en general, es en conjunto mayor en los diabéticos. Las características evolutivas de la depresión en los diabéticos jóvenes son similares a las de los controles psiquiátricos no diabéticos. Sin embargo, los jóvenes diabéticos tienen mayor propensión a depresiones más prolongadas. Existe también un riesgo más alto de recurrencia entre las mujeres diabéticas jóvenes. Por consiguiente, la ansiedad y la depresión desempeñan una función importante y compleja en la DMT1; su relación con el control metabólico aún no se ha aclarado. Por ello, los profesionales sanitarios que tratan a un niño o adolescente con diabetes deben tener presente la relevancia de su función como asesores y consejeros, y han de ejercer un control estrecho de la salud mental de los pacientes con esta enfermedad. Por todo ello, se recomienda investigar la presencia de ansiedad y/o depresión en los individuos que muestren síntomas, empleando una herramienta de cribado validada, y remitir al paciente, cuando sea necesario, a los profesionales de salud mental.

MIEDO A INYECTARSE O A REALIZARSE CONTROLES

El miedo extremo a autoinyectarse insulina (*fobia a la inyección*) puede comprometer el control glucémico, así como el bienestar emocional. De forma similar, el miedo a los pinchazos en el dedo puede ser origen de malestar e impedir seriamente el autocontrol. Los niños y adolescentes pueden omitir dosis de insulina o rechazar rotar los lugares de inyección porque las inyecciones repetidas en el mismo lugar se asocian a una menor sensación de dolor. No rotar los lugares de inyección produce la formación de cicatrices subcutáneas (lipohipertrofia). La inyección de insulina en la piel con lipohipertrofia suele asociarse a una mala absorción de la insulina, con la consiguiente frustración por no conseguir el control esperado de la glucosa, y/o a escape de la insulina, lo que produce un control subóptimo de la glucemia. Los niños y adolescentes con fobia a la inyección y miedo a los autocontroles pueden ser asesorados por terapeutas conductistas entrenados y se benefician de técnicas como la desensibilización y la biorretroalimentación para atenuar la sensación dolorosa y el malestar psicológico asociados a estos procedimientos. Otra posibilidad es considerar el uso de un catéter blando subcutáneo permanente para minimizar las molestias de las inyecciones repetidas.

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

El tratamiento de la DMT1 implica el control constante de la ingesta. Además, la mejoría del control glucémico se asocia en ocasiones a una ganancia de peso. En las mujeres adolescentes, estos dos factores, junto con otros de tipo individual, familiar y socioeconómico, pueden conducir a un aumento de la incidencia de los trastornos de la alimentación no específicos y específicos, que pueden alterar el control glucémico e incrementar el riesgo de complicaciones a largo plazo. Los trastornos de la alimentación y los trastornos subclínicos de este tipo son casi dos veces más frecuentes en las mujeres adolescentes con DMT1 que en sus iguales no diabéticas. Entre las mujeres con DMT1 la frecuencia descrita de trastornos específicos de la alimentación (anorexia o bulimia nerviosas) varía entre el 1% y el 6,9%. La prevalencia de trastornos no específicos y subclínicos de la alimentación es del 9% y el 14%, respectivamente. Aproximadamente el 11% de las adolescentes con DMT1 utiliza menos insulina de la pautada con el objetivo de perder peso. Entre las adolescentes con DMT1 y trastornos de la alimentación, alrededor del 42% utiliza mal la insulina, mientras que se estima que el mal uso de la insulina en los grupos de trastornos no específicos y subclínicos alcanza el 18% y el 6%, respectivamente. Aunque existe poca información sobre la prevalencia de los trastornos de la alimentación en los adolescentes varones con DMT1, los datos disponibles sugieren actitudes normales frente a la comida en la mayoría de ellos. Entre los adolescentes varones sanos que practican lucha libre, sin embargo, el objetivo de perder peso ha dado lugar al desarrollo estacional y transitorio de patrones y conductas de alimentación anormales, lo que puede hacer que omitan dosis de insulina para perder peso.

Cuando se asume que los problemas de comportamiento y psicosociales y/o los trastornos de la alimentación son los responsables del escaso cumplimiento de la pauta médica, está indicado remitir al paciente para su evaluación y tratamiento psicológicos. En la mayoría de los centros los terapeutas conductistas y los psicólogos suelen formar parte de los equipos de diabetes infantil y pueden ayudar a evaluar y tratar los trastornos emocionales y del comportamiento en los niños diabéticos. En adultos, la evaluación de la intervención de enfermería de aumento de la motivación con y sin terapias de conducta cognitiva mostró que la terapia combinada mejoraba discretamente

el control glucémico. Sin embargo, la terapia de incremento motivacional sola no mejoraba el control glucémico. Mientras que en algunos estudios el efecto de la terapia de aumento motivacional realizada por un terapeuta sobre el control glucémico en adolescentes con DMT1 duraba solo mientras continuaba el asesoramiento intensivo individualizado, en otros estudios la entrevista motivacional mostró ser un método efectivo para facilitar cambios en el comportamiento del adolescente con DMT1, con la correspondiente mejoría en el control glucémico.

Tratamiento durante las infecciones

Aunque las infecciones no son más frecuentes en los niños diabéticos que en los no diabéticos, a menudo pueden alterar el control glucémico y precipitar una CAD. Además, el niño diabético presenta mayor riesgo de deshidratación si la hiperglucemía produce una diuresis osmótica o si la cetosis produce vómitos. Las hormonas contrarreguladoras asociadas al estrés amortiguan la acción de la insulina y elevan los niveles de glucosa. Si se produce anorexia debido a la cetosis, la ausencia de ingesta calórica aumenta el riesgo de hipoglucemía. Aunque los niños menores de 3 años tienden a la hipoglucemía y los niños mayores a la hiperglucemía, el efecto global es impredecible. Por ello, el control frecuente de la glucemia, el control de cuerpos cetónicos en orina y/o sangre, y el ajuste de las dosis de insulina son elementos esenciales para el tratamiento durante enfermedades intercurrentes (tabla 607.11).

Los objetivos globales son mantener la hidratación, controlar los niveles de glucosa y evitar la cetoacidosis. Habitualmente esto puede lograrse en el domicilio si se siguen de forma adecuada las recomendaciones y se mantiene un contacto telefónico con los profesionales sanitarios. La aparición de cuerpos cetónicos en un paciente portador de bomba de insulina puede ser signo de fallo de la infusión y de necesidad de cambiar el equipo de infusión. La familia debe consultar si el tratamiento domiciliario no controla la cetosis, la hiperglucemía, la hipoglucemía o si el niño muestra signos de deshidratación o vómitos persistentes. Un niño con cetosis y vómitos importantes debe llevarse al servicio de urgencias para someterse a una exploración general, evaluar la hidratación y determinar si existe cetoacidosis mediante la determinación de electrolíticos, glucosa, pH y CO₂ total en plasma. Un niño cuya glucemia disminuya por debajo de 50-60 mg/dl (2,8-3,3 mmol/l) y que no pueda mantener una ingesta oral puede requerir glucosa intravenosa, especialmente si se necesita más insulina para controlar la cetosis.

Tratamiento durante la cirugía

La cirugía puede alterar el control de la glucosa de la misma manera que las infecciones intercurrentes. Las hormonas de estrés asociadas al trastorno subyacente y la propia cirugía causan resistencia a la insulina. Esto aumenta los niveles de glucosa, agrava las pérdidas de líquidos y puede iniciar una CAD. Por otra parte, la ingesta calórica generalmente se restringe, lo cual disminuye los niveles de glucosa. El efecto neto es tan difícil de predecir como durante una infección. Se requiere un control constante y ajustes frecuentes de la insulina para mantener la euglucemía y evitar la cetosis.

Para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos electivos o de cirugía menor, los pacientes simplemente pueden continuar con sus pautas basales domiciliarias. Esto incluye inyectar la dosis habitual de insulina de acción prolongada a la hora habitual en los pacientes tratados con inyecciones. En los pacientes con bomba se puede mantener simplemente la bomba durante la cirugía, si las normas hospitalarias lo aprueban. Debe controlarse la glucemia cada hora durante el procedimiento y el periodo perioperatorio; la hiperglucemía puede corregirse empleando el FSI domiciliario habitual,

Tabla 607.11 Recomendaciones para el tratamiento durante enfermedades intercurrentes

PRESENCIA DE CUERPOS CETÓNICOS EN ORINA	DETERMINACIÓN DE LA GLUCOSA E INSULINA ULTRARRÁPIDA			COMENTARIOS
	INSULINA	DOSIS CORREGIDAS*		
Negativa o pequeña [†]	Cada 2 horas	Cada 2 horas si glucosa >250 mg/dl		Determinar cuerpos cetónicos en micciones alternas
Moderada o importante [‡]	Cada hora	Cada hora si glucosa >250 mg/dl		Determinar cuerpos cetónicos en cada micción; acudir al hospital si se producen vómitos

Insulina basal: debe administrarse insulina glargina o detemir basal según la dosis y el momento habitual. La NPH y la lenta deben reducirse a la mitad si la glucosa plasmática es <150 mg/dl y la ingesta oral está limitada.

Líquidos orales: sin azúcar si la glucosa plasmática es >250 mg/dl (14 mmol/l); con azúcar si la glucosa plasmática es <250 mg/dl.

Llamar al médico o a la enfermera si la glucosa plasmática permanece elevada después de tres dosis extras, si la glucosa plasmática sigue siendo menor de 70 mg/dl y el niño no puede tomar un suplemento oral o si se produce deshidratación.

*Administrar insulina según una pauta de dosis individualizada. Administrar también la dosis habitual de ingesta de hidratos de carbono si la glucosa es >150 mg/dl.

[†]Para cuerpos cetónicos plasmáticos <1,5 mmol/l en el preparado comercial en el domicilio.

[‡]Para cuerpos cetónicos plasmáticos >1,5 mmol/l en el domicilio.

y se administra la glucosa i.v. necesaria para evitar la hipoglucemias. Para procedimientos mayores, traumatismos o situaciones en las que se espera un periodo postoperatorio prolongado de ingesta oral disminuida, es aconsejable controlar los requerimientos de insulina con un goteo de insulina i.v. ([tabla 607.12](#)). La insulina i.v. generalmente se inicia a dosis de 0,03 unidades/kg en pacientes euglucémicos en el momento de la cirugía. La glucemia debe determinarse cada hora durante la intervención y el perioperatorio, ajustando la dosis de insulina y/o la concentración de glucosa de los líquidos i.v. según sea necesario. En pacientes con hiperglucemias preoperatoria (glucosa sérica >250 mg/dl), es aconsejable verificar los cuerpos cetónicos antes de comenzar la cirugía. Si se identifica una cetosis significativa, la cirugía debe retrasarse (si es posible) hasta que la cetosis pueda tratarse y resolverse. Después de la operación, el paciente no debe ser dado de alta hasta que las glucemias sean estables y se tolere la ingesta oral.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO: RELACIÓN CON EL CONTROL GLUCÉMICO

Las complicaciones de la DM se dividen en complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía; complicaciones macrovasculares, como la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica; neuropatías periférica y autonómica; y osteopatía diabética, que se manifiesta por un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas.

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en Estados Unidos entre la población adulta de entre 20 y 65 años. El riesgo de retinopatía diabética tras 15 años de duración de la enfermedad es del 98% en las personas con DMT1 y del 78% en aquellas con DMT2. Las tasas de retinopatía diabética varían entre cerca del 15% hasta 30%. En al menos el 5% de los menores

de 19 años existen opacidades del cristalino (debido a la glucosilación de las proteínas tisulares y a la activación de la vía de los polioles). El control metabólico influye en el desarrollo de esta complicación ya que la prevalencia es considerablemente superior con la mayor duración de la diabetes y cifras más altas de HbA_{1c}, presión arterial y colesterol. Independientemente de la duración, la prevalencia de la retinopatía diabética es superior en la DMT1. Sin embargo, los factores genéticos también participan ya que solo el 50% de los pacientes desarrolla retinopatía proliferativa. Las manifestaciones clínicas más precoces de la retinopatía diabética se clasifican como no proliferativas o retinopatía diabética de fondo (microaneurismas, hemorragias puntiformes y más extensas, exudados duros y blandos, dilataciones venosas y venas arrosariadas, y alteraciones microvasculares intrarretinianas). Estos cambios no afectan a la visión. La forma más grave es la retinopatía diabética proliferativa, que se manifiesta por neovascularización, proliferación fibrosa y hemorragias prerretinianas y vítreas. La retinopatía proliferativa, si no se trata, progresará de forma implacable y afecta a la visión, produciendo ceguera. El pilar fundamental del tratamiento es la fotoocoagulación panretiniana con láser. En la oftalmopatía diabética avanzada (que se manifiesta por hemorragia o fibrosis vítreas graves, frecuentemente con desprendimiento de retina), la vitrectomía es una importante modalidad terapéutica. Finalmente, la enfermedad ocular pasa a ser quiescente, un estado denominado retinopatía involutiva. Un subtipo independiente de retinopatía es la maculopatía diabética, que se manifiesta por edema macular grave que afecta a la visión central. La fotoocoagulación focal con láser puede ser eficaz para tratar la maculopatía diabética.

Las guías clínicas aconsejan que los pacientes diabéticos se sometan inicialmente a una exploración exhaustiva con dilatación por parte de un oftalmólogo poco después del diagnóstico en los pacientes con DMT2 y a los 3-5 años tras el inicio de la DMT1 (pero no antes de los 10 años de edad). Cualquier paciente con síntomas o anomalías visuales debe ser remitido para una evaluación oftalmológica. En los pacientes tanto con DMT1 como con DMT2 se deben repetir evaluaciones posteriores cada 1-2 años, según indique un oftalmólogo profesional con experiencia en diagnosticar y tratar la retinopatía diabética ([tabla 607.13](#)).

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la primera causa conocida de enfermedad renal terminal (ERT) en Estados Unidos. La mayoría de las ERT por nefropatía diabética son evitables. La nefropatía diabética afecta al 20-30% de los pacientes con DMT1 y al 15-20% de los pacientes con DMT2 a los 20 años del inicio de la enfermedad. Los pacientes con ERT asociada a diabetes tienen una expectativa media de vida a los 5 años inferior al 20%. El aumento del riesgo de mortalidad a largo plazo en la DMT1 puede deberse a la nefropatía, que puede ser la responsable de aproximadamente el 50% de las muertes. El riesgo de nefropatía aumenta con la duración de la diabetes (hasta los 25 y 30 años, después de los cuales pocas veces aparece esta complicación), el grado de control metabólico y la predisposición genética a la hipertensión esencial. Solo el 30-40% de los pacientes afectados por la DMT1 llega a desarrollar una ERT. La glucosilación de las proteínas tisulares produce

Tabla 607.12 Recomendaciones para la cobertura con insulina intravenosa durante la cirugía

NIVEL DE GLUCOSA PLASMÁTICA (mg/dl)	INFUSIÓN DE INSULINA (U/kg/h)	CONTROL DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA
<120	0,00	1 hora
121-200	0,03	2 horas
200-300	0,06	2 horas
300-400	0,08	1 hora*
400	0,10	1 hora*

Se administra una infusión de glucosa al 5% y suero salino al 0,45% con 20 mEq/l de acetato potásico a un ritmo 1,5 veces el normal de mantenimiento.

*Comprobar cetonuria.

Tabla 607.13 Recomendaciones para el cribado

	PRUEBA INICIAL	FRECUENCIA	PRUEBA
Tiroïdopatías	Al diagnóstico	Cada 1-2 años o antes si hay síntomas	TSH, anticuerpos tiroideos
Celiaquía	Al diagnóstico	Antes de los 2 años y de nuevo a los 5 años o antes si hay síntomas	IgA y TTG
Hipertensión	Al diagnóstico	En cada visita	TA elevada ≥90 percentil para la edad, sexo y talla en 3 ocasiones diferentes
Dislipidemia	≥10 años de edad al diagnóstico, una vez logrado el control glucémico	Anualmente si anormal; cada 5 años si inicialmente normal	Objetivo LDL-C <100 mg/dl
Nefropatía	En la pubertad o a la edad de ≥10 años, lo que suceda antes, si DMT1 ≥5 años	Anualmente	Albuminuria; cociente albúmina/creatinina en orina
Retinopatía	DMT1 ≥3-5 años cuando ≥10 años o en la pubertad, lo que suceda antes	Anualmente	Examen ocular con pupila dilatada
Neuropatía	En la pubertad o ≥10 años, lo que suceda antes si DMT1 >5 años	Anualmente	Exploración de los pies

IgA, inmunoglobulina A; TA, tensión arterial; TSH, hormona estimulante de la tiroide; TTG, transglutaminasa tisular.

Datos de la American Diabetes Association: Children and adolescents: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(Suppl 1):S126-S136, 2018.

un engrosamiento de la membrana basal glomerular. La historia natural de la nefropatía diabética es lenta. Se puede detectar una elevada tasa de excreción de albúmina urinaria de entre 30 y 300 mg/24 horas (20-200 µg/min) (**microalbuminuria**) que constituye un estadio precoz de nefropatía entre intermitente y persistente (incipiente), que suele asociarse con hiperfiltración glomerular y una elevación de la presión arterial. A medida que la nefropatía evoluciona hasta un estadio precoz de nefropatía franca con proteinuria (tasa de excreción de albúmina >300 mg/24 h o >200 µg/min), se acompaña de hipertensión. La nefropatía en estadio avanzado se define por una disminución progresiva de la función renal (disminución del filtrado glomerular y elevación de la urea y la creatinina plasmáticas), proteinuria progresiva e hipertensión. La progresión a la ERT se reconoce por la aparición de uremia, síndrome nefrótico y la necesidad de un tratamiento de sustitución renal (trasplante o diálisis).

El cribado de la nefropatía diabética es un aspecto rutinario en la atención al paciente diabético (v. tabla 607.13). La Asociación Americana de Diabetes recomienda un cribado anual para las personas con DMT2 y para aquellas con DMT1 de más de 5 años de evolución mediante determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aleatoria de orina. Los resultados alterados deberían ser confirmados por 2 muestras adicionales en días separados dada la alta variabilidad de la excreción de albúmina en los pacientes con diabetes. La hiperglucemia de corta duración, el ejercicio intenso, las infecciones urinarias, la hipertensión grave, la insuficiencia cardíaca y los síndromes febriles agudos pueden producir una elevación transitoria de la excreción urinaria de albúmina. Existe una variabilidad considerable en la excreción de albúmina de un día a otro, por lo que deben existir niveles elevados en al menos 2 de 3 muestras en un periodo de 3-6 meses antes de que un paciente sea diagnosticado de microalbuminuria y se inicie el tratamiento. Una vez que se diagnostica la albúmina hay varios factores que atenúan el efecto de la hiperfiltración renal: 1) el control meticuloso de la hiperglucemia, 2) el control energético de la presión arterial sistémica, 3) el control selectivo de la dilatación arteriolar mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por tanto, disminuyendo la presión capilar transglomerular) y 4) la restricción proteica de la dieta (porque la ingesta alta de proteínas aumenta la tasa de perfusión renal). Un control glucémico estricto retrasará la progresión de la microalbuminuria y ralentizará la progresión de la nefropatía diabética. El tratamiento intensivo previo de la diabetes tiene un beneficio persistente durante 7-8 años y puede diferir o evitar el desarrollo de nefropatía diabética.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética puede afectar tanto el sistema nervioso periférico como al autónomo, y puede aparecer tanto en niños como en adolescentes. La etiología de la neuropatía diabética sigue sin conocerse por completo y el impacto de la hiperglucemia sobre su desarrollo sigue siendo incierto. Estudios observacionales llevados a cabo en los años anteriores a la era del tratamiento intensivo con insulina de la DMT1 hallaban en general una incidencia de neuropatía mayor que los estudios más recientes. Sin embargo, varios estudios recientes han hallado que el desarrollo de neuropatía diabética periférica preclínica y sintomática en la infancia no se correlaciona claramente con el control glucémico ni con la duración de la enfermedad. Se ha lanzado la hipótesis de que la vía de los polioles, la glucosilación no enzimática y/o las alteraciones del metabolismo del mioinositol que afectan a uno o más tipos celulares de la composición multicelular del nervio periférico puedan tener una función iniciadora. También podrían contribuir al desarrollo de neuropatía otros factores, como los posibles efectos neurotróficos directos de la insulina, los factores de crecimiento relacionados con la insulina, el óxido nítrico y las proteínas de estrés. En pacientes diabéticos jóvenes sin síntomas neurológicos es frecuente encontrar una percepción cutánea térmica alterada tanto en las extremidades superiores como en las inferiores usando técnicas cuantitativas de la sensibilidad. El umbral doloroso termoinducido en la mano se correlaciona con la duración de la diabetes. No existe una correlación entre las puntuaciones de las técnicas cuantitativas de la sensibilidad y el control metabólico. En hasta el 10-58% de los niños con diabetes se ha detectado una alteración nerviosa motora subclínica que se manifiesta por la disminución de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y de la amplitud del potencial de acción sensitivo. En los adolescentes con enfermedad de larga evolución y mal control metabólico pueden existir signos precoces de neuropatía autonómica, como una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se han probado varias estrategias terapéuticas con resultados variables. Estas modalidades de tratamiento incluyen: 1) la mejoría del control metabólico, 2) el uso de inhibidores de la aldosa reductasa para disminuir los metabolitos de la vía de los polioles, 3) la utilización de ácido α -lipóico (un antioxidante) que estimula el óxido nítrico tisular

y sus metabolitos, 4) el uso de anticomiales (p. ej., lorazepam, valproato, gabapentina, carbamazepina, pregabalina, fenitoína, tiagabina y topiramato) para el tratamiento del dolor neuropático y 5) consumo de antidepresivos (amitriptilina, imipramina e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Otros fármacos son los antiarrítmicos, como la lidocaína, los analgésicos tópicos y los antiinflamatorios no esteroideos.

Efectos esqueléticos de la diabetes mellitus de tipo 1

Se ha observado que el esqueleto se ve afectado negativamente por la diabetes y que el riesgo de complicaciones esqueléticas es mayor en la DMT1 que en la DMT2. La DMT1 se asocia con un mayor riesgo de fracturas que se hace evidente desde la infancia y persiste durante toda la vida. Se incluye un riesgo mucho más alto de fractura de cadera en los adultos, de 2 a 7 veces superior al de los pacientes no diabéticos, dependiendo de la población estudiada. La mayoría de los estudios han demostrado que la DMT1 se asocia a una baja densidad mineral ósea. Esto no sucede con la DMT2, donde la densidad ósea es normal o incluso superior al promedio debido a la mayor carga mecánica por la obesidad. La menor densidad ósea no parece ser suficiente para explicar el aumento del riesgo de fractura, lo que lleva a la hipótesis de que la calidad del hueso también puede verse afectada. No se conoce bien la causa de la osteopatía diabética, aunque se presume que es multifactorial. La mayoría de los estudios muestran asociación entre el mal control glucémico y problemas esqueléticos, indicando la influencia de la hiperglucemia y/o la deficiencia de insulina. La exposición crónica a la hiperglucemia puede debilitar la resistencia ósea por acumulación de productos finales de la glucación avanzada (PFGA) en los huesos. Otros factores que podrían perjudicar la salud ósea en la diabetes son la inflamación crónica, anomalías del eje factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)-hormona del crecimiento y anomalías del metabolismo mineral óseo, como la pérdida excesiva de calcio en la orina. Actualmente, no existen pautas estándar para el cribado de la salud ósea en niños. Se recomienda la evaluación de la densidad ósea median DXA y marcadores del metabolismo mineral óseo en adultos con antecedentes de fracturas y otros factores de riesgo de osteoporosis. La educación dietética debería hacer hincapié en la importancia de cumplir con las recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D con la dieta y los suplementos.

Otras complicaciones

El **síndrome de Mauriac** es una complicación rara relacionada con la infrainsulinización crónica y caracterizado por retraso del crecimiento y hepatomegalia secundaria a la acumulación de glucógeno en el hígado. Es mucho menos frecuente desde que se dispone de las insulinas de acción más larga. Las características clínicas del síndrome de Mauriac son la cara de luna llena, el aumento del perímetro abdominal, la atrofia muscular proximal y la hepatomegalia debida a la infiltración por grasa y glucógeno. El síndrome de movilidad articular limitada se asocia frecuentemente al desarrollo precoz de complicaciones diabéticas microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía, que pueden aparecer antes de los 18 años de edad. En los últimos 10-20 años, la prevalencia de este síndrome ha disminuido significativamente, lo cual se atribuye a la mejoría del control metabólico global de los niños y adolescentes con DMT1.

PRONÓSTICO

La DMT1 es una enfermedad grave y crónica. Se ha estimado que la esperanza media de vida de las personas con diabetes es aproximadamente 10 años menor que la de la población no diabética, aunque al mejorar los cuidados esta cifra está disminuyendo progresivamente. Aunque los niños diabéticos finalmente alcanzan una talla adulta dentro de la media normal, la pubertad puede retrasarse y la talla final puede ser menor que el potencial genético. Por estudios realizados en gemelos idénticos se deduce que, a pesar de un control aparentemente satisfactorio, el gemelo diabético presenta una pubertad retrasada y una reducción sustancial de la talla cuando la enfermedad se inicia antes de la pubertad. Estas observaciones indican que, en el pasado, los criterios convencionales para juzgar el buen control eran inadecuados y que el control apropiado de la DMT1 casi nunca se lograba con los métodos rutinarios.

El continuo desarrollo de sistemas de circuito cerrado que podrían llegar a regular el control glucémico con mínima intervención humana es otra aproximación a la resolución de estos problemas a largo plazo. En personas seleccionadas, se han mantenido patrones casi normales de glucemia y de otros índices de control metabólico como la HbA_{1c} en estudios a corto plazo. Actualmente este enfoque debe reservarse para familias que estén pendientes de las complicaciones potenciales, como el fallo mecánico del dispositivo de

infusión que puede causar hiper o hipoglucemia y las infecciones del lugar de inserción del catéter.

Los cambios del patrón de control metabólico están teniendo una influencia significativa en la reducción de la incidencia y la gravedad de determinadas complicaciones. Por ejemplo, tras 20 años de diabetes, se observó una disminución de la incidencia de nefropatía en la DMT1 en Suecia entre los niños diagnosticados entre 1971 y 1975, en comparación con aquellos diagnosticados en la década anterior. Además, en la mayoría de los pacientes con microalbuminuria en los que fue posible obtener un buen control glucémico, esta desapareció. Esta mejoría del pronóstico se relaciona directamente con el control metabólico.

TRASPLANTE Y REGENERACIÓN DE PÁNCREAS Y DE ISLOTES PANCREÁTICOS

En un intento de curar la DMT1, se han realizado trasplantes de segmentos de páncreas o de islotes aislados en adultos. Estos procedimientos requieren una alta tecnología y se asocian a riesgos de recurrencia de la enfermedad y a complicaciones por el rechazo y el tratamiento inmunosupresor. Una de las complicaciones de los inmunosupresores a largo plazo es el desarrollo de neoplasias malignas. Algunos fármacos antirrechazo, sobre todo la ciclosporina y el tacrolimus, son tóxicos para los islotes de Langerhans, pues afectan a la secreción de insulina e incluso causan diabetes. Por ello, el trasplante segmentario de páncreas normalmente solo se realiza asociado a un trasplante de riñón en pacientes con ERT debida a nefropatía diabética, en los que la pauta de inmunosupresión está indicada para el trasplante renal. Se han realizado varios miles de trasplantes de este tipo en adultos. Gracias a la experiencia acumulada y a la aparición de mejores fármacos inmunosupresores se puede lograr una supervivencia funcional del injerto pancreático de varios años, durante los cuales el paciente puede tener un control metabólico con un aporte exógeno de insulina mínimo o nulo, y revertir algunas de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, debido a que los niños y los adolescentes con DM no suelen tener ERT por su diabetes, no se puede recomendar el trasplante pancreático como un tratamiento primario en los niños.

El **trasplante de células de islotes** ha constituido un reto debido tanto a la limitada supervivencia de las células transplantadas como al rechazo. Una estrategia de trasplante de islotes (protocolo de Edmonton) consistía en infundir islotes pancreáticos aislados en la vena porta de adultos con DMT1, junto con fármacos inmunosupresores que presentaban menos efectos secundarios que otros fármacos. Aunque la duración de la independencia de la

insulina fue inicialmente corta, la implantación del injerto y la independencia de la insulina han mejorado en la última década en más de mil pacientes en los que se ha realizado esta técnica. La implantación del injerto de islotes ha mejorado mediante el uso de una mejor inmunosupresión de inducción y mantenimiento. Aun así, en los estudios de seguimiento durante 5 años, solo en torno al 10% de los casos mantenían la independencia de la insulina, con una duración media de esta de solo aproximadamente 15 meses en todos los casos. La toxicidad de la inmunosupresión, la limitada disponibilidad del tejido viable, los problemas de financiación y las limitaciones del injerto en sí mismo siguen siendo desafíos a largo plazo.

Se están estudiando medios alternativos de generar células β a partir de la expansión de islotes, xenotrasplantes de islotes encapsulados, líneas celulares de islotes humanos y células madre. La regeneración de los islotes es una estrategia que potencialmente podría curar la DMT1 porque en realidad la masa de células β está regulada dinámicamente.

607.3 Diabetes mellitus tipo 2

David R. Weber y Nicholas Jospe

La DMT2, anteriormente conocida como diabetes mellitus no insulinodependiente o diabetes de inicio adulto, es un trastorno heterogéneo caracterizado por una resistencia periférica a la insulina y un fallo de las células β para satisfacer la demanda creciente de insulina. Los pacientes con DMT2 tienen un déficit relativo, más que absoluto, de insulina. Generalmente no tienen tendencia a la cetosis, pero la cetoacidosis es la presentación inicial en el 5-10% de los individuos afectados. Se desconoce la etiología específica, pero estos pacientes no sufren una destrucción autoinmune de células β ni ninguna de las causas conocidas de diabetes secundaria (tabla 607.14).

HISTORIA NATURAL

La DMT2 se considera una enfermedad poligénica agravada por factores ambientales, como la escasa actividad física o la excesiva ingesta calórica. La mayoría de los pacientes son obesos, aunque en ocasiones la enfermedad puede verse en individuos con un peso normal. Los asiáticos en particular parecen tener un riesgo mayor de desarrollar una DMT2 con grados más bajos de adiposidad general. Aunque tengan un porcentaje anormalmente alto de grasa corporal en la región abdominal, algunos pacientes pueden no

Tabla 607.14 Características de la presentación de las diabetes tipo 1, tipo 2 y monogénica

	DIABETES TIPO 1	DIABETES TIPO 2	DIABETES DEL ADULTO DE INICIO EN LA JUVENTUD
Edad de inicio durante la infancia y adolescencia	Cualquiera	Rara antes de la pubertad	Cualquiera
Peso corporal	Cualquiera	Rara con peso normal	Cualquiera
Síntomas (poliuria, polidipsia, pérdida de peso)	Casi universal	Dos tercios	Frecuente
Duración de los síntomas antes de la presentación	<1 mes	Con frecuencia >1 mes	Cualquiera
Cetoacidosis diabética en la presentación	Frecuente	Rara (6-11%)	..
Antecedentes familiares de diabetes antes de los 40 años	Infrecuente	Antecedentes familiares importantes de diabetes tipo 2	Antecedentes familiares casi siempre, clásicamente en 3 generaciones
Acantosis nigricans	Rara	Frecuente (86%)	..
Etnia	Cualquiera	Predominante en negros o minorías étnicas	Cualquiera
Anticuerpos asociados a diabetes (IA2, glutamato decarboxilasa, insulina)	Positivos en la mayoría	Negativos (<10%)	Negativos (<1%)
Mutación genética de HNF1A, GCK, o HNF4A	Negativa	Negativa	Casi universal
Complicaciones en la presentación	Muy raro	Frecuente	Raro

IA2, antígeno de los islotes relacionado con la tirosina fosfatasa 2.

De Viner R, White B, Christie D: Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden, Lancet 389: 2252-2260, 2017.

alcanzar necesariamente los criterios de sobre peso u obesidad para la edad y el sexo. La obesidad, especialmente la obesidad central, se asocia con el desarrollo de resistencia a la insulina. Además, los pacientes con riesgo de desarrollar una DMT2 muestran una disminución de la secreción de insulina inducida por glucosa. La obesidad no produce el mismo grado de resistencia a la insulina en todos los individuos, e incluso aquellos que desarrollan resistencia a la insulina no tienen necesariamente una alteración de la función de las células β . Por esto, muchos individuos obesos tienen cierto grado de resistencia a la insulina, pero la compensan aumentando la secreción de insulina. Aquellos que no son capaces de compensar adecuadamente la resistencia a la insulina aumentando su secreción desarrollan una IG y una alteración de la glucosa en ayunas (normalmente, aunque no siempre, en este orden). La resistencia hepática a la insulina lleva a una excesiva producción hepática de glucosa (fallo de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa), mientras que la resistencia del músculo esquelético a la insulina produce una disminución de la captación de glucosa en el lugar principal de consumo de esta. Con el tiempo la hiperglucemias empeora, un fenómeno que se ha atribuido a un efecto deletéreo sobre la célula β de la hiperglucemias crónica (glucotoxicidad) o de la hiperlipidemia crónica (lipotoxicidad) y que suele acompañarse de un incremento de los triglicéridos y una disminución de la expresión de los genes de la insulina. En algún momento la elevación de la glucosa plasmática alcanza los criterios para el diagnóstico de DMT2 (v. tabla 607.2), pero la mayoría de los pacientes con DMT2 permanecen asintomáticos durante meses o años después de este momento porque la hiperglucemias es moderada y los síntomas no son tan dramáticos como la poliuria y la pérdida en la presentación de la DMT1. Incluso puede continuar la ganancia ponderal. La hiperglucemias prolongada puede acompañarse del desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Dos de las diferencias entre la DMT2 en niños y en adultos es la pérdida más rápida de la función de las células β y la secreción de insulina, y el desarrollo más rápido de complicaciones diabéticas. Con el tiempo la función de las células β puede disminuir hasta tal punto que el paciente adquiera un déficit absoluto de insulina y se vuelve dependiente de la insulina exógena. En la DMT2, el déficit de insulina pocas veces es absoluto, por lo que los pacientes no suelen necesitar insulina para sobrevivir. No obstante, en el momento del diagnóstico, la mejor forma de mejorar el control glucémico es con insulina exógena. Aunque en los pacientes con DMT2 la CAD es poco frecuente, puede producirse y normalmente se asocia al estrés generado por otra enfermedad, como una infección grave. La CAD tiende a ser más frecuente en

los pacientes de origen afroamericano que en otros grupos étnicos. Aunque en la DMT2 no se produce una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, los marcadores autoinmunes de la DMT1 (anticuerpo frente a la ácido glutámico descarboxilasa, ICA512 y el autoanticuerpo asociado a la insulina) pueden ser positivos hasta en una tercera parte de los casos de adolescentes con DMT2. La presencia de estos marcadores autoinmunes en niños y adolescentes no descarta la DMT2. Al mismo tiempo, debido al incremento general de la obesidad, la presencia de esta no excluye el diagnóstico de DMT1. Aunque la mayoría de los casos nuevos de niños y adolescentes con diagnóstico reciente se puede diagnosticar con seguridad como DMT1 o DMT2, unos pocos presentan características de ambos tipos y son difíciles de clasificar.

EPIDEMIOLOGÍA

El estudio Search for Diabetes in Youth (SEARCH) encontró que la prevalencia de DMT2 en el grupo de 10-19 años en Estados Unidos era de 0,24/1.000 en 2009. La incidencia de DMT2 en niños ha aumentado drásticamente en los últimos años, pasando de 9 casos por 100.000 niños en 2002 a 12,5 casos por 100.000 en 2011. Algunos grupos étnicos parecen tener un riesgo mayor: por ejemplo, los nativos americanos, los hispanoamericanos y los afroamericanos (en este orden) tienen tasas de incidencia mayores que los norteamericanos de raza blanca (fig. 607.8). Aunque la mayoría de los niños que presentan una diabetes continúa teniendo DMT1, el porcentaje de niños que se presenta con una DMT2 está creciendo y en algunos centros supone hasta el 50% de los niños recientemente diagnosticados.

La prevalencia en el resto del mundo varía ampliamente y no se dispone de datos precisos en muchos países, pero está claro que está aumentando en todo el mundo. En general los asiáticos parecen desarrollar la DMT2 con niveles de índice de masa corporal más bajos que los europeos. Unido a la baja incidencia que presentan de DMT1, esto significa que la DMT2 supone un porcentaje mucho mayor de los niños diabéticos en muchos países asiáticos.

La epidemia de DMT2 en niños y adolescentes es paralela a la aparición de la epidemia de obesidad. Aunque la obesidad se asocia por sí misma a resistencia a la insulina, la diabetes no se desarrolla hasta que existe cierto grado de fallo en la secreción de insulina. Por eso, cuando se mide, la secreción de insulina en respuesta a la glucosa u otros estímulos es siempre más baja en las personas con DMT2 que en los controles sanos de igual edad, sexo, peso y concentración de glucosa equivalente.

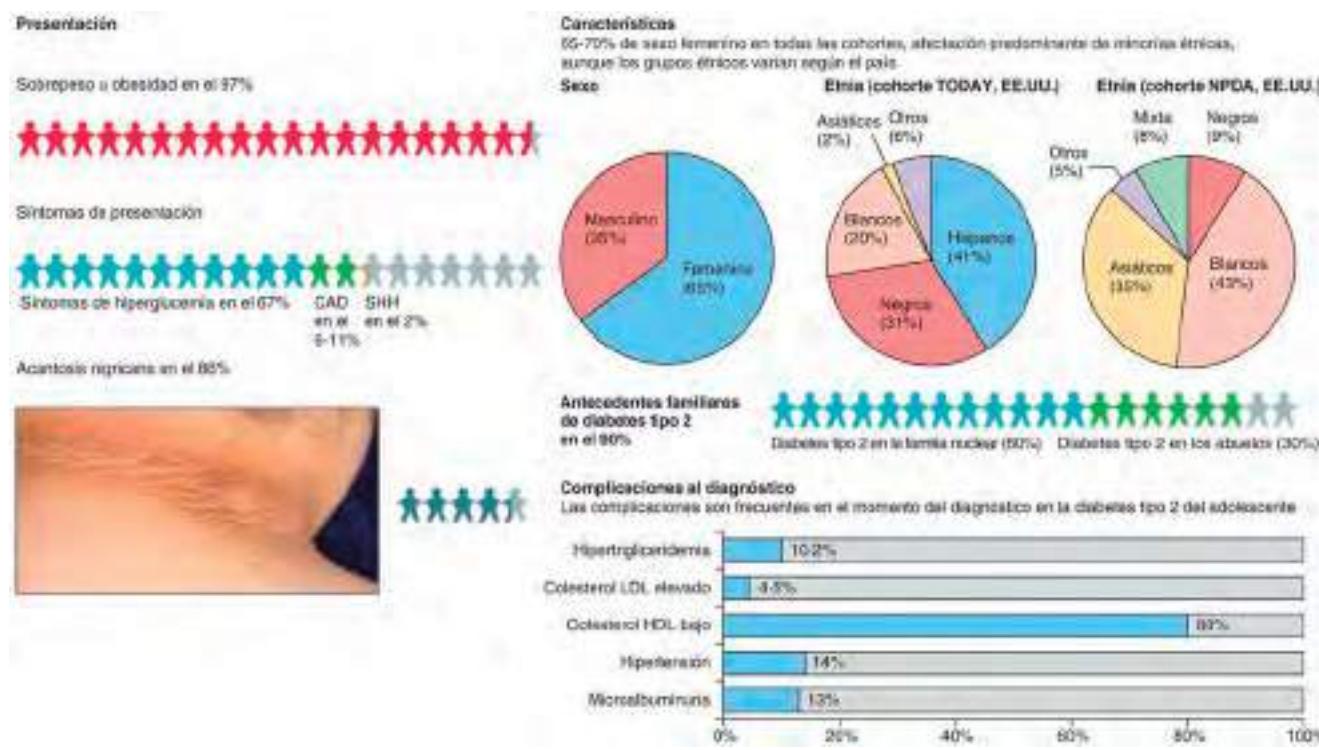


Fig. 607.8 Características de la diabetes tipo 2 del adolescente al diagnóstico. CAD, cetoacidosis diabética; SHH, síndrome hiperosmolar hiperglucémico. (De Viner R, White B, Christie D: Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden. Lancet 389:2252-2260, 2017.)

GENÉTICA

La DMT2 tiene un fuerte componente genético; las tasas de concordancia entre gemelos idénticos se sitúan entre el 40% y el 80%, aunque no siguen un patrón mendeliano simple. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que la gemelaridad por sí misma incrementa el riesgo de DMT2 (debido al crecimiento intrauterino retardado) y esto puede distorsionar la estimación del riesgo genético. Los gemelos monocigóticos presentan una concordancia a lo largo de la vida para DMT2 de alrededor del 70%, lo que indica que los factores ambientales compartidos (incluidos el ambiente prenatal) pueden participar de forma importante en el desarrollo de DMT2; los gemelos dicigóticos presentan una concordancia a lo largo de la vida de alrededor del 20-30%. La base genética de la DMT2 es compleja y no está completamente definida: no se ha identificado un único defecto predominante, como sucede con la asociación del HLA con la DMT1. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado algunos polimorfismos genéticos que se asocian con un riesgo aumentado de DMT2 en la mayoría de las poblaciones estudiadas; los que se han identificado de forma más consistente son las variantes del gen *TCF7L2* (factor de transcripción 7 similar a 2), que puede tener un papel en la función de la célula β . Otros alelos de riesgo identificados incluyen variantes de *PPARG* y *KCNJ11-ABCC8*, así como muchos otros. Pero hasta la fecha, en conjunto todas estas variantes identificadas explican solo una pequeña proporción (probablemente menos del 20%) del riesgo poblacional de diabetes y hasta ahora en muchos casos no está claro cuál es el mecanismo por el que estos polimorfismos confieren un riesgo de DMT2. Se espera que proporcionen pistas sobre la elusiva fisiopatología de la enfermedad y nuevas dianas terapéuticas.

EPIGENÉTICA Y PROGRAMACIÓN FETAL

El bajo peso al nacimiento y el crecimiento intrauterino retardado se asocian con un riesgo incrementado de DMT2. Parece que este riesgo es mayor en los niños de bajo peso al nacimiento que ganan peso rápidamente en los primeros años de vida. Estos hallazgos han llevado a formular la hipótesis del *fenotipo ahorrador*, que establece que la escasa nutrición fetal de alguna manera programa a estos niños para maximizar el almacenamiento de nutrientes y les hace más propensos a una futura ganancia de peso y al desarrollo de diabetes. Las modificaciones epigenéticas pueden participar en este proceso, dado que son muy pocos los genes conocidos de la DMT2 asociados con bajo peso al nacer, pero los mecanismos moleculares concretos implicados todavía no están determinados. Independientemente de cuál sea el mecanismo exacto, los perfiles de metilación alterados y/o la disregulación transcripcional o las modificaciones de las histonas, así como el ambiente prenatal y durante la primera infancia desempeñan un papel importante en la patogénesis de la DMT2 y pueden hacerlo a través de modificaciones epigenéticas del ADN (además de por otros factores).

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA

La obesidad es el factor del estilo de vida más importante asociado con el desarrollo de DMT2. Esta, a su vez, se asocia con la ingesta de alimentos de alta energía, inactividad física, tiempo delante del televisor y nivel socioeconómico bajo (en los países desarrollados). El tabaquismo materno también incrementa el riesgo de diabetes y de obesidad en la descendencia. Curiosamente, se ha demostrado que la exposición a contaminantes del suelo y el aire contribuye a la resistencia a la insulina. La naturaleza lipofílica de estos contaminantes orgánicos y su consiguiente acumulación en el tejido adiposo podrían favorecer la obesidad y la resistencia a la insulina. Además, la deprivación de sueño y el estrés psicosocial se asocian con un riesgo aumentado de obesidad infantil e IG en adultos, posiblemente por una sobreactivación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Muchos antipsicóticos (especialmente los atípicos, como la olanzapina y la quetiapina) y antidepresivos (tanto los tricíclicos como los nuevos antidepresivos, como la fluoxetina y la paroxetina) inducen una ganancia de peso. Además del riesgo que confieren por el aumento de la obesidad, algunos de estos medicamentos pueden desempeñar un papel directo provocando resistencia a la insulina, disfunción de la célula β , resistencia a la leptina y activación de vías inflamatorias. Para complicar más la situación, hay pruebas de que la esquizofrenia y la depresión por sí mismas incrementan el riesgo de DMT2 y de síndrome metabólico, independientemente del riesgo conferido por el tratamiento farmacológico. Como resultado, tanto la obesidad como la DMT2 son más prevalentes en esta población. Además, con el aumento del uso de antipsicóticos y antidepresivos en la población pediátrica, es probable que esta asociación se vuelva más estrecha.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En Estados Unidos, la DMT2 en niños se diagnostica con más probabilidad en jóvenes nativos americanos, hispanoamericanos y afroamericanos, siendo la incidencia más alta descrita en los jóvenes indios pima. Aunque se han descrito casos tan jóvenes como con 4 años, la mayoría se diagnostica en la adolescencia y la incidencia aumenta con la edad. Prácticamente en todos los casos existen antecedentes familiares de DMT2. Estos pacientes son típicamente obesos y se presentan con síntomas leves de poliuria y polidipsia, o están asintomáticos y la DMT2 se detecta en pruebas de cribado. Hasta el 10% de los casos se presenta con una CAD. La exploración física muestra con frecuencia la presencia de acantosis nigricans, habitualmente en el cuello y otras áreas de flexión. Puede haber otros hallazgos, como estrías y aumento de la relación cintura-cadera. Las pruebas de laboratorio revelan unos niveles elevados de HbA_{1c} . En los pacientes con DMT2 es frecuente encontrar al diagnóstico una hiperlipidemia caracterizada por elevación de los triglicéridos y los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Por esto, en todos los casos nuevos de DMT2 está indicado un cribado lipídico. Además, actualmente en el momento del diagnóstico se recomienda medir la presión arterial, determinar un cociente de albúmina/creatinina en orina aleatoria y realizar un exploración de fondo de ojo. Como la hiperglucemia se desarrolla lentamente y los pacientes pueden estar asintomáticos durante meses o años antes de desarrollar la DMT2, se recomienda realizar un cribado de DMT2 en los niños de alto riesgo (tabla 607.15). La American Diabetes Association recomienda que a todos los jóvenes con sobrepeso y al menos otros dos factores de riesgo se les realicen pruebas para detectar la DMT2 a los 10 años o al inicio de la pubertad y posteriormente cada 2 años. Los factores de riesgo incluyen la historia familiar de DMT2 en familiares de primer o segundo grado, los antecedentes de diabetes gestacional en la madre, pertenecer a ciertos grupos étnicos (p. ej., nativos americanos, afroamericanos, hispanos o habitantes de las islas de Asia/Pacífico) o tener signos de resistencia a la insulina (p. ej., acantosis nigricans, hipertensión, dislipemia o síndrome de ovario poliquístico). La recomendación actual es utilizar la glucosa en ayunas como método de cribado, pero algunas autoridades recomiendan usar la HbA_{1c} como herramienta de cribado. En los casos dudosos o asintomáticos el diagnóstico puede confirmarse con una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa, pero esto no es necesario si existen síntomas típicos o la glucosa plasmática en ayunas o HbA_{1c} está claramente elevada en dos muestras separadas en el tiempo.

TRATAMIENTO

La DMT2 es un síndrome progresivo que provoca gradualmente un déficit completo de insulina a lo largo de la vida del paciente. La aproximación sistemática al tratamiento de la DMT2 debe realizarse de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, lo que incluye añadir insulina cuando los hipoglucemiantes orales fracasan. Con todo, la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) es una parte esencial del régimen de tratamiento y normalmente es necesario consultar con un dietista, ya que el ensayo clínico pediátrico más grande hasta la fecha, el estudio Treatment Options for Type 2

Tabla 607.15 | Pruebas para la diabetes tipo 2 en niños

- Criterios*
 - Sobrepeso (índice de masa corporal >85 percentil para la edad y el sexo, peso para la talla >85 percentil, o peso >120% del ideal para la talla)
 - Más
 - Cualquier de los 2 siguientes factores de riesgo:
 - Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en un familiar de 1.^º o 2.^º grado
 - Raza/etnia (nativo americano, afroamericano, hispano, asiático/islas del Pacífico)
 - Signos de resistencia a la insulina o de trastornos asociados a resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico)
 - Edad al comienzo: 10 años o al comienzo de la pubertad si esta es más temprana
 - Frecuencia: cada 2 años
 - Prueba: preferentemente glucosa plasmática en ayunas

*El juicio clínico solo debe emplearse para evaluar la diabetes en pacientes de alto riesgo que no cumplen estos criterios.

De Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association, *Diabetes Care* 23:386, 2000. Reproducida con autorización.

Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) mostró que la monoterapia con fármacos orales no logró un control duradero de la glucosa en casi la mitad de las personas con DMT2.

No existe una dieta o un régimen de ejercicio que haya mostrado de manera concluyente ser superior a otro, pero los profesionales recomiendan una dieta baja en calorías y grasas y 30-60 minutos de actividad física al menos 5 días a la semana. El objetivo final es mantener un IMC por debajo del 85% para la edad y el sexo, con especial atención a la reducción o el mantenimiento del peso según la edad del sujeto. El tiempo de televisión debe limitarse a 1-2 horas al día. Los niños con DMT2 con frecuencia provienen de un ambiente doméstico con escasa comprensión de los hábitos de alimentación saludables. Algunos comportamientos que se observan con frecuencia son la omisión de comidas, los tentempiés copiosos y un exceso de televisión, videojuegos y uso del ordenador. Los adolescentes se acostumbran a una ingesta no basada en el apetito (p. ej., ingesta emocional, ingesta asociada a la televisión, aburrimiento) y a las dietas cílicas (dietas «yo-yo»). El tratamiento de estos casos con frecuencia es un reto y puede no tener éxito, a no ser que toda la familia asuma la necesidad de cambiar su estilo de vida poco saludable.

Se recomienda, a menos que sea necesaria la insulina desde el principio, que se introduzcan agentes hipoglucemiantes en el momento del diagnóstico (**tablas 607.16 y 607.17**). Los pacientes que se presentan con una CAD o una HbA_{1c} muy elevada (>9%) requieren tratamiento con insulina, usando los mismos protocolos que en la DMT1. Una vez que los niveles de glucosa están bajo control, la mayoría de los casos pueden ser tratados con agentes hipoglucemiantes orales e intervenciones sobre el estilo de vida, pero algunos pacientes continúan necesitando tratamiento con insulina. La atención continua debe incluir control periódico del peso, el IMC, la dieta y la actividad física, el control de la glucosa en sangre y el control de la HbA_{1c} a intervalos de 3 meses. La frecuencia de las determinaciones de glucosa domiciliarias puede variar desde 3 a 4 veces al día en quienes reciben múltiples inyecciones diarias de insulina, hasta dos veces al día en los que siguen una pauta estable de insulina de acción prolongada o metformina.

El fármaco oral más habitual y el único aprobado por la FDA para el tratamiento de la DMT2 en niños y adolescentes es la metformina. Antes de iniciar el tratamiento con metformina se debe evaluar la función renal ya que la alteración de la función renal se ha asociado con acidosis láctica potencialmente mortal. La disfunción hepática significativa también es una

Tabla 607.16 Resumen de medicaciones

MEDICACIONES	CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA	EDAD APROBADA POR LA FDA
Pramlintida	Análogo de amilina	Aumenta la saciedad, enlentece el vaciamiento gástrico y suprime la secreción posprandial de glucagón, dando lugar a oscilaciones menores de la glucemia posprandial	Inyección subcutánea	>18 años
Metformina	Biguanida	Mejora la sensibilidad hepática a la insulina. Aumenta GLP-1 y PYY	Oral	10-18 años
Colesevelam*	Secuestrante de ácidos biliares	Aumenta la secreción de GLP-1 y puede aumentar la sensibilidad periférica a la insulina	Oral	>10 años [†]
Alogliptina* Linagliptina* Saxagliptina* Sitagliptina*	Inhibidores de DPP-4	Inhiben la degradación de GLP-1 y GIP por la DPP-4	Oral	>18 años
Albiglutida Dulaglutida Exenatida* Liraglutida*	Agonistas del péptido similar al glucagón	Aumentan la liberación de GLP-1, que estimula la liberación de insulina	Inyección subcutánea	>18 años
Afrezza	Insulina de acción rápida	Absorción pulmonar de insulina regular humana a la circulación sistémica	Inhalada	>18 años
Degludec*	Insulina de acción prolongada	La adición de ácido hexadecanoico a la lisina permite la formación de multihexámeros para la liberación lenta de la insulina	Inyección subcutánea	En espera de autorización como nuevo fármaco por la FDA
Detemir	Insulina de acción prolongada	La adición de un ácido graso a la lisina facilita la unión de la insulina a la albúmina dando lugar a liberación lenta de la insulina	Inyección subcutánea	≥6 años
Glargina u300	Insulina de acción prolongada	La sustitución de glicina y la adición de dos argininas en el extremo carboxiterminal provocan cristalización a pH fisiológico dando lugar a la liberación lenta de la insulina	Inyección subcutánea	>18 años para la forma u1505 (300 unidades/ml) >5 años para la forma u0505 (100 unidades/ml)
Peglispro*	Insulina de acción prolongada	Intercambio de la lisina y la prolina del extremo carboxiterminal con adición de PEG da lugar a una insulina de liberación lenta	Inyección subcutánea	En espera de autorización como nuevo fármaco por la FDA ≥3 años para la forma lispro no pegilada
Nateglinida Repaglinida	Meglitinidas	Produce una rápida secreción de insulina al actuar sobre el canal de potasio sensible a ATP de las células beta pancreáticas	Oral	>18 años
Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina*	Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa-2	Favorecen la excreción renal de glucosa a nivel del túbulo proximal provocando diuresis osmótica	Oral	>18 años

*Ensayos clínicos pediátricos en marcha.

[†]Hipolipemiante solo, www.accessdata.fda.gov.

ATP, adenosina trifosfato; GIP, péptido insulinotrópico dependiente de glucosa; PEG, polietilenglicol; PYY, péptido YY.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

De Meehan C, Silverstein J: Treatment options for type 2 diabetes in youth remain limited. *J Pediatr* 170:20-27, 2016.

Tabla 607.17 | Opciones terapéuticas hipoglucemiantes existentes y futuras por órganos o sistemas

TRATAMIENTOS HIPOGLUCEMIANTES			
DEFECTO FISIOPATOLOGICO	Existentes	Futuros (ensayos clínicos en fase 1-3)	
Célula β pancreática	Pérdida de masa y función celular; alteración de la secreción de insulina	Sulfonilureas; meglitinidas	Imeglimina
Célula α pancreática	Secrección de glucagón desregulada; aumento de la concentración de glucagón	Agonistas del receptor GLP-1	Antagonistas del receptor de glucagón
Incretinas	Respuesta de incretinas disminuida	Agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV	Agonistas orales del receptor GLP-1; inhibidores de DPP-IV de administración semanal
Inflamación	Desregulación inmune	Agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV	Moduladores inmunes; fármacos antiinflamatorios
Hígado	Aumento de liberación hepática de glucosa	Metformina; pioglitazona	Antagonistas del receptor de glucagón
Músculo	Captación periférica de glucosa reducida; resistencia a la insulina	Metformina; pioglitazona	Moduladores selectivos de PPAR
Tejido adiposo	Captación periférica de glucosa reducida; resistencia a la insulina	Metformina; pioglitazona	Moduladores selectivos de PPAR; análogos de FGF21; agonistas del receptor de ácidos grasos
Riñón	Aumento de reabsorción de glucosa causado por aumento de receptores de SGLT-2	Inhibidores de SGLT-2	Inhibidores combinados de SGLT-1/2
Cerebro	Aumento del apetito; falta de saciedad	Agonista del receptor de GLP-1	Agonistas dobles o triples de GLP-1-glucagón-péptido inhibidor gástrico
Estómago o intestino	Aumento de la velocidad de absorción de glucosa	Agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV; inhibidores de alfa-glucosidasa; pramlintida	Inhibidores de SGLT-1
Colon (microbioma)	Microbiota intestinal anormal	Metformina; agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV	Probióticos

FGF21, factor de crecimiento de fibroblastos 21; GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; inhibidores de DPP-IV, inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV; PPAR, receptor del inductor activado de la proliferación de peroxisomas; inhibidores de SGLT-1/SGLT-2, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa-1/cotransportador de sodio y glucosa-2.

De Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ: Type 2 diabetes. Lancet 389:2239-2250, 2017, Table 1.

contraindicación para el uso de la metformina, aunque las elevaciones leves de las enzimas hepáticas pueden no ser una contraindicación absoluta. La dosis habitual de inicio es 500 mg una vez al día, con la cena para minimizar los posibles efectos secundarios. Esta dosis puede aumentarse hasta una dosis máxima de 2.000 mg al día. Son habituales los síntomas abdominales al inicio del tratamiento, pero en la mayoría de los casos se resuelven con el tiempo.

En adultos se utilizan de rutina otros agentes, como las tiazolidinedionas, las sulfonilureas, la acarbosa, la pramlintida, los miméticos de la incretina, y los inhibidores de la proteína transportadora de sodio-glucosa, pero en pediatría no se utilizan tan frecuentemente. Las sulfonilureas se utilizan ampliamente en adultos, pero la experiencia en pediatría es limitada. Mientras que el número de clases de fármacos hipoglucemiantes casi se ha triplicado en los últimos años, estos nuevos fármacos no se han estudiado aún en niños, por lo que no se han autorizado. Además, su efecto hipoglucemante es relativamente débil. Las sulfonilureas producen liberación de insulina cerrando el canal de potasio (K_{ATP}) de las células β . Se utilizan ocasionalmente cuando la monoterapia con metformina no tiene éxito o está contraindicada por alguna razón (el uso en algunas formas de diabetes neonatal se expone en la sección de diabetes neonatal). Las tiazolidinedionas no están aprobadas para su uso en pediatría. La pramlintida es un análogo del IAPP (polipéptido amiloide de los islotes), que es un péptido que es cosecretado junto con la insulina por las células β y actúa retrasando el vaciamiento gástrico, suprimiendo el glucagón y posiblemente también la ingesta de alimentos. Todavía no está aprobado para su uso en pediatría. Las incretinas con péptidos intestinales como el GLP-1, el GLP-2 y el GIP (péptido insulíntrópico dependiente de glucosa, antes conocido como proteína inhibidora gástrica) que se secretan en respuesta a las comidas y actúan potenciando la secreción y la acción de la insulina, suprimen la producción de glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico (entre otras acciones). Los análogos de GLP-1 (p. ej., la exenatida) y los agentes que prolongan la acción del GLP-1 endógeno (p. ej., la sitagliptina) están disponibles para su uso en adultos, pero todavía no están aprobados en niños; pueden asociarse a

efectos secundarios como el daño hepático y la pancreatitis. Los inhibidores de la proteína transportadora de sodio y glucosa (SGLT-2) son una nueva clase de fármacos hipoglucemiantes. Actúan bloqueando la reabsorción de glucosa en el túbulos proximal renal, aunque su efecto está, por supuesto, limitado por la cantidad de glucosa que llegue al túbulos. En el momento de escribir este artículo, el uso de estos fármacos en niños se está estudiando, por lo que su uso podría ser autorizado pronto. Por último, las técnicas de cirugía bariátrica, como la derivación gástrica o las bandas gástricas, aún no se recomiendan en los jóvenes con DMT2; la experiencia es limitada pero creciente, de modo que pronto se dispondrá de resultados a largo plazo. Algunas guías clínicas indican que la cirugía bariátrica podría estar indicada bajo ciertas condiciones, en adolescentes mayores con un IMC $>40 \text{ kg/m}^2$.

COMPLICACIONES

En el estudio SEARCH de diabetes en jóvenes, el 92% de los pacientes con DMT2 tenía dos o más elementos del síndrome metabólico (hipertensión, hipertrigliceridemia, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del perímetro de cintura), incluyendo un 70% con hipertensión. Además, la incidencia de microalbuminuria y de retinopatía diabética parece ser más alta en la DMT2 que en la DMT1. En el estudio SEARCH, la incidencia de microalbuminuria entre los pacientes que tenían DMT2 de menos de 5 años de evolución era del 7-22%, mientras que la retinopatía estaba presente en el 18,3%. Por ello, en todos los adolescentes con DMT2 se debe realizar un cribado de hipertensión y alteraciones lipídicas. El cribado de microalbuminuria y retinopatía puede estar indicado incluso antes que en la DMT1. Las recomendaciones para el tratamiento son las mismas que en los niños con DMT1. Las apneas nocturnas y la enfermedad hepática grasa se diagnostican cada vez con más frecuencia y puede ser necesario remitir al paciente al especialista apropiado. Las complicaciones asociadas con todas las formas de diabetes y las recomendaciones de cribado se exponen en la tabla 607.13; en la tabla 607.18 se enumeran algunos trastornos adicionales que se asocian con la DMT2.

Tabla 607.18 | Monitorización de las complicaciones y comorbilidades

TRASTORNO	PRUEBA DE CRIBADO	COMENTARIOS
Hipertensión	Presión arterial	
Esteatosis hepática	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, posiblemente ecografía hepática	
Síndrome del ovario poliquístico	Antecedentes menstruales, valoración de un exceso de andrógenos con testosterona libre/total, deshidroepiandrosterona sulfato	
Microalbuminuria	Concentración urinaria de albúmina y relación albúmina/creatinina	
Dislipemia	Perfil lipídico basal (colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos)	Análisis en el momento del diagnóstico y cada 2 años
Apnea del sueño	Polisomnografía; estudio del sueño que evalúa la saturación nocturna de oxígeno, el flujo aéreo, la frecuencia cardiaca, la electromiografía y los movimientos oculares	

De Liu L, Hironaka K, Pihoker C: Type 2 diabetes in youth, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 34:249-280, 2004.

PREVENCIÓN

Las dificultades para lograr un buen control glucémico y evitar las complicaciones de la diabetes hacen que la prevención sea una estrategia necesaria. Esto es especialmente cierto en la DMT2, que está muy relacionada con factores de riesgo modificables (obesidad y estilo de vida sedentario). El Diabetes Prevention Program (Programa de Prevención de Diabetes) fue diseñado para prevenir o retrasar el desarrollo de la DMT2 en personas adultas con alto riesgo de desarrollarla debido a que presentan IG. El Diabetes Prevention Program demostró que la intervención intensiva sobre el estilo de vida o farmacológica en las personas con IG prevenía o retrasaba el inicio de la DMT2. Los resultados fueron sorprendentes. La intervención sobre el estilo de vida disminuyó la incidencia de diabetes en un 58%; la metformina redujo la incidencia en un 31% comparada con placebo. Los efectos fueron similares en varones y mujeres en todos los grupos raciales y étnicos. Se cree que las intervenciones sobre el estilo de vida tendrían efectos beneficiosos similares en los adolescentes obesos con IG. Las pruebas de cribado están indicadas en todos los pacientes en riesgo (tabla 607.13).

607.4 Otros tipos específicos de diabetes

David R. Weber y Nicholas Jospé

La mayoría de los casos de diabetes en niños y adultos pertenece a alguna de las amplias categorías de diabetes tipo 1 o 2, pero entre el 1 y 10% de los casos se debe a trastornos de un único gen. Estos trastornos incluyen defectos hereditarios de la función de la célula β y de la acción de la insulina, así como formas infrecuentes de diabetes mitocondrial.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA β

Diabetes mellitus neonatal transitoria

La diabetes neonatal es transitoria en aproximadamente el 50% de los casos, pero después de un periodo de transición de tolerancia normal a la glucosa, el 50-60% de estos pacientes desarrolla una diabetes permanente (a una media de edad de 14 años). Existen también descripciones de pacientes con DMT1 clásica que anteriormente habían tenido una diabetes neonatal transitoria. Todavía no se ha determinado si la asociación entre la diabetes neonatal transitoria y la DMT1 clásica más adelante en la vida es por azar o tiene una relación de causalidad (fig. 607.9).

El síndrome de **DM transitoria** en el recién nacido tiene su inicio en la 1.^a semana de vida y persiste durante varias semanas o meses antes de su resolución espontánea. Su duración media es 12 semanas. Se presenta con más frecuencia en lactantes pequeños para la edad gestacional y se caracteriza por hiperglucemia y glucosuria significativas, que producen una deshidratación grave y, a veces, acidosis metabólica, pero solo con mínima o ninguna cetonemia o cetonuria. También pueden existir hallazgos como una hernia umbilical o una lengua de gran tamaño. Las respuestas de la insulina a la glucosa o a la tolbutamida son bajas o ausentes; las concentraciones plasmáticas basales de insulina son normales. Después de la recuperación espontánea, las respuestas de la insulina a los mismos estímulos son rápidas y normales, lo cual implica un retraso funcional de la maduración de las células β con resolución espontánea. Se ha descrito la presentación del síndrome en hermanos consecutivos. Alrededor del 70% de los casos se debe a alteraciones de un gen con impronta genética del cromosoma 6q24, que producen una sobreexpresión de los genes paternos expresados como gen 1

similar al gen del adenoma pleomórfico (*PLAGL1/ZAC*) y el gen asociado a una mola hidatiforme e impresio (*HYMA1*). La mayoría del resto de casos se debe a mutaciones en los canales K_{ATP} . Las mutaciones de los canales K_{ATP} producen también muchos casos de diabetes neonatal permanente, pero prácticamente no hay solapamiento entre las mutaciones que producen la DM neonatal transitoria y aquellas que producen la DM neonatal permanente. Este síndrome de DMNT debe distinguirse de la hiperglucemia grave que puede producirse en la deshidratación hipertónica; esta habitualmente se produce en lactantes fuera del periodo neonatal y responde rápidamente a la rehidratación con requerimientos mínimos o nulos de insulina.

La administración de insulina es obligatoria durante la fase activa de la DM en el recién nacido. Inicialmente es necesario rehidratar y administrar insulina i.v.; una vez estabilizado clínicamente el paciente se puede pasar a insulina subcutánea. Se han empleado con éxito diversas pautas con insulina de acción intermedia o prolongada administradas 1-2 veces al día o de forma continua con una bomba de insulina. La dosis inicial habitual es de 1-2 unidades/kg/día, que se ajusta en función de las cifras de glucemia. Debe intentarse reducir gradualmente la dosis de insulina tan pronto como se manifieste la hipoglucemía recurrente o tras los 2 meses de edad. Está disponible una prueba genética para las anomalías de 6q24, así como para los defectos de los canales de potasio, que debe realizarse en todos los pacientes y se recomienda asesoramiento genético sobre el riesgo de recurrencia.

Diabetes mellitus neonatal permanente

Aproximadamente el 50% de los casos de DM permanente en el periodo neonatal está causado por mutaciones en los genes *KCNJ11* (canal rectificador de entrada de potasio, subfamilia J, miembro 11) y *ABCC8* (casete fijadora de adenosina trifosfato, subfamilia C, miembro 8; v. figs. 607.9 y 607.10). Estos genes codifican las subunidades Kir6.2 y SUR1 del canal de potasio sensible a adenosina trifosfato, que está implicado en un paso esencial de la secreción de insulina por la célula β . Algunos casos se producen por una agenesia pancreática debida a mutaciones homocigotas del gen *IFI-1* (mientras que las mutaciones heterocigotas producen la MODY4), mutaciones homocigotas del gen de la glucocinasa (mientras que las mutaciones heterocigotas producen la MODY2) y mutaciones del gen de la insulina. Casi todos estos niños son pequeños al nacimiento debido al papel de la insulina como factor de crecimiento intrauterino. Se han descrito ejemplos de gemelos y familias con más de un lactante afectado. Los niños con DM neonatal permanente pueden estar inicialmente euglucémicos y típicamente debutan entre el nacimiento y los 6 meses de vida (la edad promedio de presentación es 5 semanas). Existe un espectro de gravedad y hasta el 20% presenta características neurológicas. Los pacientes más gravemente afectados tienen el **síndrome DEND** (retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal). Las formas menos graves de DEND se etiquetan como DEND intermedio o i-DEND.

Las mutaciones activadoras en el gen *KCNJ11* (que codifica la subunidad Kir6.2 del canal de potasio sensible a adenosina trifosfato) se asocian tanto con la DM neonatal transitoria como con la DM neonatal permanente, con mutaciones particulares que se asocian con cada uno de los fenotipos. Más del 90% de estos pacientes responden a las sulfonilureas (a dosis más altas que las empleadas en la DMT2), pero los pacientes con enfermedad neurológica grave pueden responder peor. Se pensaba que las mutaciones del gen *ABCC8* (que codifica la subunidad SUR1 de este canal de potasio) tenían menores probabilidades de responder a las sulfonilureas (porque es la subunidad a la que se unen las sulfonilureas), pero se ha descrito que algunas de estas mutaciones responden y los pacientes han sido cambiados con éxito de insulina a tratamiento oral. Se dispone de varios protocolos para cambiar a los pacientes de insulina a glibenclamida y estos suelen estabilizarse con

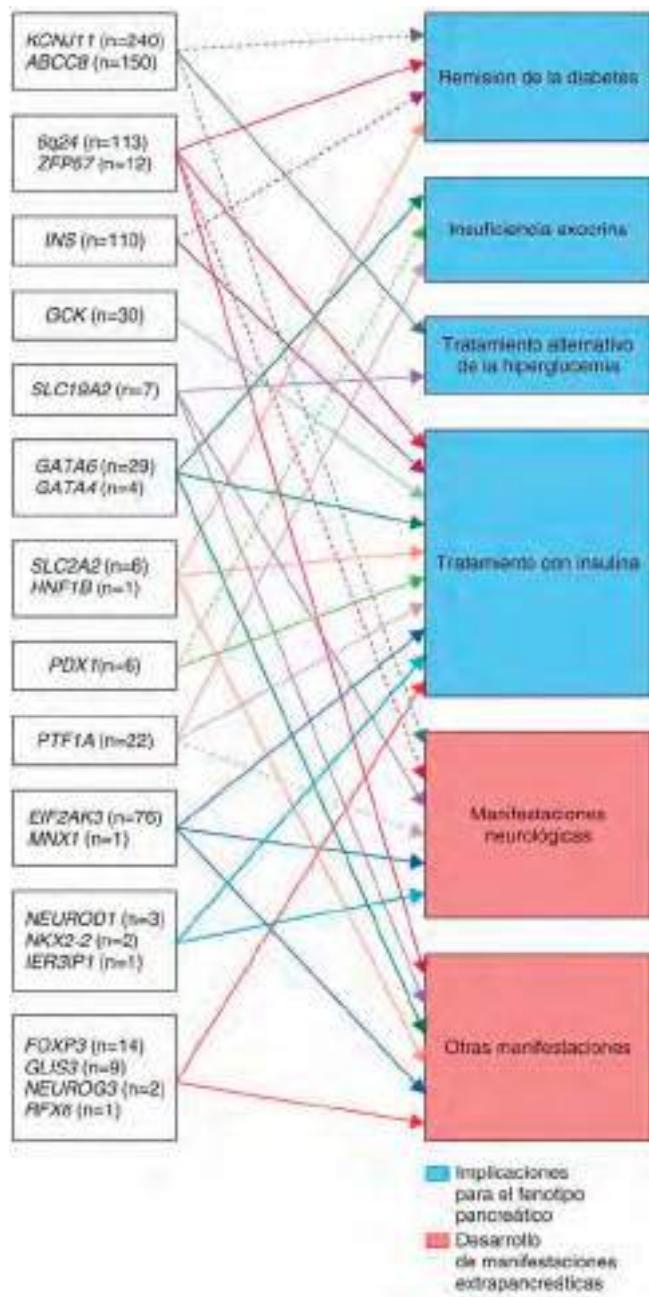


Fig. 607.9 El diagnóstico genético condiciona el tratamiento clínico. Representación esquemática de las causas genéticas de diabetes neonatal e implicaciones de diagnóstico genético. *n* indica el número de pacientes identificados con mutaciones de cada uno de los genes en la cohorte de 1020 pacientes con diabetes neonatal. Las flechas sólidas indican las implicaciones de la mayoría de las mutaciones de los genes. Las líneas discontinuas indican las implicaciones de ciertas mutaciones específicas. (De De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al: *The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study*. Lancet 386:957-963, 2015, Fig. 3.)

dosis de 0,4-1 mg/kg/día. Como aproximadamente el 50% de los neonatos diabéticos tiene mutaciones en los canales de potasio y podría ser cambiado a un tratamiento con sulfonilureas, con una mejoría sustancial en el control glucémico y la calidad de vida, actualmente en *todos los pacientes con una diabetes diagnosticada antes de los 6 meses de edad (y quizás incluso en aquellos diagnosticados antes de los 12 meses)* se deben realizar pruebas genéticas para buscar estas mutaciones.

Diabetes del adulto de inicio en la juventud

Varias formas de diabetes se asocian con defectos monogénicos de la función de la célula β . Antes de que estos defectos genéticos fueran descubiertos, este

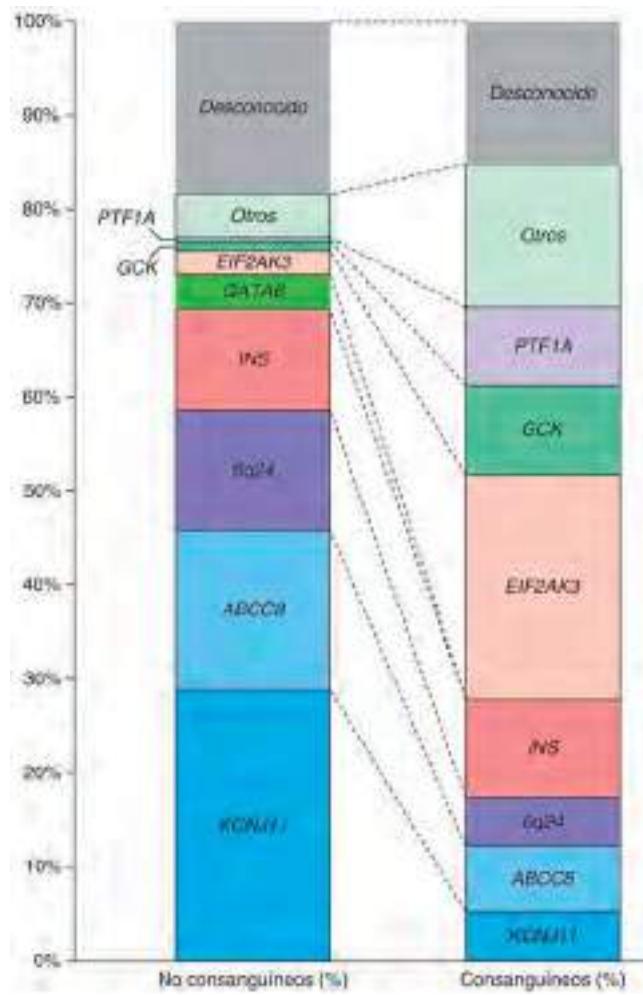


Fig. 607.10 Diferentes causas genéticas de diabetes neonatal en pacientes nacidos de padres no consanguíneos y consanguíneos. Comparación entre causas genéticas de diabetes neonatal en grupos no consanguíneos (*n* = 790) y consanguíneos (*n* = 230). La consanguinidad se define como padres primos segundos o más próximos, o por la presencia de 1,56% o más de homocigosidad total. Los genes mutados en menos del 2,5% de los pacientes en ambas cohortes se han agrupado en la otra categoría. (De De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al: *The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study*. Lancet 386:957-963, 2015, Fig. 2.)

tipo de pacientes se diagnosticaba clínicamente y se denominaba MODY. Este subtipo de DM está formado por un grupo de entidades clínicas heterogéneas que se caracterizan por el inicio antes de los 25 años, la herencia autosómica dominante y un defecto primario de la secreción de insulina. Los criterios estrictos para diagnosticar la MODY incluyen diabetes en al menos tres generaciones con transmisión autosómica dominante y el diagnóstico antes de los 25 años de edad en al menos uno de los individuos afectados. Se han encontrado mutaciones en al menos 11 genes diferentes, responsables de los defectos monogénicos de la secreción de la insulina heredados de manera dominante, para los cuales se utiliza el término MODY. La American Diabetes Association agrupa estos trastornos en una categoría más amplia de defectos genéticos de la función de la célula β . Once de estos defectos cumplen típicamente los criterios clínicos para el diagnóstico de MODY y se enumeran en la tabla 607.19. Solo tres de ellos (MODY2, MODY3 y MODY5) suponen el 90% de los casos en esta categoría en las poblaciones europeas, pero la distribución puede ser diferente en otros grupos étnicos. Excepto la MODY2 (que se debe a mutaciones en el gen de la enzima glucocinasa), todas las demás formas se deben a defectos genéticos en distintos factores de transcripción (v. tabla 607.19).

MODY2

Es la segunda forma más frecuente de MODY y supone aproximadamente el 15-30% de todos los pacientes con diagnóstico de MODY. La glucocinasa desempeña un papel esencial en la sensibilidad de la célula β a la glucosa y

Tabla 607.19 Resumen de los tipos de MODY y características clínicas especiales

GEN MUTADO	FUNCIÓN	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
MODY1	HNF4 α	Factor de transcripción Disminución de los niveles de triglicéridos, apolipoproteínas AI y CIII (5-10% de MODY), hipoglucemia neonatal, muy sensible a sulfonilureas
MODY2	Glucocinasa (GCK)	Enzima Hiperglucemia de inicio precoz, pero leve y no progresiva, frecuente (30-70% MODY)
MODY3	HNF1 α	Factor de transcripción Disminución de la absorción renal de glucosa, con la consiguiente glucosuria; frecuente (30-70% de los casos de MODY); muy sensible a sulfonilureas
MODY4	IPF-1	Necesario para el desarrollo pancreático La mutación homocigótica provoca agenesia pancreática
MODY5	HNF1 β	Factor de transcripción Malformaciones renales; asociada a anomalías uterinas, hipospadias, laxitud articular y dificultades del aprendizaje, atrofia pancreática, insuficiencia pancreática exocrina; 5-10% de MODY
MODY6	NEUROD1	Factor de diferenciación en el desarrollo de los islotes pancreáticos Extremadamente infrecuente
MODY7	KFL11	Factor de transcripción de dedos de zinc Diabetes mellitus tipo 2 de inicio precoz
MODY8	CEL	Lipasa dependiente de sales biliares Hiperglucemia; déficit de elastasa fecal; atrofia pancreática exocrina
MODY9	PAX4	Factor de transcripción
MODY10	INS	Gen de insulina Generalmente asociada a diabetes neonatal
MODY11	BLK	Tirosina cinasa de linfocitos B DMT1 de inicio precoz sin autoanticuerpos

MODY, diabetes del adulto de inicio en la juventud.

De Nakhla M, Polychronakos C: Monogenic and other unusual causes of diabetes mellitus, *Pediatr Clin North Am* 52:1637-1650, 2005.

las mutaciones heterocigotas de este gen producen una disminución leve de la respuesta de la célula β pancreática a la glucosa. Los homocigotos con las mismas mutaciones son completamente incapaces de secretar insulina en respuesta a la glucosa y desarrollan una forma de diabetes neonatal permanente. Los pacientes con mutaciones heterocigotas tienen un umbral más alto para la liberación de insulina, pero son capaces de secretar insulina adecuadamente cuando la glucosa plasmática se eleva por encima de 7 mmol/l (125 mg/dl). Esto produce una forma relativamente leve de diabetes (la HbA_{1c} suele ser inferior al 7%) con hiperglucemia leve en ayunas e IG en la mayoría de los pacientes. La MODY2 puede ser erróneamente diagnosticada como DMT1 en niños, como diabetes gestacional en embarazadas o como DMT2 bien controlada si lo hacen durante la vida adulta (tabla 607.14). Es importante realizar un diagnóstico preciso porque la mayoría de los casos no son progresivos y, excepto la diabetes gestacional, no precisan tratamiento. Cuando lo necesitan, normalmente pueden ser tratados con dosis bajas de insulina exógena. El tratamiento con agentes orales (sulfonilureas y fármacos relacionados) puede tener éxito y puede ser mejor aceptado por muchos pacientes.

MODY3

Los pacientes afectados con mutaciones en el factor de transcripción factor nuclear del hepatocito 1 α muestran alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono que varían desde la IG hasta una diabetes grave, con frecuencia progresando desde una forma leve a una grave a lo largo del tiempo. Son propensos a desarrollar complicaciones vasculares. Este es el subtipo más habitual de MODY y supone el 50-65% de todos los casos. Estos pacientes son muy sensibles a la acción de las sulfonilureas y normalmente pueden ser tratados con dosis relativamente bajas de estos agentes orales, al menos en las etapas iniciales de la enfermedad. En niños, esta forma de MODY se clasifica a veces erróneamente como DMT1 y se trata con insulina. La evaluación de los marcadores autoinmunes descarta la DMT1; actualmente está disponible una prueba genética para esta forma de MODY, que está indicada en pacientes con una diabetes relativamente leve y una historia familiar sugestiva de una herencia autosómica dominante. El diagnóstico preciso puede evitar tratamientos innecesarios con insulina y facilitar un asesoramiento genético específico.

Formas de diabetes monogénica menos comunes

El factor nuclear del hepatocito 4 alfa (MODY1), el factor promotor de la insulina (IPF)-1, también conocido como PDX-1 (MODY4), el factor nuclear del hepatocito 1 beta/TCF2 (MODY5) y NeuroD1 (MODY6) son factores de transcripción implicados en el desarrollo y la función de la

célula β , y sus mutaciones producen varias formas infrecuentes de MODY. Además de la diabetes pueden tener hallazgos específicos no relacionados con la hiperglucemia; por ejemplo, la MODY1 se asocia con niveles bajos de triglicéridos y lipoproteínas, y la MODY5 con quistes renales y disfunción renal. En relación con el tratamiento, la MODY1 y la MODY4 pueden responder a las sulfonilureas orales, pero la MODY5 no responde a los fármacos orales y precisa tratamiento con insulina. Los defectos de NeuroD1 son extremadamente infrecuentes y no se conoce mucho de su historia natural.

Los defectos primarios y secundarios en el transportador de glucosa tipo 2, que es un transportador de glucosa independiente de la insulina, pueden también asociarse a la diabetes. La diabetes puede ser también una manifestación de un polimorfismo en el gen de la glucógeno sintasa. Esta enzima tiene una importancia crucial en el almacenamiento de la glucosa en el músculo en forma de glucógeno. Los pacientes con este defecto presentan una elevada resistencia a la insulina e hipertensión, así como muchos antecedentes familiares de diabetes. Otra forma de DMID, asociada a veces con mutaciones mitocondriales, es el **síndrome de Wolfram**. El síndrome de Wolfram 1 se caracteriza por diabetes insípida, DM, atrofia óptica y sordera, de ahí el acrónimo inglés **DIDMOAD**. Algunos pacientes con diabetes parecen sufrir una insulinohipersecreción grave, mientras que otros tienen una secreción significativa de insulina, a juzgar por el péptido C. La prevalencia global es de 1/770.000 nacidos vivos. La secuencia de aparición de los estígmas es la siguiente: DMID no autoinmune en la primera década de vida, diabetes insípida central e hipoacusia neurosensorial en entre dos terceras partes y tres cuartas partes de los pacientes en la 2.^a década, alteraciones de la vía urinaria en aproximadamente la mitad de los pacientes en la 3.^a década y complicaciones neurológicas, como la ataxia cerebelosa y las mioclones, en entre la mitad y dos terceras partes de los pacientes en la 4.^a década de la vida. Otras características incluyen la atrofia gonadal primaria en la mayoría de los varones y una evolución neurodegenerativa progresiva con muerte neurorrespiratoria a una edad promedio de 30 años. Algunos (pero no todos) casos se deben a mutaciones en el gen *WFS-1* (wolframina) en el cromosoma 4p. El síndrome de Wolfram 2 presenta atrofia óptica de inicio precoz, DM, sordera y menor esperanza de vida, pero sin diabetes insípida; el gen asociado es *CISD2*. Otras formas de síndrome de Wolfram pueden deberse a mutaciones del ADN mitocondrial.

Defectos genéticos mitocondriales

Las mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial se asocian a veces con **DM e hipoacusia de herencia materna**. La mutación más frecuente del ADN mitocondrial en estos casos es la mutación puntual m.3243A > G en el gen del ARN de transferencia de la leucina. Esta mutación es idéntica a la del síndrome

MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus), pero este síndrome no se asocia con diabetes; varía la expresión fenotípica del mismo defecto. En la mayoría de estos casos la diabetes se presenta de forma insidiosa, pero aproximadamente el 20% de los pacientes tiene una presentación aguda que se asemeja a la DMT1. La edad promedio de diagnóstico de la diabetes es 37 años, pero se han descrito casos tan jóvenes como 11 años; no todos los afectados presentan sordera. Se ha estimado que esta mutación está presente en el 1,5% de los japoneses diabéticos, una prevalencia que sería mayor que la de otros grupos étnicos. Se debe evitar el uso de metformina en estos pacientes por el riesgo teórico de acidosis láctica grave por la disfunción mitocondrial. Algunos niños con mutaciones del ADN mitocondrial que afectan a complejo I y/o al complejo IV también pueden desarrollar diabetes.

Alteraciones del gen de la insulina

También se pueden producir diabetes de grado variable por mutaciones del gen de la insulina que alteran la efectividad de la insulina en el receptor. Los defectos del gen de la insulina son extremadamente raros y pueden estar asociados con diabetes relativamente leve o incluso una tolerancia normal a la glucosa. También se puede desarrollar una diabetes en pacientes con un procesamiento defectuoso de la proinsulina a insulina (un defecto autosómico dominante). Estos defectos son característicos por la elevada concentración de insulina determinada por radioinmunoanálisis, mientras que la MODY y los defectos del transportador de glucosa 2 se caracterizan por un déficit relativo o absoluto de secreción de insulina para las concentraciones existentes de glucosa.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA ACCIÓN DE LA INSULINA

Varias mutaciones genéticas en el receptor de la insulina pueden afectar a la acción de la insulina sobre su receptor o a la señalización posreceptor, produciendo una resistencia a la insulina. La forma más leve del síndrome con mutaciones del receptor de la insulina se conocía anteriormente como **resistencia a la insulina tipo A**. Este trastorno se asocia con hirsutismo,

hiperandrogenismo y ovarios quísticos en las mujeres, sin obesidad. Puede haber acantosis nigricans y la esperanza de vida no está significativamente afectada. Se ven formas más graves de resistencia a la insulina en dos mutaciones del gen del receptor de la insulina que producen los síndromes pediátricos del **síndrome de Donohue** (previamente llamado leprechaunismo) y el **síndrome de Rabson-Mendenhall**.

Síndrome de Donohue

Es un síndrome que se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia posprandial asociadas con una resistencia intensa a la insulina, existe hiperinsulinemia grave en comparación con los lactantes de la misma edad durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se han descrito varios defectos en el receptor de la insulina, lo que demuestra la relevancia de la insulina y de su receptor en el crecimiento fetal y posiblemente en la morfogénesis. Muchos de estos pacientes mueren en el primer año de vida. Algunos posibles tratamientos son la insulina a dosis altas, la metformina y la infusión continua de IGF-1 con una bomba de insulina.

Síndrome de Rabson-Mendenhall

Esta entidad se define por manifestaciones clínicas que parecen ser intermedias entre la acantosis nigricans con resistencia a la insulina tipo A y el síndrome de Donohue. Las características incluyen resistencia extrema a la insulina, acantosis nigricans, alteraciones de los dientes y de las uñas e hiperplasia pineal. No está claro si este síndrome es completamente distinto del síndrome de Donohue; sin embargo, comparativamente, los pacientes con Rabson-Mendenhall tienden a vivir significativamente más. El IGF-1 y la leptina son tratamientos con beneficios discretos.

Diabetes lipoatrófica

Varias formas de lipodistrofia se asocian con resistencia a la insulina y diabetes ([tabla 607.20](#)). La **lipoatrofia familiar parcial**, o **lipodistrofia**, se asocia con mutaciones en el gen *LMNA*, que codifica las proteínas localizadas en la envoltura nuclear lámina A y C. La **lipoatrofia generalizada grave**

Tabla 607.20 Características clínicas y bioquímicas de las lipodistrofias hereditarias

SUBTIPO	LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA		LIPODISTROFIA FAMILIAR PARCIAL	
	BSCL1	BSCL2	FPLD2	FPLD3
Gen defectuoso	AGPAT2	BSCL2	LMNA	PPARG
Inicio clínico	Poco después del nacimiento	Poco después del nacimiento	Pubertad	Generalmente en la pubertad, pero puede manifestarse en niños más pequeños
Distribución de la grasa	Ausencia generalizada	Ausencia generalizada	Pérdida de grasa en extremidades y glúteos; generalmente exceso de grasa facial y nucal; pérdida frecuente de grasa del tronco	Pérdida de grasa en extremidades y glúteos; conservación de grasa facial y del tronco
Características cutáneas	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo
Musculoesquelético	Frecuentes características acromegaloides	Frecuentes características acromegaloides	Frecuente hipertrofia muscular; algunos tienen características de solapamiento con la distrofia muscular	Nada específico
Esteatosis hepática no alcohólica	Grave	Grave	Sí	Sí
Dislipemia	Grave asociada a pancreatitis	Grave asociada a pancreatitis	Sí, puede ser grave	Sí, puede ser grave
Resistencia a la insulina	Grave y de inicio precoz	Grave y de inicio precoz	Grave	Grave; de inicio precoz en algunos
Inicio de la diabetes	<20 años	<20 años	Variable; generalmente más tardía en varones que en mujeres	Variable; generalmente más tardía en varones que en mujeres
Hipertensión	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Otros		Possible discapacidad intelectual leve		

De Semple RK, Savage DB, Halsall DJ, O'Rahilly S: Syndromes of severe insulin resistance and/or lipodystrophy. En Weiss RE, Refetoff S, editors: *Genetic diagnosis of endocrine disorders*, Philadelphia, 2010, Elsevier, Table 4.2.

congénita se asocia con mutaciones en los genes de la seipina y AGPAT2, pero los mecanismos por los cuales estas mutaciones producen resistencia a la insulina y diabetes son desconocidos.

Síndrome de la persona rígida

Es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central extremadamente raro que se caracteriza por una rigidez progresiva y espasmos dolorosos de los músculos axiales y títulos muy altos de anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa 65. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes también desarrolla una DMT1.

Lupus eritematoso sistémico

Raramente, los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden desarrollar autoanticuerpos frente al receptor de la insulina, lo cual causa resistencia a la insulina y diabetes.

DIABETES ASOCIADA A LA FIBROSIS QUÍSTICA

Véase el capítulo 432.

A medida que los pacientes con fibrosis quística (FQ) sobreviven más tiempo, un número creciente de ellos está siendo diagnosticado de **diabetes asociada con la fibrosis quística (DAFQ)**. Las mujeres parecen tener de alguna manera un riesgo mayor de DAFQ que los hombres, y la prevalencia aumenta con la edad hasta los 40 años (después de esta edad hay una caída de la prevalencia, presumiblemente porque solo los pacientes con FQ más sanos sobreviven más allá de esta edad). Existe una asociación con la insuficiencia pancreática y puede haber un riesgo mayor en pacientes con mutaciones de clase I y II del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Un estudio grande multicéntrico en Estados Unidos describió una prevalencia (en todas las edades) del 17% en las mujeres y del 12% en los varones. Los estudios transversales indican que la prevalencia de IG puede ser significativamente más alta y hasta el 65% de los niños con FQ tiene disminuida la primera fase de secreción de la insulina, incluso cuando tiene una tolerancia normal a la glucosa. En Dinamarca, el cribado con pruebas de tolerancia oral a la glucosa en toda la población con FQ demostró la ausencia de diabetes en los pacientes menores de 10 años, diabetes en el 12% de los pacientes de 10-19 años y diabetes en el 48% de los adultos de 20 años o más. En un centro del Medio Oeste de EE.UU. donde se realiza un cribado anual con pruebas de tolerancia oral a la glucosa, aproximadamente solo la mitad de los niños y una cuarta parte de los adultos tenían una tolerancia normal a la glucosa.

Los pacientes con DAFQ tienen características tanto de la DMT1 como de la DMT2. En el páncreas, el tejido exocrino se sustituye por fibrosis y grasa y se destruyen muchos de los islotes pancreáticos. Los islotes que quedan muestran un número disminuido de células β , α y secretoras de polipéptido pancreático. En los pacientes con FQ, la secreción de las hormonas de los islotes insulina, glucagón y polipéptido pancreático está alterada en respuesta a varios secretagogos. Este daño pancreático produce un déficit de insulina lentamente progresivo, cuya manifestación más precoz es una alteración de la primera fase de la respuesta de la insulina. A medida que el paciente se hace mayor, esta respuesta se vuelve progresivamente más tardía y menos robusta de lo normal. Al mismo tiempo, debido a la inflamación crónica y al uso intermitente de esteroides estos pacientes desarrollan una resistencia a la insulina. El déficit de insulina y la resistencia a la insulina llevan a una IG de inicio muy gradual que posteriormente se convierte en diabetes. En algunos casos, la diabetes puede aparecer y desaparecer con las exacerbaciones de la enfermedad y el uso de corticoides. La presentación clínica es similar a la de la DMT2 por el hecho de que el inicio de la enfermedad es insidioso y es infrecuente la existencia de cetoacidosis. Los títulos de anticuerpos contra los islotes son negativos. Se desarrollan complicaciones microvasculares, pero pueden hacerlo a un ritmo más lento que en la DMT1 y la DMT2 típicas. Las complicaciones macrovasculares no parecen ser una preocupación en la DAFQ, quizás debido a la menor esperanza de vida de estos pacientes. Varios factores propios de la FQ influyen tanto en el inicio como en la evolución de la diabetes. Por ejemplo: 1) las infecciones frecuentes se asocian con aparición y desaparición de la resistencia a la insulina, 2) los requerimientos de energía están aumentados debido a las infecciones y a la enfermedad pulmonar, 3) la malabsorción es frecuente a pesar de los suplementos de enzimas, 4) la absorción de nutrientes se altera por un tiempo de tránsito intestinal anormal, 5) con frecuencia existe enfermedad hepática, 6) la anorexia y las náuseas son frecuentes, 7) existe una amplia variación en la ingesta diaria en función del estado agudo de salud del paciente y 8) la secreción de insulina y glucagón está alterada (a diferencia de la diabetes autoinmune, en la que solo se ve afectada la secreción de insulina).

La intolerancia a la glucosa y la DAFQ se asocian con escasa ganancia ponderal y existen pruebas de que el tratamiento con insulina mejora la ganancia de

peso y enlentece el ritmo de deterioro pulmonar. Debido a estas observaciones, las directrices de CF Foundation/American Diabetes Association/Pediatric Endocrine Society recomiendan el cribado de diabetes rutinario en los niños con FQ desde los 10 años. A pesar del debate acerca de cuál es el método ideal para realizar el cribado, la recomendación actual es la prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas, aunque es posible que sea suficiente con tomar simplemente una muestra posprandial a las 2 horas. Cuando se desarrolla la hiperglucemia, las alteraciones metabólicas acompañantes suelen ser leves y dosis relativamente bajas de insulina suelen ser suficientes para un tratamiento adecuado. Inicialmente puede ser necesario comenzar con insulina basal, pero después hay que utilizar un tratamiento basal-bolo similar al empleado en la DMT1. Las restricciones dietéticas son mínimas ya que existen unas necesidades energéticas aumentadas y normalmente es deseable la ganancia de peso. La cetoacidosis es muy infrecuente, pero puede producirse con el deterioro progresivo de la función de las células de los islotes. La intolerancia a la glucosa no es necesariamente una indicación de tratamiento, pero los pacientes que tienen un crecimiento y una ganancia ponderal escasos pueden beneficiarse de añadir insulina basal incluso si no cumplen los criterios para el diagnóstico de diabetes.

ENDOCRINOPATÍAS

Las endocrinopatías enumeradas en la **tabla 607.1** pocas veces causan diabetes en la infancia. Pueden acelerar las manifestaciones de diabetes en los pacientes con defectos heredados o adquiridos de la secreción o la acción de la insulina.

FÁRMACOS

El tratamiento con altas dosis de esteroides orales o parenterales suele provocar una resistencia a la insulina significativa que produce intolerancia a la glucosa y diabetes franca. Los fármacos inmunosupresores ciclosporina y tacrolimus son tóxicos para las células β y producen DMID en una proporción significativa de los pacientes tratados con ellos. Su toxicidad para las células β pancreáticas fue uno de los factores que limitó su utilidad para detener la destrucción autoinmune de las células β . La estreptozaicina y el raticida Vacor también son tóxicos para las células β y producen diabetes.

No existen consensos en relación con el tratamiento de la **diabetes inducida por corticoides**. Muchos pacientes con altas dosis de corticoides presentan glucemias elevadas durante el día, pero al llegar la noche y por la mañana temprano se transforman en normoglucémicos. En general una hiperglucemia significativa en un entorno hospitalario se trata con insulinas de corta duración según necesidades. Se puede añadir insulina basal cuando la hiperglucemia en ayunas sea llamativa. A nivel ambulatorio, el tratamiento puede ser más complicado, pero cuando se requiere, se utilizan protocolos similares a los basal-bolo que se aplican en la DMT1.

SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS CON DIABETES MELLITUS

Se han descrito varios síndromes genéticos infrecuentes asociados con DMID o intolerancia a los hidratos de carbono (v. **tabla 607.1**). Estos síndromes representan un amplio espectro de enfermedades que varían entre el envejecimiento celular prematuro, como en los **síndromes de Werner y Cockayne** (v. cap. 109), hasta la obesidad excesiva asociada con hiperinsulinismo, resistencia a la acción de la insulina e intolerancia a los hidratos de carbono, como en el **síndrome de Prader-Willi** (v. caps. 97 y 98). Algunos de estos síndromes se caracterizan por alteraciones primarias en el receptor de la insulina o por anticuerpos frente al receptor de la insulina sin que exista ninguna alteración de la secreción de la insulina. Aunque son infrecuentes, estos síndromes proporcionan modelos únicos para entender las múltiples causas de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono por defectos en la secreción de insulina o en su acción, a nivel del receptor celular o a nivel posreceptor.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS A LA DMT1

Síndrome IPEX

El síndrome IPEX (**disfunción inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X**) es un síndrome genético que causa una enfermedad autoinmune. En la mayoría de los pacientes con IPEX, las mutaciones en el gen FOXP3 (*forkhead box P3*), un marcador específico de las células T reguladoras naturales y adaptativas producen una desregulación inmune y una autoinmunidad desenfrenada. La diabetes autoinmune se desarrolla en >90% de los casos, normalmente en las primeras semanas de vida y se acompaña de enteropatía, fallo de crecimiento y otros trastornos autoinmunes.

Síndromes poliendocrinos autoinmunes

El **síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 (SPA-1)** es un síndrome de endocrinopatía múltiple relacionado con una mutación del gen AIRE.

En general se manifiesta en la infancia con candidiasis mucocutánea recurrente, seguida a veces de hipocalcemia (hipoparatiroidismo autoinmune), insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), DMT1, hipotiroidismo (Hashimoto), enfermedad celíaca y otras afecciones autoinmunes. Mucho más frecuente es el SPA-2, denominación que se aplica a la presencia de enfermedad de Addison más otra enfermedad autoinmune. Otras definiciones consideran que la simple presencia de dos enfermedades autoinmunes cualquiera establece el diagnóstico de SPA-2. En cualquier caso, está claro que cualquier paciente con una enfermedad autoinmune tiene un mayor riesgo de desarrollar DMT1 (y cualquier paciente con DMT1 presenta un mayor riesgo de otras enfermedades autoinmunes), por lo que deben ser informados sobre los signos/síntomas de la aparición de diabetes. En la [tabla 607.13](#) se recogen las pruebas de cribado recomendadas para buscar otras enfermedades autoinmunes en pacientes con DMT1.

En los niños, la **tiroïditis linfocitaria crónica (tiroïditis de Hashimoto)** se asocia con frecuencia a la DMT1 (v. cap. 582). Hasta un 20% de los pacientes con diabetes insulinodependiente tiene anticuerpos antitiroideos plasmáticos; la prevalencia es 2-20 veces mayor que la observada en las poblaciones control. Sin embargo, solo una pequeña proporción de estos pacientes adquiere un hipotiroidismo clínico; el intervalo entre el diagnóstico de diabetes y la enfermedad tiroidea es de unos 5 años de media. La **enfermedad celíaca**, que se debe a una hipersensibilidad al gluten de la dieta, es otra enfermedad autoinmunitaria que se presenta con una frecuencia significativa en los niños con DMT1 (v. cap. 364.2). Se estima que

aproximadamente el 7-15% de los niños con DMT1 desarrolla enfermedad celíaca en los primeros 6 años tras el diagnóstico y la incidencia de enfermedad celíaca es significativamente mayor en los niños menores de 4 años y en las niñas. Los niños pequeños con DMT1 y enfermedad celíaca generalmente se presentan con síntomas gastrointestinales (dolor cólico abdominal, diarrea y reflujo gastroesofágico), retraso del crecimiento debido a una ganancia de peso subóptima, hipoglucemias inexplicadas por malabsorción de nutrientes y, con menor frecuencia, malabsorción de vitamina D; en algunos casos la enfermedad puede ser asintomática.

Cuando coexisten una diabetes y una enfermedad tiroidea se debe considerar la posibilidad de que exista una insuficiencia suprarrenal autoinmune. Esta puede manifestarse por una disminución de los requerimientos de insulina, aumento de pigmentación cutánea y de la mucosa bucal, anisia de sal, debilidad, astenia e hipotensión postural, o incluso por una crisis suprarrenal franca. Este síndrome es raro en la primera década de la vida, pero puede aparecer en la segunda década o más tarde.

Los anticuerpos circulantes contra las células parietales gástricas y contra el factor intrínseco son 2-3 veces más frecuentes en los pacientes con DMT1 que en los individuos control. La presencia de anticuerpos contra las células parietales gástricas se correlaciona con la gastritis atrófica y los anticuerpos contra el factor intrínseco se asocian con la malabsorción de la vitamina B₁₂. No obstante, la anemia megaloblástica en los niños con DMT1 es infrecuente.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 608

Evaluación neurológica

Nina F. Schor

HISTORIA CLÍNICA

Una historia detallada es la piedra angular de una evaluación neurológica. Aunque los progenitores son los informadores principales, la mayoría de los niños mayores de 3-4 años pueden contribuir a su historia y se les debería preguntar. La historia debe comenzar por el motivo de consulta y su significado en el contexto de un desarrollo neurológico normal (v. caps. 20-26). El último paso es fundamental, porque puede ser normal que un niño de 13 meses no pueda caminar, mientras que uno de 4 años que no puede caminar pudiera tener una afección neurológica grave.

A continuación, la historia de la enfermedad actual debe ofrecer una descripción cronológica de los síntomas del paciente, prestando atención a la localización, la calidad, la intensidad, la duración, otras manifestaciones asociadas y factores que los alivian o los exacerbán. Es fundamental realizar una anamnesis por aparatos, ya que las anomalías del sistema nervioso central (SNC) pueden manifestarse con síntomas inespecíficos, sin focalidad, que pueden ser erróneamente atribuidos a otros órganos y sistemas (p. ej., vómitos, estreñimiento, incontinencia urinaria). Una historia detallada puede sugerir que un cuadro de vómitos se debe a un aumento de la presión intracranal (PIC) y no a una gastroenteritis, o que un estreñimiento y una incontinencia urinaria se deben a un tumor medular y no a una retención fecal por un trastorno de conducta. Además, una enfermedad sistémica puede causar manifestaciones del SNC, como hace el lupus eritematoso (crisis comiciales, psicosis, desmielinización) o enfermedades mitocondriales (trastorno del desarrollo, ictus, hipotonía).

Después de haber valorado el motivo de consulta y la historia de la enfermedad actual se debe obtener una historia completa del nacimiento, sobre todo si se sospecha un trastorno congénito o perinatal. La historia del nacimiento debe comenzar con una revisión del embarazo, incluyendo preguntas específicas sobre complicaciones comunes, como la hipertensión inducida por el embarazo, la preeclampsia, la diabetes gestacional, el sangrado vaginal, las infecciones y los traumatismos. Es importante cuantificar el consumo de cigarrillos, alcohol o fármacos/drogas (prescritas, herbolario, ilícitas). Preguntar acerca de los movimientos fetales podría proporcionarnos pistas para establecer un diagnóstico, porque la disminución o ausencia de movimientos fetales se puede asociar a anomalías cromosómicas y del SNC o a trastornos neuromusculares. Finalmente, se debe reseñar cualquier resultado anormal de una ecografía o de una amniocentesis.

La historia obstétrica de la madre debe recoger la edad gestacional en el momento del nacimiento y el tipo de parto (vaginal espontáneo, asistido mediante ventosa o fórceps, cesárea) y deberá incluir comentarios sobre la presencia o ausencia de sufrimiento fetal. Si el parto fue mediante cesárea, es importante recoger la indicación de la cirugía.

El peso, la talla y el perímetro craneal al nacer nos proporcionan una información útil sobre la duración de determinado problema, así como conocimientos sobre el ambiente uterino. Los progenitores suelen proporcionar una historia fiable de la evolución posnatal de sus hijos; sin embargo, si el niño precisó reanimación profunda o tuvo un ingreso hospitalario con complicaciones, a menudo es útil obtener los informes del alta hospitalaria. El médico debe preguntar sobre el estado general del niño, la alimentación, el patrón de sueño y el nivel de actividad y las características del llanto. Si tuvo ictericia, es importante determinar el nivel que alcanzó y cómo fue tratada. Las características de disfunción neurológica en el recién nacido a término incluyen la incapacidad de respiración espontánea, una succión débil o descoordinada, la necesidad de emplear un tiempo excesivo para comer o la necesidad de alimentación por sonda. Una vez más, es importante tener en cuenta el contexto del desarrollo, porque todas estas situaciones serían esperables en lactantes prematuros, sobre todo en los de muy bajo peso al nacer. Una doble comprobación del cribado neonatal

puede proporcionar una pista de manifestaciones neurológicas anormal en un lactante.

Una parte importante de la historia neurológica es la **evaluación del neurodesarrollo** (v. caps. 20-26 y 28). Es necesario valorar cuidadosamente las habilidades de un niño a nivel social, cognitivo, desarrollo del lenguaje, habilidades de motricidad fina y gruesa para diferenciar entre un desarrollo normal, un retraso del desarrollo de forma aislada o un retraso global del desarrollo (es decir, en dos o más áreas). Una alteración estática del desarrollo neurológico desde el nacimiento sugiere una causa congénita, intrauterina o perinatal, mientras que una pérdida de habilidades (**regresión**) a lo largo del tiempo sugiere una enfermedad degenerativa subyacente del SNC, como un error congénito del metabolismo. La capacidad de los progenitores para recordar el momento preciso de los hitos del desarrollo de su hijo es extremadamente variable. A menudo es útil solicitar fotografías o revisar la cartilla de salud del niño, donde los hitos pueden haber sido debidamente registrados. En general, los progenitores saben cuándo su hijo tiene un problema del desarrollo y el médico debe mostrar un interés apropiado. En la **tabla 608.1** se describen los límites superiores normales para la consecución de determinados hitos del desarrollo neurológico. En el capítulo 28 se recoge una revisión exhaustiva de las pruebas de evaluación del neurodesarrollo y de su interpretación.

A continuación deben revisarse los antecedentes familiares. La mayoría de los progenitores son colaboradores a la hora de informar al médico sobre miembros de la familia, sobre todo si puede tener relevancia para sus hijos. En la historia se deben recoger la edad y los antecedentes de enfermedades neurológicas, como retraso del neurodesarrollo, epilepsia, migraña, ictus y enfermedades hereditarias, de todos los familiares de primer y segundo grado. Es importante preguntar directamente sobre abortos no provocados o muertes fetales, y documentar el sexo del embrión o del feto pertinente, así como la edad gestacional en el momento del fallecimiento. Se deben investigar los resultados de autopsia, si existen, porque pueden tener una relación directa con la situación del paciente. Se debe preguntar a los progenitores sobre su origen étnico, ya que algunas enfermedades genéticas ocurren con más frecuencia dentro de poblaciones específicas (p. ej., la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía asquenazí). También hay que preguntarles si hay alguna posibilidad de que exista algún grado de familiaridad entre ellos, ya que la incidencia de los trastornos metabólicos y de los trastornos degenerativos del SNC se incrementa significativamente en los hijos de matrimonios **consanguíneos**.

Hay que investigar la historia social del niño en su entorno cotidiano, así como su relación con los miembros de la familia. Es importante informarse acerca de posibles factores de estrés recientes, como un divorcio, un nuevo matrimonio, el nacimiento de un hermano o la muerte de un ser querido, ya que pueden afectar al comportamiento del niño. Si el niño está en la guardería o en la escuela, se debe preguntar sobre su rendimiento académico y las características de sus habilidades sociales, prestando especial atención a los cambios bruscos. Se puede evaluar el rendimiento académico del niño preguntando sobre sus notas en los últimos meses y valorar la relación con sus compañeros pidiéndole que nombre a sus «mejores amigos». Cualquier niño incapaz de nombrar, por lo menos, a dos o tres compañeros de juego podría tener un desarrollo anormal de sus habilidades sociales. En algunos casos, la información del cuidador de la guardería o del profesor de la escuela nos puede proporcionar datos complementarios de utilidad.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica comienza durante la entrevista. La observación indirecta del aspecto del niño y de sus movimientos nos puede proporcionar una valiosa información sobre la presencia de un trastorno subyacente. Por ejemplo, puede ser obvio que el niño tenga una facies dismórfica, una postura anómala o un trastorno motor que se manifieste por una hemiparesia o una alteración de la marcha. El comportamiento del niño mientras juega e interactúa con sus progenitores también nos ayuda. Un niño normal por lo general juega de forma independiente al inicio de la visita, pero después participa en la entrevista. Un niño con trastorno por déficit de atención e hiperactividad puede mostrar un comportamiento impulsivo en la consulta y un niño con una disfunción neurológica podría mostrar una conducta totalmente inadecuada al medio en el que se encuentra. Por último, se debe apreciar si el paciente tiene algún tipo de olor, ya que algunos trastornos

Tabla 608.1

Esquema para valorar el retraso del desarrollo neurológico: límite superior

EDAD (meses)	MOTRICIDAD GRUESA	MOTRICIDAD FINA	HABILIDADES SOCIALES	LENGUAJE
3	Soporta peso en los antebrazos	Abre las manos espontáneamente	Sonríe de forma apropiada	Sonidos vocálicos, risas
6	Se mantiene sentado un instante	Transfiere objetos	Demuestra agrado y desagrado	Balbuceos
9	Se agarra para ponerse de pie	Coge objetos con la pinza de los dedos	Juega a dar palmadas o a esconderse	Imita sonidos
12	Camina agarrado de una mano	Lanza objetos con ambas manos	Viene cuando se le llama	1-2 bisílabos referenciales
18	Sube escalones con ayuda	Come él mismo de una cuchara	Imita acciones de otros	Al menos, 6 palabras
24	Corre	Construye torres de 6 bloques	Juega con otros	Frases de 2 a 3 palabras

metabólicos producen olores característicos (p. ej., olor a «moho» en la fenilcetonuria o a «pies sudados» en la acidemia isovalérica). Si se percibe la presencia de determinado olor, es importante precisar si es persistente o transitorio, y si se produce solo con enfermedades intercurrentes.

La exploración debe realizarse en un ambiente confortable para el niño. Debe permitírselle, a él o a ella, que se siente donde se encuentre más cómodo, ya sea en el regazo de uno de los progenitores o en el suelo de la consulta. El médico debe acercarse al niño poco a poco, reservando las pruebas invasivas o molestas para el final de la exploración (p. ej., medición del perímetro craneal, reflejo nauseoso). Al final, cuanto más se parezca la exploración a un juego, más colaborará el niño. Puesto que la exploración neurológica de un lactante requiere un enfoque ligeramente modificado del de un niño de mayor edad, estos dos grupos se consideran por separado (v. caps. 21, 22 y 113).

Estado mental

Independientemente de la edad, la exploración neurológica debe incluir una evaluación del estado mental del paciente en lo que se refiere a nivel de conciencia y a la interacción con el medio ambiente. Los bebés prematuros nacidos con menos de 28 semanas de gestación no tienen períodos constantes de estado de alerta, mientras que los bebés ligeramente mayores se despiertan con un suave estímulo físico. El patrón de vigilia-sueño se desarrollará cuando alcance la edad a término. Puesto que el nivel de alerta de un recién nacido depende de muchos factores, como el tiempo de la última toma, la temperatura ambiente y la edad gestacional, la reevaluación clínica de estos niños es fundamental para valorar cambios en la función neurológica. El estado mental de un niño de mayor edad se puede evaluar viéndole jugar. Hacerle contar una historia, hacer un dibujo o completar un puzzle también puede ser de utilidad para evaluar la función cognitiva. La memoria se puede evaluar de forma informal cuando los pacientes cuentan su información personal y, más formalmente, pidiéndoles que recuerden y nombren posteriormente tres objetos o realicen una retención de dígitos.

Cabeza

Es importante medir correctamente el **perímetro craneal**. Se debe realizar en cada visita a los pacientes menores de 3 años y debe registrarse en una gráfica de percentiles de perímetro craneal. La medición se realizará con una cinta métrica de plástico no extensible, colocándola en la mitad de la frente y extendiéndola circularmente incluyendo la parte más prominente del occipucio. Si el perímetro craneal del paciente es anormal, se debe medir la cabeza de los progenitores y de los hermanos. En el recién nacido son frecuentes los errores de medición de la circunferencia craneal debido al edema del cuero cabelludo, al cabalgamiento de las suturas y a la presencia de céfalohematomas. La velocidad de crecimiento de la cabeza en un bebé sano prematuro es de 0,5 cm en las primeras 2 semanas, 0,75 cm en la 3.^a semana y 1 cm desde la 4.^a semana hasta que alcanza las 40 semanas de desarrollo. El perímetro craneal medio de un recién nacido a término es de 34-35 cm al nacer, 44 cm a los 6 meses y 47 cm al año de vida (v. caps. 21 y 22).

Si el cerebro no crece, el cráneo tampoco lo hará; por tanto, una cabeza pequeña suele reflejar un cerebro pequeño o **microcefalia**. Una microcefalia puede producirse intraútero o posnatalmente, y, por ejemplo, puede estar relacionada con una infección intrauterina o exposición a drogas o a una lesión perinatal o posnatal. Por el contrario, una cabeza grande puede asociarse con un cerebro grande o **macrocefalia**, que suele ser familiar, pero puede ser debido a una alteración del crecimiento, a un trastorno neurocutáneo (p. ej., la neurofibromatosis), a un defecto genético (p. ej., el síndrome de Klinefelter) o a una enfermedad de depósito. Asimismo, el aumento del perímetro craneal puede ser secundario a una hidrocefalia (fig. 608.1) o a hemorragias subdurales crónicas. En esta última circunstancia, el cráneo



Fig. 608.1 Hidrocefalia congénita. Se puede observar el aumento del tamaño del cráneo y la prominencia de las venas del cuero cabelludo.

tiende a adoptar una forma cuadrada o de caja debido a una gran cantidad de líquido en el espacio subdural que origina un agrandamiento de la fosa cerebral media.

La forma de la cabeza debe documentarse con detalle. La plagiocefalia o aplaniamento del cráneo puede observarse en recién nacidos normales, pero puede ser muy llamativa en lactantes con hipotonía o debilidad, con disminución de movimientos espontáneos. Se puede observar una gran variedad de alteraciones de la forma de la cabeza cuando se fusionan prematuramente las suturas craneales, como ocurre en las diversas formas de **craneosinostosis** hereditarias (v. cap. 609.12).

Un recién nacido tiene dos **fontanelas**, una fontanela anterior en forma de diamante en la unión de los huesos frontales y parietales, que está abierta al nacer, y una fontanela posterior triangular en la unión de los huesos parietales con el occipital, que puede estar cerrada al nacer o puede palparse abierta a punta de dedo. Si la fontanela posterior está abierta al nacer, debe cerrarse durante las siguientes 6-8 semanas; su persistencia sugiere una hidrocefalia subyacente o un hipotiroidismo congénito. La fontanela anterior varía mucho en tamaño, pero por lo general mide, aproximadamente, 2 × 2 cm. El tiempo medio de cierre es de 18 meses, pero la fontanela puede estar cerrada normalmente a los 9 meses. Una fontanela anterior muy pequeña o cerrada al nacer puede indicar una craneosinostosis o una microcefalia, mientras que una fontanela anterior muy amplia puede sugerir una gran cantidad de problemas. La fontanela normalmente está ligeramente deprimida y es pulsátil, evaluándose mejor cuando el niño se encuentra en posición erguida mientras come o está dormido. Una fontanela abombada es un posible indicador del aumento de la PIC, pero puede observarse un abombamiento de la fontanela en un lactante normal cuando llora de forma enérgica.

La inspección de la cabeza debe incluir la observación del patrón venoso, porque el aumento de la PIC y la trombosis del seno sagital superior pueden producir una marcada distensión venosa. La presencia de rasgos faciales dismórficos puede indicar una alteración del desarrollo neurológico. Asimismo, alteraciones cutáneas, como la aplasia cutis o remolinos anormales del cuero cabelludo, pueden sugerir una malformación cerebral o un trastorno genético subyacente.

La palpación del cráneo de un recién nacido normal revela un **moldeamiento** craneal acompañado del **cabalgamiento de las suturas**, como resultado de las presiones ejercidas sobre el cráneo durante su descenso a

través de la pelvis. Un cabalgamiento marcado de las suturas más allá del periodo neonatal precoz es motivo de alarma, ya que sugiere una anomalía cerebral. La palpación puede revelar, además, puentes óseos entre las suturas (**craneosinostosis**), defectos craneales o, en los bebés prematuros, un ablandamiento de los huesos parietales (**craneotabes**).

La auscultación del cráneo es un complemento importante de la exploración neurológica. Se pueden observar **soplos craneales** sobre la fontanela anterior, la región temporal o en las órbitas, escuchándose mejor con el diafragma del estetoscopio. Se pueden descubrir suaves soplos simétricos en niños normales menores de 4 años o en relación con una enfermedad febril. La demostración de un soplo fuerte o localizado suele ser significativa y obliga a una investigación mayor, ya que puede estar asociado con anemia grave, aumento de la PIC o malformaciones arteriovenosas de la arteria cerebral media o de la vena de Galeno. Es importante excluir soplos derivados del corazón o de grandes vasos, ya que pueden ser transmitidos al cráneo.

Nervios craneales

Nervio olfatorio (I nervio craneal)

La **anosmia** o pérdida del olfato por lo general se presenta como una alteración transitoria en relación con una infección del tracto respiratorio superior o alergias. Los traumatismos craneales con fractura del hueso etmoides o sección de las fibras del nervio olfatorio pueden ser causa de anosmia permanente, ya que atraviesan la lámina cribosa, además de tumores del lóbulo frontal, el uso intranasal de drogas y la exposición a toxinas (acrilatos, metacrilatos, cadmio). De vez en cuando, un niño que se recupera de una meningitis purulenta o que desarrolla una hidrocefalia tiene una disminución del sentido del olfato. En raras ocasiones, la anosmia es congénita, en cuyo caso se puede presentar como un déficit aislado o como parte de síndrome de Kallmann, un trastorno familiar que se caracteriza por hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia congénita. Aunque no forma parte de la exploración de rutina, el olfato se puede explorar de forma fiable desde la 32.^a semana de gestación, presentando un estímulo y observando si hay una respuesta de alerta o de retirada, o de ambas. Se deben utilizar estímulos apropiados, como café o menta, y no utilizar sustancias fuertemente aromáticas (p. ej., amoniaco), que estimulan el nervio trigémino. Se

debe examinar cada orificio de forma individual con pequeñas cantidades y cerrando el lado opuesto.

Nervio óptico (II nervio craneal; v. también parte XXVIII)

La evaluación del disco óptico y de la retina (v. caps. 637, 648 y 649) es una parte esencial de la exploración neurológica. A pesar de que la retina se visualiza mejor mediante la dilatación de la pupila, la mayoría de los médicos no tienen fácil acceso a los agentes midriáticos cuando van a explorar a un paciente; por tanto, puede ser necesario consultar a un oftalmólogo en algunos casos. No se deben administrar midriáticos a pacientes en los que se está siguiendo su respuesta pupilar como un marcador de herniación cerebral inminente o en pacientes con glaucoma o cataratas. Cuando se utilizan midriáticos, se deben dilatar ambos ojos, ya que la fijación y la dilatación unilateral pueden causar confusión y preocupación en posteriores examinadores si desconocen la intervención farmacológica. Se puede facilitar la exploración de la retina de un bebé ofreciéndole un chupete y girándole la cabeza hacia un lado. El médico debe acariciar suavemente al paciente para mantener la estimulación mientras examina el ojo más de cerca. A un niño mayor hay que colocarle en el regazo de uno de los progenitores y distraerle con objetos brillantes o con juguetes. El color del nervio óptico en el niño es de color rosa salmón, pero puede ser gris-blanco en el recién nacido, especialmente si él o ella son de piel muy blanca. Este hallazgo normal puede causar confusión y conducir a un diagnóstico incorrecto de atrofia óptica.

El **edema del disco** hace referencia a la hinchazón del disco óptico y el **edema de papila** se refiere específicamente a la inflamación secundaria a un aumento de la PIC. En los lactantes es raro observar un papiledema, ya que las suturas del cráneo se pueden separar para dar cabida a la expansión del cerebro. En los niños mayores, el edema de papila se puede clasificar de acuerdo con la escala de Frisen (fig. 608.2). Se debe diferenciar el edema del disco de la **papilitis** o inflamación del nervio óptico. Ambas condiciones se manifiestan con una ampliación de la mancha ciega, pero la agudeza visual y la visión de los colores suelen estar conservados en el edema de papila temprano, en contraste con lo que ocurre en la neuritis óptica.

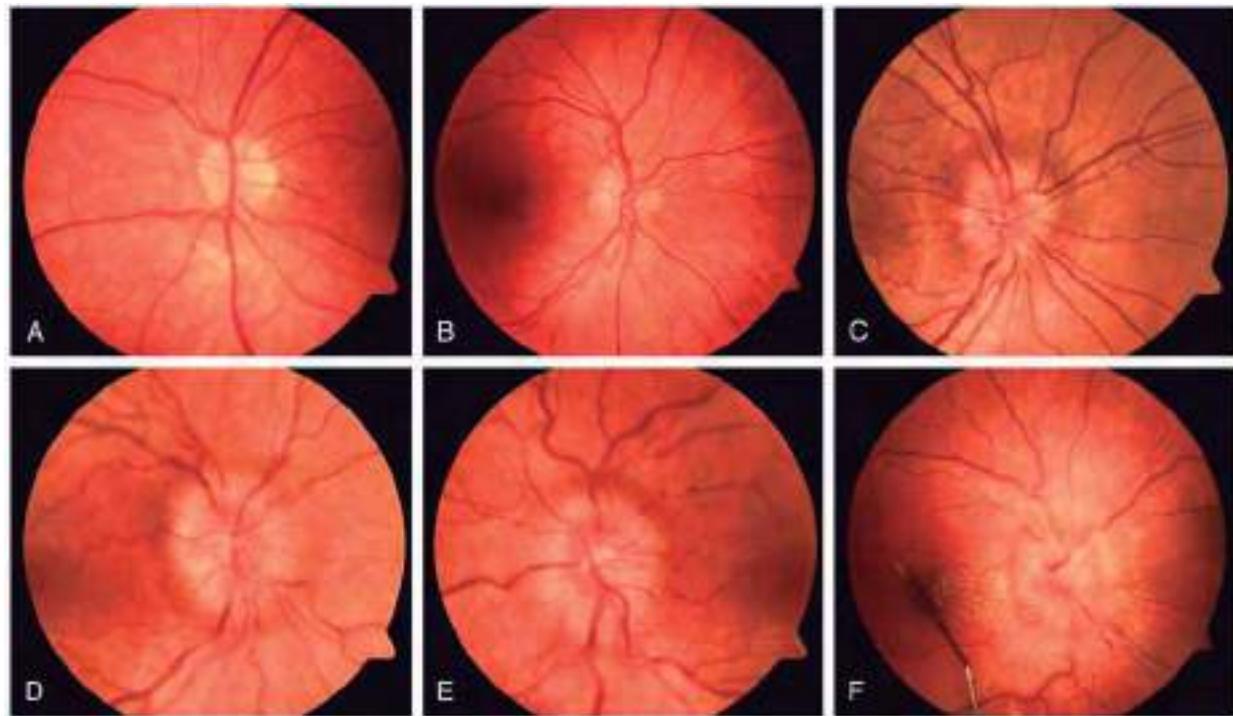


Fig. 608.2 Grados de edema de papila (escala de Frisen). **A**, Grado 0: disco óptico normal. **B**, Grado 1: edema de papila muy precoz con borramiento solo del lado nasal del disco, sin elevación de los bordes del disco. **C**, Grado 2: edema de papila inicial, que muestra un borramiento de todo el borde, con una elevación del lado nasal y un halo peripapilar completo. **D**, Grado 3: edema de papila moderado con elevación de todo el borde papilar, aumento del diámetro de la cabeza del nervio óptico, con borramiento de los vasos en el margen del disco, y un halo peripapilar con extensiones digitiformes. **E**, Grado 4: edema de papila marcado caracterizado por la elevación completa de la cabeza del nervio y el borramiento total de un segmento de los vasos principales del disco. **F**, Grado 5: edema de papila severo con borramiento de todos los vasos y obliteración de la copa óptica. También pueden observarse hemorragias entre las capas de fibras nerviosas y exudado de la mácula. (**A-C** por cortesía de la Dra. Deborah Friedman; **D-F** por cortesía del Flau Eye Institute, University of Rochester.)

Se pueden observar hemorragias retinianas en el 30-40% de todos los recién nacidos a término. Las hemorragias son más comunes después del parto vaginal que por cesárea y no se asocian con lesiones durante el parto ni con complicaciones neurológicas. Desaparecen espontáneamente en 1-2 semanas. La presencia de hemorragias en la retina más allá del periodo neonatal precoz debería hacernos sospechar la posibilidad de maltrato infantil.

Visión

Se puede encontrar una descripción completa de la evaluación de la visión en cada edad en el capítulo 637. La evaluación de la visión en el prematuro presenta desafíos únicos. A las 28 semanas de edad gestacional corregida, un bebé prematuro parpadea en respuesta a una luz brillante, y a las 32 semanas él o ella mantienen el ojo cerrado hasta que la fuente de luz se retira.

La pupila reacciona a la luz a las 29-32 semanas de edad gestacional corregida. Sin embargo, la respuesta pupilar a menudo es difícil de evaluar porque los bebés prematuros mantienen los ojos cerrados y tienen el iris poco pigmentado. Un recién nacido normal de 37 semanas gira la cabeza y los ojos hacia una luz suave y un recién nacido a término es capaz de fijar y seguir un blanco, como la cara del explorador.

Nervios oculomotor (III nervio craneal), troclear (IV nervio craneal) y motor ocular externo (VI nervio craneal)

El globo ocular se mueve por seis músculos extraoculares, que son inervados por los nervios oculomotor, troclear y motor ocular externo. Estos músculos y los nervios se pueden evaluar haciendo que el paciente siga un juguete interesante o el dedo del examinador en las seis direcciones cardinales de la mirada. El médico observará el grado y la naturaleza (conjugada frente a desconjuguada, continua frente a entrecortada o sacádica) de los movimientos de los ojos y descartará cualquiera de los movimientos oculares. Los bebés prematuros mayores de 25 semanas de edad gestacional y los pacientes comatosos pueden ser evaluados utilizando la maniobra oculocefálica (ojos de muñeca), en la que la cabeza del paciente es rápidamente girada para evocar los movimientos reflejos de los ojos. Si el tronco cerebral está intacto, girando la cabeza del paciente hacia la derecha hará que los ojos se muevan hacia la izquierda y viceversa. De manera similar, la flexión y extensión rápida de la cabeza provocará el movimiento vertical del ojo.

Una mirada desconjugada puede ser el resultado de una debilidad de los músculos extraoculares, de la parálisis del nervio craneal (NC) III, IV, VI o de lesiones del tronco cerebral que afectan al fascículo longitudinal medial. Los lactantes menores de 2 meses pueden tener la mirada ligeramente desconjugada en reposo, con un ojo horizontalmente desplazado del otro de 1 a 2 mm (**estrabismo**). El desplazamiento vertical de los ojos requiere una investigación, porque puede indicar una parálisis del nervio troclear (IV NC) o una **desviación oblicua** (alineamiento anómalo ocular supranuclear que suele asociarse a lesiones de la fosa posterior). El estrabismo se trata más detalladamente en el capítulo 641.

El nervio oculomotor común inerva los músculos rectos superior, inferior y medial, así como el oblicuo inferior y elevador del párpado superior. La parálisis completa del nervio oculomotor común produce ptosis, dilatación de la pupila, desplazamiento del ojo hacia afuera y hacia abajo, y dificultad de la aducción y de la elevación. El nervio troclear inerva el músculo oblicuo superior, que presiona y gira el globo ocular durante actividades como leer o bajar las escaleras. Los pacientes con una parálisis aislada del nervio troclear a menudo tienen una inclinación de la cabeza de compensación hacia el lado afectado, lo que ayuda a aliviar la diplopía. El nervio motor ocular externo inerva el músculo recto lateral y su parálisis provoca una desviación medial del ojo con una incapacidad para mirar más allá de la línea media. Los pacientes con aumento de la PIC a menudo responden positivamente cuando se les pregunta acerca de la visión doble (**diplopía**) y muestran una abducción incompleta de los ojos en la mirada lateral debido a parálisis parciales del VI nervio. Este falso signo localizador se produce porque el VI NC tiene un curso intracraneal largo, por lo que es particularmente susceptible al ser estirado. La **oftalmoplejia internuclear**, causada por una lesión en el fascículo longitudinal medial del tronco del encéfalo, el cual funcionalmente sirve para conjugar la mirada mediante la conexión del VI NC de un lado con el III NC del otro, origina una parálisis de la función del recto medial en el ojo abducido y un nistagmo del ojo abducido.

Cuando hay una anomalía sutil del movimiento de los ojos, la prueba del **vidrio de color rojo** puede ser útil en la localización de la lesión. Para realizar esta prueba, se coloca un vaso rojo sobre uno de los ojos del paciente y a él o ella se le indica que siga una luz blanca en todas las direcciones de la mirada. El niño ve una luz roja/blanca en la dirección de la función muscular

normal, pero aprecia una separación de las imágenes de color rojo y blanco que es mayor en el plano de acción del músculo afectado.

Además de la parálisis de la mirada, el examinador puede encontrar diferentes movimientos anómalos. El **nistagmo** es un movimiento involuntario rápido del ojo que se puede subclásificar como **pendular**, cuando las dos fases tienen la misma amplitud y velocidad, o de **sacudida**, cuando hay una fase rápida y una lenta. El nistagmo con sacudida puede caracterizarse, además, por la dirección de su fase rápida, que puede batir hacia la izquierda, derecha, arriba o abajo; rotatoria, o mixta. Muchos pacientes tienen un par de batidas de nistagmo con la mirada lateral extrema (**nistagmo con la mirada extrema**), que no tiene significación patológica. El nistagmo horizontal patológico suele ser congénito, inducido por fármacos (p. ej., alcohol, anticomiales), o debido a una disfunción del sistema vestibular. Por el contrario, el nistagmo vertical se asocia a menudo con anomalías estructurales en el tronco encefálico y en el cerebelo. El **bamboleo ocular** se caracteriza por una sacudida hacia abajo seguida por una vuelta lenta hasta la posición primaria y está asociado con lesiones pontinas. El **opsoclono** describe oscilaciones involuntarias, caóticas, conjugadas de los ojos, que se ven a menudo en el contexto de un neuroblastoma o de una infección viral.

Nervio trigémino (V nervio craneal)

Las tres divisiones del nervio trigeminal (oftálmica, maxilar y mandibular) transmiten información de la sensibilidad facial protopática (dolor, temperatura) y epicrítica (vibración, propiocepción). Cada modalidad debe ser explorada y comparada con el lado contralateral. En los pacientes que son poco cooperativos o en estado de coma, la integridad del nervio trigémino puede ser evaluada por el reflejo corneal, provocada al tocar la córnea con un trozo pequeño de algodón, y la observación del cierre del ojo explorado, y con el cosquilleo nasal, mediante la estimulación de las fosas nasales con un hisopo de algodón y observando como respuesta un gesto simétrico. Un reflejo ausente puede ser debido a un defecto sensorial (nervio trigémino) o a un déficit motor (nervio facial). La rama motora del nervio trigémino puede explorarse mediante el examen de los músculos masetero, pterigoideo y músculos temporales durante la masticación, así como por la evaluación de la sacudida mandibular.

Nervio facial (VII nervio craneal)

El nervio facial es un nervio motor que inerva principalmente los músculos de la expresión facial, el bucal, el cutáneo del cuello, el del estribo y los músculos estilohioideo y el vientre posterior del músculo digástrico. También tiene una rama separada, denominada la cuerda del timpano, que contiene sensibilidad sensorial especial (gusto), y fibras parasimpáticas. Puesto que la porción del núcleo facial que inerva la parte superior de la cara recibe la entrada de fibras de la corteza bilateralmente, las lesiones de la corteza motora o del tracto corticobulbar tienen poco efecto sobre la fuerza de la parte superior de la cara. Así pues, estas lesiones se manifiestan con aplastamiento de los pliegues nasolabiales contralaterales o caída de la comisura de la boca. Por el contrario, las lesiones de la neurona motora inferior o del nervio facial tienden a involucrar a los músculos faciales superiores e inferiores por igual. La fuerza facial puede ser evaluada mediante la observación de los movimientos espontáneos del paciente y haciendo que él o ella imiten una serie de movimientos faciales (p. ej., sonreír, levantar las cejas, inflar los carrillos). Una parálisis del nervio facial puede ser congénita, idiopática (**parálisis de Bell**) o secundaria a un traumatismo, a una desmielinización (síndrome de Guillain-Barré), a una infección (enfermedad de Lyme, virus del herpes simple, VIH), a una enfermedad granulomatosa, a una neoplasia o a una inflamación o infiltración meníngea. Las lesiones del nervio facial que están próximas a la intersección con la cuerda del timpano se traducirán en la imposibilidad de probar sustancias con los dos tercios anteriores de la lengua. Si es necesario, el sabor puede ser explorado mediante la colocación de una solución salina o de glucosa en un lado de la lengua extendida. Los niños normales pueden identificar la sustancia ensayada en menos de 10 segundos. Otros hallazgos que pueden estar asociados con la parálisis del nervio facial pueden ser hiperacusia, por afectación del músculo estapedio, e imposibilidad de secretar lágrimas.

Nervio vestibulococlear (VIII nervio craneal)

El nervio vestibulococlear tiene dos componentes dentro de un tronco único, el nervio vestibular, que inerva los canales semicirculares del oído interno y está relacionado con el equilibrio, la coordinación y orientación en el espacio, y el nervio coclear, que inerva la cóclea y está implicado en la audición.

La disfunción del sistema vestibular origina el **vértigo**, la sensación de movimiento del entorno. En la exploración, los pacientes con disfunción del nervio vestibular suelen tener nistagmo, en el que el componente rápido se

dirige contralateralmente al nervio afectado. Con sus brazos extendidos y los ojos cerrados, sus miembros inferiores tienden a desviarse hacia el lado lesionado. Del mismo modo, si se le hace caminar levantando los pies y sin moverse del sitio, el paciente girará lentamente hacia la lesión (**prueba del paso a paso de Fukuda**). En las pruebas de Romberg y de la marcha en tandem tienden a caer hacia el oído lesionado. La función vestibular se puede evaluar con las **pruebas calóricas**. Antes del ensayo se debe visualizar la membrana timpánica para asegurarse de que está intacta y sin obstrucciones. En un paciente obnubilado o en coma se introducen 30-50 ml de agua con hielo con una jeringa en el conducto auditivo externo con la cabeza del paciente elevada 30 grados. Si el tronco está intacto, los ojos se desviarán hacia el lado estimulado. En pacientes con un nivel de conciencia normal se utiliza una cantidad mucho menor de agua con hielo (2 ml), para evitar las náuseas que induce. En los individuos normales, la introducción de agua con hielo produce la desviación del ojo hacia el laberinto estimulado seguido de un nistagmo con un componente rápido que se aleja del laberinto estimulado.

Puesto que la audición es esencial para el desarrollo de un lenguaje normal, el médico debe preguntar directamente acerca de los problemas de audición. La preocupación de los progenitores es, a menudo, un indicador fiable de la discapacidad auditiva y justifica una evaluación audiológica específica, ya sea con la audiometría o con los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (v. cap. 655). Incluso en ausencia de preocupación de los progenitores, merece la pena realizar ciertas pruebas de forma sistemática en algunos niños dentro del primer mes de vida, incluyendo a aquellos con un historial familiar de sordera en etapas tempranas de la vida o con sordera sindrómica o con una historia personal de prematuridad, de asfixia grave, de exposición a fármacos ototóxicos, de hiperbilirrubinemia, de anomalías congénitas de la cabeza o del cuello, de meningitis bacteriana y de las infecciones por TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, virus del *herpes simple*) congénitas. Para el resto de los niños, una evaluación simple de la audición durante la exploración suele ser suficiente. Los recién nacidos pueden tener respuestas sutiles a los estímulos auditivos, como cambios en la respiración, el cese de movimiento o la apertura de los ojos y/o la boca. Si el mismo estímulo se presenta en repetidas ocasiones, los recién nacidos normales dejan de responder, un fenómeno que se conoce como *habitación*. A los 3-4 meses, los bebés empiezan a orientarse hacia la fuente de sonido. Los niños con problemas de audición están visualmente alerta y responden adecuadamente a estímulos físicos, pero pueden tener con mayor frecuencia rabietas y alteraciones del habla y del desarrollo del lenguaje.

Nervio glosofaríngeo (IX nervio craneal)

El nervio glosofaríngeo está compuesto por las fibras motoras del músculo estilofaríngeo; las fibras sensitivas generales del tercio posterior de la lengua, la faringe, las amígdalas, la superficie interna de la membrana timpánica y la piel del oído externo; las fibras sensoriales especiales (gusto) de la parte posterior tercio de la lengua; las fibras parasimpáticas que van a la glándula parótida, y en general las fibras sensoriales viscerales de los cuerpos carotídeos. El nervio se explora mediante la estimulación de un lado de la orofaringe lateral o paladar blando con un depresor de lengua y observando la elevación simétrica del paladar (**reflejo nauseoso**). Una lesión aislada del IX NC es rara, porque está muy cerca del X NC. Causas potenciales de su lesión y/o disfunción pueden ser un traumatismo obstétrico, la isquemia, las lesiones tumorales, una enfermedad de neurona motora, un absceso retrofaríngeo y el síndrome de Guillain-Barré.

Nervio vago (X nervio craneal)

El nervio vago tiene diez ramas terminales: meníngea, auricular, faríngea, cuerpo carotídeo, laríngea superior, recurrente laríngeo, cardíaca, pulmonar, esofágica y gastrointestinal. Las ramas superiores de la faringe, la laringe y el recurrente contienen fibras motoras que inervan todos los músculos de la faringe y la laringe, con la excepción del músculo estilofaríngeo (IX NC) y del músculo tensor del velo palatino (V NC). Por tanto, la lesión unilateral del nervio vago origina una debilidad del paladar blando ipsilateral y una voz ronca; las lesiones bilaterales pueden producir dificultad respiratoria como consecuencia de la parálisis de cuerdas vocales, así como la regurgitación nasal de líquidos, la acumulación de secreciones y un paladar blando inmóvil y descendido. Las lesiones aisladas del nervio vago pueden verse como complicaciones de una toracotomía o pueden observarse en recién nacidos con malformaciones de Chiari de tipo II. Si se sospecha su lesión, es importante visualizar las cuerdas vocales. Además de la información motora, el nervio vago lleva las fibras aferentes somáticas de la faringe, la laringe, el conducto auditivo externo, la superficie externa de la

membrana timpánica y de las meninges de la fosa posterior; las fibras aferentes viscerales; las fibras del gusto de la faringe posterior, y las fibras parasimpáticas preganglionares.

Nervio accesorio (XI nervio craneal)

El nervio accesorio inerva los músculos esternocleidomastoideo (ECM) y los trapecios. El ECM izquierdo actúa para girar la cabeza hacia el lado derecho y viceversa; actuando en conjunto, los ECM flexionan el cuello. El trapecio actúa para elevar el hombro. Las lesiones del nervio accesorio ocasionan atrofia y parálisis del músculo ECM y trapecio ipsilateral, ocasionando la caída del hombro. Puesto que varios músculos cervicales están involucrados en la rotación de la cabeza, la parálisis unilateral del ECM puede no ser evidente a menos que se le pida al paciente que gire la cabeza contra resistencia. Las fracturas o las lesiones de la base del cráneo, las enfermedades de la motoneurona, la distrofia miotónica y miastenia grave suelen producir atrofia y debilidad de estos músculos; la torticlis congénita se asocia con hipertrofia del ECM.

Nervio hipogloso (XII nervio craneal)

El nervio hipogloso inerva la lengua. La exploración de la lengua incluye la evaluación de su volumen y su fuerza, así como la observación de los movimientos anómalos. El mal funcionamiento del núcleo del hipogloso o del nervio produce atrofia, debilidad y fasciculaciones de la lengua. Si la lesión es unilateral, la lengua se desvía hacia el lado de la lesión; si es bilateral, la protrusión de la lengua no es posible y el paciente puede tener dificultad para tragar (**disfagia**). La enfermedad de Werndig-Hoffmann (atrofia muscular espinal infantil o atrofia muscular espinal de tipo 1) y anomalías congénitas de la región del *foramen magnum* son las principales causas de disfunción del nervio hipogloso.

Exploración motora

La exploración motora incluye la evaluación de la masa muscular, del tono y de la fuerza, así como la observación de los movimientos involuntarios que pueden indicar patología del sistema nervioso central o periférico.

Masa muscular

La disminución de la masa muscular (**atrofia**) puede ser secundaria al desuso o a enfermedades de la neurona motora inferior, de la raíz del nervio, del nervio periférico o del muscular. En la mayoría de los casos, la atrofia neurogénica es más importante que la atrofia miogénica. El aumento de la masa muscular (**hipertrofia**) suele ser fisiológico (p. ej., los culturistas). La **seudohipertrofia** se refiere a tejido muscular que ha sido reemplazado por grasa y tejido conjuntivo, dándole una apariencia voluminosa, con una reducción paradójica de la fuerza, como en la distrofia muscular de Duchenne.

Tono

El tono muscular, generado por una contracción parcial inconsciente y continua de los músculos, crea una resistencia al movimiento pasivo de una articulación. El tono es muy variable dependiendo de la edad y del estado del paciente. A las 28 semanas de gestación, las cuatro extremidades están extendidas y hay poca resistencia al movimiento pasivo. El tono flexor es visible en las extremidades inferiores a las 32 semanas y es palpable en las extremidades superiores a las 36 semanas; la postura de un recién nacido a término normal se caracteriza por la flexión de las cuatro extremidades.

Hay tres pruebas clave para evaluar el tono postural en los recién nacidos: la respuesta a la tracción, la suspensión vertical y la suspensión horizontal (fig. 608.3; v. caps. 113 y 120). Para evaluar la **respuesta a la tracción**, el médico coge las manos del bebé y tira suavemente del bebé hacia la sedestación. Normalmente, la cabeza del bebé se queda ligeramente por detrás de su cuerpo y luego se cae hacia adelante al llegar a la posición de sentado. Para examinar la **suspensión vertical**, el médico sujetá al bebé por las axilas sin agararlo del tórax. El niño debe permanecer suspendido con sus extremidades inferiores flexionadas; un bebé hipotónico se resbalará de las manos del médico. Con la **suspensión horizontal**, el médico coge al niño en posición de prono colocando una mano en el abdomen del bebé. La cabeza debe levantarse y las extremidades deben doblarse, pero un bebé hipotónico colgará de la mano del médico, adoptando una forma de U. La evaluación de tono en las extremidades se lleva a cabo mediante la observación de la posición en reposo del bebé y por la manipulación pasiva de sus miembros. Cuando se estira suavemente sobre el pecho de la extremidad superior de un recién nacido normal a término, el codo no acaba de llegar a la línea esternal media, mientras que el codo de un niño hipotónico se extiende más allá de la línea media con facilidad (**signo de la bufanda**). La medición del **ángulo**



Fig. 608.3 Tono normal en un recién nacido a término. **A**, Postura flexionada de descanso. **B**, Respuesta a la tracción. **C**, Suspensión vertical. **D**, Suspensión horizontal.



Fig. 608.4 Opistotónos en un lactante con una lesión cerebral.

poplítico es un método útil para valorar el tono en las extremidades inferiores. El examinador flexiona la cadera y extiende la rodilla. En los recién nacidos a término normales se puede extender la rodilla, aproximadamente, a 80 grados. De manera similar, el tono puede ser evaluado por la flexión de la cadera y la rodilla a 90 grados, y después rotando internamente la pierna, en cuyo caso el talón no debe sobrepasar el ombligo.

La espasticidad, la rigidez y la hipotonía son alteraciones del tono muscular. (La paratonía, que se ve raramente en la población pediátrica, no se aborda aquí.) La **espasticidad** se caracteriza por una resistencia inicial al movimiento pasivo seguida por una liberación rápida, lo que se conoce como **fenómeno de navaja**. Puesto que la espasticidad es el resultado de una disfunción de la neurona motora superior, afecta desproporcionadamente a los flexores de las extremidades superiores y a los extensores de las extremidades inferiores y se acompaña de atrofia por desuso, reflejos tendinosos profundos exaltados y respuesta plantar extensora (**signo de Babinski**). En los bebés, la espasticidad de las extremidades inferiores ocasiona una postura en tijera de las piernas al realizar la maniobra de la suspensión vertical. En los niños mayores puede originar una fase de gateo prolongado o un retraso de la adquisición de la marcha. La **rigidez**, observada con las lesiones de los ganglios basales, se caracteriza por una resistencia al movimiento pasivo que es igual en los flexores que en los extensores, independientemente de la velocidad del movimiento (**tubo de plomo**). En los pacientes con espasticidad o con rigidez puede observarse una postura en **opistotónos**, caracterizada por una hiperextensión exagerada de la columna vertebral debido a la hipertonia de los músculos paravertebrales (fig. 608.4), aunque también puede verse una postura similar en pacientes con síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico o hernia hiatal asociado con distonía de torsión). La **hipotonía** hace referencia a un tono anormalmente disminuido, siendo la anomalía más frecuente del tono muscular en los recién nacidos con compromiso neurológico. Un bebé hipotónico es flexible y con frecuencia adopta una postura de rana en reposo. La hipotonía puede reflejar una lesión de los hemisferios cerebrales, del cerebelo, de la médula espinal, de las células del asta anterior, del nervio periférico, de la unión neuromuscular o del músculo.

Fuerza muscular

Los niños mayores suelen ser capaces de cooperar en la valoración de la fuerza muscular, donde se califica la potencia muscular en una escala de 0-5 de la siguiente manera: 0 = no hay contracción; 1 = trazas de contracción muscular; 2 = movimiento activo con la gravedad eliminada;

3 = movimiento activo contra la gravedad; 4 = movimiento activo contra la gravedad y la resistencia, y 5 = potencia normal. Una exploración de la fuerza muscular debe incluir todos los grupos musculares, también los músculos flexores y los extensores del cuello y los músculos respiratorios. Es importante no solo para evaluar los distintos grupos musculares, sino también para determinar el patrón de la debilidad (p. ej., proximal frente a distal; segmentaria frente a regional). La prueba de la **modificación de la pronación** puede ser útil en la localización de la lesión en un paciente con debilidad. Esta prueba se lleva a cabo haciendo que el paciente extienda sus brazos lejos del cuerpo con las palmas hacia arriba y los ojos cerrados. *La variación de la pronación junto con el descenso del brazo indica una lesión del tracto corticoespinal contralateral.*

Puesto que los bebés y los niños pequeños no son capaces de colaborar en las pruebas estandarizadas de valoración de la fuerza muscular, es mejor valorarla de forma funcional. Se puede apreciar la fuerza proximal y distal de las extremidades superiores en un niño, viendo la sobrecarga que realiza al coger un juguete colocado a su alcance y cómo él o ella manipulan objetos pequeños. En los lactantes menores de 2 meses, el médico también puede evaluar la fuerza distal cuando explora el reflejo de prensión palmar y la fuerza proximal al explorar el reflejo de Moro. Los niños con disminución de la fuerza en las extremidades inferiores tienden a tener una disminución de movimientos espontáneos en las piernas y son incapaces de soportar su peso corporal cuando están en posición vertical. Los niños mayores pueden tener dificultades para subir o bajar escaleras, para saltar o para brincar. También pueden utilizar sus manos para «subir» sobre sus piernas cuando se les pide que se levanten desde una posición de decúbito prono, una maniobra conocida como **signo de Gowers** (fig. 608.5).

Movimientos involuntarios

Los pacientes con lesiones de la motoneurona inferior o del sistema nervioso periférico pueden tener **fasciculaciones**, que son pequeñas contracciones involuntarias de los músculos como resultado de la descarga espontánea de una única unidad motora y puede dar la apariencia de una «bolsa de gusanos» bajo la piel. Como la mayoría de los bebés tiene abundante grasa en el cuerpo, las fasciculaciones musculares en este grupo de edad se observan mejor en la lengua.

La mayoría de los demás movimientos involuntarios, como los tics, la distonía, la corea y la atetosis son secundarios a trastornos de los ganglios basales. El temblor parece que es una excepción, ya que se piensa que está mediado por las vías cerebro-tálamo-corticales. En el capítulo 615 se proporciona más información sobre los trastornos individuales del movimiento.

Exploración de la sensibilidad

Es difícil de realizar en un bebé o en un niño que no coopera y tiene un rendimiento relativamente bajo en relación con la información que proporciona. Se puede lograr una evaluación gruesa de la función sensorial distrayendo al paciente con un juguete interesante y luego tocarle con un bastoncillo de algodón en diferentes lugares. Los lactantes normales y los niños muestran una toma de conciencia del estímulo a través del llanto, la retirada de la extremidad o una breve pausa. Sin embargo, si la prueba se repite, pierden interés en el estímulo y empiezan a hacer caso omiso del examinador. Es fundamental, por tanto, que las áreas de interés se exploren de manera eficaz y, si es necesario, se vuelvan a examinar en un momento apropiado.

Afortunadamente, los trastornos aislados del sistema sensorial en los niños muy pequeños son menos comunes que en la población adulta, por lo que una exploración detallada de la sensibilidad generalmente no es necesaria. Por otra parte, la mayoría de los pacientes que tienen edad suficiente para expresar una queja sensorial son también lo suficiente mayores para



Fig. 608.5 A-D, Signo de Gowers en un niño con debilidad de cintura pélviana debido a una distrofia muscular de Duchenne. Cuando se le pide que se levante desde una posición de decúbito prono, el paciente apoya las manos sobre las piernas para incorporarse y compensar la debilidad proximal de sus extremidades inferiores.

Tabla 608.2 Edades de los reflejos primitivos más relevantes

REFLEJO	INICIO	DESARROLLO COMPLETO	DURACIÓN
Prensión palmar	28 semanas de gestación	32 semanas de gestación	2-3 meses posnatales
De búsqueda	32 semanas de gestación	36 semanas de gestación	Menos evidente después del primer mes posnatal
Moro	28-32 semanas de gestación	37 semanas de gestación	5-6 meses posnatales
Tónico cervical	35 semanas de gestación	1 mes posnatal	6-7 meses posnatales
Paracaídas	7-8 meses posnatales	10-11 meses posnatales	Se mantiene a lo largo de la vida

cooperar en la exploración de la sensibilidad del tacto superficial, del dolor, de la temperatura, de la vibración, de la propiocepción y de la visibilidad cortical (p. ej., estereognosia, discriminación de dos puntos, la extinción simultánea de doble estimulación). Una excepción notable es cuando el médico sospecha una lesión de la médula espinal y necesita identificar un nivel sensitivo en un lactante o en un niño pequeño. En estas situaciones, la observación podría sugerir el nivel de la lesión, valorando la diferencia existente en el color, en la temperatura o en la transpiración de la piel fría y seca por debajo del nivel de la lesión. El contacto con la piel ligeramente por encima del nivel lesionado puede provocar un movimiento brusco o una retirada. Otros signos de lesión de la médula espinal incluyen una disminución del tono y la fuerza del esfínter anal y la ausencia del reflejo cutáneo superficial abdominal, anal y cremastérico.

Reflejos

Reflejos tendinosos profundos y respuesta plantar

Los reflejos tendinosos profundos se pueden obtener fácilmente en la mayoría de los bebés y de los niños. En los bebés es importante colocar la cabeza en la línea media a la hora de evaluar los reflejos, ya que, al girar la cabeza hacia un lado, se puede alterar el tono del reflejo. Los reflejos se clasifican de 0 (ausente) a 4+ (marcadamente exaltado), siendo 2+ lo normal. Los reflejos que son 1+ o 3+ pueden ser normales, siempre que sean simétricos. El clonus sostenido siempre es patológico, pero los niños menores de 3 meses pueden tener 5-10 respuestas clonoides y los niños mayores, 1 o 2, no considerándose patológico, siempre que la respuesta sea simétrica.

El reflejo aquileo es el más difícil de obtener, pero por lo general se puede conseguir la pasividad de la dorsiflexión del pie acariciando ya sea en el tendón de Aquiles o en el talón del pie. El reflejo rotuliano es evocado golpeando el tendón rotuliano. Si este reflejo es exagerado, la extensión de la rodilla puede estar acompañada por la contracción de los aductores contralaterales (**respuesta del aductor cruzado**). Unos reflejos hipoactivos generalmente indican una disfunción de la neurona motora inferior o del cerebelo, mientras que unos reflejos exaltados son compatibles con una lesión de la motoneurona superior aunque una lesión aguda de la motoneurona

superior puede producir unos reflejos tendinosos profundos hipoactivos o ausentes. La respuesta plantar se obtiene mediante la estimulación de la cara lateral de la planta del pie, comenzando en el talón y avanzando hasta la base de los dedos. El **signo de Babinski** indica una lesión de la motoneurona superior, se caracteriza por la extensión del dedo gordo y del resto de los dedos en abanico. Una estimulación muy vigorosa puede producir la retirada, lo que puede ser interpretado como un signo de Babinski. La respuesta plantar tiene una utilidad diagnóstica limitada en recién nacidos, ya que es mediada por varios reflejos en competencia y puede ser flexora o extensora, dependiendo de cómo esté el pie posicionado. La asimetría de los reflejos o de la respuesta plantar es un signo útil de focalidad en lactantes y en niños.

Reflejos primitivos

Los reflejos primitivos aparecen y desaparecen en momentos específicos durante el desarrollo (tabla 608.2) y su ausencia o persistencia más allá del tiempo establecido indican una disfunción del SNC. Aunque se han descrito muchos reflejos primitivos, el reflejo de Moro, el de prensión, el tónico del cuello y el de paracaídas son los más relevantes clínicamente. El **reflejo de Moro** se provoca manteniendo al bebé en una posición semisentada y permitiendo luego que su cabeza caiga hacia atrás sobre la mano del examinador. Una respuesta normal consiste en la extensión y la abducción simétrica de los dedos y de las extremidades superiores, seguida de una flexión de las extremidades superiores y de un grito audible. Una respuesta asimétrica puede significar una fractura de clavícula, una lesión del plexo braquial o una hemiparesia. La ausencia del reflejo de Moro en un recién nacido a término es indicativa de mal pronóstico y sugiere una disfunción grave del SNC. La **respuesta de prensión** se desencadena colocando un dedo del examinador en la palma de cada mano; a las 37 semanas de gestación, el reflejo es tan fuerte que el examinador puede levantar al niño de la cama con una suave tracción. El **reflejo tónico del cuello** se produce por el giro manual de la cabeza del bebé hacia un lado que desencadena la postura de esgrima característica (extensión del brazo del lado al que gira la cara y la flexión del brazo contralateral). Una respuesta tónica del cuello obligada, en que el niño se encuentra «atrapado» en la postura de esgrima, es siempre anormal

e implica un trastorno del SNC. El **reflejo de paracaídas**, que se produce en los niños un poco mayores, puede ser provocado manteniendo al bebé sujetó por el tronco y de repente bajar al niño como si él o ella se estuviera cayendo. Los brazos se extienden de forma espontánea para amortiguar la caída del niño, siendo este reflejo un requisito previo para caminar.

Coordinación

La **ataxia** indica una alteración en la realización armoniosa de los movimientos motores voluntarios y es generalmente el resultado de una disfunción del cerebelo. Las lesiones del vermis cerebeloso causan inestabilidad mientras se está sentado o de pie (**ataxia de tronco**). Los pacientes afectados pueden tener una base de sustentación ampliada para caminar o pueden ser incapaces de caminar en tandem. Las lesiones de los hemisferios del cerebelo causan la ataxia de miembros, que puede ser evidente cuando el paciente intenta alcanzar los objetos, al realizar la prueba del dedo-nariz y del talón-espina tibial. Otras características de la disfunción cerebelosa son los errores para calcular la distancia (**dismetría**), la incapacidad para inhibir una acción muscular (**rebote**), el rendimiento deficiente para realizar movimientos alternativos rápidos (**disidiadococinesia**), el temblor intencional, el nistagmo, la disartria, la hipotonía y la disminución de los reflejos tendinosos profundos. Una ataxia aguda sugiere una enfermedad infecciosa o postinfecciosa, o un proceso endocrinológico, tóxico, traumático, vascular o psicogénico, y los síntomas crónicos sugieren una causa metabólica, neoplásica o degenerativa.

Marcha y postura

Observar la marcha y la postura de un niño es un aspecto importante de la exploración neurológica. Los niños normales pueden estar de pie, con los pies juntos, sin balancearse; sin embargo, los niños que son inestables pueden moverse, o incluso caerse. En la prueba de caminar, los talones deben apoyarse a ambos lados de una línea imaginaria, pero los niños con falta de equilibrio tienden a caminar con las piernas más separadas para crear una base más estable. La prueba de caminar en tandem obliga a los pacientes a tener una base estrecha, lo que pone de relieve las dificultades sutiles de equilibrio.

Hay diferentes alteraciones de la marcha y alguna de ellas se asocia a una etiología subyacente específica. En los pacientes con marcha **espástica** se observan unas extremidades inferiores estiradas que se parecen a las de un soldado. Tienden a caminar de puntillas debido al aumento de tono o a la contractura de los tendones aquileos y sus piernas parecen unas tijeras cuando caminan. Una marcha **hemiparésica** se asocia con espasticidad y circunducción de la pierna, así como una disminución de oscilación del brazo del lado afectado. En la **ataxia cerebelosa** se observa un aumento de la base de sustentación y marcha tambaleante, como la de una persona ebria, mientras que en la **ataxia sensitiva** se aprecia una **marcha en estepaje** con aumento de la base, en la que el paciente levanta la pierna exageradamente al lanzar el paso y luego apoya en el suelo primero con la punta del pie. Una marcha **miopática** o de ánade se asocia con debilidad de la cintura pélvica. Los niños afectados a menudo desarrollan una lordosis compensatoria y tienen otros signos de debilidad muscular proximal, como la dificultad para subir escaleras. Durante la exploración de la marcha, el examinador también puede notar hipotonía o debilidad de las extremidades inferiores, los movimientos extrapiramidales, como distonía o corea, o deformidades ortopédicas, como anomalías de la inclinación de la pelvis, el *genu recurvatum*, el *genu varo* o la deformidad en valgo de la rodilla, los pies cavos o los pies planos y la escoliosis.

EXPLORACIÓN GENERAL

La exploración de otros órganos y sistemas es fundamental porque muchísimas enfermedades sistémicas afectan al sistema nervioso. La presencia de rasgos dismórficos puede indicar un síndrome genético (v. cap. 95). Los soplos cardíacos pueden estar asociados con la fiebre reumática (corea de Sydenham), con un rabdomioma cardíaco (esclerosis tuberosa) o con enfermedades cardíacas cianóticas (absceso cerebral o trombosis) y con endocarditis (oclusión vascular cerebral). Una hepatosplenomegalia puede sugerir un error innato del metabolismo, enfermedades de depósito, infección por el VIH o procesos neoplásicos. Las lesiones cutáneas pueden ser una característica de un síndrome neurocutáneo (v. cap. 614).

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES DE DIAGNÓSTICO

Punción lumbar y análisis del líquido cefalorraquídeo

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la medición de su presión en el espacio subaracnoidal son esenciales para confirmar el diagnóstico de la meningitis, la encefalitis (autoinmune, infecciosa) y la hipertensión intracra-

neal idiopática (antiguamente conocida como seudotumor cerebral), y suele ser útil en la evaluación de la hemorragia subaracnoidal, de las enfermedades desmielinizantes, de las degenerativas y collagenopatías con afectación vascular, así como en las neoplasias intracraneales. Es fundamental tener un asistente con experiencia que pueda colocar, sujetar y tranquilizar al paciente para tener éxito en el procedimiento.

Se debe colocar al paciente en posición de decúbito lateral o sentado, con el cuello y las piernas flexionadas para ampliar los espacios intervertebrales. Como regla general, los neonatos enfermos deben mantenerse en una posición sentada para evitar problemas con la ventilación y la perfusión. Independientemente de la posición elegida, es importante asegurarse de que los hombros del paciente y las caderas están rectos para evitar girar la columna vertebral.

Una vez que el paciente está colocado, el médico identifica el espacio intermedio apropiado trazando una línea imaginaria desde la perpendicular de la cresta ilíaca a la parte baja de la columna vertebral. En los adultos, las punciones lumbares se realizan generalmente en los interespacios L3-L4 o L4-L5. A continuación, el médico se pone una mascarilla, bata y guantes estériles. La piel debe estar perfectamente preparada con un agente antiséptico y se colocan paños estériles. La piel y los tejidos subyacentes deben anestesiarse mediante la inyección de un anestésico local (p. ej., lidocaína al 1%) en el momento del procedimiento, o aplicando una mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaina (EMLA) a la piel 30 minutos antes del procedimiento. Se introduce una aguja biselada, con un fiador apropiado, del calibre 22, de 4 a 8 cm de longitud, en el plano sagital medio de la columna vertebral dirigida ligeramente en sentido craneal. El médico debe hacer una pausa con frecuencia, retirar el fiador y evaluar el flujo de LCR. Aunque puede apreciarse un pequeño chasquido cuando la aguja atraviesa la duramadre y penetra en el espacio subaracnoidal, es más frecuente notar un cambio sutil de resistencia.

Una vez detectado el LCR puede colocarse un manómetro y una llave de tres pasos para determinar la presión. Si el paciente estaba sentado, como la aguja espinal está introducida, él o ella debe moverse con cuidado a una **posición de decúbito lateral** con la cabeza y las piernas extendidas antes de que el manómetro esté conectado. En niños de edades comprendidas entre 1 y 18 años, el rango de referencia para el parámetro de una presión de apertura anormalmente elevada, determinada como el percentil 90 para todos los pacientes de una población de referencia, es 28 cm de agua. El umbral para una presión anormalmente disminuida del percentil 10 es 11,5 cm de agua. La causa más común de una presión de apertura elevada es la agitación del paciente. La sedación y el índice de masa corporal elevado también pueden aumentar la presión de apertura (v. cap. 623).

Las **contraindicaciones** para la realización de una punción lumbar incluyen: sospecha de un tumor cerebral, especialmente en la fosa posterior o por encima de la tienda del cerebro y que produzca desplazamiento de la línea media; sospecha de lesión tumoral de la médula espinal; síntomas y signos de herniación cerebral inminente en un niño con probable meningitis; enfermedad crítica (en raras ocasiones); infección de la piel en el sitio de la punción lumbar, y trombocitopenia con un recuento de plaquetas de $<20 \times 10^9/L$. Si hay edema del disco óptico o signos focales que sugieren una masa, se debe obtener una TC craneal urgente antes de proceder a la punción lumbar para prevenir la herniación uncal o cerebelosa al extraer el LCR. En ausencia de estos hallazgos, no es necesario realizar una prueba de neuroimagen. El médico también debe estar alerta ante signos clínicos de herniación inminente, incluyendo alteraciones del patrón respiratorio (p. ej., hiperventilación, respiración de Cheyne-Stokes, respiración atáxica o parada respiratoria), anomalías de tamaño o de la reactividad de la pupila, la pérdida de reflejos del tronco cerebral y posturas de decorticación o de descerebración. Si alguno de estos síntomas está presente o si el niño está tan enfermo que la punción lumbar puede inducir una parada cardiorrespiratoria, se deben obtener los cultivos de sangre e iniciar los cuidados de apoyo, incluidos los antibióticos. Una vez que el paciente se ha estabilizado, puede ser posible realizar una punción lumbar de forma segura.

El LCR normal contiene hasta 5 leucocitos/mm³ y un recién nacido puede tener 15/mm³. La presencia de leucocitos polimorfonucleares es siempre anormal en un niño, pero un neonato normal puede tener 1-2/mm³. Un recuento de polimorfonucleares elevado sugiere una meningitis bacteriana o la fase inicial de la meningitis aséptica (v. cap. 621). Puede observarse linfocitosis del LCR en las meningitis asépticas, en la tuberculosa o en la micótica, en enfermedades desmielinizantes, en tumores cerebrales o de la médula espinal, en trastornos inmunológicos, incluidas las enfermedades del colágeno con afectación vascular y por irritación química (contraste de mielografía, metotrexato intratecal).

El LCR normal no contiene hematíes, por lo que su presencia indica una punción traumática o una hemorragia subaracnoidal. El aclaramiento

progresivo de la concentración de hematíes entre la primera y la última muestras extraídas indica una punción traumática. Los LCR hemáticos deben centrifugarse inmediatamente. El sobrenadante claro es indicativo de una punción traumática, mientras que, si es xantocrómico (color amarillo que produce la degradación de la hemoglobina), sugiere una hemorragia subaracnoidea. Puede haber ausencia de **xantocromía** en las hemorragias de menos de 12 horas de evolución, sobre todo cuando los laboratorios se basan en la inspección visual en lugar de en la espectrometría. También puede haber xantocromía en el contexto de hiperbilirrubinemia, de carotenemia y cuando las proteínas están muy elevadas en el LCR.

La concentración de proteínas en el LCR normal es de 10-40 mg/dl en un niño y puede alcanzar 120 mg/dl en un recién nacido. La concentración de proteínas en el LCR se normaliza a los 3 meses. Las proteínas en el LCR pueden estar elevadas en muchos procesos, como las enfermedades infecciosas, las inmunológicas, las vasculares y las enfermedades degenerativas, bloqueo del flujo del LCR, así como en los tumores cerebrales (tumores primarios del SNC, metástasis al SNC de tumores sistémicos, infiltración por leucemia linfoblástica aguda) y de la médula espinal. En una punción traumática, la concentración de proteínas en el LCR se incrementa en, aproximadamente, 1 mg/dl por cada 1.000 hematíes/mm³. La concentración de inmunoglobulina G (IgG) en el LCR, que en condiciones normales representa, aproximadamente, el 10% de las proteínas totales, puede estar elevada en la panencefalitis esclerosante subaguda, en la encefalomielitis postinfecciosa y en algunos casos de esclerosis múltiple. Si se sospecha el diagnóstico de esclerosis múltiple, debe hacerse un estudio de bandas oligoclonales en el LCR.

El contenido de glucosa en el LCR es de alrededor del 60% de la glucemia en un niño sano. Para evitar una falsa elevación del cociente de glucosa en sangre/glucosa en LCR, en un caso de sospecha de meningitis, se recomienda determinar la glucosa en sangre antes de la punción lumbar cuando el niño está relativamente tranquilo. La hipoglucorraquia es característica en los casos de afectación meníngea difusa, sobre todo en la meningitis bacteriana y en la tuberculosa. Una extensa afectación meníngea de origen neoplásico, una hemorragia subaracnoidea, los trastornos que afectan a la proteína transportadora de glucosa de tipo 1 (p. ej., deficiencia de GLUT1), las meningitis fúngicas y, en ocasiones, las meningitis asépticas pueden producir también una disminución de la concentración de glucosa en el LCR.

La tinción de Gram del LCR es esencial si hay una sospecha de meningitis bacteriana; se puede utilizar una tinción ácido-alcohol resistente o de tinta china para evaluar una meningitis tuberculosa o una meningitis fúngica, respectivamente. El LCR se siembra en diferentes medios de cultivo según el microorganismo sospechado. Cuando esté indicado por la presentación clínica, también puede ser de utilidad evaluar la presencia de antígenos específicos o estudio de reacción en cadena de la polimerasa (p. ej., *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* de tipo b o *Streptococcus pneumoniae*), la determinación de anticuerpos o estudios de reacción en cadena de la polimerasa (p. ej., el virus herpes simple 1 y 2, virus del Nilo Occidental, Zika, enterovirus). En los casos no infecciosos, la determinación de metabolitos en el LCR, como el lactato, los aminoácidos o la enolasa, pueden proporcionar pistas sobre la enfermedad metabólica subyacente.

Técnicas de neuroimagen

La **radiografía craneal** tiene una utilidad diagnóstica limitada. Se pueden demostrar fracturas, defectos óseos, calcificaciones intracraneales o evidenciar indirectamente el aumento de la PIC. La elevación aguda de la PIC puede causar una separación de las suturas y, si el incremento de presión se produce crónicamente, se puede observar una erosión de las apófisis clinoides posteriores, una ampliación de la silla turca o un aumento de las marcas o impresiones de las circunvoluciones sobre el cráneo.

La **ecografía craneal** es el método de imagen de elección para la detección de la hemorragia intracraneal, la leucomalacia periventricular y la hidrocefalia en bebés con la fontanela anterior abierta. La ecografía es menos sensible que el escáner mediante TC o RM craneal para detectar las lesiones de origen hipóxico-isquémico, pero el uso del Doppler-color o del eco-Doppler, que muestran cambios en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral regional, mejoran su sensibilidad. En general, la ecografía no es una técnica muy útil en niños mayores, aunque puede servir de ayuda durante la intervención al realizar las derivaciones, para la localización de los tumores pequeños y para practicar biopsias con aguja.

La **TC craneal** es una valiosa herramienta de diagnóstico en la evaluación de muchas urgencias neurológicas, así como en algunos procesos que no son ninguna urgencia. Es un procedimiento no invasivo y rápido, que generalmente se puede realizar sin sedación. La TC es una técnica convencional de rayos X, lo que significa que produce radiaciones ionizantes.

Dado que los niños menores de 10 años son varias veces más sensibles a la radiación que los adultos, es importante considerar si la prueba de imagen está realmente indicada y, si es así, valorar si una ecografía o una RM puede ser el estudio más apropiado. En una situación de urgencia, una TC sin contraste puede demostrar las fracturas de cráneo, un neumoencéfalo, las hemorragias intracraneales, una hidrocefalia o una herniación inminente. Si la exploración sin contraste revela una anomalía y no se puede practicar una RM en ese momento, se debe utilizar un contraste no iónico para resaltar las áreas de alteración de la barrera hematoencefálica (p. ej., abscesos, tumores) y/o colecciones de vasos sanguíneos anormales (p. ej., las malformaciones arteriovenosas). La TC es menos útil para el diagnóstico de infartos agudos en los niños, ya que los cambios radiológicos pueden no ser evidentes hasta pasadas las primeras 24 horas. Algunos signos sutiles en la fase temprana (<24 horas) de un infarto pueden ser: un borramiento de los surcos cerebrales, una peor definición de los límites entre la sustancia gris y la sustancia blanca, y el aumento de densidad de la arteria cerebral media (una hipodensidad significativa de dicha arteria suele asociarse con trombosis). De forma habitual, la TC se puede utilizar para demostrar calcificaciones intracraneales o, con la secuencia de tres dimensiones, para evaluar a pacientes con anomalías craneofaciales o craneosinostosis. A pesar de que otros procesos patológicos pueden ser diagnosticados mediante la TC, *generalmente se prefiere la RM, ya que proporciona una imagen más detallada de la anatomía sin necesidad de exponer al paciente a radiaciones ionizantes* (**tabla 608.3**).

La **angiografía por TC craneal** es una herramienta útil para visualizar las estructuras vasculares y se realiza mediante la administración en bolos de una cantidad adecuada de contraste yodado a través de un catéter intravenoso de gran calibre tomando las imágenes de la TC después de que el contraste pase a través de las arterias.

La **RM encefálica** es un procedimiento no invasivo muy adecuado para la detección de una variedad de anomalías, incluyendo las de la fosa posterior y de la médula espinal. La RM es muy sensible a los artefactos de movimiento del paciente; por tanto, muchos niños menores de 8 años tienen que ser sedados para garantizar un estudio adecuado. (La necesidad de sedación ha disminuido en algunos centros gracias al hecho de que las mejoras tecnológicas de la RM permiten realizar los estudios con más rapidez y al hecho de que se han diseñado mejores técnicas de distracción visual para utilizar en un niño mientras se realiza un escáner por RM.) Puesto que la Academia Americana de Pediatría recomienda que los bebés permanezcan sin ingerir alimentos durante, al menos, 4 horas y los niños mayores, durante, al menos, 6 horas antes de la sedación profunda, a menudo es difícil realizar una RM en un bebé o un niño pequeño en la fase aguda. La RM se puede utilizar para evaluar las lesiones cerebrales congénitas o adquiridas, los defectos de migración cerebral, los procesos de desmielinización o de dismielinización, la gliosis postraumática, las neoplasias, el edema cerebral y los ictus (v. **tabla 608.3**). Los agentes de contraste paramagnéticos para RM (p. ej., el gadolinio-ácido dietilenetriaminopentaacético [DTPA]) son eficaces en la identificación de zonas de alteración en la barrera hematoencefálica, como ocurre en los tumores cerebrales primarios y metastásicos, en la meningitis, en la cerebritis, en los abscesos y en la desmielinización activa. La **angiografía por RM** y la **venografía por RM** proporcionan imágenes detalladas de las principales estructuras de los vasos intracraneales y pueden ayudar en el diagnóstico de enfermedades como las malformaciones vasculares, los derrames y las trombosis cerebrales de los senos venosos. La angiografía por RM es el procedimiento de elección en lactantes y en niños pequeños ya que evita las radiaciones ionizantes y el contraste. Sin embargo, la angiografía por TC puede ser preferible en niños mayores, ya que el procedimiento es más rápido y puede evitar la necesidad de sedación; es especialmente útil para evaluar los vasos sanguíneos del cuello, donde existen menos interferencias por artefactos óseos que en el cerebro rodeado por el cráneo.

La **RM funcional** es una técnica no invasiva utilizada para mapear una actividad neuronal específica de procesos cognitivos y/o de funciones sensitivomotoras. Los datos se basan generalmente en la oxigenación de la sangre, aunque también pueden estar basados en el volumen o flujo sanguíneo cerebral local. La RM funcional es útil para la localización quirúrgica de funciones cerebrales fundamentales y tiene varias ventajas sobre otras técnicas de imagen funcional. En concreto, la RM funcional proporciona imágenes de alta resolución, sin exposición a radiaciones ionizantes o al contraste, y permite correlacionar imágenes estructurales y funcionales.

La **espectroscopia por RM (ERM) protónica** es una técnica de imagen molecular en la que se muestra el perfil neuroquímico característico de una región preseleccionada del cerebro en forma de espectro. Se pueden detectar muchos metabolitos, los más comunes son el *N*-acetilaspartato, la creatina y la foscreatina, la colina, el mioinositol y el lactato. Los cambios

Tabla 608.3 Técnica de imagen de elección en diferentes procesos neurológicos

INFARTO ISQUÉMICO O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO TC o ATC (cabeza y cuello) ± TC de perfusión en pacientes que están inestables o posibles candidatos para recibir activador tisular del plasminógeno u otras intervenciones agudas Si no, RM o ARM (cabeza y cuello) sin y con gadolinio y con imágenes ponderadas en difusión Si los hallazgos de la exploración sugieren una afectación de la circulación anterior se debe realizar una ecografía carotidea en lugar de una ATC o ARM cervical Realizar una VRM si el infarto no sigue una distribución arterial TC o RM detectan infartos de más de 24 h de evolución, aunque generalmente se prefiere RM para evitar radiaciones ionizantes	CEFALEA TC sin y con contraste o RM sin y con gadolinio si se sospecha un trastorno estructural (se prefiere la RM en situaciones no urgentes, porque no conlleva radiación ionizante y proporciona una visualización mejor del parénquima)
HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA TC si menos de 24 h; RM si más de 24 h RM o ARM para evaluar una malformación vascular o un tumor subyacente, etc. Angiografía convencional si ARM no es diagnóstica	TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO TC sin contraste inicialmente RM después de la evaluación inicial y del tratamiento si hay indicaciones clínicas. Las imágenes de tensor de difusión y/o las secuencias de curtosis difusional pueden ser útiles para detectar anomalías sutiles de la sustancia blanca
MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSOA TC para hemorragia aguda; RM o ARM sin y con gadolinio tan pronto como sea posible Angiografía convencional si las pruebas de imagen no invasivas no son diagnósticas	EPILEPSIA RM sin y con gadolinio. Los cortes finos a través de los lóbulos temporales mesiales pueden ser útiles si se sospecha un foco temporal PET SPECT interictal
ANEURISMA CEREBRAL TC sin contraste en hemorragia subaracnoidea aguda ARM o ATC para identificar el aneurisma La angiografía convencional puede ser necesaria en algunos casos DTC para detectar vasoespasmo	TUMOR CEREBRAL RM sin y con gadolinio ERM PET
ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA Ecografía en lactantes Si la ecografía es negativa o si hay discrepancia entre el curso clínico y la ecografía, realizar una RM En niños mayores, TC si se encuentra inestable; si no, RM La ERM puede mostrar un pico de lactato incluso en ausencia de anomalías estructurales y puede ser útil para el pronóstico	ESCLEROSIS MÚLTIPLE RM sin y con contraste Obtener imágenes sagitales en secuencia FLAIR
ENFERMEDADES METABÓLICAS RM, particularmente las secuencias T2 y FLAIR Las imágenes de difusión pueden ser útiles para diferenciar entre cambios agudos y crónicos ERM, SPECT y PET pueden ser útiles en algunas enfermedades	MENINGITIS O ENCEFALITIS TC sin y con contraste antes de la punción lumbar si hay signos de elevación de la PIC en la exploración clínica RM sin y con contraste después de la evaluación inicial y del tratamiento en pacientes con meningitis o encefalitis con complicaciones
HIDROCEFALIA Ecografía (en bebés), TC sin y con contraste o RM sin y con gadolinio para el diagnóstico de hidrocefalia comunicante RM sin y con gadolinio para el diagnóstico de hidrocefalia obstructiva Ecografía (en bebés) o TC para ver la evolución del tamaño ventricular en respuesta al tratamiento	ABSCESO CEREBRAL RM sin y con contraste Las imágenes ponderadas en difusión y la ERM pueden ayudar a diferenciar entre absceso y tumor necrótico TC sin y con contraste si el paciente está inestable, la RM sin y con contraste se realizará cuando sea posible
	TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RM sin y con gadolinio PET DaTscan (SPECT que usa ioflupano yodo 123 como contraste para detectar transportadores de dopamina cuando se sospechan síndromes parkinsonianos)

ARM, angiografía por resonancia magnética; ATC, angiografía por tomografía computarizada; DTC, ecografía Doppler transcraneal; ERM, espectroscopía por resonancia magnética; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; PET, tomografía por emisión de positrones; PIC, presión intracraneal; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único; VRM, venografía por resonancia magnética.

en el patrón espectral de un área determinada pueden dar pistas sobre la patología subyacente, por lo que la ERM es útil en el diagnóstico de errores innatos del metabolismo, así como en la evaluación preoperatoria y postoperatoria de los tumores cerebrales. La ERM también puede detectar áreas de displasia cortical en pacientes con epilepsia, ya que estas zonas de los pacientes tienen un cociente *N*-acetilaspartato:creatina bajo. Por último, la ERM puede ser útil en la detección de lesiones hipóxico-isquémicas del recién nacido en el primer día de vida, porque en estas áreas aumenta el pico de lactato y disminuye el pico de *N*-acetilaspartato antes de que la imagen se observe alterada en la RM.

La **angiografía cerebral** es el método de referencia para el diagnóstico de los trastornos vasculares del sistema nervioso central, como las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas, las oclusiones arteriales y las vasculitis. Para realizar un estudio de los cuatro vasos, se introduce un catéter en la arteria femoral y posteriormente se inyecta un medio de contraste en cada una de las arterias carótidas internas y de las vertebrales. Puesto que la angiografía mediante catéter es un procedimiento invasivo y requiere anestesia general, se suele reservar para la planificación del tratamiento

con cirugía endovascular o con cirugía abierta y para los casos en que los métodos de imagen no invasivos no han permitido confirmar el diagnóstico.

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** proporciona una información característica del metabolismo cerebral y de la perfusión mediante la medición de flujo sanguíneo, el consumo de oxígeno y/o el consumo de glucosa. La PET es una técnica cara que se usa con mayor frecuencia en el contexto de programas de cirugía de la epilepsia. La PET-RM es una modalidad clínica emergente que se usa particularmente en la evaluación de cirugía de la epilepsia y en neurooncología. La PET-RM se utiliza fundamentalmente en un contexto de investigación, aunque al menos uno de los hospitales pediátricos en Estados Unidos ha sido pionero en su uso clínico. La **tomografía por emisión de fotón único (SPECT)** que usa Tc^{99m} hexametilpropilenamina oxima es una técnica sensible y de bajo coste para estudiar el flujo sanguíneo cerebral regional. La SPECT es muy útil en la evaluación de las vasculitis, de la encefalitis herpética, de las displasias corticales y de las recidivas de los tumores cerebrales. La PET-RM solo está disponible en unos pocos centros pediátricos de Estados Unidos; proporciona una resolución y una definición del tejido mejores que la SPECT.

Electroencefalografía

Un electroencefalograma (EEG) proporciona un registro continuo de la actividad eléctrica cerebral mediante unos electrodos de referencia colocados en el cuero cabelludo. Aunque la génesis de la actividad eléctrica no es segura, es probable que se origine en los potenciales postsinápticos en las dendritas de las neuronas corticales. Incluso con la amplificación de la actividad eléctrica, no todos los potenciales se registran porque hay un efecto amortiguador del cuero cabelludo, de los músculos, de los huesos, de los vasos y del LCR. Las ondas del EEG se clasifican de acuerdo con su frecuencia como delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz) y beta (13-20 Hz). Estas ondas se alteran por muchos factores, como la edad, el nivel de conciencia, cerrar los ojos, las drogas y los procesos patológicos.

El EEG de vigilia normal se caracteriza por un ritmo dominante posterior sinusoidal, ritmo a 8-12 Hz que predomina en las regiones occipitales en un estado de vigilia relajada con los ojos cerrados. Este primer ritmo se hace evidente a los 3-4 meses y la mayoría de los niños alcanzan la frecuencia típica del adulto, de 8-12 Hz, a la edad de 8 años.

El sueño normal se divide en tres fases en las que no hay movimientos rápidos de los ojos (designadas N1, N2 y N3) y la fase de movimientos rápidos de los ojos (sueño REM). La fase N1 es el periodo de somnolencia y la fase N3 representa el sueño de ondas lentas profundo y reparador. El sueño REM no suele registrarse durante la realización de un EEG de rutina, pero se puede registrar en una grabación durante la noche. La guía clínica de normas técnicas de la Sociedad Americana de Electroencefalografía establece que «se deben obtener siempre que sea posible grabaciones del sueño». Sin embargo, parece que la falta de sueño, no dormir previamente a la realización del EEG, es lo que más aumenta el rendimiento del estudio, sobre todo en los niños con una o más crisis clínicas y mayores de 3 años.

Las alteraciones del EEG se pueden dividir en dos categorías generales: las descargas epileptiformes y el enlentecimiento. Las descargas epileptiformes paroxísticas son picos u ondas agudas, a menudo seguidas de ondas lentas, que interrumpen la actividad de fondo. Pueden ser focales, multifocales o generalizadas. Las descargas focales se pueden ver en disgranulosis cerebrales o en lesiones irritativas, como quistes, tumores de crecimiento lento o tejido de la cicatrización glial; las descargas generalizadas suelen observarse en niños con cerebros estructuralmente normales. Algunos niños que nunca han tenido una crisis epiléptica pueden presentar descargas generalizadas durante la realización de un EEG como rasgo de epilepsia, pero, por sí mismas, no son una indicación de tratamiento. La actividad epileptiforme se puede exacerbar mediante procedimientos de activación, como la hiperventilación y la estimulación lumínosa intermitente.

Al igual que ocurre con las descargas epileptiformes, la identificación del trazado de base del EEG puede ser focal o difusa. Un enlentecimiento focal debería hacer sospechar una alteración funcional o estructural, como un infarto, un hematoma o un tumor. El enlentecimiento difuso del trazado electroencefalográfico es sugestivo de una encefalopatía que generalmente será secundaria a una enfermedad generalizada o a un trastorno tóxico-metabólico.

La monitorización prolongada por video-EEG ofrece una caracterización precisa de los tipos de crisis y ayuda a mejorar el manejo terapéutico de los pacientes, tanto médico como quirúrgico. Permite una diferenciación más precisa de las crisis epilépticas de los eventos paroxísticos que imitan a la epilepsia, incluyendo los ataques recurrentes psicogénos similares a crisis epilépticas. La monitorización por EEG prolongada también puede ser útil para realizar ajustes de la medicación.

Potenciales evocados

Un potencial evocado es una señal eléctrica registrada en el sistema nervioso central después de la presentación de determinado estímulo visual, auditivo o sensorial. La estimulación del sistema visual mediante un destello lumínoso o un modelo de imagen, como un tablero de ajedrez blanco y negro, produce los **potenciales evocados visuales** (PEV) a nivel occipital, registrándose y calculándose su valor medio mediante un ordenador. Las lesiones de la vía visual a cualquier nivel, desde la retina hasta la corteza visual, pueden alterar la morfología y/o la latencia de los PEV. Muchos trastornos desmielinizantes y enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Tay-Sachs, la de Krabbe o la de Pelizaeus-Merzbacher, así como las ceroidolipofuscinosis neuronales, muestran anomalías características del PEV. Los PEV mediante destello lumínoso también pueden ser útiles para evaluar a los neonatos que han sufrido una lesión anóxica, pero la detección de un potencial evocado adecuado no significa necesariamente que el niño tendrá una visión funcional normal.

Los **potenciales evocados auditivos del tronco cerebral** (PEAT) proporcionan una medida objetiva de la audición y son particularmente útiles en los recién nacidos y en niños que no cooperan o cuando han fracasado las técnicas rutinarias de valoración de la audición. Los PEAT están alterados en

muchas enfermedades neurodegenerativas infantiles y son una herramienta importante en la evaluación de pacientes en los que se sospecha un tumor del ángulo pontocerebeloso. Los PEAT pueden emplearse para evaluar la función del tronco cerebral en pacientes en estado de coma porque la morfología y/o la latencia de las ondas no son modificadas por las drogas ni por el nivel de conciencia, pero no permiten predecir con certeza el pronóstico ni la evolución neurológica.

Los **potenciales evocados somatosensoriales** (PESS) se obtienen mediante la estimulación de un nervio periférico (peroneo, mediano) y registrando a continuación la respuesta eléctrica en la región cervical y de la corteza somatosensorial parietal contralateral. Los PESS valoran la integridad funcional de los cordones posteriores y del lemnisco medial, y son útiles para monitorizar la función de la médula espinal durante los procedimientos quirúrgicos de la escoliosis, la coartación de aorta y la reparación del mielomeningocele. Los PESS están alterados en muchas enfermedades neurodegenerativas y son los potenciales evocados más fiables para predecir la evolución y el pronóstico neurológico de un paciente después de una lesión grave del SNC.

Pruebas metabólicas y genéticas específicas y generales

A los niños con discapacidad intelectual o retraso en el desarrollo frecuentemente se les evalúa con pruebas metabólicas y/o genéticas. Los estudios de cribado en el recién nacido deben ser comprobados de nuevo antes de realizar nuevos estudios. Las características específicas de la anamnesis del niño y de la exploración física pueden apuntar a un trastorno o a un grupo de trastornos concretos, lo que permite el examen genético o metabólico específico, o los estudios cromosómicos, para que sean fructíferos. La secuenciación del exoma completo a veces se utiliza en aquellas situaciones en las que estos estudios son negativos o no existen características diferenciadoras en la anamnesis o en la exploración física del niño que apunten a un subgrupo concreto de diagnósticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 609

Anomalías congénitas del sistema nervioso central

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) abarcan los defectos del tubo neural (DTN) y las malformaciones asociadas de la médula espinal; los encefaloceles; los trastornos de especificación de estructura (las estructuras de sustancia gris, los trastornos de migración neuronal, las alteraciones de la conectividad y la formación de vías y comisuras); los trastornos de la fosa posterior, del tronco del encéfalo y del cerebro; los trastornos de crecimiento y de volumen del cerebro, y los trastornos del crecimiento y de la forma del cráneo. La clasificación etiológica de estas entidades es sindrómica, no sindrómica, variaciones del número de copias y de un gen único también es importante. Estos trastornos pueden aparecer de forma espontánea o como consecuencia de una exposición ambiental. El descubrimiento de las causas de un único gen y variaciones en el número de copias (deleciones) ha superado nuestros conocimientos de los mecanismos epigenéticos y ambientales que causan estas malformaciones.

Estos trastornos son heterogéneos en su presentación. Clínicamente pueden manifestarse como alteraciones de la forma y/o del tamaño de la cabeza, hidrocefalia, anomalías cerebrales fetales en la ecografía, encefalopatía y crisis convulsivas neonatales, retraso del neurodesarrollo, deterioro cognitivo y discapacidad intelectual, hipotonía, alteraciones motoras y parálisis cerebral, convulsiones, epilepsia y epilepsia refractaria al tratamiento, disfunción de los nervios craneales y disfunción de la médula espinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.1 Defectos del tubo neural

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

HIDROCEFALIA

Los defectos del tubo neural (DTN) constituyen la mayor parte de las anomalías congénitas del SNC y derivan del fallo del cierre espontáneo del tubo neural entre la 3.^a y la 4.^a semana del desarrollo intrauterino. Aunque la causa precisa de los DTN sigue siendo desconocida, hay evidencia de que muchos factores, como hipertermia, fármacos (ácido valproico), malnutrición, niveles bajos de folatos en los eritrocitos, sustancias químicas, obesidad materna o diabetes y determinantes genéticos (mutaciones en vías enzimáticas que responden o dependen de folatos) pueden afectar de forma adversa al desarrollo del SNC desde el momento de la concepción. En algunos casos, un mal estado nutricional materno o su exposición a radiaciones antes de la concepción pueden aumentar la probabilidad de malformaciones congénitas del SNC. La espina bífida oculta, el meningocele, el mielomeningocele, el encefalocele, la anencefalia, el síndrome de regresión caudal, el seno dérmico, la médula anclada, la siringomielia, la diastematomielia, el lipoma que afecta al cono medular y/o al *filum terminale*, así como la rara afección denominada iniencefalia son los principales defectos del tubo neural.

El sistema nervioso humano se origina del ectodermo primitivo, que también da lugar a la epidermis. El ectodermo, el endodermo y el mesodermo forman las tres capas germinales primarias que se desarrollan hacia la 3.^a semana. El endodermo, en especial la placa de la notocorda y el mesodermo intraembionario, induce al ectodermo suprayacente a desarrollar la placa neural durante la 3.^a semana de desarrollo embrionario (fig. 609.1A). El fallo de la inducción normal es responsable de la mayor parte de los DTN, así como de los trastornos del desarrollo del prosencéfalo. El rápido crecimiento de las células de la placa neural produce una invaginación del surco neural y la diferenciación de un grupo de células, la cresta neural, que migran en dirección lateral sobre la superficie del tubo neural (v. fig. 609.1B). La placa de la notocorda termina localizándose a nivel central en la notocorda y actúa como base alrededor de la cual se desarrollará finalmente la columna vertebral. Con la formación de la columna vertebral, la notocorda involuciona y se transforma en el núcleo pulposo de los discos intervertebrales. Las células de la cresta neural se diferencian para formar el sistema nervioso periférico, incluyendo los ganglios espinales y vegetativos, así como los ganglios de los nervios craneales V, VII, VIII, IX y X. Además, la cresta neural da origen a las leptomeninges y a las células de Schwann, que son responsables de la mielinización del sistema nervioso periférico. Se cree que la duramadre surge del mesodermo paraaxial. En la región del embrión destinada a ser la cabeza existen patrones similares. En esta región, la notocorda es reemplazada por el mesodermo precordial.

Durante la 3.^a semana del desarrollo embrionario se completa la invaginación del surco neural y se forma el tubo neural separándose del ectodermo superficial (v. fig. 609.1C). El cierre del tubo neural se produce inicialmente en la zona correspondiente a la futura unión entre la médula espinal y el bulbo raquídeo, y avanza con rapidez tanto en dirección caudal como rostral. Durante un breve periodo de tiempo, el tubo neural permanece abierto en ambos extremos, de modo que el canal neural se comunica libremente con la cavidad amniótica (v. fig. 609.1D). El defecto de cierre del tubo neural permite la excreción de sustancias fetales (p. ej., α -fetoproteína [AFP], acetilcolinesterasa) al líquido amniótico, que sirven como marcadores bioquímicos de un DTN. *La detección prenatal de AFP en el suero materno a las 16-18 semanas de gestación es un método eficaz para identificar embarazos con riesgo de DTN intraútero.* Normalmente, el extremo rostral del tubo neural se cierra a los 23 días y el neuroporo caudal se cierra mediante un proceso de neurulación secundaria hacia los 27 días del desarrollo, antes del momento en que muchas mujeres saben que están embarazadas.

El tubo neural embrionario consta de tres zonas: ventriculares, manto y marginal (v. fig. 609.1E). La capa ependimaria está constituida por células neuroepiteliales, pluripotenciales, dispuestas de forma seudoestratificada en columnas. Determinadas células neuroepiteliales se diferencian en neuronas primitivas o neuroblastos y forman la capa del manto. La zona marginal está formada por células de la capa externa del neuroepitelio, que finalmente se convierte en sustancia blanca. Los glioblastos, que actúan como las células primitivas de mantenimiento en el SNC, también derivan de las células neuroepiteliales de la zona ependimaria. Migran hacia el manto y las zonas marginales para convertirse en futuros astrocitos y oligodendroctos. Es probable que la microglía se origine a partir de las células mesenquimales en una etapa posterior del desarrollo fetal cuando

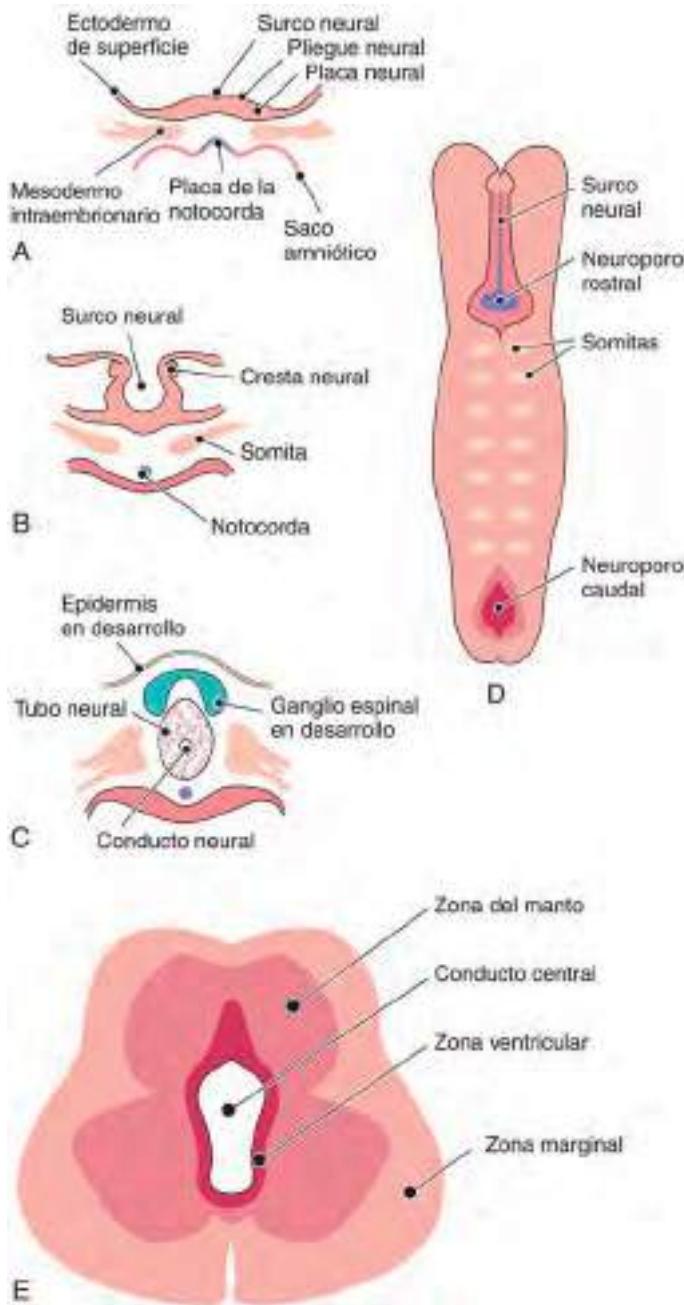


Fig. 609.1 Ilustración esquemática del desarrollo del sistema nervioso central. **A**, Secciones transversales de la placa neural durante la 3.^a semana. **B**, Formación del surco neural y la cresta neural. **C**, Desarrollo del tubo neural. **D**, Dibujo longitudinal que muestra el cierre inicial del tubo neural en la región central. **E**, Dibujo transversal del tubo neural embrionario (médula espinal primitiva).

los vasos sanguíneos empiezan a penetrar en el sistema nervioso en fase de desarrollo.

609.2 Espina bífida oculta (disrafismo espinal oculto)

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La espina bífida oculta es una anomalía frecuente que consiste en un defecto de los cuerpos vertebrales en la línea media sin protrusión de la médula espinal ni de las meninges. La mayoría de los individuos están asintomáticos y no presentan signos neurológicos, y la malformación



Fig. 609.2 Aspecto clínico de las lesiones cutáneas lumbosacras en la línea media. **A**, Hemangioma sacro medial en un paciente con lipomielomeningocele oculto. **B**, Malformación capilar con un mechón de hipertrofia en un paciente con un seno dérmico. **C**, Cola humana en un lactante con un lipomielomeningocele subyacente. **D**, Zona de hipertricosis en línea media (cola de fauno). (**A-C** de Kos L, Drolet BA: *Developmental abnormalities*. En Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors: *Neonatal dermatology*, ed 2, Philadelphia, 2008, WB Saunders. **D** de Spine and spinal cord: developmental disorders. En Schapira A, editor: *Neurology and clinical neuroscience*, Philadelphia, 2007, Mosby.)



Fig. 609.3 **A**, En la exploración inicial destacaba una placa lumbosacra ulcerada rodeada de un ribete vascular rojo. **B**, Imagen con saturación grasa sagital de la línea media, potenciada en T1, con contraste de la columna lumbosacra al inicio que muestra el cono descendido al nivel vertebral L4 sugestivo de médula anclada. **C**, Recurrencia de una hemangioma lumbosacro tras la interrupción de propranolol oral. **D**, Imagen con saturación grasa sagital de la línea media, potenciada en T1, con contraste de la columna lumbosacra a los 6 meses que muestra una nueva lesión nodular captante en la parte final del cono (flecha) compatible un hemangioma intratecal. Además, hay una gran hemangioma en el espacio epidural en la canal espinal sacro (asteriscos) con extensión presacra (puntas de flecha). (De Yu J, Maheshwari M, Foy AB, et al: *Neonatal lumbosacral ulceration masking lumbosacral and intraspinal hemangiomas associated with occult spinal dysraphism*, J Pediatr 175:211-215, 2016.)

Tabla 609.1 Lesiones cutáneas asociadas con disrafismo espinal oculto

TÉCNICA DE IMAGEN INDICADA

Masa o lipoma subcutáneo
Mechón de pelo
Seno o quiste dérmico
Hoyuelos atípicos (profundidad, >5 mm, >25 mm del borde anal)
Lesión vascular, como hemangioma o telangiectasia
Apéndices cutáneos o lesiones polipoideas, como lesiones cutáneas o apéndices que simulan una cola
Lesiones que simulan una cicatriz (aplasia cutis)

INDICACIÓN DUDOSA DE TÉCNICA DE IMAGEN

Manchas hiperpigmentadas
Desviación del pliegue interglúteo

NO PRECISA TÉCNICA DE IMAGEN

Hoyuelos simples (<5 mm, <25 mm del borde anal)
Fosita coccígea

De Williams H: *Spinal sinuses, dimples, pits and patches: what lies beneath?* Arch Dis Child Educ Pract Ed 91:ep75-ep80, 2006.

graso, seno dérmico y/o médula anclada. La radiografía de la columna en estos casos puede mostrar defectos óseos o ser normal. La RM medular es la técnica de elección para investigar todos los casos de disrafismo espinal oculto (fig. 609.4 y v. fig. 609.3). En los neonatos se puede realizar una ecografía de la zona como evaluación inicial, pero la RM es más precisa a cualquier edad.

Un **seno dermoide** generalmente se ve como un pequeño orificio cutáneo que conduce a un canal estrecho que en ocasiones está indicado por unos pelos que sobresalen, un mechón de pelo o un nevo vascular. Los senos dermoides aparecen en la línea media, en la zona donde se observan los meningoceles o los encefaloceles, es decir, en la región lumbosacra o en la occipital, respectivamente, y, en ocasiones, en el área cervical o torácica. El trayecto de los senos dermoides puede atravesar la duramadre y actuar como vía de entrada de infecciones. Una meningitis recurrente de origen indeterminado debe conducir a realizar un examen cuidadoso para buscar una pequeña fístula en la región de la línea media dorsal, incluyendo la parte posterior de la cabeza. Los senos lumbosacros asientan generalmente sobre la región glútea y son equivalentes a los craneales. También se puede asociar un síndrome de médula anclada. En la diastematomielia de forma habitual hay anomalías óseas asociadas que precisarán tratamiento quirúrgico y se realizará de forma simultánea al desanclaje de la médula espinal.

En la tabla 609.1 se recogen las indicaciones de una técnica de imagen espinal en los pacientes con lesiones cutáneas.

no tiene generalmente ninguna consecuencia. Algunos autores utilizan el término de **espina bífida oculta** para denominar al defecto simple de fusión posterior de los cuerpos vertebrales, como contraposición al disrafismo espinal verdadero. Este defecto no se asocia a malformaciones de la médula espinal. Otras formas clínicamente más significativas de malformaciones cerradas de la médula espinal se denominan más correctamente **disrafismo espinal oculto**. En la mayoría de estos casos hay manifestaciones cutáneas, como un hemangioma, cambio de color de la piel, una fosita, un bultito, un seno dermoide o un mechón de cabello (fig. 609.2 y 609.3). La radiografía simple de columna en la espina bífida oculta puede mostrar un defecto de cierre de las láminas y arcos posteriores vertebrales que afecta típicamente a L5 y S1; no hay anomalías de las meninges, ni de la médula espinal ni de las raíces nerviosas. El disrafismo espinal oculto a menudo se asocia a anomalías más importantes de la médula espinal, como siringomielia, diastematomyelia, lipoma, filum

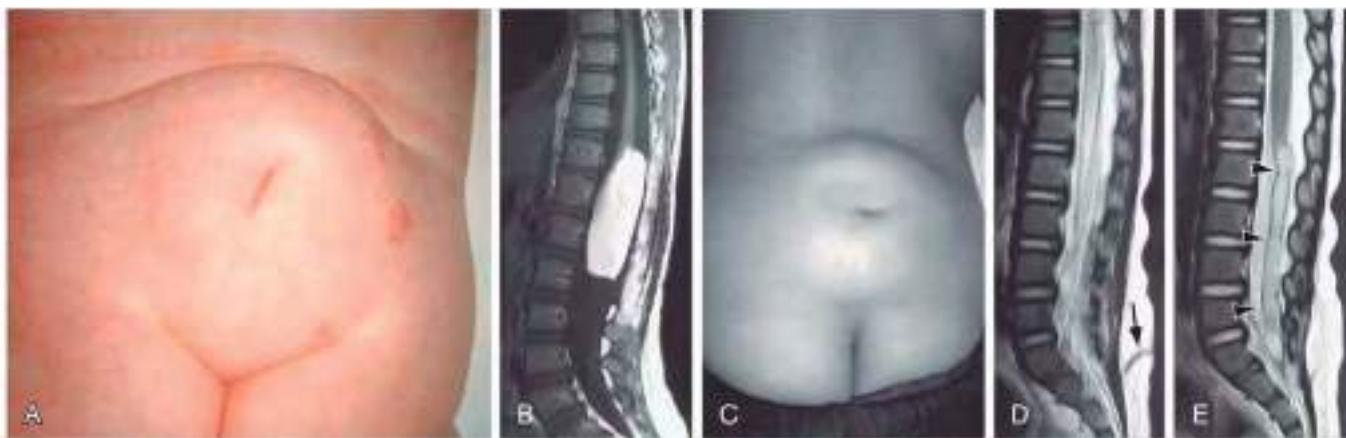


Fig. 609.4 Signos clínicos y hallazgos de neuroimagen asociados con disrafismo oculto. **A**, Lipoma lumbosacro. El lipoma subcutáneo está en continuidad con la médula espinal a través de un defecto en los músculos, el hueso y la duramadre subyacentes. **B**, Imagen sagital ponderada en T1, se observa un lipoma intradural, que en la parte superior se fusiona con el cono medular. **C**, Lipoma y seno dérmico central. **D** y **E**, Seno dérmico con un sinus dermoide en una niña de 8 años, imagen parasagital media ponderada en T2 que muestra un seno sacro dérmico en la grasa subcutánea que se dirige oblicuamente hacia abajo (flecha dentro) (**D**). La imagen sagital media ponderada en T2 muestra un enorme saco dermoide dural (puntas de flecha) que se extiende cranealmente hacia la punta del cono medular (**E**). La masa tiene una intensidad de señal más baja que el LCR y está delimitada por una fina línea de menor señal. (**A** de Thompson DNP: *Spinal dysraphic anomalies: classification, presentation and management*, Paed Child Health 24:431-438, 2014, Fig 4; **B**, **D** y **E** de Rossi A, Biancheri R, Cama A, et al: *Imaging in spine and spinal cord malformations*, Eur J Radiol 50(2):177-200, 2004, Fig 9a; y **C** de Jaiswal AK, Garg A, Mahapatra AK: *Spinal ossifying lipoma*, J Clin Neurosci 12:714-717, 2005, Fig 1.)

609.3 Meningocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Un meningocele se forma cuando las meninges se hernian a través de un defecto de los arcos vertebrales posteriores o en la parte anterior del sacro. La médula espinal generalmente es normal y adopta una posición también normal en el canal medular, aunque en ocasiones existe una médula anclada, una siringomielia o una diastematomielia. Se manifiesta como una masa fluctuante en la línea media a lo largo de la columna vertebral que puede tener transluminación positiva, generalmente en la región lumbar. La mayor parte de los meningoceles están bien recubiertos por la piel y no suelen representar un riesgo inmediato para el paciente. Es necesario realizar una exploración neurológica cuidadosa. También se debe considerar la necesidad de practicar un estudio ortopédico y urológico. En los niños asintomáticos con exploración neurológica normal y recubrimiento cutáneo completo del meningocele, la cirugía puede demorarse e incluso, a veces, no es necesaria.

Antes de efectuar la corrección quirúrgica del defecto debe examinarse completamente al paciente mediante radiografías, ecografía y RM para determinar la extensión del tejido nervioso afectado, si existe, y las anomalías asociadas, como la diastematomielia, el lipoma y una posible médula espinal anclada clínicamente significativa. Para identificar a los niños con vejiga neurógena que pueden tener riesgo de desarrollar deterioro de la función renal es necesario realizar un estudio urológico que suele incluir una cistomanometría. A los pacientes con fistulización del líquido cefalorraquídeo (LCR) o con una fina cubierta cutánea se les debe realizar inmediatamente tratamiento quirúrgico para prevenir una meningitis. Se recomienda la realización de una TC craneal o RM cerebral en los niños con meningocele, ya que puede asociarse una hidrocefalia en algunos casos. El meningocele anterior protruye hacia el interior de la pelvis a través de un defecto en el sacro, originando síntomas de estreñimiento y disfunción vesical debido al tamaño creciente de la lesión. Las niñas pueden presentar anomalías asociadas del tracto genital, como una fistula rectovaginal o un tabicamiento de la vagina. La radiografía simple muestra un defecto del sacro y la TC o la RM delimitan la extensión del meningocele y las anomalías asociadas.

609.4 Mielomeningocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

El mielomeningocele constituye la forma más grave de disrafismo, también denominado de puerta o forma abierta, que afecta a la columna vertebral y a la médula espinal, y que aparece con una incidencia aproximada de 1/4.000 nacidos vivos.

ETIOLOGÍA

La causa del mielomeningocele es desconocida, pero, al igual que en todos los defectos de cierre del tubo neural, incluida la anencefalia, existe una predisposición genética; el riesgo de recurrencia después de tener un hijo afectado es del 3-4% y se incrementa al 10% cuando hay antecedentes de dos hijos anteriores afectados. Las evidencias epidemiológicas y la existencia de casos familiares de anencefalia, de mielomeningocele y de craneorraquisquisis sugieren que un factor hereditario, de base poligénica, contribuye de forma significativa a la etiología de los DTN. Los factores nutricionales y ambientales también intervienen en la etiología del mielomeningocele.

Los folatos están íntimamente relacionados en la prevención y en la etiología de los DTN. Los folatos intervienen en reacciones de transferencia de un carbono único y pueden existir en cualquier forma química. El ácido fólico (ácido pteroilmonoglutámico) es la forma más oxidada y estable de folato, y no se encuentra de manera natural en los alimentos, pero es la forma utilizada para complejos vitamínicos y alimentos suplementados, particularmente la harina. La mayoría de los folatos naturales (folato de los alimentos) son pteroílpoliglutamatos, que contienen de una a seis moléculas adicionales de glutamato unidas en un péptido ligado a un γ-carboxil glutamato. Las coenzimas con folatos están implicadas en la síntesis de ADN, la síntesis de purinas, la generación de ácido fórmico en el conjunto de los formatos y en la interconversión de aminoácidos, convirtiendo homocisteína en metionina, proporcionando metionina para la síntesis de S-adenosilmetionina (SMAe, un agente importante para la metilación *in vivo*). Las mutaciones en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína pueden estar implicadas en la patogenia del mielomeningocele. Estas enzimas son la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cistationina β-sintetasa y la metionina sintetasa. Se ha observado que la asociación de una variante termolábil de la 5,10-MTHFR con madres de niños con DTN puede darse en más del 15% de los casos de DTN que pueden prevenirse. La utilización materna de suplementos de ácido fólico durante el período preconceptual reduce la incidencia de defectos del tubo neural en las gestaciones de riesgo, al menos, en el 50%. *Para que sean eficaces, los suplementos de ácido fólico deben iniciarse antes de la concepción y continuarse al menos hasta la 12.^a semana de gestación, cuando se ha completado la neurulación.* Los mecanismos por los que el ácido fólico previene los DTN siguen siendo poco conocidos.

PREVENCIÓN

Véase también el capítulo 62.6

El Servicio de Salud Pública de Estados Unidos recomienda que todas las mujeres en edad de procrear que puedan quedarse embarazadas tomen 0,4 mg diarios de ácido fólico y que las mujeres que han tenido una ges-

tación previa con un niño con DTN sean tratadas con 4 mg diarios de ácido fólico, comenzando 1 mes antes del momento programado para la gestación. La dieta actual proporciona cerca de la mitad de los requerimientos diarios de ácido fólico. Para incrementar la ingesta de ácido fólico, en EE.UU. y Canadá se ordenó en 1998 enriquecer la harina, la pasta, el arroz y los alimentos que contienen maíz con 0,15 mg de ácido fólico por 100 g. Este suplemento de ácido fólico es insuficiente para satisfacer los requerimientos mínimos necesarios para prevenir los DTN. Por ello, los programas educativos de información y los complementos de ácido fólico continúan siendo esenciales para las mujeres que desean quedarse embarazadas y posiblemente en todas las que se encuentren en edad fértil. Ciertos fármacos (como aquellos que antagonizan con el ácido fólico, como la trimetoprima, y anticonvulsionantes, como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona) incrementan el riesgo de mielomeningocele. El ácido valproico, otro antiepileptico, causa DTN, aproximadamente, en el 1-2% de las gestaciones cuando se administra durante el embarazo. Algunos especialistas en epilepsia recomiendan que todas las mujeres en edad fértil que toman fármacos anticonvulsionantes reciban también suplementos de ácido fólico. Puede haber un umbral para los niveles ideales de folato en los eritrocitos (900-1.000 nmol/l), que se asocia a un riesgo marcadamente reducido de DTN.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El mielomeningocele produce una disfunción de muchos órganos y estructuras, como alteraciones esqueléticas, cutáneas y del tracto genitourinario y gastrointestinal, además de la del sistema nervioso periférico y el SNC. El mielomeningocele puede localizarse a cualquier nivel del neuroeje, pero en el 75% de los casos lo hace en la región lumbosacra. La extensión y el grado del déficit neurológico dependen de la localización del mielomeningocele y de las lesiones asociadas. Una lesión en la región sacra inferior causa incontinencia rectal y vesical asociada a una anestesia del área perianal, pero sin afectación de la función motora. Los recién nacidos con defectos en la región lumbar media o lumbotorácica presentan típicamente una estructura quística sacular cubierta por una fina capa de tejido parcialmente epitelizado (fig. 609.5) o como una placoda neural plana sin cubrir por tejido. Cuando hay una membrana o un quiste, los restos de tejido nervioso son visibles por debajo de esta membrana, que en ocasiones puede romperse produciendo la salida de LCR.

La exploración del lactante muestra una parálisis flácida de las extremidades inferiores, ausencia de reflejos tendinosos profundos, ausencia de respuesta al tacto y al dolor, y una elevada incidencia de deformidades de las extremidades inferiores (pies zambos, contracturas de tobillos y/o rodillas y subluxación de caderas). Algunos niños pueden tener un goteo urinario constante y una relajación del esfínter anal. Otros niños no tienen pérdida de orina y de hecho tienen una presión vesical alta y disinergería del esfínter. El mielomeningocele de la región lumbar media tiende a producir signos de neurona motora inferior debido a la malformación del cono y de las estructuras medulares situadas por encima de él.

Los lactantes con mielomeningocele suelen presentar un déficit neurológico más extenso cuanto más alto se localice en la región dorsal. A veces, en estos niños se asocia una giba cifótica que requiere corrección ortopédica durante el periodo neonatal. Los pacientes con mielomeningocele de la región dorsal superior o cervical generalmente tienen un déficit neurológico mínimo y la mayoría de los casos no tiene hidrocefalia. Pueden tener una afectación neurógena de la vejiga y del intestino.



Fig. 609.5 Mielomeningocele lumbar cubierto por una fina capa cutánea.

Al menos, el 80% de los pacientes con mielomeningocele a quienes no se les ha realizado cirugía fetal desarrolla hidrocefalia asociada a una **malformación de Chiari de tipo II**. Generalmente, los pacientes con un mielomeningocele sacro tienen un riesgo muy bajo de hidrocefalia. La posibilidad de desarrollar hidrocefalia después del periodo neonatal debe considerarse siempre, independientemente del nivel espinal. El sistema ventricular puede aumentar de tamaño lentamente o bien de forma rápida, y originar una protrusión de la fontanela anterior, con dilatación de las venas del cuero cabelludo, ojos en «puesta de sol», irritabilidad y vómitos asociados con un aumento del perímetro craneal. Alrededor del 15% de los lactantes con hidrocefalia y malformación de Chiari de tipo II puede desarrollar síntomas de disfunción del tronco del encéfalo con dificultad para la alimentación, crisis de asfixia, estridor, apnea, parálisis de cuerdas vocales, acumulación de secreciones y espasticidad de las extremidades superiores que, si no se trata, pueden conducir a la muerte. Estas **crisis** en la malformación de Chiari son originadas por la herniación del bulbo raquídeo y de las amígdalas cerebelosas a través del *foramen magnum* y a malformaciones endógenas del cerebelo y del tronco del encéfalo, causantes de disfunción.

TRATAMIENTO

El tratamiento y la supervisión de un niño con mielomeningocele y de su familia requieren un abordaje por un equipo multidisciplinario que incluya cirujanos, otros médicos y fisioterapeutas, con uno de ellos (con frecuencia, un pediatra) que actúe como portavoz y coordinador del programa de tratamiento. La noticia de que un hijo recién nacido tiene una enfermedad grave, como un mielomeningocele, causa en los padres un considerable sentimiento de tristeza y desolación. Necesitan tiempo para comprender la afección y las complicaciones asociadas, y para decidir sobre los diferentes procedimientos y planes de tratamiento. Un profesional experto debe explicar la situación, el pronóstico y los plazos del tratamiento a los padres en un entorno tranquilo y sereno. Cuando es posible, conversar con los padres de otros niños con DTN puede ser útil para resolver cuestiones y temas importantes.

La cirugía se realiza habitualmente en los primeros días después del nacimiento, pero puede demorarse varios días (excepto cuando hay una fistula de LCR) para permitir que los padres tengan tiempo de adaptarse a la noticia y prepararse para los múltiples procedimientos e inevitables problemas que deberán afrontar. Antes de la cirugía también deben evaluarse otras posibles anomalías congénitas asociadas, así como de la función renal. La mayoría de los centros pediátricos trata de forma agresiva a la mayor parte de los niños con mielomeningocele. Después de la corrección quirúrgica del mielomeningocele, la mayoría de los lactantes requiere un sistema de derivación para la hidrocefalia. Si aparecen síntomas o signos de disfunción del tronco del encéfalo está indicada la descompresión quirúrgica urgente de fosa posterior. Los pies zambos requieren medidas ortopédicas.

Un aspecto importante del tratamiento es la evaluación y revaloración cuidadosa del sistema genitourinario. Enseñar a los padres y finalmente al paciente, a sondar de forma periódica la vejiga neurógena es una medida crucial para mantener un bajo volumen residual y una baja presión vesical para prevenir las infecciones del tracto urinario y el reflujo, que pueden conducir a pielonefritis, hidronefrosis y daño vesical. *Se deben utilizar sondas y guantes sin látex para prevenir una posible alergia al látex.* En función de la situación y evolución del paciente y los resultados de la exploración física se realizarán de forma periódica urocultivos y valoraciones de la función renal, incluyendo electrólitos y creatinina séricos, así como gammagrafía renal, cistouretrografía, ecografía renal y cistomanometría. Este abordaje terapéutico del tracto urinario ha reducido mucho la necesidad de procedimientos quirúrgicos de derivación y ha disminuido la morbilidad y la mortalidad asociadas a enfermedad renal progresiva en estos pacientes. Un aumento vesical a edades tardías puede corregir la incontinencia urinaria en algunos niños.

Aunque la incontinencia fecal es frecuente y mal aceptada socialmente durante la edad escolar, no tiene los mismos riesgos de daño orgánico que la disfunción urinaria, si bien ocasionalmente se puede producir impactación fecal y/o megacolon. Muchos niños pueden conseguir entrenamiento intestinal mediante un régimen de enemas o supositorios a intervalos de tiempo determinados, lo que permite la evacuación de forma predeterminada una o dos veces al día. Hay que vigilar el tono del esfínter anal si el paciente requiere frecuentemente enemas por la retención fecal. La apendicostomía para la aplicación de enemas anterógrados también puede ser útil. (v. cap. 354).

El deseo de los niños y los padres es conseguir la deambulación funcional y puede lograrse dependiendo del nivel de la lesión y de la función de

los músculos iliopsoas esté conservada. Casi todos los niños con lesiones sacras o lumbosacras consiguen una deambulación funcional; alrededor de la mitad de los niños con defectos más altos pueden caminar con la utilización de muletas y otras medidas ortésicas. La deambulación con frecuencia es más difícil durante la adolescencia debido al incremento de masa corporal. *El deterioro de la deambulación, sobre todo en los primeros años, debe hacer pensar en la existencia de una médula anclada y otros problemas neuroquirúrgicos.*

En algunos centros se ha efectuado intraútero el cierre quirúrgico de la lesión espinal (cap. 115.8). Hay menor incidencia de anomalías del tronco del encéfalo y de hidrocefalia (menos derivaciones), así como mejor desarrollo motor. Ello respalda la idea de que el defecto debe progresar intraútero y que el cierre quirúrgico prenatal puede prevenir el desarrollo de una mayor pérdida funcional. El diagnóstico intraútero se apoya en la determinación materna de α -fetoproteína sérica (AFP) y en la ecografía fetal (v. cap. 115.7).

PRONÓSTICO

La mortalidad de un niño con mielomeningocele, tratado de forma agresiva, se aproxima al 10-15% y la mayoría de los fallecimientos tiene lugar antes de los 4 años, aunque pueden producirse complicaciones potencialmente mortales a cualquier edad. Al menos, el 70% de los supervivientes tiene inteligencia normal, pero presenta problemas de aprendizaje y trastornos convulsivos con mayor frecuencia que la población general. Los episodios previos de meningitis o ventriculitis pueden afectar negativamente a la función cognitiva e intelectual. Dado que el mielomeningocele es un trastorno discapacitante crónico, se requiere un seguimiento multidisciplinario periódico y constante de por vida. La alteración de la función renal es uno de los determinantes más importantes de mortalidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.5 Encefalocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Hay dos formas fundamentales de disrafia que afectan al cráneo y dan lugar a una protrusión del tejido a través de un defecto óseo de la línea media; se denominan cráneo bífido. El meningocele craneal consiste en un saco meníngeo lleno solo de LCR y el encefalocele craneal contiene este saco y además corteza cerebral, cerebelo o porciones del tronco del encéfalo. El tejido nervioso contenido en el encefalocele suele presentar anomalías en el examen microscópico. El defecto craneal aparece sobre todo en la región occipital, en el inion o por debajo de este, pero en ciertos lugares del mundo es más frecuente el encefalocele frontal o frontonasal (transfrontal, esfenoetmoidal, esfenomaxilar, esfenoorbitario, transesfenoideal). Algunas lesiones frontales se asocian con labio leporino y fisura palatina. Estas anomalías son diez veces menos frecuentes que los defectos de cierre del tubo neural que afectan a la columna vertebral. Se supone que su etiología es similar a la de la anencefalia y el mielomeningocele, ya que se han descrito casos de cada uno de ellos en la misma familia.

Los lactantes con encefalocele craneal tienen mayor riesgo de desarrollar hidrocefalia por estenosis del acueducto, malformación de Chiari o síndrome de Dandy-Walker. En la exploración se puede ver un pequeño saco con un tallo pedunculado o una gran estructura quística que puede superar el tamaño del cráneo. La lesión puede estar completamente cubierta por piel, pero puede estar desprovista de ella; en esos casos es necesario repararla quirúrgicamente de forma urgente. La transluminación del saco puede indicar la presencia de tejido nervioso. Está indicado realizar una radiografía simple del cráneo y de la columna cervical para definir la anatomía del cráneo y las vértebras. La ecografía es más útil para determinar el contenido del saco. La RM y la TC ayudan a definir el espectro de la lesión. Los niños con meningocele craneal suelen tener buen pronóstico, mientras que los pacientes con encefalocele tienen riesgo de problemas visuales, microcefalia, discapacidad intelectual y crisis comiciales. En general, los niños con tejido nervioso en el interior del saco e hidrocefalia asociada son los casos de peor pronóstico.

El encefalocele craneal habitualmente forma parte de un cuadro sindrómico. El síndrome de Meckel-Gruber es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente que se caracteriza por un encefalocele occipital, labio leporino o paladar hendido, microcefalia, microftalmia, anomalías genitales, riñones poliquísticos y polidactilia. El encefalocele puede diag-

nosticarse intraútero mediante la determinación de los niveles séricos maternos de AFP o con la ecografía, midiendo el diámetro biparietal del cráneo e identificando el encefalocele. La RM del feto nos puede ayudar a definir las anomalías del SNC asociadas y el grado de herniación cerebral dentro del encefalocele.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.6 Anencefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

El niño con anencefalia muestra un aspecto característico con un gran defecto de la calota, las meninges y el cuero cabelludo asociado a un cerebro rudimentario, como resultado de un defecto del cierre del neuroporo rostral, la apertura anterior del tubo neural. El cerebro primitivo consta de porciones de tejido conjuntivo, vasos y de neuroglía. Suelen faltar los hemisferios cerebrales y el cerebelo, y solo puede identificarse un resto de tronco del encéfalo. La glándula hipofisaria es hipoplásica y no hay haces piramidales en la médula espinal debido a la ausencia de la corteza cerebral. Otras anomalías asociadas incluyen orejas plegadas, paladar hendido y defectos cardíacos congénitos, que aparecen en el 10-20% de los casos. La mayoría de los lactantes con anencefalia fallece pocos días después del nacimiento.

La incidencia aproximada de anencefalia es de 1/1.000 nacidos vivos; Irlanda, Gales y el norte de China son los países con mayor incidencia. El riesgo de recurrencia es del 4%, aproximadamente, y aumenta hasta el 10% cuando la pareja ha tenido dos gestaciones previas con niños afectados. Se han implicado muchos factores causales de anencefalia, como el bajo nivel socioeconómico, las deficiencias nutricionales y vitamínicas, y un gran número de factores tóxicos y ambientales. Es muy probable que para producir una anencefalia interaccionen varios estímulos nocivos sobre un huésped genéticamente susceptible. La frecuencia de anencefalia ha disminuido de forma progresiva desde la década de 1990. Alrededor del 50% de los casos de anencefalia se asocia a polihidramnios. Se deben controlar los nuevos embarazos de las parejas que han tenido un niño con anencefalia mediante amniocentesis, la determinación de los niveles de AFP y un examen ecográfico entre las semanas 14 y 16 de gestación. La suplementación prenatal con ácido fólico disminuye el riesgo de esta afección.

609.7 Trastornos de la migración neuronal

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Los trastornos de la migración neuronal pueden dar lugar a anomalías menores con pocas o ninguna repercusión clínica (pequeña heterotopía neuronal) o a alteraciones estructurales o funcionales devastadoras del SNC (discapacidad intelectual, epilepsia, lisencefalia o esquizencefalia, sobre todo la forma de labios abiertos) (fig. 609.5). Uno de los mecanismos más importantes para el control de la migración neuronal es el sistema de fibras gliales radiales que guía las neuronas hasta su localización apropiada. Las neuronas que migran se fijan a las fibras gliales radiales y después llegan a localizaciones predeterminadas para finalmente formar la corteza cerebral diseñada de forma precisa en seis capas. Otro importante mecanismo es la migración tangencial de las neuronas progenitoras destinadas a convertirse en interneuronas corticales. La gravedad y extensión del trastorno se relaciona con numerosos factores, como el momento de determinada lesión y un gran número de factores favorecedores ambientales y genéticos. Algunas malformaciones corticales pueden deberse a mutaciones somáticas, como las mutaciones del gen de la cinesina en pacientes con paquigiria.

LISENCEFALIA

La lisencefalia o agiria es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones cerebrales y por la falta del desarrollo de la cisura de Silvio, dando al encéfalo el aspecto de un cerebro fetal de 3 a 4 meses. El trastorno se debe probablemente a una migración anómala de los neuroblastos durante la etapa embrionaria precoz y generalmente se acompaña de un aumento de tamaño de los ventrículos laterales y de heterotopias en la sustancia blanca. En algunas formas, la corteza tiene



Fig. 609.6 RM ponderada en T1 que demuestra una heterotopia en banda. Una fina capa de sustancia blanca (flecha negra) se encuentra entre la banda de sustancia gris heterotópica y la superficie cortical. En ambos lóbulos frontales existe un defecto de la organización cortical con lisencefalía (flecha blanca).



Fig. 609.7 RM de un lactante con lisencefalía. Obsérvense la ausencia de surcos cerebrales y el desarrollo deficiente de las cisuras de Silvio, junto con un sistema ventricular aumentado de tamaño.

cuatro capas en lugar de las seis capas habituales y existe un fino anillo de sustancia blanca periventricular y numerosas heterotopias de sustancia gris visibles mediante el estudio microscópico. También existen formas más leves de lisencefalía.

Clínicamente, estos lactantes presentan fallo del crecimiento, microcefalia, un marcado retraso del desarrollo y, a menudo, una encefalopatía epiléptica grave. Con frecuencia se acompaña de anomalías oculares, como hipoplasia del nervio óptico y microftalmia. La lisencefalía puede suceder como un hallazgo aislado, pero se asocia al **síndrome de Miller-Dieker** en alrededor del 15% de los casos. Estos niños tienen una facies característica con frente prominente, hundimiento bitemporal, orificios nasales antevertidos, labio superior prominente y micrognatia. Alrededor del 70% de los niños con SMD tiene delecciones cromosómicas visibles o submicroscópicas en 17p13.3.

En pacientes con SMD existe una delección del gen *LIS-1* (lisencefalía 1) en la región cromosómica 17p13.3. La TC y la RM muestran típicamente un cerebro liso con ausencia de surcos (fig. 609.7). La *doblecortina* es un gen ligado al cromosoma X. Las mutaciones de este gen en varones originan lisencefalía y en mujeres una heterotopia cortical en banda. Otras formas importantes de lisencefalía son el **síndrome de Walker-Warburg** y otras malformaciones con aspecto cortical en empedrado.

ESQUIZENCEFALIA

Se caracteriza por la presencia de unas hendiduras unilaterales o bilaterales en los hemisferios cerebrales debido a una anomalía de la morfogénesis (fig. 609.8). La hendidura puede estar fusionada o no y, cuando es grande y unilateral, puede confundirse con un quiste porencefálico. No es infrecuente que los bordes de la hendidura estén rodeados por tejido cerebral anómalo, sobre todo con microgiria. La RM cerebral es el método diagnóstico de elección para estudiar la esquizencefalía y las anomalías asociadas.

Cuando las hendiduras son bilaterales, muchos pacientes presentan discapacidad intelectual grave, crisis comiciales de difícil control y microcefalia, así como tetraparesia espástica. Algunos casos de esquizencefalía bilateral se asocian con **displasia septoóptica** y alteraciones endocrinológicas. La esquizencefalía unilateral es una causa habitual de hemiparesia congénita. No está claro el papel de la genética en el origen de la esquizencefalía. En ciertos casos de esquizencefalía familiar se observan algunas mutaciones génicas.

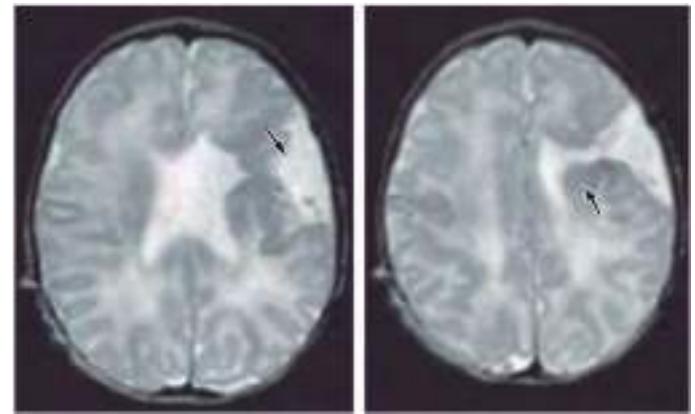


Fig. 609.8 RM cerebral, corte axial que muestra esquizencefalía unilateral. Ejemplo de una esquizencefalía de labio abierto con una fisura que comunica el ventrículo con el espacio craneal extraaxial (flecha en imagen izquierda). En alguna de estas fisuras se observan improntas de heterotopias de sustancia gris (flecha en imagen derecha).

HETEROTOPIAS NEURONALES

Se reconocen varios subtipos de heterotopias neuronales, como la **heterotopia nodular periventricular**, la **heterotopia subcortical** (que incluye la heterotopia en banda) y la heterotopia glioneuronal marginal. Se caracterizan por producir una epilepsia refractaria al tratamiento. Se han identificado varios genes responsables de estas alteraciones del desarrollo cortical.

POLIMICROGIRIAS

La polimicrogiria se caracteriza por un aumento de circunvoluciones pequeñas separadas por un surco superficial ensanchado (fig. 609.9). Suelen manifestarse por epilepsia, en ocasiones refractaria al tratamiento farmacológico. La presencia de un gen *KBP* truncado se ha implicado en una familia con varios miembros que presentaban polimicrogiria; en la **tabla 609.2** se destacan otros trastornos.

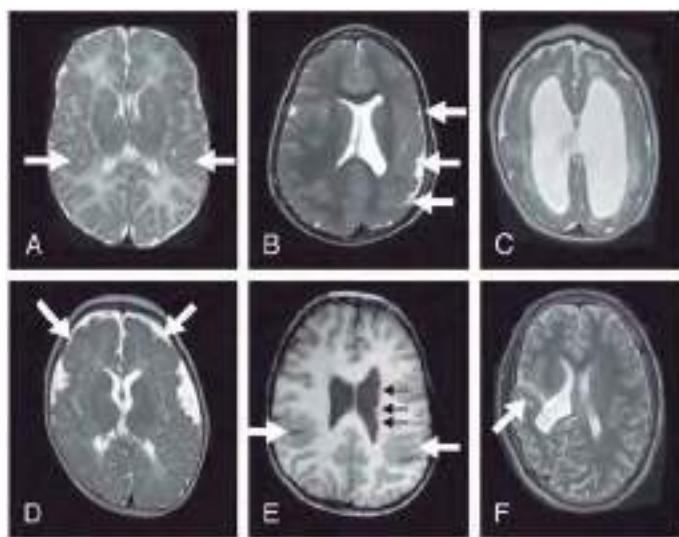


Fig. 609.9 RM de los subtipos habituales de polimicrogiria. Todas las imágenes son axiales ponderadas en T1 o en T2. **A**, PMG perisilviana bilateral con microgiros visibles alrededor de ambas cisuras silvianas (flechas) e insulas. La sustancia blanca brilla porque el paciente es un neonato. **B**, PMG perisilviana unilateral con PMG máxima en la región perisilviana izquierda que se extiende anterior y posteriormente más allá de la propia región perisilviana (flechas). **C**, PMG generalizada bilateral, sustancia blanca brillante y ventrículos laterales dilatados con baja señal periventricular sugestiva de calcificación en un niño con infección congénita por citomegalovirus. **D**, PMG frontal bilateral frontal con PMG irregular sutil a lo largo de todos los lóbulos frontales (flechas). **E**, PMG perisilviana bilateral (flechas blancas) con heterotopia de sustancia gris nodular periventricular (flechas negras). **F**, Un hemisferio derecho pequeño que contiene una hendidura de espesor completo tapizada por PMG (flecha) compatible con una esquizencefalia. (De Stutterd CA, Leventer RJ: Polymicrogyria: a common and heterogeneous malformation of cortical development, Am J Med Genet [Semin Med Genet] 166C:227-239, 2014, Fig 1.)

DISPLASIAS CORTICALES FOCALES

Las displasias corticales focales se caracterizan por una alteración en la laminación cortical en una zona muy delimitada de la corteza. La RM cerebral de alta resolución en ocasiones muestra una de estas áreas en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

PORENCEFALIA

La porencefalía es la presencia de quistes o cavidades en el cerebro que se deben a defectos del desarrollo o a lesiones adquiridas, como el infarto cerebral. Los verdaderos quistes porencefálicos se localizan, sobre todo, en la región de la cisura de Silvio y generalmente se comunican con el espacio subaracnoidal o el sistema ventricular, o ambos. Representan anomalías del desarrollo por alteraciones de la migración celular y se asocian con frecuencia a otras malformaciones cerebrales, como microcefalia, desarrollo anómalo de las circunvoluciones adyacentes y encefalocele. Los lactantes afectados tienden a presentar muchos problemas que incluyen discapacidad intelectual, hemiparesia o tetraparesia espástica, atrofia óptica y convulsiones.

Se han identificado diferentes factores de riesgo en el desarrollo de quistes porencefálicos, como los infartos venosos hemorrágicos, procesos trombofílicos como la deficiencia de proteína C o de factor V de Leiden, la trombocitopenia autoinmune perinatal, la enfermedad de von Willebrand, el tratamiento de la madre con warfarina, el consumo materno de cocaína, infecciones congénitas o traumatismos como la amniocentesis y el traumatismo materno abdominal. Se han descrito mutaciones en los genes *COL4A1* y *COL4A2* en algunos casos familiares de porencefalía.

Los quistes seudoporencefálicos se desarrollan característicamente durante el periodo perinatal o posnatal, y derivan de anomalías de la circulación arterial o venosa (infarto, hemorragia). Estos quistes tienden a ser unilaterales, no se comunican con una cavidad llena de líquido y no se asocian a anomalías de la migración celular ni a malformaciones del SNC. Los niños con quistes seudoporencefálicos pueden presentar hemiparesia y crisis comiciales focales durante el primer año de vida, y en ocasiones una encefalopatía o una hipotonía neonatal en el periodo de lactante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 609.2 Síndromes en los que se ha comunicado polimicrogiria en numerosas ocasiones

SÍNDROME	PATRÓN PMG	OTRAS CARACTERÍSTICAS	BASE GENÉTICA
Aicardi	Variable, multifocal	Agenesia del cuerpo calloso, lagunas retinianas	Ligado a X: gen desconocido
Chudley-McCullough	Frontal	Sordera neurosensorial, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso	Mutaciones <i>GPSM2</i>
DiGeorge/velocardiofacial	Perisilviana, unilateral o bilateral	Defectos cardíacos, hipoplasia paratiroidea, dismorfia facial, hipoplasia tímica	Deleción 22q11.2
Ehlers-Danlos	Perisilviana y frontal	Fragilidad cutánea, distensión cutánea, laxitud articular, contusiones	Múltiples genes
Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki)	Perisilviana	Dismorfia facial, anomalías digitales, anomalías esqueléticas, microcefalia	Mutaciones <i>MLL2</i> y <i>KDM6A</i>
Knobloch	Frontal	Anomalías oculares, defectos occipitales del cráneo	Mutaciones <i>COL18A1</i>
Leigh y otros trastornos mitocondriales, incluido déficit de PDH	Variable	Múltiples anomalías del SNC, acidosis láctica, neurodegeneración, alteraciones oculares	Mitocondrial, incluidos trastornos de la cadena respiratoria
Meckel-Gruber	Variable	Meningoencefalocele occipital, arrinencefalia, riñones poliquísticos, polidactilia, alteraciones de las vías biliares	Autosómica recesiva, múltiples genes
Megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria (MCAP)	Variable	Macrocefalia, malformaciones vasculares, sindactilia, en ocasiones hiperelasticidad o piel gruesa	Mutaciones <i>PIK3CA</i>
Megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia (MPPH)	Variable	Macrocefalia, polidactilia	Mutaciones <i>PIK3R2</i> y <i>AKT3</i>
Warburg-Micro	Frontal	Microcefalia, cataratas, microcórnea, atrofia óptica, hipogenitalismo, hipoplasia del cuerpo calloso	Mutaciones <i>RAB3GAP</i>
Óculo-cerebro-cutáneo (Delleman)	Frontal	Anomalías orbitarias, defectos cutáneos y múltiples anomalías cerebrales	Possiblemente autosómica dominante, gen desconocido

Tabla 609.2

Síndromes en los que se ha comunicado polimicrogiria en numerosas ocasiones (cont.)

SÍNDROME	PATRÓN PMG	OTRAS CARACTERÍSTICAS	BASE GENÉTICA
Peña-Shokeir	Variable	IUGR, camptodactilia, anquilosis múltiple, dismorfia facial, hipoplasia pulmonar	Autosómica recesiva, múltiples genes
Sturge-Weber	Angiomatosis cortical subyacente	Hemangioma facial, glaucoma	Mutaciones somáticas en GNAQ
Displasia tanatofórica	Temporal	Anomalías esqueléticas, pulmones hipoplásicos, megalencefalía	Autosómica dominante, múltiples genes
Zellweger y otros trastornos peroxisomales	Generalizada	Dismielinización de la sustancia blanca, dismorfia facial, disgenesia biliar intrahepática, epífisis punteadas, quistes renales	Peroxisomal (mutaciones de la familia de genes PEX, PXMP y PXR)

De Stutterd CA, Leventer RJ: Polymicrogyria: a common and heterogeneous malformation of cortical development. Am J Med Genet (Semin Med Genet) 166C:227-239, 2014, Table 1.

609.8 Agenesia del cuerpo calloso

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La agenesia del cuerpo calloso consiste en un grupo heterogéneo de trastornos con expresión clínica muy variable; los pacientes pueden tener anomalías intelectuales y neurológicas graves, o estar asintomáticos y tener una inteligencia normal (fig. 609.10). El cuerpo calloso se desarrolla a partir de la placa comisural que se sitúa en la proximidad del neuroporo anterior. Una lesión de la placa comisural o una disruptión de la señalización genética que especifica y organiza esta zona durante la embriogénesis precoz puede causar una agenesia del cuerpo calloso.

Cuando la agenesia del cuerpo calloso es un fenómeno aislado, el paciente puede continuar estando asintomático. Cuando se acompaña de anomalías cerebrales debidas a alteraciones de la migración celular, como heterotopias, polimicrogiria y paquigiria (circunvoluciones amplias y anchas), los pacientes suelen tener problemas neurológicos significativos, como discapacidad intelectual, microcefalia, hemiparesia o diplegia y crisis epilépticas.

Las características anatómicas de la agenesia del cuerpo calloso se detectan mediante la RM y muestran las astas frontales ampliamente separadas con una posición anormalmente elevada del tercer ventrículo entre los ventrículos laterales. La RM delimita con precisión la extensión del defecto del cuerpo calloso.

La ausencia del cuerpo calloso puede heredarse como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, como rasgo autosómico dominante y, a veces, como un rasgo autosómico recesivo. La malformación puede estar causada por trastornos cromosómicos específicos, en especial por la trisomía 8 y por la trisomía 18. Se han observado mutaciones de un único gen de múltiples genes que producen agenesia del cuerpo calloso. También se ha identificado la presencia de variaciones del número de copias (deleciones) aunque generalmente cuando la agenesia se asocia a otras anomalías. La agenesia del cuerpo calloso también se observa en algunos trastornos metabólicos (tabla 609.3).

El **síndrome de Aicardi** representa un trastorno complejo que afecta a diferentes sistemas y que asocia agenesia del cuerpo calloso, retinopatía lacunar característica y espasmos infantiles. Los pacientes son casi siempre del sexo femenino, lo que sugiere una anomalía genética del cromosoma X (podría ser letal en varones durante la vida fetal). Las convulsiones aparecen en los primeros meses y son típicamente resistentes a los anticonvulsivos. El electroencefalograma muestra un registro de actividad independiente en ambos hemisferios y a menudo hemihiposarritmia como consecuencia de la ausencia del cuerpo calloso. Todos los pacientes tienen discapacidad intelectual grave y pueden tener vértebras anormales que pueden estar fusionadas o solo parcialmente desarrolladas (hemivértebra). Los hallazgos más característicos del síndrome de Aicardi son las anomalías de la retina, que incluyen defectos lacunares y el coloboma del nervio óptico.

La **colpocefalia** se caracteriza por un agrandamiento anormal de las astas occipitales de los ventrículos laterales que puede identificarse desde el período fetal. La colpocefalia se puede observar aislada o asociada a agenesia del cuerpo calloso. Puede verse en casos de microcefalia y en casos de megalencefalía anatómica, como la que se asocia al **síndrome de Sotos**.

HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia es un trastorno del desarrollo cerebral originado por una formación defectuosa del prosencéfalo y una alteración de la inducción de las estructuras del cerebro anterior. La anomalía, que tiene un espectro de gravedad variable, se clasifica en tres grupos: alobular, semilobular y lobular,

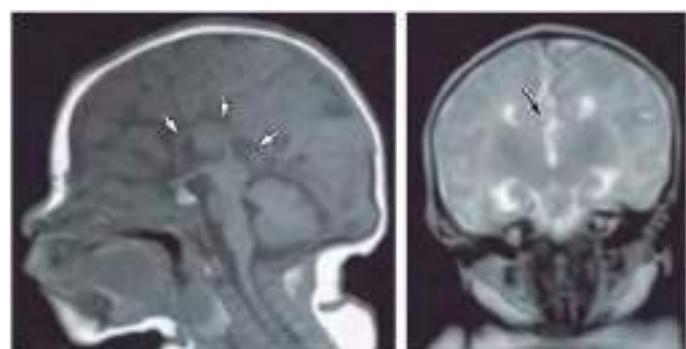


Fig. 609.10 RM cerebral que muestra agenesia del cuerpo calloso. Corte sagital (imagen izquierda) y corte coronal (imagen derecha) de un niño que presenta una ausencia completa de una estructura sagital-media de sustancia blanca (flechas en imagen izquierda). El corte coronal (imagen derecha) muestra (aunque la imagen está artefactada por movimiento) la ausencia de una estructura de unión entre los dos hemisferios (área debajo de la flecha).

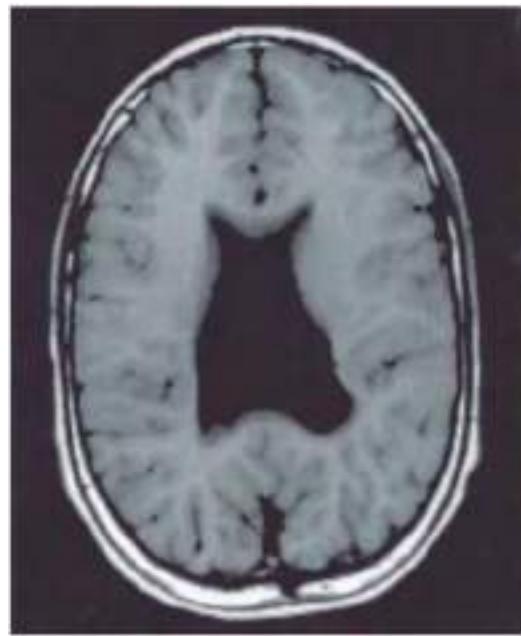


Fig. 609.11 Holoprosencefalia lobular. RM ponderada en T1 que demuestra el fallo de separación de los hemisferios con un único ventrículo fusionado persistente.

dependiendo del grado del fallo en la división prosencéfala (fig. 609.11). Un cuarto tipo, la variante de fusión interhemisférica media o **sintelencefalía**, implica la existencia de una zona de comunicación de los lóbulos frontales y parietales posteriores. En los casos graves son frecuentes las anomalías faciales que incluyen ciclopía, sinoftalmía, cebocoefalia, una única fosa nasal,

Tabla 609.3 Trastornos asociados con la agenesia del cuerpo calloso*

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS DESTACADAS	TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS DESTACADAS
CON GENES IDENTIFICADOS [†]		CON GENES IDENTIFICADOS [†]	
Síndrome de Andermann (KCC3)	ACC, neuropatía progresiva y demencia	ACC VISTA OCASIONALMENTE (LISTA PARCIAL) [‡]	Espasticidad y neuropatía progresivas, cuerpo calloso delgado
Síndrome de Donnai-Barrow (LRP2)	Hernia diafragmática, exófalo, ACC, sordera	ACC con paraparesia espástica (SPG11; SPG15)	Craneosinostosis coronal, asimetría facial, nariz bífida
Displasia frontonasal (ALX1)	ACC, microftalmía extrema bilateral, hendidura facial oblicua bilateral	Síndrome craneofrontonasal	HDC, hipoplasia pulmonar, alteraciones craneofaciales
XLAG (ARX)	Lisencefalía, ACC, epilepsia refractaria al tratamiento	Síndrome de Fryns	Blefarofimosis, micrognatia, contracturas, ACC
Microcefalia (TBR2)	ACC, polimicrogiria	Síndrome de Marden-Walker	Encefalocele, polidactilia, poliquistosis renal
Microcefalia con patrón de circunvoluciones simplificado y ACC (WDR62)		Síndrome de Meckel-Gruber	ACC, atrofia cerebral y cerebelosa, mioclonias, encefalopatía progresiva
Síndrome de Mowat-Wilson (ZFHXB1B)	Enfermedad de Hirschsprung, ACC	Hiperglucemia no cetósica (GLDC, GCST, GCSH)	Microftalmía, marcas cutáneas lineales, crisis comiciales
Epilepsia dependiente de piridoxina (ALDH7A1)	ACC, crisis comiciales, otras malformaciones encefálicas	Microftalmía con defectos cutáneos lineales	Hendidura faríngea, alteraciones craneofaciales, ACC, RM
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDHA1, PDHB, PDHX)	ACC con otras alteraciones encefálicas	Síndrome de Opitz G	Hamartoma lingual, microretrognatia, clinodactilia
ACC con acidosis láctica mortal (MRPS16)	Deficiencia de los complejos I y IV, ACC, malformaciones encefálicas	Síndrome orofaciocutánea	Acidosis láctica, crisis comiciales, RM profundo y espasticidad
Síndromes HSAS/MASA (L1CAM)	Hidrocefalia, pulgares aducidos, ACC, RM	Deficiencia de piruvato descarboxilasa	Pulgares y dedos gordos de los pies anchos, RM, microcefalia
ACC VISTA SIEMPRE (SIN GEN IDENTIFICADO TODAVÍA)		Síndrome de Rubinstein-Taybi	Hipoplásia del septum pellucidum y del quiasma óptico
Síndrome acrocálcico	ACC, polidactilia, alteraciones craneofaciales, RM	Displasia septoóptica (síndrome de Morsier)	Hipercrecimiento físico, RM, alteraciones craneofaciales
Síndrome de Aicardi	ACC, lagunas coriorretinianas, espasmos del lactante, RM	Síndrome de Sotos	Microcefalia, microftalmía, microgenitales, RM
Síndrome de Chudley-McCullough	Sordera, hidrocefalia, ACC, colpocefalia	Síndrome de Warburg micro	Microcefalia, crisis comiciales, malformaciones cardíacas, 4p-
Síndrome FG	RM, ACC, alteraciones craneofaciales, macrocefalia	Síndrome de Wolf-Hirschhorn	
Síndrome genitorrotuliano	Ausencia de rótulas, malformaciones urogenitales, ACC		
Síndrome de Temtamy	ACC, coloboma óptico, alteraciones craneofaciales, RM		
Síndrome de Toriello-Carey	ACC, alteraciones craneofaciales, malformaciones cardíacas, RM		
Síndrome de Vici	ACC, albinismo, infecciones recidivantes, RM		

*No se dispone de datos de incidencia fiable para estos síndromes muy infrecuentes.

[†]Símbolos de los genes entre paréntesis.

[‡]Muchos de estos casos pueden tener también siempre un cuerpo calloso delgado y displásico, como el síndrome de Sotos o la agenesia del cuerpo calloso (ACC) con paraparesia espástica (SPG11). El solapamiento entre la ACC y estas afecciones aún se está evaluando. Otros símbolos de genes se omiten en esta sección.

4p-, delección de la región terminal del brazo corto del cromosoma 4; define el genotipo de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn; ACC, agenesia del cuerpo calloso; ARX, gen homeodominio relacionado con aristaless; HDC, hernia diafragmática congénita; HSAS/MASA, hidrocefalia ligada al cromosoma X/retraso mental, afasia, marcha arrastrando los pies y pulgares aducidos; KCC3, cotransportador KCl 3; L1CAM, molécula de adhesión celular L1; MRPS16, proteína ribosómica mitocondrial S16; RM, retraso mental; SPG11, paraparesia espástica 11; XLAG, lisencefalía ligada al cromosoma X con ausencia de cuerpo calloso y genitales ambiguos; ZFHXB1B, homeodominio de dedo de zinc 1b.

De Sheri EH, Hahn JS: Disorders of forebrain development. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors: *Swaiman's pediatric neurology*, 5th ed., Philadelphia, 2012, WB Saunders, Table 23-2.

atresia de coanas, un incisivo central único y agenesia premaxilar, ya que el mesodermo precordial que induce el prosencéfalo ventral también es responsable de la inducción de las estructuras faciales mediales. En las formas más leves se observan anomalías faciales menos marcadas. La holoprosencefalia aloocular se caracteriza por la presencia de un ventrículo único, ausencia de la hoz y fusión de los ganglios basales. Hay que tener cuidado en no sobrediagnosticar este trastorno basándose solo en las anomalías ventriculares. Para el diagnóstico es fundamental observar que otras estructuras profundas de línea media, como el n úcleo caudado, el putamen, el globo pálido o el hipotálamo, también presenten defectos de división.

Los niños afectados con esta forma aloocular tienen una elevada tasa de mortalidad, pero algunos niños viven durante años. La mortalidad y la morbilidad en las formas leves son variables. El pronóstico en estos casos debe hacerse con precaución. La incidencia de la holoprosencefalia oscila entre 1/5.000 y 1/16.000 nacidos vivos. El diagnóstico prenatal puede confirmarse mediante ecografía después de la 10.^a semana de gestación en las formas más graves, pero la RM fetal en edades gestacionales posteriores proporciona más información anatómica y, por tanto, precisión diagnóstica.

La causa de la holoprosencefalia generalmente no se identifica, aunque parece existir una asociación con diabetes materna en muchos casos. Algu-

nas anomalías cromosómicas, las delecciones en los cromosomas 7q y 3p, 21q, 2p, 18p y 13q, así como la trisomía 13 y 18, representan más del 50% de todos los casos. Se ha demostrado que las mutaciones en el gen *sonic hedgehog* del cromosoma 7q causan holoprosencefalia. En *Gene Reviews* se recogen 14 causas monogénicas. Clínicamente es importante buscar otras anomalías asociadas, ya que muchos síndromes pueden presentar holoprosencefalia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.9 Agenesia de los nervios craneales y disgenesia de la fosa posterior

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La clasificación de los trastornos del desarrollo de los pares craneales, del tronco cerebral y del cerebelo sigue basándose en criterios anatómicos, pero es probable que los futuros sistemas de clasificación estén basados en la

biología molecular, en los genes implicados y en la función que desempeñan en el desarrollo de la arquitectura cerebral.

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE DENERVACIÓN CRANEAL

La ausencia de los nervios craneales o de sus correspondientes núcleos centrales ha sido descrita en varios trastornos e incluye defectos del nervio óptico, la ptosis congénita, el fenómeno de Marcus Gunn (los movimientos mandibulares de succión causan simultáneamente movimientos de parpadeo; esta sincinesia congénita deriva de una inervación anómala de los nervios trigémino y oculomotor), defectos de los nervios trigémino, auditivo y defectos de los nervios IX, X, XI y XII. El mejor conocimiento de estos trastornos y de sus causas genéticas ha dado lugar al término *trastornos congénitos de denervación craneal*.

La hipoplasia del nervio óptico puede darse de forma aislada o como parte del complejo displasia septoóptica (síndrome de De Morsier). La displasia septoóptica puede deberse a una mutación del gen *HESX1*. El **síndrome de Möbius** se caracteriza por debilidad muscular facial bilateral, que con frecuencia se asocia a una parálisis del nervio oculomotor externo. Se ha descrito una hipoplasia o agenesia de los núcleos del tronco del encéfalo, así como ausencia o disminución del número de fibras musculares. Los niños afectados presentan debilidad muscular facial en el período neonatal que causa dificultades para la alimentación por no poder succionar de forma adecuada. La facies inmóvil e inexpresiva de estos niños puede dar la falsa impresión de discapacidad intelectual; la mayoría de los casos tendrá un desarrollo neurológico normal. El aspecto facial del síndrome de Möbius se puede mejorar mediante cirugía.

El **síndrome de retracción de Duane** se caracteriza por una limitación congénita del movimiento horizontal del globo ocular y en algunos casos por retracción al intentar la aducción del ojo, que según se cree se debe a una inervación anómala del músculo recto lateral por parte del nervio oculomotor común. En este síndrome también se han demostrado alteraciones del desarrollo de los pares craneales.

Menos frecuente que los síndromes de Duane y de Möbius es el grupo de trastornos conocido como **fibrosis congénita de los músculos extraoculares**, que se caracteriza por una marcada restricción de los movimientos oculares y ptosis palpebral por alteración del desarrollo del nervio oculomotor común y troclear y/o alteraciones en la inervación de los músculos extraoculares.

TRASTORNOS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y DEL CEREBELO

Los trastornos de las estructuras de la fosa posterior incluyen no solo las malformaciones del tronco del encéfalo y del cerebro sino también las anomalías de los compartimentos del LCR. Las malformaciones más frecuentes son la malformación de Chiari, la malformación de Dandy-Walker, los quistes aracnoides, la megacisterna magna, la persistencia de la bolsa de Blake, el síndrome de Joubert, la rombencefalosinapsis, la enfermedad de Lhermitte-Duclos e hipoplásias pontocerebelosas.

La **malformación de Chiari** es la malformación más frecuente de la fosa posterior y del tronco del encéfalo. Consiste en la herniación de las amigdalas cerebelosas a través del *foramen magnum* (v. fig. 609.14). A menudo también se asocia una alteración del desarrollo de los huesos de la base del cráneo que origina una fosa posterior pequeña. Los pacientes pueden estar sintomáticos o asintomáticos. Las malformaciones de Chiari pueden aparecer de forma aislada u observarse en pacientes con el síndrome de Ehlers-Danlos, cistinosis u otros trastornos óseos del tejido conectivo. Las formas sintomáticas suelen hacerlo al final de la infancia. Uno de los síntomas puede ser una cefalea que empeora con el esfuerzo y otras maniobras que aumentan la presión intracranial. Pueden producirse síntomas de compresión del tronco del encéfalo, como diplopía, disfunción orofaringea, espasticidad, acúfenos o vértigo. También puede haber hidrocefalia obstructiva y/o siringomielia (v. fig. 609.14).

La **malformación de Dandy-Walker** es parte de un *continuum* de las anomalías de fosa posterior que incluye la dilatación quística del cuarto ventrículo, hipoplasia del vermis cerebeloso, hidrocefalia y agrandamiento de la fosa posterior con elevación de los senos venosos laterales y del tentorio. También puede haber anomalías extracraneales. Habitualmente se acompaña de alteraciones neurológicas con una repercisión variable. La malformación de Dandy-Walker puede deberse a anomalías cromosómicas, a alteraciones de un único gen y por exposición a teratógenos.

Los **quistes aracnoides** de la fosa posterior pueden asociarse con hidrocefalia. La megacisterna magna se caracteriza por un aumento del espacio del LCR en la región inferior y dorsal al vermis cerebeloso. Cuando se presenta de forma aislada, se considera una variante de la normalidad. La bolsa de

Blake persistente es un quiste que obstruye el espacio subaracnoideo y se asocia con hidrocefalia.

El **síndrome de Joubert** es un trastorno autosómico recesivo (ciliopatía) con una marcada heterogeneidad genética que se caracteriza por hipoplasia del vermis cerebeloso y el **signo de la muela** pontomesencefálica (una fosa interpeduncular profunda con unos pedúnculos cerebelosos superiores gruesos y rectos) (fig. 609.12). Se puede asociar hipotonía, ataxia (en la primera infancia), alteraciones características de la respiración, como apnea episódica y hiperpnea (que mejora con la edad), retraso global de neurodesarrollo, nistagmo, estrabismo, ptosis y apraxia oculomotora. Puede haber muchas anomalías sistémicas asociadas (síndrome de Joubert y trastornos relacionados), como displasia progresiva de la retina (amaurosis congénita de Leber), coloboma, cardiopatía congénita, riñón microquístico, fibrosis hepática, polidactilia, protrusión de la lengua y tumores de los tejidos blandos de la lengua (fig. 609.13).

La **rombencefalosinapsis** se define por ausencia o hipoplasia de vermis junto con fusión o ausencia de separación de las estructuras profundas del cerebelo en la línea media. Con frecuencia se acompaña de ventriculomegalia e hidrocefalia. Las manifestaciones clínicas son variables, puede ser asintomática o puede haber deterioro cognitivo, alteración del desarrollo del lenguaje, epilepsia y espasticidad. La **enfermedad de Lhermitte-Duclos** es un gangliocitoma displásico del cerebelo que origina un aumento de volumen localizado del cerebelo, macrocefalia, signos cerebelosos y crisis convulsivas.

Las **hipoplásias pontocerebelosas** son un grupo de trastornos caracterizados por la alteración del desarrollo del cerebelo y de la protuberancia que se acompañan de signos histopatológicos de muerte neuronal y proliferación de glía que sustituye al tejido neuronal. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas; se puede observar hipotonía, dificultades de la alimentación, retraso del neurodesarrollo y alteraciones respiratorias. Se reconocen dos formas clínicas, el tipo I (con signos de afectación de la motoneurona del asta anterior) y el tipo II (con signos extrapiramidales, crisis comiciales y microcefalia adquirida), que pueden verse en el contexto del síndrome de Walker-Warburg, la enfermedad músculo-ojo-cerebro, los trastornos congénitos de la glucosilación de tipo 1A, las citopatías mitocondriales, la exposición a teratógenos, la infección congénita por citomegalovirus, la aciduria 3-metilglutacónica, el síndrome PEHO (encefalopatía progresiva con edema, hipsarritmia y atrofia óptica), la hipoplásia cerebelosa autosómica recesiva y en otros subtipos de hipoplásia cerebelosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.10 Microcefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Cuando el perímetro craneal de un niño está más de tres desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad y el sexo, se considera que dicho niño padece una microcefalia. Este hallazgo es relativamente frecuente entre niños con retraso del desarrollo neurocognitivo. Aunque existen muchas causas de microcefalia, en la mayoría de los cerebros se encuentran anomalías de la migración neuronal durante el desarrollo fetal, incluyendo heterotopias de las células neuronales y trastornos de su citoarquitectura. La microcefalia puede dividirse en dos grupos principales: microcefalia primaria (genética) y microcefalia secundaria (no genética). El diagnóstico preciso es importante para el consejo genético y para el pronóstico en futuras gestaciones.

ETIOLOGÍA

La microcefalia primaria comprende un grupo de trastornos que generalmente no asocian otras malformaciones y que siguen un patrón mendeliano de herencia o que se asocian a un síndrome genético específico. Los lactantes afectados se suelen identificar al nacer por su pequeño perímetro craneal. Los tipos más frecuentes son la microcefalia familiar autosómica dominante y una serie de síndromes cromosómicos que se resumen en la tabla 609.4. La microcefalia primaria también se asocia con siete loci génicos y se han identificado, al menos, siete genes etiológicos únicos; el trastorno tiene una herencia autosómica recesiva. Bastantes causas de microcefalia ligadas al cromosoma X son debidas a mutaciones genéticas, generalmente se acompañan de malformaciones estructurales graves, como lisencefalia, holoprosencefalia, polimicrogiria, displasia en empedrado, heterotopia neuronal e hipoplásia pontocerebelosa, que se deben investigar mediante un estudio de RM cerebral. La microcefalia secundaria se debe a un gran número de agentes nocivos que pueden afectar al feto intraútero o al lactante durante el

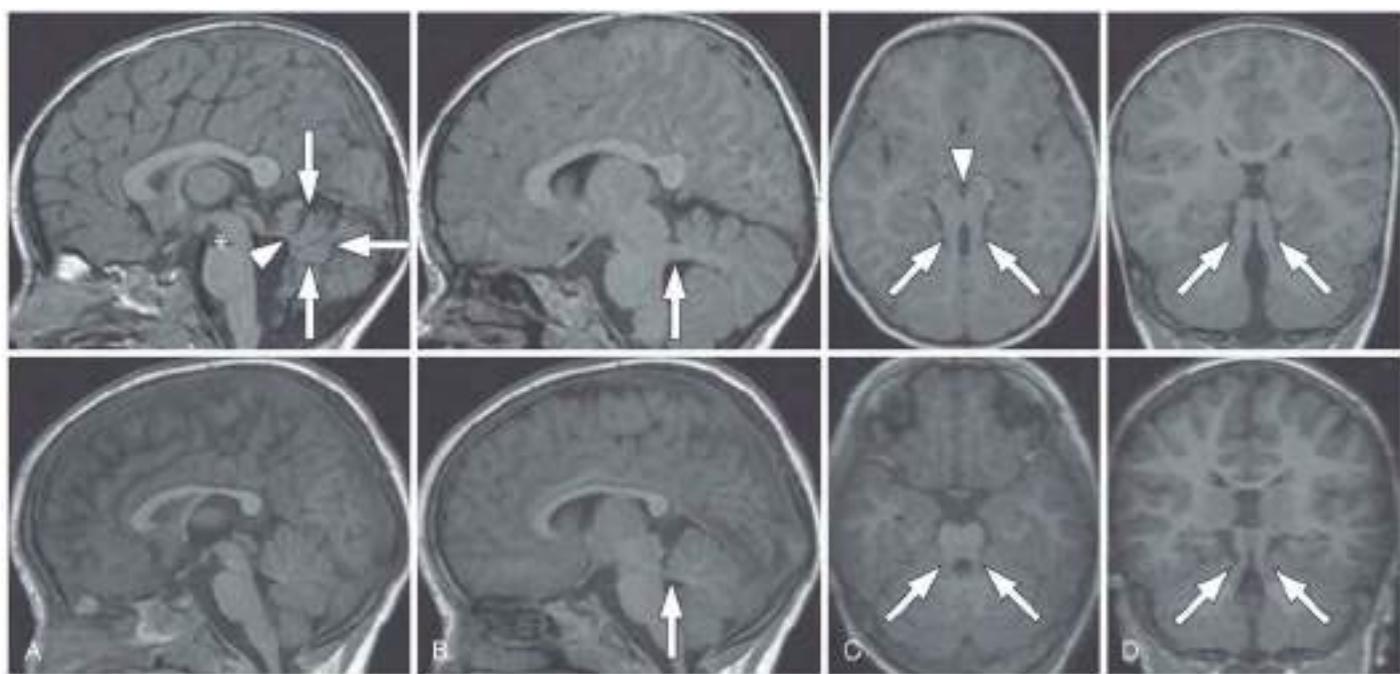


Fig. 609.12 Hallazgos en las pruebas de neuroimagen en un niño de 2 años con síndrome de Joubert puro (imágenes superiores) en comparación con un control sano (imágenes inferiores). **A**, La RM ponderada en T1 en corte mediosagital muestra hipoplasia y displasia moderadas del vermis cerebeloso (flechas blancas) con distorsión y dilatación secundarias del cuarto ventrículo y desplazamiento rostral del fastigium (punta de flecha blanca). También se observa una fosa interpeduncular más profunda (asterisco). **B**, La RM ponderada en T1 en corte parasagital muestra los pedúnculos cerebelosos superiores engrosados, elongados y con una orientación horizontal (flecha). **C**, La RM ponderada en T1 en corte axial a la altura de la unión pontomesencefálica muestra el signo de la muela con mayor profundidad de la fosa interpeduncular (punta de flecha blanca) y unos pedúnculos cerebelosos superiores engrosados, elongados y con una orientación horizontal (flechas blancas). Además, el vermis cerebeloso parece estar hipoplásico y sus vestigios displásicos. **D**, La RM ponderada en T1 en corte coronal muestra los pedúnculos cerebelosos superiores engrosados (flechas blancas). (De Romani M, Micalizzi A, Valente EM: Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth, Lancet Neurol 12:894-905, 2013, Fig 1.)

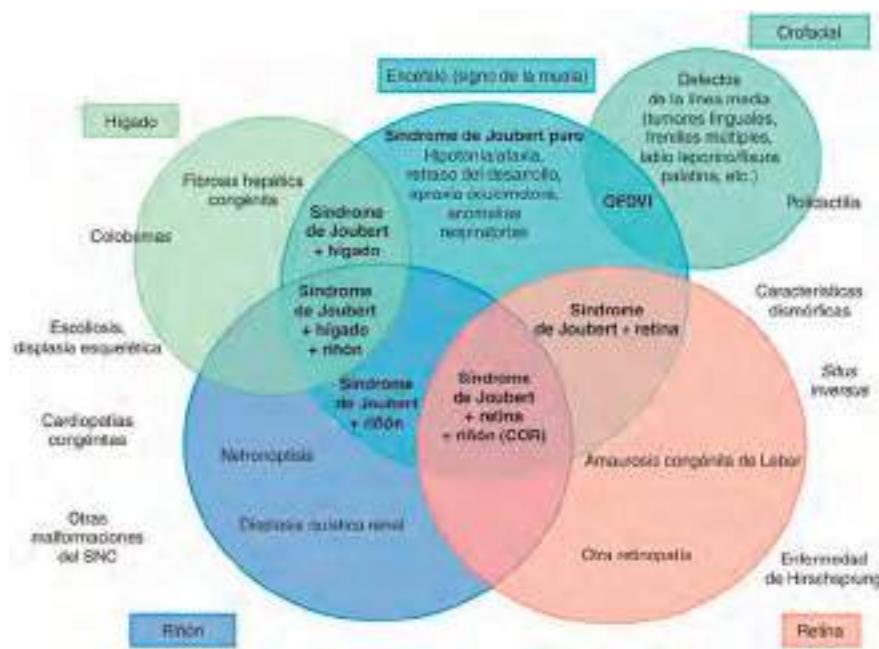


Fig. 609.13 Espectro de afectación orgánica en el síndrome de Joubert y clasificación en subgrupos clínicos (en negrita). Los colobomas coriorretinianos se observan con más frecuencia en el subgrupo del síndrome de Joubert con afectación hepática, pero también pueden aparecer en otros subgrupos. De forma similar, la polidactilia (en especial si es preaxial o mesoaxial) está presente en todos los casos del subgrupo del síndrome orofaciocigital de tipo VI, pero la polidactilia postaxial se observa con frecuencia también en asociación con otros fenotipos del síndrome de Joubert. Otras características clínicas fuera de los círculos son menos frecuentes, sin una asociación específica con un subgrupo clínico. COR, cerebelo oculorrenal; OFDVI, síndrome orofaciocigital de tipo VI; SNC, sistema nervioso central. (De Romani M, Micalizzi A, Valente EM: Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. Lancet Neurol 12:894-905, 2013, Fig 3.)

Tabla 609.4 Causas de microcefalia

CAUSAS	HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS
PRIMARIA (GENÉTICA)	
Familiar (autosómica recesiva)	Incidencia: 1/40.000 nacidos vivos Aspecto típico con frente inclinada, nariz y pabellones auriculares grandes; retraso mental grave y convulsiones frecuentes; superficie de las circunvoluciones poco diferenciada y citoarquitectura desorganizada
Autosómica dominante	Facies no distintiva, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, frente levemente inclinada y pabellones auriculares grandes Crecimiento lineal normal, crisis comiciales de fácil control y retraso mental leve o límite
Síndromes	
Down (trisomía 21)	Incidencia: 1/800 nacidos vivos Forma anormalmente redondeada de los lóbulos occipitales y frontales, y cerebro pequeño; circunvolución temporal superior estrecha, alteraciones neurofibrilares similares a las de la enfermedad de Alzheimer y anomalías ultraestructurales de la corteza cerebral
Edward (trisomía 18)	Incidencia: 1/6.500 nacidos vivos Bajo peso al nacer, microstomía, micrognatia, pabellones auriculares malformados de implantación baja, occipucio prominente, pies en mecedora, deformidades en flexión de los dedos de las manos, cardiopatía congénita, paquigiria, heterotopias neuronales
Maullido de gato (5 p-)	Incidencia: 1/50.000 nacidos vivos Facies redondeada, pliegue epicanto, pabellones auriculares de implantación baja, hipertelorismo y llanto característico
Cornelia de Lange	Sin neuropatología específica Retraso del crecimiento prenatal y posnatal, sinofridia, labio inferior fino y vuelto hacia abajo
Rubinstein-Taybi	Pulgares de implantación proximal Nariz ganchuda, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, pliegue epicanto, talla baja con pulgares y dedos de los pies anchos
Smith-Lemli-Opitz	Ptosis, escafocefalia, pliegue epicanto interno, orificios nasales en anteversión Bajo peso al nacer, importantes problemas para la alimentación
SECUNDARIA (NO GENÉTICA)	
Infecciones congénitas	
Virus Zika	Bajo peso al nacer para la edad gestacional, alteraciones oculares
Citomegalovirus	Bajo peso al nacer para la edad gestacional, exantema petequial, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, sordera, retraso mental y crisis convulsivas
Rubéola	Calcificaciones del SNC y microgiria Retraso del crecimiento, púrpura, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, cardiopatía congénita, coriorretinitis, cataratas y sordera
Toxoplasmosis	Áreas necróticas perivasculares, polimicrogiria, heterotopias, cavitaciones subependimarias Púrpura, hepatoesplenomegalia, ictericia, convulsiones, hidrocefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales
Fármacos/drogas	
Síndrome alcohólico fetal	Retraso del crecimiento, ptosis, ausencia de <i>filtrum</i> y labio superior hipoplásico, cardiopatía congénita, problemas para la alimentación, heterotopia neuroglial y desorganización neuronal
Síndrome hidantoínico fetal	Retraso del crecimiento, hipoplasia de las falanges distales, pliegue epicanto interno, raíz nasal ancha y anteversión de los orificios
Otras causas	
Radiaciones	Microcefalia y retraso mental más graves si la exposición es anterior a las 15 semanas de gestación
Meningitis/encefalitis	Infartos cerebrales, cavitación quística, pérdida neuronal difusa
Malnutrición	Causa controvertida de microcefalia
Metabólica	Diabetes mellitus materna e hiperfenilalaninemia materna
Hipertermia	Se ha descrito que la fiebre alta durante las primeras 4-6 semanas causa microcefalia, crisis comiciales y anomalías faciales
Encefalopatía hipóxico-isquémica	Los estudios anatómopatológicos muestran heterotopias neuronales Los estudios recientes no han demostrado anomalías en caso de fiebre materna Inicialmente edema cerebral difuso; los estadios tardíos se caracterizan por atrofia cerebral y señales anormales en la RM

periodo de rápido crecimiento cerebral, sobre todo en los primeros 2 años de vida, y el ejemplo más reciente es la infección por el virus Zika durante el embarazo.

Se puede apreciar microcefalia en algunos procesos específicos, como los síndromes de Rett, Seckel y Angelman, así como en los síndromes de encefalopatía asociados a trastornos comiciales graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Deben recogerse todos los antecedentes familiares, buscando otros casos de microcefalia o de trastornos que afectan al sistema nervioso. Es importante medir la circunferencia craneal del paciente al nacer. Una circunferencia craneal muy pequeña implica un proceso que comenzó en una fase precoz del desarrollo embrionario o fetal. Cualquier proceso que afecte al cerebro tardíamente en la vida, en especial después de los 2 años, es menos probable que produzca una microcefalia grave. Las mediciones seriadas del perímetro cefálico son más significativas que una determinación aislada, sobre todo cuando la anomalía es mínima o la microcefalia es adquirida. También debe registrarse el perímetro craneal de los padres y hermanos.

Las pruebas de laboratorio que deben solicitarse a un niño con microcefalia dependen de la historia y la exploración física. Cuando se desconoce la causa de la microcefalia, debe determinarse el nivel de fenilalanina sérica en la madre. Los niveles séricos elevados de fenilalanina durante la gestación en una madre asintomática pueden producir una grave lesión cerebral en un niño no fenilcetonúrico y, por lo demás, normal. El cribaje neonatal en Estados Unidos detecta la mayor parte de estos casos. Debe realizarse un cariotipo y/o un estudio de una batería de hibridación genómica (microarray cromosómico) si se sospecha un síndrome cromosómico o si el niño tiene alteraciones faciales, talla baja y anomalías congénitas asociadas. La RM puede ser útil para identificar anomalías estructurales del encéfalo, como lisencefalia, paquigiria o polimicrogiria, y la TC para detectar calcificaciones intracerebrales. Otros estudios adicionales pueden ser el análisis de aminoácidos en plasma y orina, y de ácidos orgánicos en ayunas, la determinación del amonio sérico, los títulos de anticuerpos contra *toxoplasmosis*, rubéola, citomegalovirus y *herpes simple* (TORCH), así como pruebas para el VIH en la madre y el niño, y una muestra de orina para el cultivo de citomegalovirus. También está indicada la determinación específica del virus Zika cuando el

recién nacido procede de un entorno de riesgo o uno de los progenitores tiene antecedentes de viajes a zonas endémicas. Se ha incrementado la identificación de mutaciones de un solo gen que pueden ser responsables tanto de una microcefalia primaria como de una microcefalia sindrómica.

TRATAMIENTO

Una vez establecida la causa de la microcefalia, el médico debe proporcionar un adecuado consejo genético y familiar. Puesto que muchos niños con microcefalia también tienen discapacidad intelectual, el médico debe ayudar a incluirlos en un programa terapéutico que permita el máximo desarrollo neurológico del niño (v. cap. 53).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

609.11 Hidrocefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La hidrocefalia no es una enfermedad específica, sino un grupo de trastornos que derivan de una alteración de la circulación y/o la absorción del LCR o, en raras circunstancias, de un aumento de su producción por un papiloma del plexo coroideo ([tablas 609.5 y 609.6](#)). Se ha incluido en esta sección la megalecefalia dado que a menudo se detecta durante la evaluación de una hidrocefalia en niños con macrocefalia.

FISIOLOGÍA

El LCR se forma, sobre todo, en el sistema ventricular por los plexos coroideos que se sitúan en los ventrículos laterales y en el tercer y cuarto ventrículos. Aunque la mayor parte del LCR se produce en los ventrículos laterales, alrededor del 25% deriva de un origen extracoroideo que incluye el endotelio capilar del parénquima cerebral. La formación del LCR está regulada de forma activa por el sistema nervioso, ya que el plexo coroideo está inervado por nervios adrenérgicos y colinérgicos. La estimulación del sistema adrenérgico disminuye la producción de LCR, mientras que la activación de los nervios colinérgicos puede duplicar la tasa normal de producción del LCR. En un niño normal, se producen alrededor de 20 ml/

hora de LCR. El volumen total de LCR se aproxima a 50 ml en el lactante y a 150 ml en el adulto. La mayor parte del LCR es extraventricular. El LCR se forma por el plexo coroideo en varias fases a través de una serie de intrincados pasos; finalmente, un ultrafiltrado del plasma se procesa para dar lugar a una secreción, el LCR.

El flujo de LCR se origina por el gradiente de presión que existe entre el sistema ventricular y el sistema venoso. La presión intraventricular puede ser de unos 180 mmH₂O en condiciones normales, mientras que la presión en el seno sagital superior se encuentra alrededor de los 90 mmH₂O. Normalmente, el LCR fluye desde los ventrículos laterales hacia el tercer ventrículo a través de los agujeros de Monro. Despues atravesia el estrecho acueducto de Silvio, que tiene alrededor de 3 mm de longitud y 2 mm de diámetro en el niño, para entrar en el cuarto ventrículo. El LCR sale del cuarto ventrículo a través de los agujeros laterales de Luschka y el agujero de Magendie en la línea media hacia las cisternas de la base del cerebro. La hidrocefalia secundaria a una obstrucción del sistema ventricular se denomina hidrocefalia obstructiva o no comunicante. Despues, el LCR circula desde las cisternas basales a través del sistema cisternal y sobre las convexidades de los hemisferios cerebrales. El LCR es absorbido fundamentalmente por las vellosidades aracnoideas mediante las uniones estrechas de su endotelio gracias al gradiente de presión al que nos hemos referido previamente. Se absorbe en cantidad mucho menor por los conductos linfáticos que se dirigen a los senos paranasales, junto con la vaina de las raíces nerviosas y el propio plexo coroideo. La hidrocefalia secundaria a la obliteración de las cisternas subaracnoideas o a disfunción de las vellosidades aracnoideas se denomina hidrocefalia no obstructiva o comunicante.

ETILOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La hidrocefalia obstructiva o no comunicante en el niño se produce, sobre todo, por anomalías del acueducto de Silvio o lesiones del cuarto ventrículo. La estenosis del acueducto consiste en un acueducto de Silvio anormalmente estrecho que suele estar ramificado. En un pequeño porcentaje de casos, la estenosis del acueducto se hereda como un rasgo recesivo ligado al sexo. Estos pacientes presentan, en ocasiones, defectos menores de cierre del tubo neural, como una espina bifida oculta. En alguna ocasión puede observarse estenosis del acueducto en la neurofibromatosis. La gliosis del acueducto también puede dar lugar a hidrocefalia. Como consecuencia de una meningitis o una hemorragia subaracnoidea neonatal en un niño prematuro, el

Tabla 609.5 Causas de hidrocefalia pediátrica

	CAUSA	MECANISMO PROPUESTO
HIDROCEFALIA ADQUIRIDA		
Inflamatoria		
Hemorragia subaracnoidea o infección	Cicatriz aracnoidea	Espacio subaracnoideo disfuncional
Hemorragia intraventricular o infección	Cicatriz ependimaria	Obstrucción ventricular
Neoplasia		
Tumor cerebral parenquimatoso	Efecto de masa	Obstrucción ventricular
Tumor de médula espinal	Composición de LCR alterada	Espacio subaracnoideo disfuncional
Tumor diseminado	Tumores con infiltración meníngea, como tumor neuroectodérmico primitivo	Espacio subaracnoideo disfuncional
Tumor del plexo coroideo 1	Composición alterada de LCR	Espacio subaracnoideo disfuncional
Tumor del plexo coroideo	Efecto de masa	Obstrucción ventricular
Tumor o hiperplasia del plexo coroideo	Función del plexo coroideo alterada	Sobreproducción de LCR o pulsaciones intraventriculares hiperdinámicas
Vascular		
Malformación vascular	Obstrucción ventricular, como malformación de Galeno; malformación venosa, hipertensión, como malformación arteriovenosa	Obstrucción ventricular; distensibilidad venosa disminuida o absorción de LCR disminuida
Función venosa cerebral alterada	Obstrucción venosa extrínseca, como displasias esqueléticas; obstrucción venosa intrínseca, como trombosis de senos venosos; disfunción venosa idiopática, como hidrocefalia idiopática congénita	Distensibilidad venosa disminuida o absorción de LCR disminuida
HIDROCEFALIA CONGÉNITA O DEL DESARROLLO		
Estenosis acueductal congénita	Obstrucción en la salida del tercer ventrículo	Obstrucción ventricular
Defectos del tubo neural, como mielomeningocele y malformación de Chiari II	Obstrucción en la salida del tercer o cuarto ventrículo; distensibilidad venosa alterada; cicatriz aracnoidea o ependimaria	Variable
Malformaciones de fosa posterior	Obstrucción en la salida del cuarto ventrículo, como complejo de Dandy-Walker; malformación Chiari I	Obstrucción ventricular
Quistes del desarrollo	Efecto de masa	Obstrucción ventricular
Atresia congénita del foramen de Monro	Obstrucción en la salida del ventrículo lateral	Obstrucción ventricular

De Kahle KT, Kulkarni AV, Limbick Jr DD, Warf BC: Hydrocephalus in children. *Lancet* 387:788-798, 2016, Table 1.

Tabla 609.6 Anomalías genéticas asociadas a hidrocefalia pediátrica

RELACIÓN GENÉTICA PUTATIVA	
Hidrocefalia con estenosis acueductal ligada a X (307000)	L1CAM
Hidrocefalia no sindrómica autosómica recesiva (HYC; 236600 [HYC1]; 615219 [HYC2])	CCDC88C; MPDZ
Retraso mental sindrómico de tipo Fried (304340)	AP1S2
Síndrome de Walker-Warburg (múltiples subtipos)	POMT1; POMT2; POMGNT1 y otros
Defectos del tubo neural (formas sensibles a folato [601634] y formas insensibles [182940])	Múltiples genes de susceptibilidad involucrados en la polaridad planar celular, como FUJ, VANG1/2, CCL2 y otros defectos del tubo neural sensibles a folato asociados a genes en la vía de la síntesis de folato (MTR, MTRR, MTHFR, MTHFD)
Discinesia ciliar primaria y otras ciliopatías (incluidos los diversos subtipos heterogéneos de síndrome de Meckel-Gruber y de síndrome de Joubert)	Múltiple genes implicados en la estructura, función y regulación ciliar, como CC2D2A, TMEM67, MKS1 y otros
RAS-patías, como neurofibromatosis de tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, síndrome cardio-facio-cutáneo	NF1; vía de los genes Ras-Raf-MEK-ERK, como KRAS, BRAF, PTPN11 y otras
VACTERL-H (asociación de anomalías vertebrales, anales, cardiacas, traqueoesofágicas, renales y de extremidades más hidrocefalia; 276950)	PTEN
VACTERL-H ligado a X (300515)	FANCB

Los números dados corresponden a los identificadores de Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

De Kahle KT, Kulkarni AV, Limbick Jr DD, Warf BC: Hydrocephalus in children. Lancet 387:788-798, 2016, Table 2.

recubrimiento ependimario del acueducto se interrumpe por una respuesta glial intensa que provoca una obstrucción completa. Las infecciones víricas intrauterinas también pueden producir estenosis acueductal seguida de hidrocefalia y se ha descrito un caso en relación con meningoencefalitis por el virus de la parotiditis. La malformación de la vena de Galeno puede expandirse hasta alcanzar un gran tamaño y, debido a su posición en la línea media, obstruir el flujo del LCR. Las lesiones o malformaciones de la fosa posterior son causas importantes de hidrocefalia, incluyendo los tumores cerebrales de la fosa posterior, la malformación de Chiari y el síndrome de Dandy-Walker.

La hidrocefalia no obstructiva o comunicante se produce generalmente después de una hemorragia subaracnoidea secundaria a una hemorragia intraventricular en el prematuro. La sangre en los espacios subaracnoides puede causar una obliteración de las cisternas o de las vellosidades aracnoides y una obstrucción al flujo del LCR. Las meningitis neumocócica y tuberculosa pueden producir un exudado denso y adherente que obstruye las cisternas basales, y las infecciones intrauterinas también pueden destruir las vías de circulación del LCR. Por último, los procesos leucémicos pueden producir una infiltración meníngea y diseminarse en el espacio subaracnoidal causando una hidrocefalia comunicante. Los tumores o malformaciones arteriovenosas de la médula espinal o de la cola de caballo son causas poco frecuentes de hidrocefalia comunicante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hidrocefalia puede manifestarse clínicamente de forma variable dependiendo de diferentes factores, como la edad de comienzo, la naturaleza de la lesión causante de la obstrucción y la duración y el ritmo de incremento de la presión intracraneal. En el lactante, el signo más evidente es un aumento excesivo de la velocidad de crecimiento del perímetro craneal. Además, la fontanela anterior está ampliamente abierta y bulbosa, y las venas del cuero cabelludo pueden estar dilatadas. La frente es amplia y los ojos pueden desviarse hacia abajo debido a la impronta del receso suprapineal dilatado sobre el techo troncoencefálico, lo que produce el signo de los «ojos en puesta de sol». Los signos de afectación de vías largas, incluyendo reflejos tendinosos exaltados, espasticidad, clonus (sobre todo en las extremidades inferiores) y Babinski, son frecuentes debido a la distensión y alteración de las fibras corticoespinales que se originan en la corteza motora. En el niño mayor, las suturas craneales son menos distensibles, por lo que los signos de hidrocefalia pueden ser más sutiles. En ambos grupos de edad son frecuentes los síntomas de irritabilidad, letargo, pérdida de apetito y vómitos; la cefalea es un síntoma más importante en pacientes mayores. Un cambio gradual de personalidad y un deterioro del rendimiento académico sugieren una forma lentamente progresiva de hidrocefalia. Respecto a

otros signos clínicos, la medición seriada del perímetro craneal indica una velocidad de crecimiento acelerada. La percusión del cráneo puede producir un sonido de «olla cascada» o signo de Macewen que indica una separación de las suturas. Un occipucio aplanoado puede sugerir una malformación de Chiari y un occipucio prominente, una malformación de Dandy-Walker. En la mayoría de los casos puede observarse edema de papila, parálisis del VI par craneal y signos piramidales, que son más evidentes en las extremidades inferiores.

La **malformación de Chiari** se divide en dos subgrupos principales. El tipo I produce típicamente síntomas durante la adolescencia o la vida adulta y generalmente no se asocia a hidrocefalia. Los pacientes refieren cefalea recurrente, dolor cervical, polaquiuria y espasticidad progresiva de las extremidades inferiores. La anomalía consiste en un desplazamiento de las amígdalas cerebelosas hacia el interior del canal cervical (fig. 609.14). Se debería buscar una siringomielia de la médula espinal mediante RM, sobre todo en la región cervical. Aunque la patogenia es desconocida, la hipótesis más aceptada es una obstrucción de la porción caudal del cuarto ventrículo durante el desarrollo fetal.

La malformación de Chiari de tipo II se caracteriza por hidrocefalia progresiva asociada a un mielomeningocele. Esta lesión representa una anomalía del rombencéfalo, probablemente debida a una alteración del desarrollo de la flexura pontina durante la embriogénesis, y da lugar a una elongación del cuarto ventrículo e incurvación del tronco del encéfalo con desplazamiento del vermis inferior, la protuberancia y el bulbo raquídeo hacia el canal cervical (fig. 609.15). Alrededor del 10% de los niños con una malformación de tipo II tiene síntomas en el periodo de lactante, consistentes en estridor, llanto débil y apnea que pueden aliviarse mediante derivación o descompresión de la fosa posterior. Existe una forma menos grave que produce anomalías de la marcha, espasticidad y descoordinación progresivas (incluidos los brazos y las manos) durante la infancia.

Las radiografías simples de cráneo muestran una fosa posterior pequeña y un canal cervical ensanchado. La TC con contraste y la RM detectan la protrusión de las amígdalas cerebelosas hacia el canal cervical y las anomalías del tronco del encéfalo. La anomalía se trata mediante descompresión quirúrgica, pero los pacientes asintomáticos o con síntomas leves pueden ser manejados de forma conservadora.

La malformación de Dandy-Walker consiste en una expansión quística del cuarto ventrículo en la fosa posterior e hipoplasia del vermis cerebeloso como consecuencia de una anomalía en la formación del techo del cuarto ventrículo durante la embriogénesis (fig. 609.16). Alrededor del 90% de los pacientes desarrolla hidrocefalia y un número significativo de estos niños tiene anomalías asociadas, incluyendo agenesia del vermis cerebeloso posterior y del cuerpo calloso. Los lactantes presentan un rápido incremento del tamaño de la cabeza y un occipucio prominente. La mayor parte de los niños



Fig. 609.14 RM sagital en un paciente con malformación de Chiari de tipo I. Las amígdalas cerebelosas están descendidas a través del foramen magnum (barra blanca) por debajo de C2 con un claro ensanchamiento del foramen. También se observa una siringomielia (asterisco blanco) que se extiende desde C3 hasta T2. (De Yassari R, Frim D: Evaluation and management of the Chiari malformation type 1 for the primary care pediatrician, Pediatr Clin North Am 51:477-490, 2004.)



Fig. 609.15 RM mediosagital ponderada en T1 de un paciente con malformación de Chiari de tipo II. Las amígdalas cerebelosas (flecha blanca) han descendido por debajo del foramen magnum (flecha negra). Obsérvese el cuarto ventrículo pequeño en forma de hendidura, que ha sido elongado en una posición vertical.

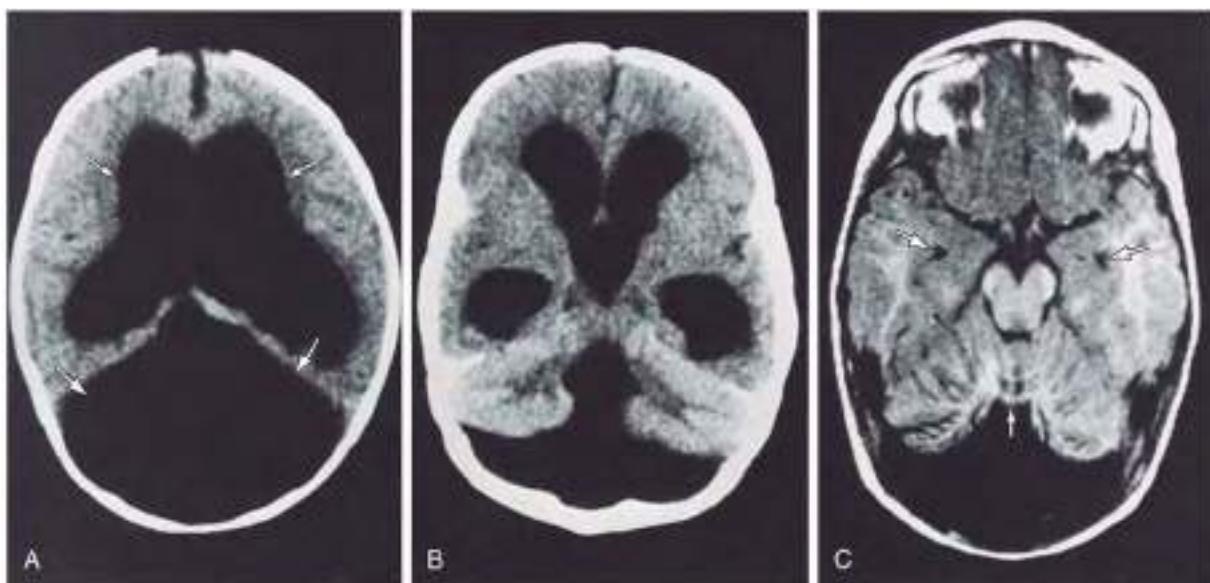


Fig. 609.16 Quiste de Dandy-Walker. **A**, TC axial (preoperatoria) que muestra un gran quiste en la fosa posterior (quiste de Dandy-Walker; flechas grandes) y dilatación de los ventrículos laterales (flechas pequeñas), una complicación secundaria a la obstrucción de la vía del LCR a la altura de la salida del cuarto ventrículo. **B**, El mismo paciente con una TC axial baja que muestra la separación de los hemisferios cerebelosos por el cuarto ventrículo dilatado (quiste de Dandy-Walker). Los ventrículos dilatados en situación proximal al cuarto ventrículo nuevamente muestran la obstrucción del LCR debido al quiste de Dandy-Walker. **C**, RM del mismo paciente que muestra una reducción del tamaño del quiste de Dandy-Walker y de las astas temporales (flechas) tras la derivación. El vermis incompleto (flecha pequeña) puede verse ahora.

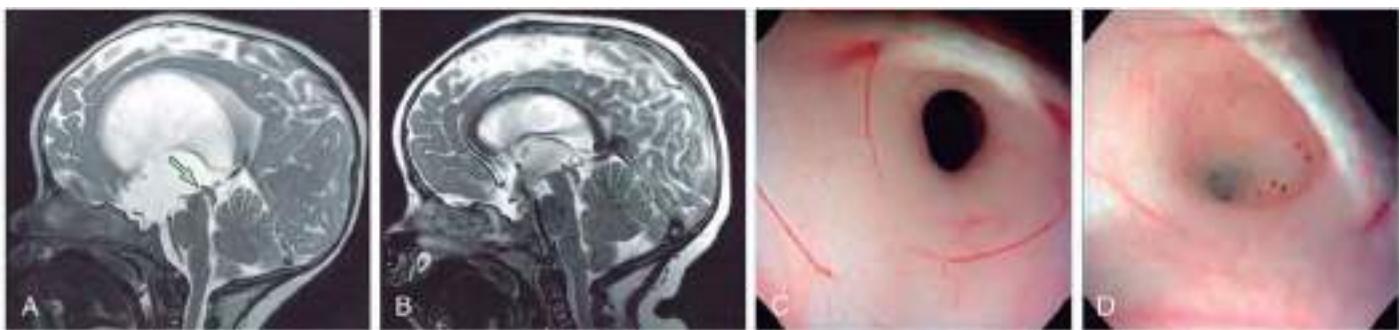


Fig. 609.17 Estenosis del acueducto. **A**, Imagen por RM sagital ponderada en T2 del cerebro de un neonato con hidrocefalia secundaria a una estenosis congénita del acueducto. La flecha indica el punto de obstrucción. **B**, El mismo paciente tras una ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo; obsérvese que el vacío de flujo negro indica flujo a través de la ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo. **C**, Vista endoscópica del acueducto en un paciente sano. **D**, Vista endoscópica de un acueducto obstruido en una estenosis acueductal; obsérvese la comisura posterior en el borde dorsal del agujero del acueducto tanto en A como en B. (De Kahle KT, Kulkarni AV, Limbick Jr DD, Warf BC: Hydrocephalus in children, Lancet 387:788-798, 2016, Fig 1.)

tiene signos de afectación de vías largas, ataxia cerebelosa y retrasos madurativos motor y cognitivo, probablemente debidos a las anomalías estructurales asociadas. La malformación de Dandy-Walker se trata mediante derivación de la cavidad quística (y, en ocasiones, también de los ventrículos) cuando existe hidrocefalia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La valoración de un niño con hidrocefalia comienza con la historia clínica. Los casos familiares sugieren una hidrocefalia ligada al cromosoma X o autosómica, secundaria a estenosis del acueducto (fig. 609.17). Pueden ser importantes los antecedentes de prematuridad con hemorragia intracranal, meningitis o encefalitis por el virus de la parotiditis. Múltiples manchas café con leche y otras características clínicas de neurofibromatosis apuntarán a una estenosis del acueducto como causa de la hidrocefalia.

La exploración debe incluir una inspección, la palpación y la auscultación cuidadosas del cráneo y de la columna vertebral. El perímetro craneal debe registrarse y compararse con mediciones previas. Se debe observar el tamaño y la configuración de la fontanela anterior e inspeccionar la espalda en busca de lesiones cutáneas anómalas en la línea media, incluyendo mechones de pelo, lipomas o angiomas que pueden sugerir un disrafismo espinal. La presencia de una frente prominente o de anomalías de la forma del occipucio puede sugerir la causa de la hidrocefalia. En muchos casos de malformación arteriovenosa de la vena de Galeno puede existir un soplo craneal audible. La transiluminación del cráneo es positiva si hay una dilatación masiva del sistema ventricular o en el síndrome de Dandy-Walker. La inspección del fondo de ojo es imprescindible porque el hallazgo de una coriorretinitis puede sugerir una infección intrauterina por toxoplasma como causa de la hidrocefalia. En niños mayores suele observarse edema de papila, pero es raro en lactantes porque las suturas craneales se separan como consecuencia del aumento de la PIC.

Las radiografías simples de cráneo muestran típicamente dilatación de suturas, erosión de las clinoides posteriores en el niño mayor y un aumento de las marcas de las circunvoluciones (aspecto de plata batida) en el interior del cráneo debido a la hipertensión intracranal de larga evolución. La TC y/o la RM junto con la ecografía en el lactante son los estudios diagnósticos más importantes para identificar la causa específica y la intensidad de la hidrocefalia.

La cabeza puede aumentar de tamaño (y confundirse con una hidrocefalia) por el engrosamiento de los huesos del cráneo en una anemia crónica, un raquitismo, una osteogénesis imperfecta o una displasia epifisaria. Las colecciones subdurales crónicas pueden producir una prominencia ósea parietal bilateral. La RM ha mostrado la existencia frecuente de hidrocefalia externa benigna, una afección limitada por el crecimiento que pocas veces requiere tratamiento. Varios trastornos metabólicos y degenerativos del SNC producen macrocefalia debido al almacenamiento anormal de sustancias en el parénquima cerebral. Estas enfermedades incluyen los trastornos lisosomales (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs, gangliosidosis y mucopolisacaridosis), las aminoacidurias (p. ej., enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce) y las leucodistrofias (p. ej., leucodistrofia metacromática, enfermedad de Alexander y enfermedad de Canavan). Además, el gigantismo cerebral (síndrome de Sotos), otros síndromes con hipercrecimiento y la neurofibromatosis se caracterizan por un aumento de la masa encefálica. La macrocefalia familiar se hereda como rasgo autosómico dominante y se caracteriza por un retraso en la adquisición de los hitos motores e hipotonía,

pero con una inteligencia normal o casi normal. Para establecer el diagnóstico, es necesario determinar el perímetro craneal de los progenitores.

MEGALENCÉFALIA

La megalencefalía es un trastorno anatómico del crecimiento cerebral que se caracteriza por un cociente peso/volumen cerebral superior al percentil 98 correspondiente para la edad ($\sigma \geq 2$ DE por encima de la media), que generalmente se acompaña de macrocefalia (perímetro craneal por encima del percentil 98). Algunas enfermedades neurodegenerativas de depósito se acompañan de megalencefalía, pero también hay causas anatómicas y genéticas. La causa más habitual de megalencefalía anatómica es la megalencefalía familiar benigna. Esta entidad puede diagnosticarse fácilmente mediante la historia familiar y la medición del perímetro craneal de los progenitores (perímetro occipitofrontal). No obstante, hay más de 100 síndromes que se acompañan de macrocefalia.

La megalencefalía anatómica suele ser evidente al nacer y el crecimiento de la cabeza suele mantenerse en paralelo al percentil más alto. A veces, un aumento del perímetro occipitofrontal puede ser la forma de presentación de algunos síndromes. Los estudios de neuroimagen son fundamentales para identificar las alteraciones estructurales y de las circunvoluciones que se observan en algunas formas de macrocefalia sindrómica y para determinar si existe megalencefalía anatómica.

Los síndromes que suelen presentar macrocefalia con megalencefalía asociada pueden cursar con sobrecrecimiento somático prenatal y/o posnatal, como el síndrome de Sotos, el de Simpson-Golabi-Behmel, el X frágil, el de Weaver, el de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita y el de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, y los síndromes sin sobrecrecimiento somático posnatal, como el FG, el de céfalopolisíndactilia de Greig, el acrocálosis y el síndrome de Gorlin.

El síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) es el síndrome megalencefálico más frecuente, el 50% de los pacientes tiene macrocefalia prenatal y el 100% de los pacientes tiene macrocefalia al año de vida. El sobrecrecimiento posnatal precoz se normaliza en la edad adulta. A nivel facial se observa frente alta con abombamiento frontal, cabello ralo en la región frontoparietal, fisuras palpebrales de inclinación mongoloide, hipertelorismo, cara alargada y estrecha, mandíbula prominente y rubefacción malar. Estos niños suelen ser hipotónicos, con defectos de la coordinación motora y retraso del desarrollo del lenguaje, y la mayoría de ellos tiene una discapacidad cognitiva que puede ser leve o profunda.

HIDRANENCEFALIA

La hidranencefalia puede confundirse con la hidrocefalia. No hay hemisferios cerebrales o están representados por sacos membranosos con restos de corteza frontal, temporal u occipital dispersos sobre la membrana. El diencéfalo y el tronco del encéfalo están relativamente intactos (fig. 609.18). No se conoce la causa de la hidranencefalia, pero una oclusión bilateral de las arterias carótidas internas durante el desarrollo fetal precoz podría explicar la mayoría de las anomalías patológicas. Los lactantes afectados pueden tener una circunferencia craneal normal o aumentada al nacer que crece a una velocidad excesiva durante el desarrollo posnatal. La transiluminación muestra una ausencia de los hemisferios cerebrales. El niño se encuentra irritable, se alimenta con dificultad, presenta convulsiones y cuadriparese espástica, y su desarrollo cognitivo es mínimo o nulo. La derivación ventriculoperitoneal evita el crecimiento masivo del cráneo.



Fig. 609.18 Hidranencefalia. RM que muestra el tronco del encéfalo y la médula espinal con restos de cerebelo y de la corteza cerebral. El resto del cráneo está ocupado por LCR.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidrocefalia depende de su causa. El tratamiento médico, incluyendo la utilización de acetazolamida y furosemida, puede proporcionar un alivio transitorio al reducir la tasa de producción de LCR, pero los resultados a largo plazo no son satisfactorios. La mayoría de los casos de hidrocefalia requieren una derivación extracraneal, sobre todo una derivación ventriculoperitoneal. Se ha desarrollado la ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo como una alternativa viable y se han establecido los criterios de su indicación, pero a veces es necesario repetir la técnica para que sea efectiva. Con este método podría evitarse la derivación ventricular. Las complicaciones más importantes de las derivaciones son la oclusión (caracterizada por cefalea, papiledema, vómitos, alteraciones del nivel de conciencia) y la infección bacteriana (fiebre, cefalea, meningismo), generalmente debida a *Staphylococcus epidermidis*. Con una preparación meticulosa puede reducirse la frecuencia de infección de la derivación a menos del 5%. Los resultados del tratamiento quirúrgico intrauterino de la hidrocefalia fetal no han sido buenos, posiblemente debido a la elevada frecuencia de malformaciones cerebrales asociadas a la hidrocefalia, con excepción de algún caso prometedor de hidrocefalia fetal asociada a mielomeningocele.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la causa de la dilatación de los ventrículos y no del tamaño del manto cortical en el momento de la intervención quirúrgica, excepto en los casos en que la corteza cerebral ha sido severamente comprimida y adelgazada. Los niños con hidrocefalia tienen un riesgo elevado de tener dificultades en su desarrollo neurocognitivo. El coeficiente intelectual medio es bajo en relación con la población general, más para la ejecución de tareas que en habilidades verbales. Algunos niños tienen alteraciones de memoria. El aumento de la PIC va a originar con frecuencia problemas visuales como estrabismo, anomalías visuoespaciales, defectos campimétricos y atrofia óptica con disminución de la agudeza visual. Las latencias de los potenciales evocados visuales están aumentadas y tardan algún tiempo en normalizarse tras la corrección de la hidrocefalia. Aunque la mayor parte de los niños con hidrocefalia son afables y tranquilos, algunos muestran una conducta agresiva e incluso delincuente. En pacientes con hidrocefalia tratada con derivación o mielomeningocele es relativamente frecuente observar una pubertad precoz, posiblemente debida al aumento de secreción de gonadotropina en respuesta al incremento de la PIC. Los niños con hidrocefalia deben ser seguidos a largo plazo por un equipo multidisciplinario.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 609.7 Clasificación de craneosinostosis comúnmente utilizada en genética clínica

TRASTORNO	CAUSA
CRANEOSINOSTOSIS AISLADAS	
Describa morfológicamente	Desconocida, aislada, moldeamiento intraútero o mutación en <i>FGFR3</i>
CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICAS	
Síndrome de Antler-Bixler	<i>FGFR2, POR</i>
Síndrome de Apert	Habitualmente, una o dos mutaciones en <i>FGFR2</i>
Síndrome de Beare-Stevenson	Mutación en <i>GFGR2</i> o <i>GFGR3</i>
Síndrome de Baller-Gerold	Mutaciones heterogéneas en <i>TWIST</i>
Síndrome de Carpenter	<i>RAB23</i> en la mayoría
Displasia craneofrontonasal	<i>EFNB1</i>
Síndrome de Crouzon	Numerosas mutaciones diferentes en <i>FGFR2</i>
Síndrome Crouzon o mesodermoesquelético	Mutación en <i>FGFR3</i>
Síndrome de Jackson-Weiss	Mutación en <i>FGFR2</i>
Síndrome de Muenke	Mutación en <i>FGFR1</i> o numerosas mutaciones en <i>FGFR2</i>
Síndrome de Pfeiffer	Mutación en <i>FGFR3</i>
Síndrome de Saethre-Chotzen	Mutación en <i>TWIST</i>
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	Mutación en <i>FBEN1</i>

Modificada de Ridgway EB, Weiner HL: Skull deformities, *Pediatr Clin North Am* 51:359-387, 2004.

609.12 Craneosinostosis

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La craneosinostosis consiste en el cierre prematuro de las suturas craneales y puede ser primaria o secundaria. Se puede acompañar de diversos tipos de forma anormal del cráneo. La craneosinostosis primaria se refiere al cierre de una o más suturas debido a anomalías del desarrollo craneal, mientras que la craneosinostosis secundaria se produce por fracaso del crecimiento cerebral y no se trata aquí. La incidencia de craneosinostosis primaria se aproxima a 1/2.000 nacidos vivos. La causa se desconoce en la mayoría de los niños; sin embargo, los síndromes genéticos suponen el 10-20% de los casos. Parece que las fuerzas de deformación son importantes en algunos casos de plagiocefalia occipital y frontal. Es muy importante la detección precoz de una posible anomalía posterior de la forma del cráneo, ya que permitirá establecer un tratamiento físico precoz en la torticolis y en otras anomalías de postura asimétricas que provocan plagiocefalia.

DESARROLLO Y ETILOGÍA

Los huesos del cráneo se encuentran bien desarrollados hacia el 5.º mes de la gestación (frontales, parietales, temporales y occipitales) y están separados por las suturas y las fontanelas. El cerebro crece rápidamente durante los primeros años de vida y normalmente este crecimiento es permitido por el crecimiento equivalente de los huesos del cráneo a lo largo de las suturas. La causa de la craneosinostosis es desconocida, pero prevalece la hipótesis de que un desarrollo anormal de la base del cráneo crearía unas fuerzas excesivas en la duramadre que actuarían alterando el desarrollo normal de las suturas craneales. No se ha demostrado que una disfunción de los osteoblastos ni de los osteoclastos origine la craneosinostosis. Se han identificado factores genéticos en formas aisladas y en formas sindrómicas de craneosinostosis (tabla 609.7 y fig. 609.19). También se asocia a craneosinostosis el hipertiroidismo materno no tratado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de craneosinostosis son evidentes al nacer y se caracterizan por una deformidad del cráneo que se debe a una fusión prematura de las suturas. La palpación de la suture revela un reborde óseo prominente y la fusión de las suturas puede confirmarse mediante las radiografías simples craneales o mediante TC en los casos dudosos (tabla 609.8).

El cierre prematuro de la sutura sagital produce un cráneo alargado y estrecho, o **escafocefalia**, la forma más frecuente de craneosinostosis. La

escafocefalia se asocia a un occipucio prominente, frente amplia y una fontanela anterior pequeña o ausente. El trastorno es esporádico y más frecuente en varones, lo que suele causar dificultades durante el parto debido a desproporción pelvicocefálica. La escafocefalia no produce hipertensión intracranal ni hidrocefalia y la exploración neurológica en los pacientes afectados es normal.

La **plagiocefalia frontal** es la siguiente forma más frecuente de craneosinostosis y se caracteriza por aplanamiento unilateral de la frente, elevación de la órbita y la ceja ipsilaterales, y elevación del pabellón auricular del mismo lado. Este trastorno es más frecuente en niñas y se debe a una fusión prematura de la sutura coronal y esfenofrontal. La intervención quirúrgica tiene buenos resultados estéticos. Cuando en los estudios de imagen no se observa el cierre de la sutura, son muy importantes las medidas posturales.

La **plagiocefalia occipital** suele deberse a una postura durante la lactancia y es más frecuente en los niños con una disminución de movimientos

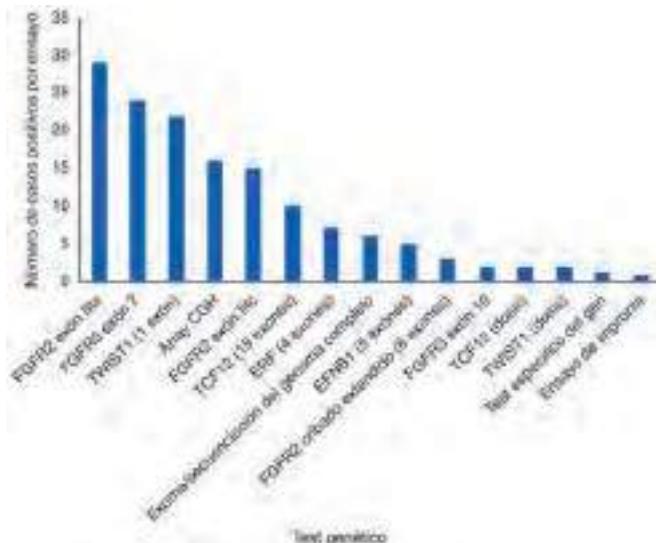


Fig. 609.19 Pruebas genéticas en craneosinostosis. Las pruebas están organizadas jerárquicamente, aquellas con un rendimiento diagnóstico más alto a la izquierda. (De Wilkie AOM, Johnson D, Wall SA: Clinical genetics of craniosynostosis, Curr Opin Pediatr 29:622-628, 2017, Fig. 2.)

espontáneos o con un trastorno del desarrollo, aunque la fusión o esclerosis de la sutura lambdoidea puede causar un aplanamiento occipital unilateral y un abultamiento ipsilateral del hueso frontal.

La **trigonocefalia** es una forma rara de craneosinostosis causada por la fusión prematura de la sutura metópica. Estos niños tienen una frente en forma de quilla e hipotelorismo, y tienen riesgo de anomalías asociadas del desarrollo del prosencéfalo. Habitualmente se observan formas leves de trigonocefalia.

La **turricefalia** se caracteriza por una cabeza de forma cónica debido a la fusión prematura de la sutura coronal y con frecuencia de las suturas esfenofrontal y frontoetmoidal. La **deformidad kleeblattschädel** es un cráneo de forma peculiar que recuerda a una hoja de trébol. Los niños afectados tienen los huesos temporales muy prominentes y el resto del cráneo está estrechado. Suele cursar con hidrocefalia.

La fusión prematura de una única sutura raramente causa un déficit neurológico. En esta situación, la única indicación de cirugía es mejorar el aspecto estético del niño y el pronóstico depende de la sutura afectada y del grado de deformidad. Las complicaciones neurológicas, como hidrocefalia y aumento de la PIC, son más probables cuando se fusionan prematuramente dos o más suturas, en cuyo caso es necesaria la intervención quirúrgica. El papel de las medidas precoces de modificación postural y el tratamiento de la torticis, así como el uso de métodos de moldeamiento craneal, están fuera del alcance de esta revisión.

Los trastornos genéticos más prevalentes asociados a craneosinostosis incluyen los síndromes de Crouzon, de Apert, de Carpenter, de Chotzen y de Pfeiffer. El **síndrome de Crouzon** se caracteriza por craneosinostosis prematura y se hereda como un rasgo autosómico dominante. La forma de la cabeza depende del momento y del orden de fusión de las suturas, pero suele consistir en una disminución del diámetro posteroanterior o **braquicefalia** debido al cierre bilateral de las suturas coronales. Las órbitas están poco desarrolladas y hay una llamativa proptosis ocular. También es característico observar hipoplasia maxilar e hipotelorismo orbitario.

El **síndrome de Apert** tiene muchas características en común con el síndrome de Crouzon. Sin embargo, el síndrome de Apert generalmente es un trastorno esporádico, aunque puede heredarse con carácter autosómico dominante. Se asocia a una fusión prematura de múltiples suturas, incluyendo las suturas coronal, sagital, escamosa y lambdoidea. La cara tiende a ser asimétrica y hay menos proptosis ocular que en el síndrome de Crouzon. El síndrome de Apert se caracteriza por sindactilia del 2.^º, 3.^º y 4.^º dedos de la mano que pueden estar unidos al pulgar y al 5.^º dedo. A menudo existen anomalías similares en los pies. Todos los pacientes presentan una calcificación progresiva y fusión de los huesos de las manos, los pies y la columna cervical.

Tabla 609.8 Características clínicas y epidemiológicas de las craneosinostosis más frecuentes

TIPO	EPIDEMIOLOGÍA	DEFORMIDAD CRANEAL	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Sagital	CS más frecuente por afectación aislada de una sutura, el 80% varones	Dolicocefalia o escafocefalia (forma de barco)	Frontal abombado, occipucio prominente, sutura palpable y elevada, PC normal y diámetro biparietal disminuido
Coronal	El 18% de CS, más frecuente en mujeres Se asocia al síndrome de Apert (con sindactilia) y enfermedad de Crouzon que incluye anomalías del esfenoides y de los huesos faciales y orbitarios (hipoplasia facial media)	Unilateral: plagiocefalia Bilateral: braquicefalia, acrocefalia	Unilateral: aplanamiento frontal del lado afectado, mejillas aplastadas, desviación nasal al lado normal, mayor margen supraorbitario que origina el signo del arlequín en la radiografía y rotación externa de la órbita que puede producir ambliopía Bilateral: aplanamiento frontal extenso. En el síndrome de Apert se acompaña de sindactilia y en la enfermedad de Crouzon, de hipoplasia facial media y proptosis progresiva
Lambdoidea	El 10-20% de CS, proporción V:M 4:1	Lambdoidea/plagiocefalia occipital; el lado derecho está afectado el 70% de los casos	Unilateral: aplanamiento de occipucio, hendidura a lo largo de la sutura sinostósica, abombamiento frontal ipsilateral que origina un cráneo romboidal, el pabellón auricular ipsilateral está en situación anteroinferior Bilateral: braquicefalia con desplazamiento bilateral de los pabellones auriculares hacia delante y hacia abajo
Metópica	Asociado con anomalías del cromosoma 19p	Trigonocefalia	Frente puntiaguda y prominente en línea media, hipotelorismo
Múltiple		Oxicefalia	Turricefalia con senos hipodesarrollados y órbitas superficiales, presión intracranal elevada

CS, craneosinostosis; PC, perímetro craneal.

De Ridgway EB, Weiner HL: Skull deformities, Pediatr Clin North Am 51:359-387, 2004.

El **síndrome de Carpenter** se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo y se caracteriza por presentar una deformidad del cráneo en forma de hoja de trébol debido a la fusión de múltiples suturas. En todos los casos hay sindactilia de partes blandas en las manos y los pies, y es frecuente la discapacidad intelectual. En algunas ocasiones se pueden asociar cardiopatía congénita, opacidad corneal, *coxa valga* y *genu valgum*.

El **síndrome de Chotzen** se caracteriza por craneosinostosis asimétrica y plagiocefalia. Es el más prevalente de los síndromes genéticos y se transmite con carácter autosómico dominante. Se caracteriza por asimetría facial, ptosis palpebral bilateral, braquidactilia y sindactilia de partes blandas del 2.^º y 3.^{er} dedo de las manos.

El **síndrome de Pfeiffer** suele cursar con turricefalia. Los ojos son prominentes y están muy separados, y los pulgares y los dedos gordos de los pies son cortos y anchos. Puede observarse sindactilia parcial de partes blandas. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han comunicado casos hereditarios autosómicos dominantes.

Se ha demostrado que existen mutaciones familiares en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) asociadas a tipos fenotípicamente específicos de craneosinostosis. Las mutaciones del gen *FGFR1* localizado en el cromosoma 8 dan lugar al síndrome de Pfeiffer; una mutación similar del gen *FGFR2* causa el síndrome de Apert. Mutaciones idénticas del gen *FGFR2* pueden dar lugar tanto al fenotipo de Pfeiffer como al de Crouzon.

Cada síndrome genético tiene riesgo de anomalías adicionales, incluyendo hidrocefalia, hipertensión intracranial, edema de papila, atrofia óptica debida a anomalías de los agujeros ópticos, problemas respiratorios secundarios a desviación del tabique nasal o atresia de coanas, trastornos del lenguaje y sordera. La craniectomía es necesaria para el tratamiento de la hipertensión intracranial y es esencial un equipo multidisciplinario craneofacial para el seguimiento a largo plazo de los niños afectados. La craneosinostosis puede corregirse quirúrgicamente con buenos resultados y una morbilidad y mortalidad relativamente bajas, en especial en los niños que no tienen un cuadro sindrómico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 610

Plagiocefalia deformativa

Matthew P. Fahrenkopf, Nicholas S. Adams,
Robert J. Mann y John A. Girotto

La plagiocefalia deformativa (PD), también denominada plagiocefalia posicional, es el desarrollo de un aplanamiento y una asimetría craneales en el lactante *debido a fuerzas extrínsecas de moldeado aplicadas sobre el cráneo, como dormir siempre sobre la misma zona de la cabeza*. Desde que se hubo recomendado colocar a los lactantes en decúbito supino para dormir con el fin de prevenir el síndrome de muerte súbita del lactante, la incidencia de PD ha aumentado drásticamente, lo que ha generado inquietud entre padres y médicos de atención primaria.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETILOGÍA

Incidencia

La incidencia es del 46,6% al utilizar la clasificación de Argenta en una población de pacientes diversa socioeconómica y étnicamente, con una media de edad de 2,25 meses. Esta incidencia es más alta que en los informes previos, donde se observó un pico entre las 7 semanas (22,1%) y los 4 meses (19,7%) y luego disminuía en los 3 años siguientes (el 7% a los 12 meses y el 3,3% a los 24 meses). Suele resolverse por completo a los 2-3 años.

Los lactantes no pueden repositionar su cabeza en las primeras semanas de vida y no desarrollan el sostén cefálico hasta alrededor de los 4 meses. Por este motivo, la PD es más grave hasta alrededor de los 4 meses. Además, durante este periodo el perímetro cefálico del lactante aumenta con

Tabla 610.1

Factores que aumentan el riesgo de plagiocefalia deformativa

- Varón
- Hijo primogénito
- Prematuridad
- Rotación pasiva del cuello limitada al nacer (p. ej., torticollis congénita)
- Retraso del desarrollo
- Posición al dormir en decúbito supino al nacer y a las 6 semanas
- Solo alimentación con biberón
- Tiempo en decúbito prono <3 veces/día
- Menor nivel de actividad, los hitos se logran más despacio
- Dormir con la cabeza hacia el mismo lado, preferencia posicional

rapidez: alrededor de 2 cm/mes en los primeros 3 meses, 1 cm/mes de los 4 a los 6 meses y 0,5 cm/mes después de los 6 meses. Alrededor de los 6 meses, los lactantes han adquirido el sostén cefálico y esta capacidad de reposicionar activamente su cabeza permite la mejora gradual de la forma del cráneo debido a la descarga de la presión y al continuo crecimiento cerebral.

Factores de riesgo

La torticollis congénita, la preferencia posicional al dormir y los niveles más bajos de actividad son especialmente marcados en pacientes con PD. En la **tabla 610.1** se recogen otros factores de riesgo. Muchos de estos factores de riesgo no se pueden prevenir, pero dormir en decúbito supino con la cabeza girada siempre hacia el mismo lado es un factor pronóstico de PD independiente de los otros factores que se *puede* evitar. Puede haber una asociación entre el retraso del desarrollo y la PD. Aunque no hay una relación causal, en varios estudios se han observado diferencias significativas en el desarrollo motor grueso, como sentarse, gatear y girarse hacia un lado en decúbito entre los lactantes con y sin PD. Los antecedentes demográficos familiares, como una educación materna más baja, mayor educación prenatal y hermanos con asimetrías craneales, también pueden predecir el desarrollo de PD. El aumento de PD en los que sus madres recibieron mayor educación prenatal se considera relacionado con el énfasis puesto en el síndrome de muerte súbita del lactante y la campaña para dormir en decúbito supino.

Causas

Entre las causas prenatales de PD hay que citar la compresión uterina y la posición intrauterina restrictiva, como en el oligohidramnios o la gestación múltiple. Las causas posnatales de PD son la posición en la que duerme el lactante y la torticollis muscular congénita.

La **torticollis muscular** es una afección que se observa hasta en 1 de cada 6 recién nacidos y provoca una tensión constante de los músculos del cuello, lo que impide la rotación pasiva. Se cree que esta afección suele preceder al desarrollo de la deformidad craneal. Sin embargo, la posición cefálica preferida puede deberse a una asimetría cervical causante de torticollis con el posterior aplandamiento de un lado del cráneo debido a la preferencia posicional adquirida (v. cap. 700.1). Los problemas muscular y posicional conducen a una plagiocefalia no sinostósica más que a lo contrario. Dado que la PD se produce por estar más tiempo sobre un lado de la cabeza y que la torticollis (y otros desequilibrios musculares del cuello) es probable que conduzca a esta desproporción en el reparto del tiempo, son con mayor probabilidad causas, no efectos, de la PD.

La posición al dormir es fundamental en la incidencia de PD. Cuando un lactante duerme siempre con la misma parte del cráneo apoyada sobre una superficie plana, se aplica una fuerza continua en esa zona. Durante este periodo de desarrollo craneal rápido, el crecimiento se inhibe en la zona apoyada sobre una superficie dura, lo que causa una zona aplanada. Debido a esta inhibición, el crecimiento aumenta en direcciones opuestas y provoca una deformación que se puede distinguir de otros tipos de plagiocefalia.

EXPLORACIÓN Y DIFERENCIACIÓN ENTRE PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA Y CRANEOSINOSTOSIS

Una anomalía morfológica de la cabeza del lactante genera angustia a los progenitores. El diagnóstico de PD es clínico. El tratamiento también requiere un asesoramiento preciso sobre su causa y tratamiento. Es fundamental poder

descartar la **craneosinostosis** como causa primaria de la asimetría craneal en los lactantes, porque el tratamiento de esta anomalía es muy diferente del de la PD y requiere la derivación inmediata a un cirujano craneofacial para su evaluación (v. cap. 609.12). La craneosinostosis afecta a alrededor de 1 de cada 2.000 nacidos vivos y provoca plagiocefalia por el cierre prematuro de las suturas craneales. La craneosinostosis debe distinguirse de la PD porque el tratamiento es diferente. La craneosinostosis lambdoidea es excepcional (1/300.000 nacidos vivos), pero se presenta con características muy similares a las de la PD, de la que se puede distinguir por diversos datos de la anamnesis y la exploración física. La sinostosis coronal bilateral también tiene una semiología muy similar a la PD posterior.

Anamnesis y exploración física

En las **tablas 610.2 y 610.3** se resumen los componentes clave de la anamnesis y la exploración física.

La observación de la forma del cráneo, así como el desplazamiento del pabellón auricular son los primeros pasos. Es fundamental observar al niño en la vista frontal, lateral y del vértex. Cuando la forma craneal se ve desde arriba la PD suele parecer un **paralelogramo** y la oreja ipsilateral a la zona aplanada o alopecia está **desplazada en sentido anterior**. En la craneosinostosis lambdoidea, la cabeza tiene una forma trapezoidal y la oreja del mismo lado que la zona aplanada está desplazada en sentido posterior (fig. 610.1). Es importante observar que la posición de la oreja, aunque con mayor probabilidad sea anterior en la PD y posterior en la craneosinostosis lambdoidea, puede situarse a nivel anterior en ambas condiciones.

La palpación ayudará a diferenciar estas dos afecciones. En la craneosinostosis se palpan unas crestas a lo largo de la suture, mientras que en la PD no se palpan. Además, los huesos craneales no pueden movilizarse en los pacientes con craneosinostosis. Esto se puede comprobar mediante la aplicación de una presión suave en dos huesos del cráneo adyacentes separados por una suture con sospecha de sinostosis. Si los huesos no se mueven uno respecto al otro, se sospechará una craneosinostosis.

La verificación del tono de los músculos cervicales y del rango de movimiento es una parte clave de la exploración, porque ayuda a evaluar el desarrollo motor y a diagnosticar la torticis congénita. La resistencia al movimiento pasivo aumenta la sospecha de torticis. La disminución del tono obliga a evaluar con más detalle el desarrollo motor. Los lactantes no adquieren el control muscular para girar o levantar la cabeza hasta alrededor de los 4 meses y los retrasos del desarrollo motor podrían aumentar el riesgo de que el lactante desarrolle PD a una edad más avanzada de lo habitual. La disminución del rango de movimiento también se puede observar en las malformaciones de la columna cervical, aunque esto es infrecuente. El diagnóstico temprano de estas afecciones es fundamental para el tratamiento, el manejo y el pronóstico.

Las mediciones precisas y reiteradas ayudan a distinguir las etiologías y a tratar a los lactantes con un cráneo de forma anómala. Junto con las mediciones habituales del perímetro céfálico también se debe medir la anchura craneal, la longitud y el diámetro transcranial diagonal (como se muestra en la fig. 610.2), lo que se realiza mejor con calibres. Estas mediciones permiten al clínico diagnosticar, determinar la gravedad y controlar la plagiocefalia:

Tabla 610.2 Factores importantes en la anamnesis y la exploración física en la evaluación de un paciente con plagiocefalia

	DEFORMATIVA	SINOSTÓSICA
Antecedentes obstétricos	Compresión intrauterina Hijo primogénito	Por lo general, sin complicaciones
Forma de la cabeza al nacer	Por lo general, normal	Puede ser irregular
Edad a la que se notó la irregularidad de forma por primera vez	Por lo general, en los primeros meses de vida	Puede ser al nacer
Preferencia del paciente a la hora de dormir	Mismo lado, misma posición Igual incluso en las siestas	Variable
Zona alopecia	Sí	No
Desarrollo motor para la edad	Si la edad es atípica para la plagiocefalia deformativa, suele haber un desarrollo motor lento para la edad Presencia de torticis Antecedentes de actividad o movilidad disminuida	Varía dependiendo de la presencia de un síndrome concomitante
Tiempo en decúbito prono	Disminuido	Tiempo aconsejado
Signos o síntomas de hipertensión intracraneal	No	Posibles

Tabla 610.3 Diferencias fundamentales entre la plagiocefalia sinostósica (craneosinostosis) y la plagiocefalia deformativa

	PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA	CRANEOSINOSTOSIS
Causas	Fuerzas externas aplicadas al cráneo Prenatales: compresión uterina, posición intrauterina restrictiva Posnatales: torticis congénita, posición durante el sueño	Fusión prematura de una o más suturas craneales
Tipos frecuentes	Lateral Posterior	Coronal bilateral Sagital Metópica
Características distintivas frecuentes	Forma de la cabeza normal al nacer Cabeza con forma de paralelogramo Desplazamiento anterior de la oreja ipsilateral No se palpan crestas óseas o fontanelas abiertas	La cabeza puede tener una forma anormal al nacer Cabeza con forma trapezoidal Desplazamiento posterior de la oreja ipsilateral Crestas óseas palpables
Tratamiento	Reposición Fisioterapia Casco en algunos casos	Cirugía Casco en algunos casos

Adaptada de Nield LS, Brunner MD, Kamat D: The infant with a misshapen head, *Clin Pediatr (Phila)* 46:292-298, 2007, Tables 1 y 2.

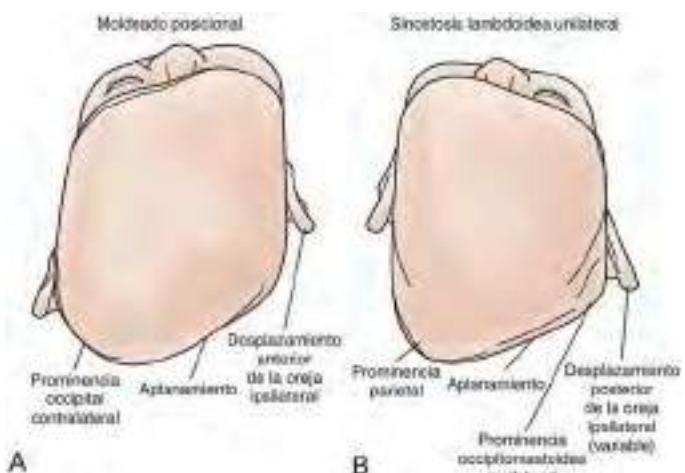


Fig. 610.1 Signos físicos que permiten distinguir la plagiocefalia deformativa de la craneosinostosis. Vistas del vértex. **A**, Plagiocefalia deformativa derecha con la cabeza en forma de paralelogramo. **B**, Craneosinostosis lambdoidea derecha con la cabeza en forma trapezoidal. (De Lin AY, Losee JE: *Pediatric plastic surgery*. En Zitelli BJ, McIntire SC, Norwalk AJ, editors: *Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis*, 6th ed, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig 22-5.)

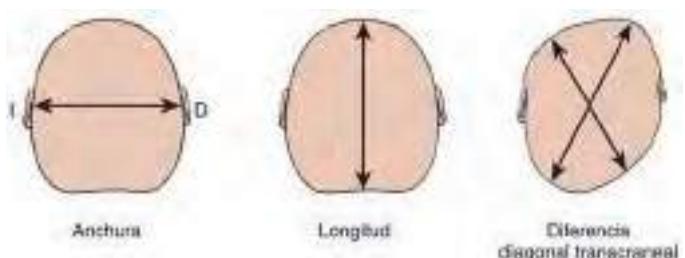


Fig. 610.2 Dimensiones craneales. (Modificada de Looman WS, Flannery AB: *Evidence-based care of the child with deformational plagioccephaly, part I: assessment and diagnosis*, J Pediatr Health Care 26:242-250, 2012, Table 1.)

- ◆ *Longitud craneal*: distancia desde el punto más prominente entre las cejas hasta el punto más prominente del occipucio.?
- ◆ *Anchura*: diámetro transversal máximo, horizontal.?
- ◆ *Índice cefálico* (índice craneal): proporción entre la anchura y la longitud craneales.?
- ◆ *Diámetro transcraveal occipital-frontal*: se determinan los puntos a cada lado de la cabeza donde la deformación es más marcada (dos a la derecha, dos a la izquierda) y luego se miden las distancias diagonales entre estos puntos.?
- ◆ *Diferencia transdiagonal* (diferencia diagonal transcraanal): diferencia entre los dos diámetros transcraneales diagonales.?
- ◆ *Asimetría de la bóveda craneal*: proporción entre las dimensiones oblicuas. Esto es difícil de determinar ya que los distintos médicos y autores proponen utilizar diferentes puntos para estas mediciones.

Una tecnología para evaluar la gravedad y la mejora a lo largo del tiempo de la PD es el sistema fotográfico tridimensional, que proporciona la ventaja de obtener las imágenes de un modo sencillo y cómodo, evitando los sesgos. Asimismo, los ortesistas utilizan con frecuencia escáneres láser para las exploraciones previas a la fabricación de los cascos.

Después de las observaciones y mediciones, el clínico puede determinar el tipo y la gravedad de la PD (tabla 610.4 y fig. 610.3). En la *PD lateral* existe una prominencia del occipucio en la zona opuesta a la deformidad aplana y la oreja del mismo lado que el área aplana puede estar desplazada en sentido anterior. Este tipo de PD suele producirse en los niños que tienen torticolis o una preferencia posicional de la cabeza hacia un lado. El diámetro transdiagonal suele ser anormal en este tipo de plagiocefalia y este parámetro es el método de referencia para determinar la gravedad.

En la *PD posterior*, el occipucio se aplana de manera uniforme, puede haber una prominencia temporal y las orejas son normales. Se suele asociar con un tamaño cefálico grande y antecedentes de actividad o movilidad limitada. El índice cefálico está aumentado en la *PD posterior*.

El tiempo y un registro preciso de las exploraciones pueden ayudar en el tratamiento. Si la deformación empeora en la época en la que suele comenzar a mejorar la forma de la cabeza en la *PD*, se debe sospechar una craneosinostosis.

TRATAMIENTO

Prevención

La posición durante el sueño debe vigilarse y variarse. Alternar la posición del lactante en la cuna, para que esté una noche hacia la cabecera de la cuna y la noche siguiente hacia los pies de esta, permitirá que el niño duerma mirando hacia la habitación sin estar siempre tumbado sobre el mismo lado.

Tabla 610.4 Guía diagnóstica para determinar el tipo y la gravedad de la plagiocefalia deformativa lateral y posterior

PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA LATERAL			PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA POSTERIOR (BRAQUICEFALIA)		
DETERMINACIÓN DEL TIPO SEGÚN LOS HALLAZGOS CLÍNICOS					
Occipucio (vista de vértez)	Aplanamiento occipital ipsilateral; prominencia occipital contralateral		Aplanamiento occipital uniforme		
Posición de la oreja (vista de vértez)	La oreja ipsilateral puede estar desplazada en sentido anterior		Normal		
Cara, frente (vistas anterior, lateral y de vértez)	Puede ser normal; los casos más graves pueden presentar las siguientes características: asimetría mandibular, prominencia frontal ipsilateral, aplanamiento frontal contralateral, desplazamiento anterior de la mejilla ipsilateral		Prominencia temporal, aumento de la altura vertical en los casos graves		
Otros	Torticolis, preferencia por una posición de la cabeza		Gran tamaño, antecedentes de actividad o movilidad limitada		
DETERMINACIÓN DE LA GRAVEDAD					
Leve	DDT 3-10 mm	Tipo I	Aplanamiento restringido a la parte posterior del cráneo	IC: 0,82-0,9	Deformidad central posterior («depresión en pelota de ping-pong»)
Moderada	DDT 10-12 mm	Tipo II Tipo III	Posición anómala de la oreja Deformidad de la frente	IC: 0,9-1,0	Deformidad central posterior y ensanchamiento de la parte posterior del cráneo
Grave	DDT >12 mm	Tipo IV Tipo V	Deformidad malar Crecimiento vertical o temporal del cráneo	IC: >1,0	Cabeza vertical, crecimiento de la cabeza o prominencia temporal

DDT, diferencia del diámetro transcranial diagonal; IC, índice cefálico (índice craneal).

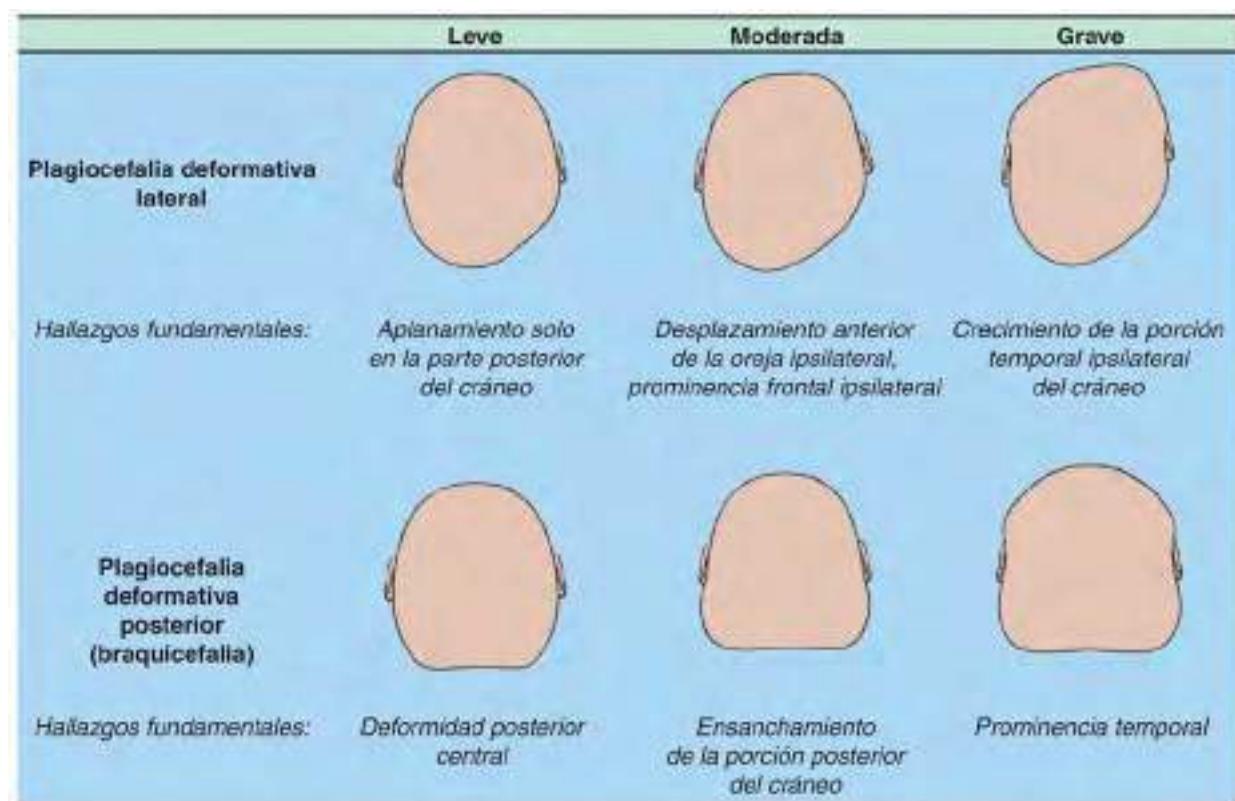


Fig. 610.3 Tipos de plagiocefalia deformativa. (De Looman WS, Flannery AB: Evidence-based care of the child with deformational plagiocephaly, part I: assessment and diagnosis, J Pediatr Health Care 26:242-250, 2012, Fig 1.)

de la cabeza. Alternar con frecuencia la posición a la hora de dormir desde una edad muy temprana permite que el lactante pase el mismo tiempo sobre ambos lados del occipucio y esto se convertirá en un patrón al que el niño se acostumbrará. Los lactantes que tienen una preferencia posicional evidente por un lado en particular requerirán más tiempo y más esfuerzo para recolocarlos voluntariamente en contra de su preferencia. Se debe aconsejar a los progenitores sobre el beneficio de esta estrategia para la prevención de las zonas alopecicas o planas que pueden progresar a la deformidad craneal.

El «**tiempo sobre la tripa**» es el término utilizado para describir la cantidad de tiempo que pasa el lactante en vigilia tumbado sobre su estómago. Se ha sugerido que el tiempo que el bebé pasa boca abajo, en prono, debe ser de 10-15 minutos, por lo menos, 3 veces al día. Hay que tranquilizar a los padres explicando que el sueño es el único momento en el que se debe evitar la posición en prono, así como informarles sobre los beneficios para el lactante de colocarle en esta posición mientras está despierto con el fin de ayudar en la progresión del desarrollo motor.

Opciones terapéuticas

La asimetría craneal de la PD no suele mejorar espontáneamente, ni tampoco las manifestaciones más graves de la asimetría facial y de la oreja. Una vez que se desarrolla una zona aplanada es poco probable que el niño sea capaz de superar la fuerza que tiende a hacer que se tumbe sobre la misma zona a tiempo para permitir la reversión de la asimetría.

El tratamiento expectante no se recomienda en niños con PD. La evidencia sugiere que, como mínimo, el reposicionamiento y la fisioterapia deben iniciarse tan pronto como se observe la asimetría.

El reposicionamiento y la fisioterapia (RPFT) incluyen el asesoramiento e información a los progenitores sobre los cambios posicionales y el tiempo que su hijo debe pasar boca abajo, así como la derivación al fisioterapeuta en caso de torticolis congénita. El RPFT es la alternativa terapéutica óptima para pacientes menores de 4 meses que tengan una PD leve o moderadamente grave. Los tipos más precoces de modificaciones conductuales pueden ser tan sencillos como aumentar el tiempo que el niño pasa en prono o la recolocación de la cuna del niño para que todos los elementos interesantes de la habitación estén en el lado opuesto a la PD.

La terapia de moldeado (terapia con casco) consiste en utilizar un casco ortésico para favorecer la resolución de la asimetría craneal durante el periodo de crecimiento rápido de la cabeza del lactante. Los cascos ortésicos no moldean activamente el cráneo, sino que protegen las áreas planas y permiten que el cráneo del niño crezca hacia la zona plana. La terapia con casco logra la corrección 3 veces más rápido y mejor que el reposicionamiento por sí solo. Esta terapia aún es motivo de debate debido a su coste, el tiempo que requiere, la cobertura y los efectos secundarios (irritación, exantemas y úlceras por presión). El tratamiento combinado mediante terapia con casco y RPFT es el más beneficioso para los niños mayores de 4 meses con PD grave o con empeoramiento de una PD leve o moderada en la que se ha usado RPFT. En los lactantes con PD grave debería plantearse la terapia con casco a cualquier edad.

Los estudios sugieren que la terapia con casco debería comenzarse en caso de PD significativa entre los 4 y los 8 meses, y continuarse durante 7-8 meses. Se debe asesorar a los progenitores sobre la dedicación que implica este tratamiento, porque los cascos deben llevarse puestos hasta 23 horas al día. Se ha documentado una falta de cumplimiento en el 80% del estudio de poblaciones de pacientes con apenas 4 meses.

Existen factores de riesgo asociados a un fracaso del tratamiento con RPFT y casco. La tabla 610.5 aporta una lista de estos factores de riesgo por modalidad de tratamiento. Es importante considerarlos cuando se prescriben los regímenes de tratamiento a las familias, con fin de dar al paciente la mejor oportunidad para una evolución favorable.

Los pacientes con **craneosinostosis** requieren cirugía. En ocasiones, se puede usar un casco de moldeado como tratamiento complementario tras la cirugía, pero nunca como monoterapia.

RESULTADOS

Los resultados pueden ser mejores cuando la terapia con casco se comienza antes de los 6 meses; los lactantes que empiezan la terapia después de esa edad no logran el mismo grado de normalidad de las dimensiones craneales que aquellos en quienes la terapia con casco se comienza antes de los 6 meses. Suelen observarse unas mejoras significativas de la asimetría a las 4-11 semanas de iniciar la terapia con casco. Una revisión de 8 años que analizó a 4.378 pa-

Tabla 610.5

Factores de riesgo asociados al fracaso del tratamiento conservador y la terapia con casco en el tratamiento de la plagiocefalia deformativa

TRATAMIENTO CONSERVADOR	TRATAMIENTO CON CASCO
Mal cumplimiento	Edad avanzada*
Edad avanzada*	Mal cumplimiento
Presencia de tortícolis	
Presencia de retraso del desarrollo	
Aumento de la gravedad de la deformación craneal en el momento del tratamiento (mediante proporción craneal ratio y diferencia diagonal)	

*Edad avanzada se define como mayor de 6 meses.

cientes de Hospital infantil de Chicago halló una corrección completa en el 77,1% de pacientes a quienes se les realizó un tratamiento conservador (RPFT) y en el 94,4% de pacientes tratados con terapia mediante casco.

En los estudios realizados en pacientes con una mediana de edad de seguimiento de 9 años se ha observado que en el 75% de los casos se lograba un aspecto normal de la cabeza según la opinión subjetiva de los progenitores y los pacientes. El 9% de los pacientes y el 4% de los progenitores observaban una asimetría residual que consideraban significativa. Aunque algunos trabajos dan a entender mayor satisfacción y menos ansiedad en los progenitores de niños tratados con casco, no hay evidencia para sugerir que la modalidad de tratamiento y el pronóstico no presenten diferencias con relación a la satisfacción a largo plazo de los padres.

Una pequeña aunque creciente opinión en la bibliografía es que el tratamiento conservador (RPFT) puede ser tan eficaz como la terapia con casco para la corrección de ciertos casos de PD. La generalización de estos hallazgos en poblaciones mayores actualmente no es posible. Los estudios son demasiado pequeños, poseen bajas tasas de participación, excluyen deformidades del cráneo y la tasa total de correcciones es baja.

Los resultados cognitivos y académicos pueden ser distintos dependiendo del lado de la deformidad. En pacientes con deformidades izquierdas se han observado peores resultados académicos (el triple de necesidades de educación especial) y mayores anomalías del habla (el doble de anomalías del habla expresiva) que en los que tenían deformidades derechas. No está claro cuál es el mecanismo subyacente; las diferencias en cuanto al tratamiento aparentemente no influyan. Por lo general, los niños con PD y sin enfermedades concurrentes suelen ser niños sanos y normales desde el punto de vista del desarrollo, lo que contrasta con la craneosinostosis, donde los aumentos de la presión intracranal pueden tener efectos perjudiciales sobre la función del sistema nervioso central.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 611

Crisis epilépticas en la infancia

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Una crisis comicial consiste en la aparición transitoria de signos y/o síntomas secundarios a la actividad neuronal anómala excesiva o sincrónica en el cerebro. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILCE) divide las crisis epilépticas en cuatro categorías basadas en el presunto modo de comienzo de las crisis: focal, generalizada, comienzo desconocido y no clasificable (tabla 611.1). En las **crisis epilépticas focales** (antes denominadas parciales), los primeros cambios clínicos y electroencefalográficos (EEG) sugieren la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral. Las crisis focales pueden describirse como crisis

Tabla 611.1

Tipos de crisis epilépticas

TIPOS DE CRISIS

Crisis de inicio focal

Inicio motor

Tónica

Clónica

Atónica

Mioclónica

Hipercinética

Automatismos

De inicio no motor

Detención del comportamiento

Sensitivo

Cognitivo

Emocional

Autonómico

Descripción del nivel de conciencia

Consciente

Alteración de la conciencia

Descripción de la generalización

Tónico-clónica de focal a bilateral (*anteriormente denominada crisis secundariamente generalizada*)

Crisis de inicio generalizado

Motoras

Tónico-clónicas

Tónicas

Clónicas

Atónicas

Mioclónicas

Mioclónico-atónicas

Mioclónico-tónico-clónicas

Espasmos epilépticos

No motoras (ausencias)

Tipicas

Atípicas

Mioclónicas

Mioclonía palpebral

Crisis de inicio desconocido

Motoras

Tónico-clónicas

Espasmos epilépticos

No motoras

Parada del comportamiento

Crisis inclasificables

Modificada de Fisher RS, Cross JH, French, JA, et al: Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia* 58(4):522-530, 2017.

motoras o no motoras, y además se caracterizan por estar preservada o no la conciencia, que se usa de forma equivalente al término **vigilia**. El término crisis comicial parcial simple es obsoleto cuando se refiere a una crisis focal sin alteración de la conciencia; el término actual es **crisis focal consciente**. También está desfasado el término crisis parcial compleja que corresponden a crisis focales con alteración de la conciencia del entorno; actualmente se denominan **crisis focales con alteración de la conciencia**. En las **crisis generalizadas**, los primeros cambios clínicos y del EEG indican la participación sincrónica de la totalidad de ambos hemisferios. Una crisis puede etiquetarse como de **comienzo desconocido** si no existe suficiente información clínica disponible para determinar si la crisis es focal o generalizada. Si las características de una crisis son inusuales y no puede determinarse su origen a pesar de un estudio adecuado, la crisis puede etiquetarse como **no clasificable**. Alrededor del 30% de los pacientes que tienen una primera crisis comicial afebril presentarán más adelante epilepsia; el riesgo es de alrededor del 20% si la exploración neurológica, el EEG y la neuroimagen son normales.

Las **crisis febriles** son una categoría individual (v. cap. 611.1). Las **crisis sintomáticas agudas o provocadas** son secundarias a un problema agudo que afecta a la excitabilidad del cerebro, como un desequilibrio electrolítico; la mayoría de los niños con este tipo de crisis evolucionan bien. Sin embargo, a veces esas crisis reflejan trastornos graves estructurales, inflamatorios o metabólicos del cerebro, como meningitis, encefalitis, ictus agudo o un tumor cerebral. Por consiguiente, el pronóstico depende del trastorno subyacente,

incluida su reversibilidad o posibilidad de tratamiento y la probabilidad de desarrollar epilepsia debido a este. Una **crisis no provocada** es aquella que no es una crisis aguda sintomática. Una **crisis sintomática remota** se atribuye a una lesión cerebral sufrida hace tiempo, como un ictus antiguo.

Las **crisis reflejas** son un tipo de crisis precipitadas por un estímulo sensitivo. Estos tipos de crisis pueden estar producidas por diversos estímulos, incluidos visuales (destellos de luces, patrones de lectura), auditivos (música), estímulos somatosensoriales o proprioceptivos, praxias, alimentación, bañarse en agua caliente o tras un sobresalto (v. cap. 609.11).

La **epilepsia** es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición permanente a producir crisis comiciales y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta afección. El diagnóstico clínico de epilepsia suele requerir la presencia de, al menos, una crisis epiléptica no provocada, ya sea con una segunda crisis de este tipo o con información suficiente del EEG y clínica para demostrar de manera convincente que existe una predisposición permanente a desarrollar recidivas. Con fines epidemiológicos y habitualmente clínicos, se considera que existe epilepsia cuando se producen dos o más crisis no provocadas en un periodo de más de 24 horas. Alrededor del 4-10% de los niños sufre, al menos, una crisis (febril o afebril) en los primeros 16 años de vida. La

incidencia acumulada durante toda la vida de la epilepsia es del 3% y más de la mitad de los trastornos comienza en la infancia. La prevalencia anual es del 0,5-1%. Por tanto, la aparición de una sola crisis o de crisis febriles no implica necesariamente el diagnóstico de epilepsia. El término general de **trastorno epiléptico** se utiliza a menudo para referirse a una serie de trastornos como la epilepsia, las crisis febriles, así como crisis posiblemente individuales y otras crisis sintomáticas secundarias a causas metabólicas, infecciosas o de otro tipo (p. ej., hipocalcemia, meningitis).

Un **síndrome epiléptico** es un trastorno que presenta uno o más tipos de crisis epilépticas específicas y tiene una edad concreta de inicio y un pronóstico determinado. Se pueden distinguir varios tipos de síndromes epilépticos (tablas 611.2 y 611.3; fig. 611.1). Esta categoría tiene que distinguirse de la categoría de las crisis epilépticas, que se refiere a episodios individuales en lugar de a los síndromes clínicos. En general, el tipo de crisis comicial es el principal determinante del tipo de fármacos a los que el paciente es probable que responda y el síndrome epiléptico determina el pronóstico previsible. Una **encefalopatía epiléptica** es un síndrome epiléptico en el que existe una anomalía grave del EEG que se piensa que deriva en un deterioro cognitivo y de otros tipos. Un **encefalopatía del desarrollo** señala un trastorno en el que la etiología subyacente (p. ej., una mutación específica de un gen) contribuye

Tabla 611.2 Clasificación de los síndromes epilépticos con indicación de la edad de inicio, duración de la epilepsia activa, pronóstico y opciones terapéuticas

SÍNDROMES ESPECÍFICOS	RANGO DE EDAD AL INICIO	EDAD DE REMISIÓN	PRONÓSTICO	MONOTERAPIA O AÑADIDA*	POSIBLE TERAPIA AÑADIDA †	CIRUGÍA †
NEONATAL						
Crisis neonatales benignas	Recién nacido	Recién nacido	Bueno	LEV, TPM, PB	—	No
Encefalopatía mioclónica precoz y síndrome de Ohtahara	Lactante recién nacido	Malo, el síndrome de Ohtahara evoluciona a un síndrome de West	Ominoso	PB, esteroides, VGB	BZD, ZON, TPM, LEV, dieta cetogena	No
LACTANCIA						
Crisis infantiles benignas (no familiares)	Lactante	Lactante	Bueno	LEV, TPM, PB	—	No
Convulsiones infantiles benignas familiares	Lactante	Lactante	Bueno	LEV, TPM, OXC, CBZ, PB	—	No
Epilepsia de la lactancia con crisis focales migratorias	Lactante	Sin remisión	Ominoso	LEV, PB, OXC, CBZ, PHT, TPM, QND	BZD, bromuros LAC, AVP, ZON	No
Síndrome de West	Lactante	Variable	Variable	ACTH, esteroides, VGB	BZD, FBM, IGIV, TPM, ZON, dieta cetogena	Lesionectomía ± resección cortical
Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la lactancia)	Lactante	Sin remisión	Grave	CLB, estiripentol, AVP (solo después de los 2 años)	BZD, TPM, LEV, ZON, dieta cetogena	No
Epilepsia benigna mioclónica de la lactancia	3 meses-3 años	3-5 años	Variable	LEV, TPM, BZD	AVP, ZON	No
INFANCIA						
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	3-13 años	16 años	Bueno	OXC, CBZ, LEV, AVP	LAC, PER	No
Epilepsia occipital idiopática de comienzo precoz y tardío	2-8 años; 6-17 años	12 años o más joven; 18 años	Bueno	OXC, CBZ, LEV, AVP	LAC, PER	No
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómico dominante	Infancia		Variable	OXC, CBZ, LEV	CLB, PB, PHT, LAC, PER, GBP, TPM	No
Epilepsia familiar del lóbulo temporal lateral	De la infancia a la adolescencia		Variable	OXC, CBZ, LEV	CLB, PB, PHT, GBP, TPM, AVP, LAC, PER	No, excepto en casos raros
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	De la infancia a la adolescencia		Variable	ESM, LTG, LEV, AVP (dependiendo del tipo de crisis)	CLB, TPM, PER	No
Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal	Edad escolar o antes	Larga duración	Variable	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON, TPM, AVP	Resección temporal
Síndrome de Rasmussen	6-12 años	Progresivo	Ominoso	LEV, OXC, CBZ, Plasmaféresis, inmunoglobulinas	LAC, PB, PER, PHT, TPM	Hemisferectomy funcional

Tabla 611.2 Clasificación de los síndromes epilépticos con indicación de la edad de inicio, duración de la epilepsia activa, pronóstico y opciones terapéuticas (cont.)

SÍNDROMES ESPECÍFICOS	RANGO DE EDAD AL INICIO	EDAD DE REMISIÓN	PRONÓSTICO	MONOTERAPIA O AÑADIDA*	POSIBLE TERAPIA AÑADIDA†	CIRUGÍA‡
Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía	1-5 años	Crónico	Grave	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON, TPM, AVP	Hemisferectomy funcional
Epilepsia con crisis mioclónica-astáticas	3-5 años	Variable	Variable	ESM, TPM, AVP, LEV, ZON	BZD, dieta cetógena, LTG, PER, esteroides	No
Epilepsia con ausencias infantiles	5-6 años	10-12 años	Bueno	ESM, LTG, AVP	Acetazolamida, CZP, dieta cetógena, ZON	No
Epilepsia con ausencias mioclónicas	1-12 años	Variable	Reservado	ESM, AVP, CZP	ZON, LTG	No
Síndrome de Lennox-Gastaut	3-10 años	Sin remisión	Grave	CLB, LTG, RFD, TPM, AVP	BZD, FBM, IGIV, PER, esteroides, ZON, dieta cetógena	Callosotomía
Síndrome de Landau-Kleffner	3-6 años	8-12 años	Reservado	DZP nocturno, esteroides, AVP, LEV	CLB, ESM, IVIG, LTG, dieta cetógena	Transecciones subpiales múltiples, raramente lesiōnecatomía
Epilepsia con punta y onda continua durante el sueño de ondas lentas	4-7 años	8-12 años	Reservado	DZP nocturno, esteroides, AVP, LEV	CLB, ESM, IGIV, LTG, dieta cetógena	No
Otras epilepsias visuales sensibles	2-5 años	Incierto	Variable	AVP	BZD, LEV, LTG, ZON	No
Crisis febriles	3-5 años	3-6 años	Bueno	BZD (solo a demanda en los períodos febriles si las crisis febriles son frecuentes)	—	No
INICIO JUVENIL						
Epilepsia con ausencias juveniles	10-12 años	Habitualmente, toda la vida	Bueno	ESM, LTG, AVP	Igual que las ausencias infantiles	No
Epilepsia mioclónica juvenil	12-18 años	Habitualmente, toda la vida	Bueno	LEV, TPM, AVP	BZD, LTG, PB, PER, PRM, ZON	No
Epilepsia solo con crisis generalizadas tónico-clónicas	12-18 años	Habitualmente, toda la vida	Bueno	LEV, LTG, TPM, AVP	BZD, CBZ, PER, ZON	No
Epilepsia idiopática del lóbulo occipital fotosensible	10-12 años	Incierto	Variable	AVP, LEV	BZD, LTG, ZON	No
Epilepsias mioclónicas progresivas (Unverricht-Lundborg, Lafora, ceroidolipofuscinosis, etc.)	Desde la infancia tardía hasta la adolescencia	Progresivo	Ominoso	TPM, AVP, ZON, LEV	BZD, PB, CLB, PER, dieta cetógena	No
EDAD DE INICIO VARIABLE						
Epilepsia mesial del lóbulo temporal definida por localización y causa	Variable	Duradera	Variable	LEV, OXC, CBZ, TPM, AVP	PHT, PB, CLB, GBP, LAC, PER, ZON	Lesiōnecatomía ± resección cortical
Epilepsia mesial del lóbulo temporal definida por causas específicas	Variable	Duradera	Variable	LEV, OXC, CBZ, TPM, AVP	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON	Resección temporal
Epilepsia por sobresalto	Variable	Duradera	Reservado	OXC, CBZ, LEV, TPM, AVP	CLB, LEV, PB, PHT, ZON, GBP	Lesiōnecatomía ± resección cortical en algunas
Crisis reflejas	Variable	n/a		LEV, AVP	LTG, ZON	No
Crisis inducidas por fármacos u otros compuestos químicos	Variable	n/a		Retirada del agente causal	—	No
Crisis inmediatas y tempranas postraumáticas	Variable	n/a		LEV, PHT	—	No

*Refleja las tendencias actuales en la práctica, que pueden estar fuera de lo indicado y es posible que no tengan la aprobación de la FDA para esa indicación. El orden de la lista no implica necesariamente la preferencia de uso en ese orden. Véanse las indicaciones de la FDA en la tabla 611.8.

†Se puede aplicar solo a casos seleccionados. La estimulación del nervio vago se ha usado para todos los tipos de crisis refractarias y tipos de epilepsia aunque ha sido aprobada por la FDA como terapia adyuvante en pacientes de edad igual o mayor a 4 años con crisis de inicio parcial refractarias farmacológicamente. ACTH, corticotropina; AVP, ácido valproico; BZD, benzodiazepina; CBZ, carbamazepina; CLB, clorazepam; DFH, difenilhidantoína; DZP, diazepam; ESM, ethosuximida; FBM, felbamato; GBP, gabapentina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LAC, lacosamida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; n/a, no aplicable; OXC, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PHT, fenitoína; PER, perampanel; PRM, primidona; QND, quinidina; RFD, rufinamida; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; ZON, zonisamida.

Modificada de Guerrini R: Epilepsy in children, Lancet 367:499-524, 2006; y Parisi P, Verrotti A, Paolino MC, et al. «Electro-clinical syndromes» with onset in the pediatric age group: the highlights of the clinical-EEG, genetic and therapeutic advances, Ital J Pediatr 37:58, 2011.

Tabla 611.3

Genes seleccionados que causan síndromes epilépticos, encefalopatías epilépticas y encefalopatías del desarrollo^{*†}

CONDICIONES EPILÉPTICAS	GEN	PROTEÍNA
INICIO EN LA LACTANCIA		
Deficiencia de adenosuccinato liasa	ADSL	Adenilosuccinato liasa
Crisis neonatales familiares benignas	KCNQ2	Canal de potasio dependiente de voltaje
	KCNQ3	Canal de potasio dependiente de voltaje
Crisis neonatales del lactante familiares benignas	SCN2A	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
Deficiencia cerebral de folato	FOLR1	Receptor alfa de folato
Crisis tempranas neonatales- lactante familiares	SCN2A	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
Encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE)	ARX (EIEE1)	Homeobox relacionado con Aristaless
	CDKL5 (EIEE2)	Cinasa de tipo 5 dependiente de ciclina
	SLC25A22 (EIEE3)	Transportador 1 mitocondrial de glutamato
	STXBP1 (EIEE4)	Proteína 1 de unión a sintaxina
	SPTAN1 (EIEE5)	α ₂ -Espectrina
	SCN1A (EIEE6)	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	KCNQ2 (EIEE7)	Canal de potasio dependiente de voltaje
	ARHGEF9 (EIEE8)	Factor 9 de intercambio de nucleótido Rho guanina
	PDCH19 (EIEE9)	Protocadherina 19
	PNKP (EIEE10)	Polinucleótido fosfatasa/cinasa bifuncional
	SCN2A (EIEE11)	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
	PLCβ1 (EIEE12)	Fosfolipasa C β1
	SCN8A (EIEE13)	Subunidad alfa, canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo VIII
	KCNT1 (EIEE14)	Canal de potasio subfamilia T, miembro 1
	ST3GAL3 (EIEE15)	ST3 Beta-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 3
	TBC1D24 (EIEE16)	Dominio de la familia TBC1, miembro 24
	GNAO1 (EIEE17)	Subunidad alfa de proteína G(o) de unión a guanín-nucleótido
	SZT2 (EIEE18)	Homólogo del umbral 2 de crisis
	GABRA1 (EIEE19)	Subunidad alfa 1 del receptor de ácido gamma-aminobutírico
	PIGA (EIEE20)	Subunidad A de fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa
	NECAP1 (EIEE21)	Proteína 2 asociada a la cobertura de unión de adaptina
	SLC35A2 (EIEE22)	Translocador de UDP-galactosa
	DOCK7 (EIEE23)	Dedicador de citocinesis 7
	HCN1 (EIEE24)	Canal 1 de potasio/sodio ligado a hiperpolarización de nucleótido cíclico activado
	SLC13A5 (EIEE25)	Transportador de soluto familia 13 (transportador de citrato dependiente de sodio), miembro 5
	KCNB1 (EIEE26)	Canal de potasio dependiente de voltaje, subfamilia relacionada con Shab, miembro 1
	GRIN2B (EIEE27)	Subtipo 2B del receptor NMDA
	WWOX (EIEE28)	Dominio WW que contiene oxidorreductasa
	AARS (EIEE29)	Alanil-ARNt sintetasa
	SIK1 (EIEE30)	Cinasa 1 inducible por sal
	DNM1 (EIEE31)	Dinamina 1
	KCNA2 (EIEE32)	Canal de potasio dependiente de voltaje subfamilia A, miembro 2
	EEF1A2 (EIEE33)	Factor 1-alfa 2 de elongación
	SLC12A5 (EIEE34)	Transportador de potasio-cloro miembro 5
	ITPA (EIEE35)	Trifosfato de inosina pirofosfatasa
	ALG13 (EIEE36)	Homólogo 13 de glucosilación ligada a asparagina
Esclerosis tuberosa	TSC1	Hamartina
Deficiencia del transportador de glucosa	TSC2	Tuberina
	SLC2A1	Familia 2 de transportador de soluto, miembro 1 de transportador facilitado de glucosa
Epilepsia dependiente de piridoxina	ALDH7A1	Deshidrogenasa de semialdehído α-aminoacético (antiquitina)
Trastornos relacionados con polimerasa G	POLG	ADN polimerasa subunidad gamma-1
Discapacidad intelectual y epilepsia ligada a X	ATP6AP2	Receptor de renina
Epilepsia dependiente de P5P	PNPO	Piridoxín-5'-fosfato oxidasa
Epilepsia generalizada con crisis febres plus (comienzo precoz)	SCN1A	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	SCN1B	Proteína de tipo 1β del canal de sodio
	GABRG2	Subunidad γ2 del receptor del ácido γ-aminobutírico
	SCN2A	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	PNKP	Fosfatasa/quinasa polinucleótido bifuncional
Microcefalia con crisis intratables de inicio precoz y retraso del desarrollo (MCSZ)		
INICIO INFANTIL		
Síndrome de microdeleción 17q21.31	KANSL1	Subunidad 1 del complejo regulatorio no específico letal (NEL) KAT8
Síndromes de Angelman/similar a Angelman/ Pitt-Hopkins	UBE3A	Ubiquitina proteín ligasa E3A
	SLC9A6	Intercambiador 6 de sodio/hidrógeno
	MBD5	Dominio de unión metil-CpG de proteína 5
	TCF4	Factor 4 de transcripción
	NRXN1	Neurexina 1
	CNTNAP2	Similar a proteína 2 asociada a contactina

(Continúa)

Tabla 611.3 Genes seleccionados que causan síndromes epilépticos, encefalopatías epilépticas y encefalopatías del desarrollo (cont.)

CONDICIONES EPILÉPTICAS	GEN	PROTEÍNA
Encefalopatías epilépticas de inicio infantil	SCN1A PCDH19 SLC2A1 POLG SCN2A GAMT GATM	Proteína de tipo 1α del canal de sodio Protocadherina 19 Familia 2 del portador de soluto, facilitado GTM1 Subunidad γ1 de ADN polimerasa Proteína de tipo 2α del canal de sodio Guanidinoaceto N-metiltransferasa Glicina amidinotransferasa, mitocondrial
Síndromes de deficiencia de creatina Crisis de ausencia de inicio precoz, epilepsia farmacorresistente de múltiples tipos a veces con trastorno del movimiento		
Epilepsia con trastornos variables del aprendizaje y de la conducta	GRIN2A SYN1	Receptor ionotrópico de glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA) 2A Sinapsina 1
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus	SCN1A SCN1B GABRG2 SCN2A EFHC1 CACNB4 GABRA1	Proteína de tipo 1α del canal de sodio Proteína de tipo 1β del canal de sodio Subunidad γ2 del receptor de ácido γ-aminobutírico Proteína de tipo 1α del canal de sodio Dominio mano EF que contiene la proteína 1 Canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje Subunidad α1 del receptor de ácido γ-aminobutírico
Epilepsia mioclónica juvenil (se presenta más frecuentemente en la adolescencia)	CHRNA4 CHRNB2 CHRNA2 CRH DEPDC5 KCNT1 ZEB2 CLN1 (PPT1) CLN2 (TPP2) CLN3 CLN4 (DNAJC5) CLN5 CLN6 CLN7 (MFSD8) CLN8 CLN9 CLN10 (CTSD) CLN11 (GRN) CLN12 (ATP13A2) CLN13 (CTSF) CLN14 (KCTD7) ATN1 (DRPLA) CSTB CLN1-14 EPM2A EPM2B/NHLRC1 GOSR2 PRICKLE1 SCARB2	Receptor neuronal de acetilcolina α4 Receptor neuronal de acetilcolina β2 Receptor neuronal de acetilcolina α2 Hormona liberadora de corticotropina Dominio DEP que contiene 5 Canal de potasio sodio activado subfamilia T, miembro 1 Dedo zinc E-box-unión a homeobox 2 Palmitoil-proteína tioesterasa 1 Tripeptidil-peptidasa 1 Battenina Proteína cuerda alfa cisteína Proteína 5 de ceroidolipofuscinosis neuronal Proteína 6 de ceroidolipofuscinosis neuronal Superfamilia facilitadora principal, dominio que contiene proteína 8 Proteína 8 de ceroidolipofuscinosis neuronal Proteína 9 de ceroidolipofuscinosis, neuronal Catepsina D Precursor de granulina ATPasa 13A2 Catepsina F Dominio BTB/POZ que contiene proteína KCTD7 Atrofina 1 Cistatina B
Epilepsia mioclónica progresiva (formas distintas presentes desde la infancia hasta la edad adulta)	CLN6 CLN7 (MFSD8) CLN8 CLN9 CLN10 (CTSD) CLN11 (GRN) CLN12 (ATP13A2) CLN13 (CTSF) CLN14 (KCTD7) ATN1 (DRPLA) CSTB CLN1-14 EPM2A EPM2B/NHLRC1 GOSR2 PRICKLE1 SCARB2 MECP2 CDKL5 FOGX1 MBD5 MEF2C	Múltiples proteínas que producen ceroidolipofuscinosis neuronales Laforina Repetición NHL que contiene proteína 1 (Malina) Miembro 2 del complejo del receptor de broche de Golgi Proteína 1 similar a Prickle Receptor basurero clase B miembro 2 Proteína 2 de unión a metil CpG Cinasa de tipo 5 dependiente de ciclina Proteína G1 en cabeza de tenedor Proteína 5 dominio de unión metil-CpG Factor 2c potenciador específico de miocito
Síndromes de Rett/Rett atípico		
INICIO EN LA ADOLESCENCIA		
Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)	Véase EMJ de inicio en la infancia	
Epilepsia mioclónica progresiva (EMP)	Véase EMP de inicio en la infancia	
Epilepsias autosómico dominantes nocturnas del lóbulo frontal (EADNLF)	Véase EADNLF de inicio en la infancia	
Epilepsia autosómico dominante lateral del lóbulo temporal (generalmente aparece en la edad adulta)	LGI1	Proteína 1 rica en leucina inactivada en glioma

*Obsérvese que el mismo gen (diferentes mutaciones) a menudo aparece como causante de distintos síndromes epilépticos.

[†]La presencia de la mayoría de estos genes pueden analizarse mediante secuenciación monogénica disponible a nivel comercial, con paneles génicos comercializados o mediante secuenciación del exoma completo (<http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review?db=genetests>).

al retraso del desarrollo independientemente de la carga de crisis del paciente y/o de las anomalías del EEG. Los términos encefalopatía epiléptica y del desarrollo pueden combinarse (p. ej., **encefalopatía epiléptica del desarrollo**) en situaciones específicas en las que tanto las alteraciones del EEG como la etiología subyacente contribuyen al retraso en el desarrollo del paciente.

El grupo especial sobre Clasificación de la LICE ha propuesto un marco de clasificación multinivel para catalogar las epilepsias (tabla 611.4). Este marco ayudaría en la toma de decisiones terapéuticas y también en el pronóstico. En el nivel más básico (nivel 1), la epilepsia de un paciente puede clasificarse por el tipo de crisis (focal, generalizada, focal y generalizada o desconocida).



Fig. 611.1 Causas genéticas y proporción de casos producidos por cada gen, incluyendo solo trastornos no cromosómicos, no malformativos y no metabólicos. Solo se incluyen los genes con más de un caso comunicado. La tipografía negra indica genes que representan, al menos, el 50% de los casos; la tipografía púrpura, el 10-50% de los casos, y la tipografía roja, el 5-10% de los casos. La tipografía azul indica genes que representan menos del 5% de los casos y la tipografía verde indica genes que representan un número de casos desconocido. (De McTague A, Howell KB, Cross JH, et al: *The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood*, Lancet 15:304-316, 2016.)

Tabla 611.4 Esquema diagnóstico y clasificación de las epilepsias

Nivel 1: determinar si el evento fue una crisis epiléptica y, de ser así, definir el tipo o tipos de crisis basado en la información clínica disponible como focal, generalizada o desconocida (consultese la tabla 611.1 para descripciones más detalladas)

Nivel 2: determinar el tipo de epilepsia que tiene el paciente (focal, generalizada, focal y generalizada, o desconocida)

Nivel 3: determinar si la epilepsia encaja en un síndrome epiléptico concreto (consultense las tablas 611.1 a 611.3)

Nivel 4: establecer un diagnóstico unificador que tenga en cuenta el síndrome epiléptico, las etiologías subyacentes y las comorbilidades asociadas

La etiología de las crisis epilépticas debería considerarse en **todos** los niveles del diagnóstico de epilepsia como se enumeró arriba, categorías etiológicas:

- Genética
- Estructural
- Metabólica
- Inmune
- Infecciosa
- Desconocida

Deben considerarse las comorbilidades en **todos** los niveles de un diagnóstico de epilepsia. Estas pueden incluir trastorno del desarrollo, síntomas psiquiátricos, temas conductuales, dificultades académicas, trastornos del movimiento y muchos otros

Modificada de Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al: ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, Epilepsia 58(4):512-521, 2017.

En el siguiente nivel (nivel 2), basado en los datos clínicos disponibles y en los tipos de crisis conocidas, puede fijarse un tipo de epilepsia (focal, generalizada, focal y generalizada o desconocida). En el siguiente nivel (nivel 3), si existen más datos clínicos disponibles basados en estudio de apoyo (p. ej., EEG y/o RM), puede establecerse el diagnósticos de un tipo específico de síndrome epiléptico (p. ej., epilepsia mioclónica juvenil). De forma concurrente a este paradigma de clasificación, también deben considerarse las comorbilidades asociadas y la causa subyacente de la epilepsia.

Si se categorizan por su etiología, las epilepsias se agrupan en genéticas, estructurales, metabólicas, inmunes, infecciosas o de categoría desconocida. Es importante destacar que estas categorías no se excluyen mutuamente y la epilepsia de un paciente puede tener múltiples etiologías concurrentes (p. ej., genética y estructural). En el nivel final (nivel 4) de categorización y diagnóstico de la epilepsia, son tenidos en cuenta el síndrome epiléptico, la etiología subyacente y las comorbilidades asociadas.

La **epilepsia genética** (anteriormente también denominada epilepsia idiopática) implica que el síndrome epiléptico es el resultado directo de un(os) defecto(s) genético(s) conocido(s) o sospechado(s) que no causa más trastornos estructurales o metabólicos cerebrales aparte de la epilepsia. Esta categoría incluye las **epilepsias generalizadas genéticas** (anteriormente denominadas epilepsias generalizadas idiopáticas), como la epilepsia con ausencias infantiles, así como las epilepsias producidas por un defecto genético conocido, como el síndrome de Dravet, que habitualmente es producido por mutaciones del gen SCN1A. La **epilepsia estructural** (previamente denominada epilepsia sintomática) hace referencia a un síndrome epiléptico causado por un trastorno cerebral subyacente que puede ser genético o no. Esto incluye etiologías como un ictus antiguo o una lesión hipóxico-isquémica, así como epilepsia secundaria a la esclerosis tuberosa (cuya etiología es también genética). La **epilepsia inmunomedida** es una categoría importante que describe epilepsias secundarias a inflamación del sistema nervioso central (SNC) inmunomedida. Este grupo merece una atención especial porque las inmunoterapias, como esteroides e inmunglobulina intravenosa, pueden ser los tratamientos de primera línea. Las **encefalítides autoinmunes**, como la encefalitis antirreceptor NMDA y la encefalitis límbica anti-LG1, son ejemplos de epilepsias inmunomedidas. La **epilepsia infecciosa** describe epilepsias secundarias a condiciones infecciosas crónicas, como tuberculosis y VIH, más que a infecciones agudas, como meningitis bacteriana o encefalitis por virus del herpes simple (VHS).

Los términos más antiguos de epilepsia criptogénica y de supuesta epilepsia sintomática hacen referencia a un síndrome epiléptico en el que hay un supuesto trastorno cerebral subyacente causante de la epilepsia y que afecta a la función neurológica, pero el trastorno subyacente no se conoce; este trastorno ahora se denomina **epilepsia desconocida**, para indicar que la causa subyacente de la epilepsia aún se ignora.

EVALUACIÓN DE LA PRIMERA CRISIS

La evaluación inicial de la primera crisis en un lactante o un niño durante una posible crisis o poco después de esta debe incluir una valoración de la vía respiratoria, ventilación y función cardiaca, así como la medición de la

temperatura, presión arterial y concentración de glucosa. Muchos servicios de urgencias pueden medir la glucosa con electrolitos como una prueba inmediata inicial. Para la evaluación precisa de la primera crisis, el médico debe investigar las causas potencialmente mortales de convulsiones, como meningitis, sepsis sistémica, traumatismo craneal accidental e intencionado no accidental, así como ingestión de drogas o ingestión intencionada de fármacos y otras sustancias tóxicas. La anamnesis debe tratar de determinar si el evento fue una crisis o no, y definir los factores que pueden haber causado la convulsión y proporcionar una descripción detallada de la crisis y del estado poscrítico del niño.

El siguiente paso en la evaluación consiste en determinar si la crisis tiene un origen focal o generalizado. Las **crisis focales** podrían consistir en un giro forzado de la cabeza y los ojos hacia un lado, movimientos clónicos unilaterales que comienzan en la cara o las extremidades, o un trastorno sensitivo, como parestesia o dolor localizado en un área específica. Las crisis focales en un adolescente o en un adulto suelen indicar una lesión localizada, mientras que estas crisis focales durante la infancia suelen ser tanto secundarias a una lesión o a una epilepsia genética anteriormente conocida como idiopática. Se pueden observar crisis focales en un recién nacido debido a lesiones focales, como sucede en el ictus perinatal, o debido a una anomalía metabólica, como la hipocalcemia que produce crisis focales que no se generalizan debido a la inmadurez de las conexiones cerebrales. Las crisis motoras focales y generalizadas pueden ser tónico-clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas o atónicas. Las **crisis tónicas** se caracterizan por un aumento del tono o rigidez (que habitualmente duran de 2 segundos a varios minutos) y las **crisis atónicas** se caracterizan por flacidez y ausencia de movimiento. Las **crisis clónicas** consisten en una contracción y relajación muscular rítmica rápida y relaciones ligeramente más prolongadas; las **mioclónias** son contracciones en forma de sacudidas de un músculo de <50 ms que suelen repetirse. Deben registrarse la duración de la crisis y el estado del nivel de conciencia (conservado o afectado). En la historia clínica se debe recoger si la crisis iba precedida de un **aura**, así como la conducta que presentaba el niño justo antes de esta. Las aurás pueden presentarse como sensaciones diversas incluidas visuales (p. ej., luces destellos o la visión de colores o alucinaciones visuales complejas), somatosensoriales (hormigueo), olfativas, auditivas, vestibulares o cognitivas (sentimientos de ya visto, ya vivido), dependiendo de la localización precisa del origen de las crisis. El aura que más suelen experimentar los niños consiste en un malestar o dolor epigástrico, y una sensación de temor. Además, deben tenerse en cuenta la postura del paciente, la presencia o ausencia y la distribución de la cianosis, las vocalizaciones, la pérdida del control esfinteriano (con mayor frecuencia de la vejiga urinaria) y el estado poscrítico (como sueño, cefalea y hemiparesia). La persona que realiza la anamnesis debería preguntar de forma específica sobre los síntomas anteriores, si procede, porque es posible que los cuidadores no los refieran espontáneamente.

Además de aclarar la semiología de la crisis, es fundamental una anamnesis detallada para identificar una causa subyacente de la crisis. Los cambios de personalidad referidos o síntomas de aumento de la presión intracranal pueden sugerir un tumor intracranal. Del mismo modo, una historia de regresión cognitiva puede sugerir una enfermedad degenerativa o metabólica. Una historia de distrés prenatal o perinatal o de un retraso del desarrollo puede sugerir una etiología congénita o una disfunción cerebral perinatal. Los cambios de personalidad agudos o subagudos, síntomas psiquiátricos y/o alteraciones del movimiento asociadas pueden sugerir una etiología autoinmune.

La exploración de un niño con un trastorno epiléptico también debe centrarse en la investigación de causas orgánicas. Se deben marcar en un diagrama de crecimiento el perímetro craneal, la talla y el peso del niño, y compararlos con las determinaciones previas. Debe realizarse una exploración general y neurológica cuidadosa. Debería realizarse un examen del fondo del ojo en busca de papiledema, neuritis óptica, hemorragias retinianas, uveítis, coriorretinitis, coloboma y alteraciones maculares, así como de un posible facoma retiniana. La presencia de características faciales no comunes o de hallazgos físicos asociados, como hepatomegalia, puede apuntar hacia una enfermedad de depósito o un error innato del metabolismo como causa subyacente del trastorno neurológico. La presencia de un **trastorno neurocutáneo** puede revelarse por la existencia de lesiones vitíliginosas de tipo hoja de fresno que generalmente se ven mejor utilizando una fuente de luz ultravioleta (luz de Wood), un adenoma sébáceo, placas de chagrin o facomas retinianos (esclerosis tuberosa); de múltiples manchas color café con leche (neurofibromatosis), o un nevo en vino de Oporto en la distribución de V1 o V2 (síndrome de Sturge-Weber) (v. cap. 614).

Los signos neurológicos localizadores, como una **hemiparesia** sutil con hiperreflexia, un signo de Babinski dudoso o presente y una caída en pro-

nación de un miembro superior extendido con los ojos cerrados, podrían sugerir una lesión estructural hemisférica contralateral como causa del trastorno comicial, como por ejemplo un glioma de lento crecimiento. La detención unilateral del crecimiento de la uña del pulgar, la mano o la extremidad en un niño con un trastorno comicial focal sugiere un trastorno crónico, como un quiste porencefálico, una malformación arteriovenosa o una atrofia cortical en el hemisferio opuesto.

En un contexto agudo como el del servicio de urgencias, la decisión de realizar más pruebas de laboratorio, incluidos electrolitos séricos, un hemograma completo y/o tóxicos en orina debe realizarse en función de cada caso teniendo en cuenta la anamnesis y la exploración del paciente. Pueden ser necesarios un electrocardiograma (ECG) para descartar un QT largo u otras arritmias cardíacas y otras pruebas dirigidas a trastornos que pudieran simular crisis (v. cap. 612). Generalmente, una punción lumbar tiene un valor limitado en el estudio agudo de una crisis epiléptica *afebril* salvo que la anamnesis o la exploración haga sospechar un proceso infeccioso o inflamatorio, o que haya una preocupación clínica de una hemorragia intracranal a pesar de una neuroimagen normal. *Debería realizarse un EEG rutinario en todos los casos de una primera crisis afebril no provocada con el fin de predecir el riesgo de recurrencia.* Si la situación neurológica del paciente ha vuelto a su estado basal, a menudo el EEG puede realizarse de forma ambulatoria aunque el rendimiento será discretamente menor porque el EEG se ha diferido. Generalmente se realiza un estudio urgente de neuroimagen mediante TC o RM cerebral si la crisis fue focal, si existen déficits focales postictales en la exploración neurológica o si el estado del paciente no ha vuelto a su situación basal; en pacientes con un traumatismo precedente a la crisis, y en pacientes con una historia médica de riesgo elevado. En otras situaciones, el rendimiento de un estudio de imagen urgente que identifique una alteración que requiera una intervención urgente es menor del 1%. *Se prefiere la RM en lugar de un escáner mediante TC y en la mayoría de los pacientes debería considerarse su realización en un contexto no urgente;* la TC es útil si se necesita un estudio rápido para evaluar un traumatismo, una masa o signos de aumento de la presión intracranal. En situaciones seleccionadas, como cuando las manifestaciones clínicas y el EEG son compatibles con una epilepsia generalizada genética como una epilepsia con ausencias infantiles, quizás no sea necesaria una RM cerebral. De forma rutinaria no se utiliza gadolinio (contraste) cuando se realiza una RM salvo que haya sospecha clínica de una neoplasia, malformación vascular, absceso u otro proceso infeccioso o inflamatorio. En el capítulo 611.2 se incluyen detalles más extensos respecto al abordaje de una primera crisis.

611.1 Crisis febres

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Las crisis febres son aquellas que se producen entre los 6 y los 60 meses de edad (pico a los 12-18 meses), con una temperatura de 38 °C o más, que no se deben a infección del SNC o a ningún desequilibrio metabólico y que se producen sin antecedentes de crisis afebriles previas. Una **crisis febril simple** es un episodio primario generalizado, por lo general tónico-clónico, asociado a fiebre, con una duración máxima de 15 minutos y que no recidiva en un periodo de 24 horas. Una **crisis febril compleja** es más prolongada (>15 minutos) y/o es focal y/o se repite en un periodo de 24 horas. El **estado epiléptico febril** es una crisis febril que dura más de 30 minutos. La mayoría de los pacientes con crisis febres simples tienen un estado poscrítico muy corto y suelen volver a su conducta y nivel de conciencia basales normales en un plazo de minutos tras la crisis. Una **epilepsia febril relacionada con una infección (o refractaria) (FIRES)** es un trastorno muy distinto que se observa predominantemente en varones más mayores (>5 años) y asociada a una enfermedad de tipo encefalitis aunque sin un agente infeccioso identificable. Los niños con FIRES eran previamente normales, pero posteriormente desarrollan dificultad para tratar la epilepsia.

Entre el 2 y el 5% de los lactantes y niños sin enfermedades neurológicas sufren, por lo menos, una crisis febril, por lo general simple. Las crisis febres simples no conlleven mayor riesgo de mortalidad, a pesar de que son preocupantes para los padres. Las crisis febres complejas pueden asociarse a un aumento de las tasas de mortalidad a largo plazo del doble, en comparación con la población general durante los 2 años posteriores, probablemente debido a afecciones concurrentes. Tener una o más crisis febres simples no se asocia a efectos adversos a largo plazo. En comparación con controles emparejados por edad, los pacientes con crisis febres no

Tabla 611.5

Factores de riesgo de recidiva de las crisis febres*

MAYORES

Edad <1 año
Duración de la fiebre <24 horas
Fiebre 38-39 °C

MENORES

Antecedentes familiares de crisis febres
Antecedentes familiares de epilepsia
Crisis febres complejas
Asistencia a guardería
Sexo masculino
Menor concentración de sodio sérico en el momento de la presentación

*La ausencia de factores de riesgo conlleva un riesgo de recidiva de alrededor del 12%; un factor de riesgo, 25-50%; dos factores de riesgo, 50-59%, y tres o más factores de riesgo, 73-100%.

Tabla 611.6

Factores de riesgo para la aparición de epilepsia con posterioridad después de una crisis febril*

FACTOR DE RIESGO	RIESGO DE EPILEPSIA POSTERIOR (%)
Crisis febril simple	1
Crisis febres recidivantes	4
Crisis febres complejas (duración > 15 min o recidiva en 24 h)	6
Fiebre <1 hora antes de la crisis febril	11
Antecedentes familiares de epilepsia	18
Crisis febres complejas (focales)	29
Anomalías del neurodesarrollo	33

*Tener más de un factor de riesgo es, al menos en parte, aditivo.

tienen ningún aumento de la incidencia de anomalías conductuales, del rendimiento escolar, de la función neurocognitiva ni de la atención. Sin embargo, los niños que desarrollan más adelante epilepsia pueden presentar estas dificultades. Las crisis febres recidivan en alrededor del 30% de los que tienen un primer episodio, en el 50% después de dos o más episodios y en el 50% de los lactantes menores de 1 año al inicio de la crisis febril. Varios factores afectan al riesgo de recidiva (tabla 611.5). Aunque alrededor del 15% de los niños con epilepsia han tenido crisis febres, solo el 5% (rango del 1-33% en función de los factores de riesgo) de los que sufren dichas crisis desarrollará epilepsia más adelante en la vida. Hay varios factores pronósticos de la epilepsia después de las crisis febres (tabla 611.6).

FACTORES GENÉTICOS**Y OTROS QUE CONDUCEN A CRISIS FEBRILES**

La contribución genética a la incidencia de las crisis febres se manifiesta por unos antecedentes familiares positivos para dichas crisis en muchos pacientes. En algunas familias, el trastorno se hereda como un rasgo autosómico dominante y se han identificado varios genes individuales causantes de la enfermedad en dichas familias. Sin embargo, en la mayoría de los casos el trastorno parece ser poligénico y permanecen sin identificar bastantes genes predisponentes. Los genes asociados a crisis febres incluyen *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN9A* y *CPA6*. Respecto a otras etiologías, una dis regulación entre la citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 e IL-8, y citocinas antiinflamatorias ILR-1A se ha asociado a **estado epiléptico febril**. Una proporción ILR-1A/IL-8 disminuida (sugestivo de un estado proinflamatorio global) pronostica alteraciones en el hipocampo en la RM realizada tras un estado epiléptico febril. Por tanto, la proporción ILR-1A/IL-8 puede ser un biomarcador potencial para identificar pacientes con crisis febres que tienen un riesgo mayor de desarrollar una epilepsia mesial del lóbulo temporal más adelante a lo largo de la vida.

Casi cualquier tipo de epilepsia puede verse precedido por crisis febres. Unos pocos síndromes epilépticos suelen comenzar también con crisis febri-

les; estos son la **epilepsia generalizada con crisis febres plus** (EGCF+), la **epilepsia mioclónica grave de la lactancia** (EMGL o **síndrome de Dravet**) y, en muchos pacientes, la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial temporal.

La EGCF+ es un síndrome autosómico dominante con un fenotipo muy variable. Se suele iniciar en la primera infancia y la remisión suele producirse en la fase media de la infancia. Se caracteriza por crisis febres múltiples y varios tipos posteriores de crisis generalizadas sin fiebre, como crisis tónico-clónicas generalizadas, de ausencia, mioclónicas, atónicas o mioclónicas astáticas con gravedad variable. También se ha descrito una variante de epilepsia focal con crisis febres plus en la que las crisis son focales en lugar de generalizadas.

El **síndrome de Dravet** es el cuadro más grave del espectro fenotípico de las epilepsias asociadas a crisis febres. Constituye una entidad separada específica que es una de las formas más graves de epilepsia de inicio en la lactancia. Se caracteriza inicialmente por crisis clónicas unilaterales febres o afebriles, que recidivan cada mes o 2 meses. Estas crisis iniciales suelen estar inducidas por la fiebre, pero se diferencian de las crisis febres habituales, ya que son más prolongadas, más frecuentes y focales, y se producen agrupadas. Con posterioridad, las crisis comienzan a aparecer con grados menores de fiebre y luego sin fiebre. Durante el segundo año de la vida, las mioclonías, ausencias atípicas y crisis focales son frecuentes y sucede producirse un retraso del desarrollo. Este síndrome está causado a menudo por una mutación *de novo*, aunque pocas veces se hereda de forma autosómica dominante o puede heredarse a partir de un progenitor portador no afecto. Las mutaciones del gen *SCN1A* son la causa más frecuente de síndrome de Dravet (responsables del ~80% de todos los casos). El mismo gen está mutado en el espectro de EGCF+; sin embargo, en el síndrome de Dravet las mutaciones provocan la pérdida de la función y, por tanto, un fenotipo más grave. Hay diversas variantes más leves del síndrome de Dravet que presentan algunas de las características previas y que se denominan espectro del síndrome de Dravet o EMGL-limítrofe. Raramente, los genes *GABRG2*, *SCN1B* y *SCN2A* también pueden producir un síndrome de Dravet; no obstante, en el 10-20% de los casos no se identifica una mutación específica de un gen.

La mayoría de los pacientes que habían tenido crisis febres prolongadas y encefalopatía después de la vacunación y en quienes se había sospechado una encefalopatía vacunal (crisis comiciales y regresión psicomotora producidas después de la vacunación y atribuidas a la vacuna) tienen mutaciones del síndrome de Dravet, lo que indica que su enfermedad está causada por la mutación y no es secundaria a la vacuna. Esto ha suscitado dudas sobre la propia existencia de la entidad denominada encefalopatía vacunal.

EVALUACIÓN

El enfoque general del paciente con crisis febres se muestra en la figura 611.2. Todos los niños que presenten una crisis febril requieren una anamnesis clínica detallada y una exploración general y neurológica exhaustiva. Las crisis febres ocurren a menudo en el contexto de la otitis media, infecciones por roséola y por el virus herpes humano (VHH) de tipo 6, e infecciones por norovirus, enterovirus, *Shigella* o agentes similares, por lo que la evaluación es más exigente. En los pacientes con estado epiléptico febril, las infecciones por el VHH-6B (con más frecuencia) y por el VHH-7 suponen el 30% de los casos.

Punción lumbar

En el diagnóstico diferencial debería tenerse en cuenta la meningitis y se debería realizar una punción lumbar en todos los lactantes menores de 6 meses que presenten fiebre y crisis comiciales, o si el niño tiene aspecto de enfermo, o bien a cualquier edad si existen signos clínicos o síntomas sospechosos. La punción lumbar es optativa en los niños de 6-12 meses que no estén correctamente vacunados contra *Haemophilus influenzae* de tipo b y *Streptococcus pneumoniae* o cuyo estado vacunal se desconozca. La punción lumbar también es opcional en los niños que hayan recibido un tratamiento previo con antibióticos. En los pacientes que presenten un estado epiléptico febril, una punción lumbar no traumática raramente muestra una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (el 96% tienen <3 células nucleadas en el LCR) con las proteínas y la glucosa del LCR normales de forma simultánea. Una pleocitosis sugiere infección bacteriana o vírica.

Electroencefalograma

Si el niño presenta la primera crisis febril simple y sin otras anomalías neurológicas, no se necesita un EEG como parte de la evaluación. El EEG podría no predecir la recidiva futura de las crisis febres o epilepsia, incluso si su resultado es anómalo. En niños con crisis febres, en especial en los mayores



Fig. 611.2 Algoritmo de tratamiento para el manejo de las crisis febriles. (Modificada de Mikati MA, Rahi A: Febrile seizures: from molecular biology to clinical practice, Neurosciences [Riyadh] 10:14-22, 2004.)

de 4 años, suelen observarse puntas durante los episodios de somnolencia, pero no predicen una epilepsia futura. El EEG realizado en las primeras 2 semanas tras una crisis febril suele mostrar un enlentecimiento inespecífico, por lo general con posterioridad. Por tanto, en muchos casos, si se indica un EEG, este se difiere o se repite pasadas más de 2 semanas. Por consiguiente, el EEG en general debería limitarse a los casos especiales con alta sospecha de epilepsia (v. tabla 611.6) y, por lo general, debe emplearse para delimitar el tipo de epilepsia más que para predecir su aparición. Si se realiza un EEG, debe durar, por lo menos, 20 minutos en vigilia y durante el sueño según las directrices internacionales para evitar malas interpretaciones y sacar conclusiones erróneas. A veces, si el paciente no se recupera de inmediato de una crisis, el EEG puede ayudar a distinguir entre la actividad comicial activa y un período poscrítico prolongado. Después de un estado epiléptico febril, un enlentecimiento focal sobre el lóbulo temporal aumenta la probabilidad de que el paciente pueda tener una esclerosis temporal mesial durante el seguimiento.

Análisis de sangre

Los análisis de sangre (electrólitos séricos, calcio, fósforo, magnesio y un hemograma completo) no suelen recomendarse de forma rutinaria en la evaluación de un niño con una primera crisis febril simple. La glucemia debe determinarse inicialmente en una obnubilación poscrítica o con ingesta oral deficitaria (ayuno prolongado). Los valores séricos de electrólitos pueden ser anómalos en los niños después de una crisis febril, pero esto debería sospecharse por los factores precipitantes o predisponentes observados en la anamnesis y que se reflejan en la exploración física. Si existen indicaciones clínicas (p. ej., una deshidratación), se deberían realizar estas pruebas. Una hiponatremia se asocia con un riesgo mayor de recidiva de la crisis febril en las siguientes 24 horas.

Pruebas de neuroimagen

La TC o la RM no se recomiendan en la evaluación del niño después de una primera crisis febril simple. La evaluación de los niños con crisis febriles complejas debe ser individualizada. Puede incluir un EEG y pruebas de neuroimagen, sobre todo si el niño presenta anomalías neurológicas. Alrededor del 10% de los niños con estadio epiléptico febril tiene edema agudo unilateral o, con menor frecuencia, bilateral, del hipocampo, seguido de una atrofia posterior evidente del hipocampo en, aproximadamente, el 71% de aquellos que mostraron hallazgos agudos. No se ha determinado si estos pacientes desarrollarán después epilepsia del lóbulo temporal.

TRATAMIENTO

En general, el tratamiento anticomicial, continuo o intermitente, no se recomienda para los niños con una o más crisis febriles simples. Se debe asesorar a los progenitores sobre los riesgos relativos de la recidiva de las crisis febriles y de la epilepsia, así como informarlos de cómo controlar una crisis aguda y ofrecerles apoyo emocional. Si la crisis dura más de 5 minutos, se requiere tratamiento agudo con lorazepam, midazolam o diazepam (v. cap. 611.8 para el tratamiento agudo de las crisis y el estado epiléptico). Se suele prescribir diazepam rectal a las familias para usarlo en el domicilio como medicación de rescate si una crisis febril que dura más de 5 minutos (v. posología en la tabla 611.15). Como alternativa, se puede usar midazolam bucal o intranasal. En el caso de crisis febriles que recurrían frecuentemente, el clonazepam oral intermitente (0,01 mg/kg cada 8-12 horas hasta una dosis máxima de 1,5 mg/día) o diazepam oral (0,33 mg/kg cada 8 horas) durante las enfermedades febriles. Estos tratamientos ayudan a reducir, pero no eliminar, los riesgos de recidiva de las crisis febriles. En el pasado, el tratamiento continuo con los FAE fenobarbital o ácido valproico se ha utilizado ocasionalmente para prevenir crisis febriles. Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos no está justificado el uso de un tratamiento continuo, debido al riesgo de efectos secundarios y la falta de beneficios demostrados a largo plazo, incluso aunque se prevea una reducción de la tasa de recidiva de las crisis febriles con estos fármacos.

Los antipiréticos pueden disminuir las molestias del niño, pero no reducen el riesgo de recidiva de la crisis febril. El tratamiento anticomicial crónico puede plantearse en los niños con un alto riesgo de epilepsia posterior. La posibilidad de epilepsia en el futuro no se modifica con o sin tratamiento anticomicial. La deficiencia de hierro se asocia con un aumento del riesgo de crisis febriles, por lo que parece adecuado llevar a cabo la detección de ese problema y su tratamiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

611.2 Crisis no provocadas

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La evaluación de una primera crisis se ha tratado anteriormente en este capítulo. Se implica la estabilización del paciente si el niño acude durante la crisis o un corto periodo después. Se realiza una anamnesis y una exploración cuidadosa para definir apropiadamente la crisis, excluir causas agudas tratables y tratar de determinar la etiología subyacente de la crisis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que tener en cuenta los eventos paroxísticos no epilépticos (v. cap. 612), determinar el tipo de crisis según el nuevo sistema de la LICE (v. tabla 611.1) y evaluar posibles etiologías subyacentes. Algunas crisis pueden comenzar con **auras**, que son experiencias sensoriales referidas por el paciente.

Las crisis motoras pueden ser **tónicas, clónicas, mioclónicas, atónicas o astáticas**. Las crisis **astáticas** suelen producirse tras las crisis mioclónicas y causar una pérdida muy momentánea de tono con una caída repentina. Por otra parte, las crisis **atónicas** suelen ser más prolongadas y la pérdida de tono a menudo se desarrolla más despacio. A veces es difícil distinguir entre crisis tónica, mioclónica, atónica o astática basándose solo en la anamnesis cuando la familia refiere únicamente que el paciente «se cae». En estos casos, la crisis puede describirse como una **caída súbita (drop attack)**. La pérdida de tono o mioclónia solo en los músculos del cuello provoca una crisis más leve, que se denomina **caída de la cabeza**. Las crisis tónicas, clónicas, tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas pueden ser focales (incluido un miembro o un solo lado), focales con generalización secundaria o generalizadas primarias. Los **espasmos** epilépticos o espasmos axiales (son los términos preferidos en lugar de espasmos del lactante, porque los espasmos pueden ocurrir después de la lactancia) consisten en flexión o extensión de la musculatura del tronco y las extremidades que se mantiene durante 1-2 segundos; más cortas que la duración observada en las crisis tónicas, que duran más de 2 segundos. Las crisis motoras focales clónicas y/o mioclónicas que persisten durante días, meses o incluso más tiempo se denominan **epilepsia parcial continua**.

Las **crisis de ausencia** son crisis generalizadas que consisten en la presencia de mirada fija, falta de respuesta y aleteo ocular que suele durar unos pocos segundos. Las **ausencias típicas** se asocian con las descargas de punta y onda lenta de 3 Hz y con la epilepsia de tipo ausencias infantiles, que tiene un buen pronóstico. Las **ausencias atípicas** se asocian con descargas de tipo de punta y onda lenta de 1-2 Hz y con atonía de cabeza y mioclónias durante las crisis. Se producen en el **síndrome de Lennox-Gastaut** y síndromes similares, los cuales tienen un mal pronóstico. Las **ausencias juveniles** son similares a las ausencias típicas, pero se asocian con puntas y ondas lentas de 4 a 6 Hz, y se producen a menudo en la epilepsia mioclónica juvenil. El tipo de crisis y otras manifestaciones clínicas permiten determinar el tipo de **síndrome epiléptico** que sufre cada paciente concreto (v. tabla 611.2 y 611.3; v. también caps. 611.3 y 611.4).

Los antecedentes familiares de ciertas formas de epilepsia, como las crisis familiares neonatales benignas, pueden sugerir el tipo específico de síndrome epiléptico. Sin embargo, lo más habitual es que los diferentes miembros de una familia con antecedentes de epilepsia tengan distintos tipos de epilepsia. Los hallazgos específicos en la exploración física pueden señalar un trastorno subyacente responsable de las crisis, como una esclerosis tuberosa o un síndrome de Sturge-Weber, una neurofibromatosis u otras malformaciones cerebrales.

ENFOQUE A LARGO PLAZO DEL PACIENTE Y PRUEBAS ADICIONALES

El enfoque del paciente con epilepsia se basa en el esquema diagnóstico propuesto por el Grupo de Trabajo sobre la Clasificación y Terminología de la LICE, que se recoge en la tabla 611.4. La mayoría de los síndromes epilépticos pueden estar causados por alguna de las múltiples etiologías subyacentes o aún sin determinar. Sin embargo, además existen muchos síndromes epilépticos que se asocian con mutaciones genéticas específicas (v. tabla 611.3 y fig. 611.1). Diferentes mutaciones del mismo gen pueden causar síndromes epilépticos distintos y las mutaciones de genes diferentes pueden causar el fenotipo de síndrome epiléptico. El uso clínico de las pruebas genéticas en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia infantil se ha limitado a pacientes que manifiestan trastornos subyacentes específicos malformativos, metabólicos o degenerativos, los pacientes con síndromes epilépticos graves conocidos (p. ej., síndromes de West y de Dravet, así como epilepsias mioclónicas progresivas) y en pacientes con síndromes de herencia mendeliana (v. tablas 611.2 y 611.3).

En pacientes con epilepsia refractaria a los fármacos o en lactantes con epilepsia de reciente aparición en quienes las pruebas iniciales no mostraron una etiología subyacente se requiere un estudio metabólico completo, que incluya aminoácidos, ácidos orgánicos, biotinidasa y análisis del LCR. Dependiendo de cada caso, otras pruebas pueden incluir algunas o la mayoría de las siguientes determinaciones:

1. La medición de los niveles séricos de lactato, piruvato, perfil de acil carnitina, creatina, ácidos grasos de cadena muy larga y ácido guanidinoacético.
2. La sangre y el suero se deben analizar en ocasiones para medir las enzimas lisosómicas leucocitarias, así como los niveles séricos de coenzima Q, cobre y ceruloplasmina (para el síndrome de Menkes).
3. Hay que realizar un análisis de isoelectrofoque sérico para detectar una transferrina deficiente en hidratos de carbono.
4. Mediante el análisis de la glucosa en el LCR se busca una deficiencia del transportador de glucosa y se puede estudiar el LCR para evaluar la presencia de células y proteínas (para los síndromes parainfecciosos y postinfecciosos, así como para el síndrome de Aicardi Goutières, que también muestra calcificaciones cerebrales y cuenta con una prueba para determinar el defecto genético específico).
5. Otras pruebas de laboratorio son el índice de inmunoglobulina G (IgG) en LCR, los anticuerpos antirreceptor del NMDA (*N*-metil-d-aspartato) y otros anticuerpos asociados a encefalitis autoinmune, así como los títulos de sarampión en suero y LCR.
6. Los análisis del LCR también pueden confirmar, con el contexto clínico apropiado, el diagnóstico de deficiencia de folato cerebral, dependencia de piridoxina, dependencia de piridoxal 5-fosfato, trastornos mitocondriales, hiperglicinemia no cetósica, trastornos del metabolismo de la neopterina/biopterina, deficiencia de adenilosuccinato liasa y deficiencias de neurotransmisores. En los lactantes que no responden de inmediato al tratamiento anticonvulsivo, la vitamina B₆ (100 mg por vía intravenosa) se da como un tratamiento de prueba para descartar las crisis que responden a piridoxina, con las precauciones necesarias frente a una posible apnea. Es mejor realizar esta prueba con monitorización EEG continua, incluido un periodo de registro basal previo a la

administración. Antes de la prueba con B₆ se debe analizar la concentración de ácido pipecólico y determinar los niveles en suero, orina o LCR de ácido α -aminoadípico semialdehído, porque suelen estar elevadas en este síndrome raro y el tratamiento de prueba puede no ser definitivo. Algunos pacientes son dependientes de piridoxal fosfato en lugar de piridoxina. Asimismo, los pacientes con deficiencia de folato cerebral pueden tener crisis refractarias al tratamiento. Por tanto, los tratamientos de prueba de piridoxal fosfato administrados por vía oral (hasta 50 mg/kg/día cada 6 horas) y de ácido folínico (2,5-5 mg dos veces al día si fuera necesario; puede titularse hasta una dosis máxima de 8 mg/kg/día) durante varias semanas pueden ayudar a diagnosticar estos raros trastornos mientras se espera el diagnóstico definitivo con análisis de LCR o pruebas genéticas. Algunas alteraciones del EEG, como los patrones de actividad comicial continua de punta y onda lenta y de ráfaga y supresión también pueden sugerir estos síndromes que responden a vitaminas.

7. Es posible que también haya que analizar la orina para evaluar los sulfatos, que indican una deficiencia del cofactor molibdeno, así como los oligosacáridos y mucopolisacáridos. Puede realizarse una espectroscopia por RM para detectar los picos de lactato y creatina con el fin de detectar una enfermedad mitocondrial y una deficiencia del transportador de creatina.
8. Las pruebas génicas buscan trastornos específicos que pueden manifestarse con crisis, como las mutaciones del gen SCN1A en el síndrome de Dravet, el gen ARX para el síndrome de West en varones, MECP2, CDKL5 y protocadherina 19 para el síndrome de Rett y presentaciones similares, proteína de unión a la sintaxina para el síndrome de Ohtahara y polimerasa G para el síndrome de West y otras crisis en lactantes. Las pruebas génicas también pueden realizarse para otros síndromes dismórficos o metabólicos.
9. La biopsia muscular se puede realizar para determinar la concentración de las enzimas mitocondriales y de coenzima Q10, y a veces es necesaria la biopsia cutánea para buscar los cuerpos de inclusión que se observan en la ceroidolipofuscinosi neuronal y la enfermedad con cuerpos de Lafora.
10. Se dispone de grupos genéticos que incluyen múltiples genes que pueden causar epilepsia a edades específicas; también se dispone de secuenciación del exoma completo. Estas pruebas pueden ser útiles en pacientes seleccionados. La disponibilidad creciente de grupos de genes, en concreto de aquellos que pueden examinar condiciones que pueden tratarse, como la epilepsia dependiente de vitamina B₆ y el plazo de entrega rápido del resultado de estas pruebas actualmente están comenzando a reemplazar y a obviar la necesidad de muchas de las pruebas enumeradas en los puntos 1-9.
11. Debería realizarse un estudio mediante RM para identificar alteraciones congénitas (displasias corticales, lisencefalía, esquizencefalía), calcificaciones, lesiones focales (ganglios basales) y trastornos de la mielinización (encefalomiélitis aguda diseminada [EMAD], leucodistrofias). La RM puede identificar muchos trastornos específicos, como un síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), ictus (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus [MELAS]), encefalitis de Rasmussen, tumores, edema cerebral, hemorragia o trombosis venosa. También debería reseñarse que las crisis aisladas pueden producir anomalías reversibles en la RM; estas pueden incluir señales transitorias en la sustancia gris y sustancia blanca subcortical, o anomalías transitorias del hipocampo y del lóbulo temporal.

La mayoría de los pacientes no requiere pruebas complementarias tan completas como las que se han descrito. El ritmo y el alcance del estudio deben determinarlos las características clínicas epilépticas y no epilépticas, los antecedentes familiares y personales del paciente, la respuesta de las crisis a la medicación, la probabilidad de identificar una afección tratable y los deseos y necesidades de la familia para asignar un diagnóstico específico a la enfermedad del niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.3 Crisis focales y síndromes epilépticos relacionados

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Las crisis focales (antes denominadas *parciales*) representan alrededor del 40% de las crisis en los niños y se pueden dividir en las **crisis focales con preservación de la conciencia** (antes denominadas *crisis parciales simples*),

en las que la conciencia no se altera, y las **crisis focales con alteración de la conciencia** (antes denominadas *crisis parciales complejas*), en las que la conciencia se ve afectada.

Las crisis focales sin y con alteración de la conciencia pueden producirse de forma aislada, una puede evolucionar a la otra (por lo general de preservada a alterada) y/o cada una puede progresar a **crisis generalizadas secundarias**, denominadas crisis tónico-clónicas de focal a bilateral, aunque con menos frecuencia las crisis secundariamente generalizadas pueden ser tónicas, clónicas o atónicas.

CRISIS FOCALES CON PRESERVACIÓN DE LA CONCIENCIA

Pueden adoptar la forma de crisis sensoriales (auras, denominadas *crisis focales conscientes*) o crisis motoras breves, cuya naturaleza específica da pistas sobre la ubicación del foco epiléptico. Las crisis motoras breves son las más comunes y engloban las tónicas focales, clónicas o atónicas. A menudo hay una progresión motora (jacksoniana) de la cara al brazo y a la pierna, movimientos adversivos de la cabeza y el ojo hacia el lado contralateral, o **parálisis poscrítica (de Todd)** que puede durar minutos u horas, y en ocasiones más. A diferencia de los tics, las crisis motoras no están bajo control voluntario parcial; las crisis son más a menudo estereotipadas y es menos probable que se manifiesten diferentes tipos en un paciente determinado, comparadas con los tics.

CRISIS FOCALES CON ALTERACIÓN DE LA CONCIENCIA

Estas crisis suelen durar 1-2 minutos y a menudo se preceden de un **aura**, como una sensación de elevación abdominal, sentimientos de ya visto o ya vivido, sensación de miedo, alucinaciones visuales complejas, micropsia o macropsia (lóbulo temporal), sensaciones generalizadas difíciles de caracterizar (lóbulo frontal), sensaciones focales (lóbulo parietal) o experiencias visuales simples (lóbulo occipital). Los niños menores de 7 años tienen menos probabilidades que los niños mayores de referir las aurás, pero los progenitores pueden observar conductas extrañas precríticas que sugieren la presencia de las aurás. Las manifestaciones posteriores consisten en menor capacidad de respuesta, presencia de mirada fija, mirar a su alrededor aparentemente sin propósito y automatismos. Los **automatismos** son movimientos automáticos de la boca con un propósito aparente (oral, alimentario, como mascar) o de las extremidades (manual, como la manipulación de las hojas; automatismos de las piernas, como arrastrar los pies, caminar). A menudo hay salivación, midriasis y rubefacción o cambio de color. El paciente puede parecer que reacciona a algunos de los estímulos de su entorno, pero después no recuerda el episodio epiléptico. A veces, el paciente camina y/o mueve las extremidades de forma marcada o presenta agitación, sobre todo en pacientes con crisis del lóbulo frontal. Las crisis del lóbulo frontal a menudo se producen por la noche y pueden ser muy numerosas y breves, pero otras crisis parciales complejas de otras áreas cerebrales pueden ocurrir por la noche. Suele haber una postura distónica contralateral del brazo y, en algunos casos, rigidez tónica unilateral o bilateral del brazo. Algunas crisis presentan estas manifestaciones con automatismos mínimos o nulos. Otras consisten en alteraciones del nivel de conciencia con manifestaciones motoras contralaterales, por lo general clónicas. Después de la crisis, el paciente puede tener automatismos poscríticos, somnolencia y/o también otros déficits focales transitorios, como debilidad (parálisis de Todd) o afasia.

CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS DE FOCALES A BILATERALES

Estas pueden comenzar bien con fenómenos clínicos generalizados (debido a la rápida propagación de la descarga desde el foco inicial) o como crisis focales con generalización clínica posterior. Suele haber una desviación adversiva de los ojos y la cabeza hacia el lado contralateral al del foco comicial, seguida de actividad generalizada tónica, clónica o tónico-clónica. Es frecuente que el paciente se muerda la lengua y que presente incontinencia urinaria y fecal, vómitos con riesgo de aspiración y cianosis. Las fracturas de las vértebras o del húmero son complicaciones infrecuentes. La mayoría de estas crisis duran 1-2 minutos. Las crisis tónicas focales o tónico-clónicas de focales a bilaterales a menudo se manifiestan como desviación adversiva de la cabeza hacia el lado contralateral, posturas de esgrima, postura en cuadro (mitad o completa) o postura de estatua de la libertad. Estas posturas sugieren a menudo un origen frontal y, cuando el nivel de conciencia está conservado durante estas, apoya que la crisis se originó desde el área motora frontal medial suplementaria.

El EEG en los pacientes con crisis focales/parciales suele mostrar picos u ondas agudas focales en el lóbulo donde se origina la crisis. Un EEG

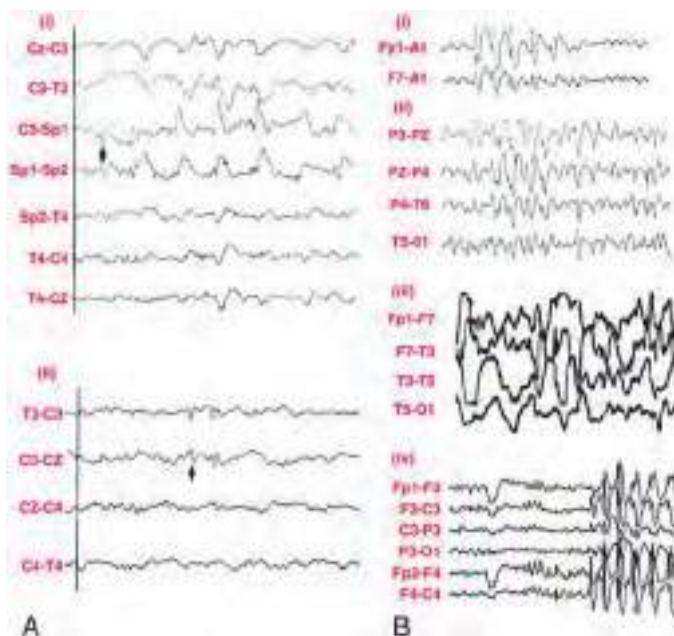


Fig. 611.3 A, EEG representativo asociado con crisis parciales: (i) descargas en punta del lóbulo temporal izquierdo (flecha) en un paciente con crisis parciales complejas causadas por esclerosis temporal mesial; (ii) puntas centroparietales izquierdas (flecha) características de la epilepsia parcial benigna con espigas centrotemporales. B, EEG representativos asociados con crisis generalizadas: (i) descarga en punta-onda de 3 Hz de crisis de ausencia con actividad de fondo normal; (ii) punta-ondas lentas intercónicas de 1-2/s en un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut; (iii) hipsarritmia con actividad de punta y onda irregular multifocal de alto voltaje, con una actividad de fondo caótica lenta de alto voltaje; (iv) EEG de epilepsia mioclónica juvenil donde se observan puntas y ondas de 4-6 Hz que aumentan con la estimulación lumínica.

con privación de sueño con registro durante este aumenta el rendimiento diagnóstico y es aconsejable en todos los pacientes siempre que sea posible (fig. 611.3). A pesar de ello, alrededor del 15% de los niños con epilepsia tiene un EEG inicial normal ya que las descargas son relativamente poco frecuentes o el foco es profundo. Si la repetición de la prueba no detecta hallazgos paroxísticos, unos registros más prolongados en el laboratorio o utilizando EEG ambulatorio, o incluso una monitorización en vídeo de 24 horas del EEG con el paciente ingresado puede ser útil. La última modalidad es especialmente útil si las crisis son lo bastante frecuentes, porque puede permitir la visualización de los episodios clínicos y el correspondiente trazado del EEG.

Las pruebas de imagen cerebrales son fundamentales en los pacientes con crisis focales. En general, la RM es preferible a la TC, que pasa por alto lesiones sutiles, pero que en ocasiones pueden ser clínicamente significativas. La RM puede mostrar patologías como los cambios debidos a ictus o lesiones hipoxicas previas, malformaciones, esclerosis temporal medial, malformaciones arteriovenosas, patologías inflamatorias o tumores (fig. 611.4).

SÍNDROMES EPILÉPTICOS BENIGNOS CON CRISIS FOCALES

El síndrome más común de este tipo es la **epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales (EBIPC)**, que suele comenzar durante la infancia (3-10 años) y se supera hacia la adolescencia. El niño se suele despertar por la noche debido a una crisis focal con preservación de la conciencia que causa hormigueo bucal y faríngeo, así como contracciones tónicas o clónicas de un lado de la cara, con babeo e incapacidad para hablar, pero con la conciencia y la comprensión conservadas. También pueden producirse crisis focales con alteración de la conciencia disociativas y crisis secundariamente generalizadas. El EEG muestra las típicas puntas centrotemporales de base amplia que tienen una frecuencia notablemente aumentada durante las fases de somnolencia y el sueño. La RM es normal. Los pacientes responden muy bien a los fármacos antiepilepticos (FAE), como la oxcarbazepina y la carbamazepina. En algunos pacientes que solo tienen crisis poco frecuentes y leves, el tratamiento

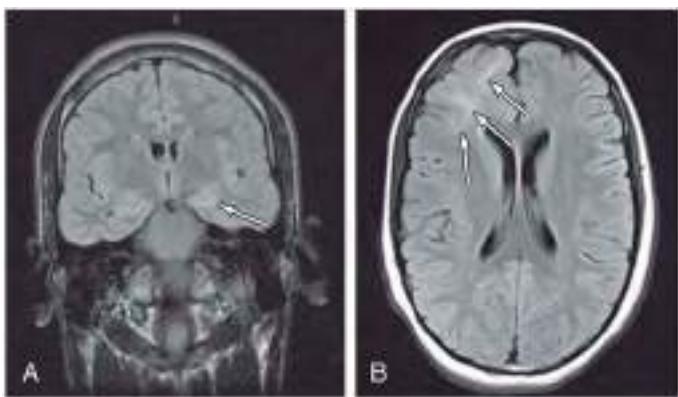


Fig. 611.4 A, RM coronal en secuencia FLAIR (inversión-recuperación con atenuación de fluidos) de un niño de 13 años con crisis comiciales refractarias y esclerosis temporal mesial (ETM). La flecha señala el hipocampo con la señal hiperintensa característica de la ETM. B, RM axial en secuencia FLAIR de un niño de 7 años con crisis refractarias y displasia cortical frontal derecha. Las flechas indican la señal de alta intensidad correspondiente a la displasia. (A de Lee JYK, Adelson PD: Neurosurgical management of pediatric epilepsy, Pediatr Clin North Am 51:441-456, 2004.)

puede no ser necesario. La **EBIPC atípica** es una variante menos frecuente de la enfermedad que a menudo se caracteriza por una edad de inicio más temprana, múltiples tipos de crisis, incluidas caídas súbitas, patrones EEG atípicos, incluida sincronía bilateral secundaria, y/u otras comorbilidades, como retraso del desarrollo.

La **epilepsia benigna con puntas occipitales** puede aparecer en la primera infancia (**tipo Panayiotopoulos**) y se manifiesta con crisis focales con alteración de la conciencia con vómitos ictales, o aparecen más adelante durante la infancia (**tipo Gastaut**) como crisis focales con alteración de la conciencia, auroras visuales y cefaleas migrañosas que ocurren de forma independiente o postictalmente (secuencia epilepsia-migraña). Ambos tipos suelen superarse en unos pocos años.

En los lactantes se han descrito varios **síndromes familiares convulsivos benignos del lactante** menos comunes. En algunos de ellos se conocen la mutación del gen correspondiente y su función (v. [tablas 611.2 y 611.3](#)). Se han descrito varios **síndromes benignos del lactante no familiares**, como las crisis focales con alteración de la conciencia con focos temporales, crisis tónico-clónicas de focales a bilaterales con focos variables, crisis tónicas con focos en la línea media y crisis focales asociadas a gastroenteritis leve. Todos ellos tienen un buen pronóstico, responden al tratamiento con prontitud y a menudo solo se necesita tratamiento a corto plazo (p. ej., 6 meses) o ninguno. La **epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante** se ha relacionado con mutaciones en el gen del receptor de la acetilcolina y con mutaciones del gen KCNT1. Se manifiesta con crisis nocturnas con postura distónica, agitación, gritos y patadas que responden con prontitud a la carbamazepina. También se han descrito otros síndromes familiares menos frecuentes de epilepsia benigna con diferentes localizaciones, algunos de los cuales se producen de forma exclusiva o principal en adultos.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS GRAVES CON CRISIS FOCALES

La epilepsia estructural/metabólica sintomática secundaria a lesiones cerebrales focales tiene una mayor probabilidad de ser grave y refractaria al tratamiento que la epilepsia genética (idiopática). Se debe señalar que muchos pacientes con lesiones focales, por ejemplo ictus antiguos o tumores cerebrales, nunca tienen crisis o presentan una epilepsia bien controlada. En los lactantes, la epilepsia **refractaria a los fármacos** con crisis focales suele deberse a problemas metabólicos graves, lesiones hipóxico-isquémicas o malformaciones congénitas. Además, en este grupo de edad se ha descrito un síndrome de crisis parciales multifocales graves con regresión mental progresiva y atrofia cerebral denominado **epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias** (EICFM), previamente denominada epilepsia parcial maligna migratoria de la lactancia. Algunos casos de EICFM pueden ser secundarios a mutaciones en el canal de potasio sensible al calcio KCNT1. Entre las malformaciones cerebrales

causantes de epilepsia focal, se encuentran la displasia cortical focal, hemimegalencefalía, lesión cutánea de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa y tumores congénitos, como ganglioglioma y tumores neuroepiteliales disembioplásicos, así como otros. Las crisis refractarias pueden ser crisis focales con o sin alteración de la conciencia, tónico-clónicas de focales a bilaterales o combinaciones de estos tipos. Si predominan las crisis generalizadas secundarias y adoptan la forma de crisis similares a las ausencias y caídas súbitas, el cuadro clínico puede simular el síndrome de epilepsia generalizada de Lennox-Gastaut y se ha denominado **seudosíndrome de Lennox-Gastaut**.

La epilepsia del lóbulo temporal puede deberse a cualquier lesión de dicho lóbulo. Una causa común es la **esclerosis temporal mesial** (también denominada **medial**), una afección que suele estar precedida por crisis febres y que pocas veces tiene un origen genético. Desde el punto de vista histológico, estos pacientes tienen atrofia, gliosis o displasia cortical del hipocampo y, en ocasiones, estas alteraciones son de la amígdala. Algunos pacientes presentan mutaciones del gen SUCO. La medial del lóbulo temporal es la causa más común de epilepsia parcial remediable mediante cirugía en adolescentes y adultos. A veces, en los pacientes con otras epilepsias estructurales o focales o generalizadas genéticas, las descargas focales son tan continuas que provocan una encefalopatía epiléptica. La activación de las descargas temporales en el sueño puede conducir a la pérdida de expresión verbal y agnosia auditiva (**síndrome de afasia epiléptica de Landau-Kleffner**). La activación de las descargas secundariamente generalizadas y, a veces, de descargas focales durante el sueño provoca un retraso más global secundario al **síndrome de punta y onda continua en el sueño de ondas lentas** (>85% del registro del sueño de onda lenta está dominado por las descargas).

El síndrome de **encefalitis de Rasmussen** es una forma de encefalitis crónica que se manifiesta con crisis parciales refractarias unilaterales, epilepsia parcial continua y hemiparesia progresiva del lado afectado, con la atrofia progresiva del hemisferio contralateral. La etiología suele ser desconocida aunque se han sugerido etiologías autoinmunes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.4 Crisis generalizadas y síndromes epilépticos relacionados

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

CRISIS DE AUSENCIA

Las crisis de ausencia típicas por lo general comienzan a los 5-8 años y su brevedad hace que a menudo los progenitores las pasen por alto durante muchos meses, incluso aunque pueden producirse hasta cientos de veces al día. A diferencia de las crisis focales con alteración de la conciencia, no tienen aura, por lo general duran solo unos segundos y se acompañan de aleteo palpebral o giro ascendente de los ojos, pero no de automatismos habitualmente más floridos del tipo de las crisis parciales complejas (las crisis de ausencia pueden tener automatismos simples, como chasquidos del labio o tocarse la ropa y la cabeza puede caer mínimamente hacia delante). Las crisis de ausencia no tienen un período poscrítico y se caracterizan por la reanudación inmediata de lo que el paciente estaba haciendo antes de esta. La hiperventilación durante 3-5 minutos puede precipitar las crisis y la aparición de descargas de punta y onda lenta de 3 Hz acompañantes. La presencia de sacudidas mioclónicas palpebrales (**síndrome de Jeavons**) y periorbitarias, periorales o sacudidas mioclónicas de extremidades (las últimas denominadas **ausencias mioclónicas**) con las crisis de ausencia típica suele predecir una dificultad en el control de las crisis con medicación. Las crisis de ausencia de inicio precoz (<4 años) o la refractariedad al tratamiento obligan a evaluar un defecto del transportador de glucosa que suele asociarse a una concentración baja de glucosa en el LCR y a anomalías en el análisis de secuenciación del gen del transportador.

Las **crisis de ausencia atípicas** se asocian a componentes mioclónicos y cambios del tono de la cabeza (caída de la cabeza) y el cuerpo, y también suelen ser más difíciles de tratar. Se precipitan por la somnolencia y suelen acompañarse de descargas de punta y onda lenta de 1-2 Hz.

Las **crisis de ausencia juveniles** son similares a las ausencias típicas, pero se presentan a una edad posterior y se acompañan de descargas de punta y onda lenta de 4-6 Hz y de polipunta y onda lenta. Se suelen asociar con la epilepsia mioclónica juvenil (v. epilepsias generalizadas benignas).

CRISIS MOTORAS GENERALIZADAS

Las crisis motoras generalizadas más comunes son las tónico-clónicas generalizadas, que pueden ser generalizadas de forma primaria (bilaterales) o tónico-clónicas de focales a bilaterales secundarias (como se describe en el capítulo 611.3) a partir de un foco unilateral. Si no hay un componente parcial, la crisis suele comenzar con la pérdida del conocimiento y, a veces, con un grito súbito, giro ascendente de los ojos y una contracción tónica generalizada con caída, apnea y cianosis. En algunos casos, un componente clónico o mioclónico precede a la rigidez tónica. La fase tónica se sigue de una fase clónica que, a medida que la crisis progresiva, muestra una desaceleración de las contracciones ritmicas hasta que la crisis se detiene, por lo general, 1-2 minutos. Suele producirse incontinencia y un periodo poscrítico. Este último suele durar desde unos pocos minutos hasta varias horas con semicompa o aturdimiento, y somnolencia poscrítica, debilidad, ataxia, hiperreflexia o hiporreflexia, y cefalea. Hay un riesgo de aspiración y lesiones. Los primeros auxilios consisten en la colocación del paciente de lado, la limpieza de la boca, si está abierta, aflojar la ropa apretada o las joyas, extender la cabeza con suavidad y, si es posible, la inserción de una vía aérea por un profesional capacitado. La boca no debe abrirse a la fuerza con un objeto extraño (que podría arrancar dientes y provocar su aspiración) ni con un dedo (lo que podría provocar una lesión grave a los dedos del examinador). Muchos pacientes tienen **crisis tónico-clónicas generalizadas genéticas** aisladas, que pueden asociarse con enfermedades intercurrentes o con una causa que no se pueda determinar (v. cap. 611.2). Las crisis generalizadas tónicas, atónicas y astáticas suelen producirse en las epilepsias pediátricas generalizadas graves. Las crisis mioclónicas generalizadas pueden ocurrir en las epilepsias generalizadas tanto benignas como de difícil control (v. Epilepsias generalizadas benignas y Epilepsias generalizadas graves).

EPILEPSIAS GENERALIZADAS BENIGNAS

La **epilepsia con crisis de ausencia infantil** suele comenzar en la fase media de la infancia y la mayoría de los pacientes la supera antes de la edad adulta. Alrededor del 25% de los pacientes también desarrolla crisis generalizadas tónico-clónicas, la mitad antes y la otra mitad después del inicio de las ausencias. La **epilepsia mioclónica benigna de la lactancia** consiste en la aparición de crisis mioclónicas y de otro tipo durante el primer año de la vida, con descargas generalizadas de punta y onda lenta de 3 Hz. A menudo, es difícil distinguir al principio este tipo de otros síndromes más graves, pero el seguimiento aclara el diagnóstico. El **síndrome de crisis febres plus** presenta crisis febres y múltiples tipos de crisis generalizadas en varios miembros de la familia y en ocasiones distintas personas en la misma familia presentan tipos diferentes de crisis generalizadas y febres (v. cap. 611.1).

La **epilepsia mioclónica juvenil (síndrome de Janz)** es la epilepsia generalizada más común en adultos jóvenes y representa el 5% de todas las epilepsias. Se ha asociado mutaciones en muchos genes, incluidos *CACNB4*, *CLNC2*, *EJM2*, 3, 4, 5, 6, 7, 9, *GABRA1*, *GABRD* y *Myoclonin1/EFHC1* (v. tabla 611.3). Por lo general, comienza a principios de la adolescencia, con una o más de las siguientes manifestaciones: sacudidas mioclónicas por la mañana, a menudo haciendo que al paciente se le caigan las cosas, crisis generalizadas tónico-clónicas o clónico-tónico-clónicas al despertar y ausencias juveniles. La privación del sueño, el alcohol (en pacientes de más edad) y la estimulación lumínica o, en raras ocasiones, ciertas actividades cognitivas pueden actuar como precipitantes. El EEG suele mostrar descargas generalizadas polipunta y onda lenta de 4-5 Hz. Hay otras formas de epilepsias generalizadas, como la **epilepsia fotoparoxística**, en la que las crisis tónico-clónicas generalizadas, de ausencia o mioclónicas generalizadas se precipitan por estímulos lumínicos, como luces estroboscópicas, cambiar los canales de televisión y la visualización de videojuegos. Puede haber otras formas de **epilepsia refleja** (es decir, **provocada por estímulos**); las crisis asociadas suelen ser generalizadas, aunque algunas pueden ser focales (v. cap. 611.9).

EPILEPSIAS GENERALIZADAS GRAVES

Las epilepsias generalizadas graves se asocian con crisis comiciales refractarias y retraso del desarrollo. La **encefalopatía mioclónica precoz del lactante** se inicia durante los primeros 2 meses de vida, con crisis mioclónicas graves y un patrón de ráfaga-supresión en el EEG. Suele deberse a errores congénitos del metabolismo, como la hiperglicinemia no cetósica. La **encefalopatía epiléptica precoz del lactante (síndrome de Ohtahara)** aparece a una edad similar y el EEG es parecido, pero presenta crisis tónicas y suele deberse a malformaciones cerebrales o mutaciones de la proteína 1 de unión a la sintaxina. El término **encefalopatía epiléptica infantil temprana (EEIT)** también se ha utilizado, mayoritariamente por expertos en genética,

en un número creciente de otras encefalopatías epilépticas genéticas y encefalopatías epilépticas del desarrollo que se asocian a un número creciente de genes específicos con mutaciones patogénicas (v. tabla 611.3); estas pueden manifestarse o no como un síndrome de Ohtahara, aunque todas comparten la característica de una encefalopatía epiléptica de inicio temprano. Por ejemplo, el tipo 4 de EEIT es el síndrome de Ohtahara producido por mutaciones en la proteína 1 de unión a sintaxina. La **epilepsia mioclónica grave del lactante (síndrome de Dravet)** se inicia como un estado epiléptico febril focal o crisis febres focales, y más tarde se presentan crisis mioclónicas y de otro tipo (v. cap. 611.1).

El **síndrome de West** comienza entre los 2 y los 12 meses, y consta de una tríada de espasmos epilépticos del lactante que suelen presentarse en grupos (sobre todo en momentos de somnolencia o tras fases de despertar), regresión del desarrollo y un patrón típico del EEG denominado **hipsarritmia** (v. fig. 611.3). La hipsarritmia es una actividad de fondo caótica lenta de alto voltaje con puntas multifocales. Los pacientes con síndrome de West criptogénico (a veces denominado idiopático y ahora denominado de etiología desconocida) tienen un desarrollo normal antes de la aparición, mientras que los pacientes con síndrome de West sintomático tienen un retraso del desarrollo previo debido a encefalopatías perinatales, malformaciones, trastornos metabólicos subyacentes u otras etiologías (v. cap. 611.2). En los niños, el síndrome de West también puede deberse a mutaciones del gen *ARX* (a menudo asociadas con genitales ambiguos y anomalías de la migración cortical). El síndrome de West, sobre todo en los casos de etiología desconocida (casos criptogénicos, es decir, casos que no son sintomáticos de un trastorno cerebral metabólico o estructural), es una urgencia médica ya que un retraso del diagnóstico de 3 semanas o más puede afectar al pronóstico a largo plazo. Los progenitores y los médicos suelen pasar por alto los espasmos, al confundirlos con sobresaltos debido a cólicos o a otros síndromes paroxísticos benignos (v. cap. 612).

El **síndrome de Lennox-Gastaut** suele comenzar entre los 2 y los 10 años, y consta de una tríada de retraso del desarrollo, múltiples tipos de crisis que, como norma, incluyen ausencias atípicas y crisis mioclónicas, astáticas y tónicas, así como alteraciones específicas en el EEG. Las crisis tónicas se producen durante el estado de vigilia (causando caídas y lesiones) o también, por lo general, durante el sueño. El tercer componente son los hallazgos del EEG (v. fig. 611.3): punta y ondas lentas de 1-2 Hz, ráfagas de polipunta durante el sueño y una actividad de fondo lenta en vigilia. Los pacientes suelen tener crisis mioclónicas, atónicas y de otro tipo que son difíciles de controlar. La mayoría mantienen un deterioro cognitivo a largo plazo y crisis refractarias a pesar de múltiples tratamientos. Algunos pacientes empiezan con un síndrome de Ohtahara, desarrollan un síndrome de West y luego progresan a síndrome de Lennox-Gastaut. La **epilepsia mioclónica astática (síndrome de Doose)** es un síndrome similar al síndrome de Lennox-Gastaut, aunque más leve, que por lo general no tiene crisis tónicas ni ráfagas de polipunta durante el sueño. El pronóstico es más favorable que el del síndrome de Lennox-Gastaut. Otro síndrome caracterizado por crisis atónicas causantes de un movimiento de cabeceo, así como de crisis tónicas, clónicas y sensibles a estímulos es el **síndrome del cabeceo**, que se observa en algunos países africanos y que suele asociarse con encefalopatía, retraso del crecimiento y grados variables de déficits cognitivos. La etiología subyacente es una probable reacción autoinmune a la lombriz parasitaria *Onchocerca volvulus*.

Las **epilepsias mioclónicas progresivas** son un grupo de epilepsias que se caracteriza por demencia progresiva y crisis mioclónicas y de otro tipo con empeoramiento. La **enfermedad de Unverricht-Lundborg de tipo I** está producida por mutaciones del gen de la cistatina B (*CSTB*), tiene una progresión más lenta que los otros tipos y suele comenzar en la adolescencia. La **enfermedad de tipo II o con cuerpos de Lafora** puede comenzar en la primera infancia, pero suele hacerlo en la adolescencia, es más rápidamente progresiva y a menudo es mortal en la 2.^a o 3.^a década. Puede asociarse a fotosensibilidad, presenta inclusiones de Lafora positivas al ácido peryódico de Schiff en la biopsia muscular o de la piel (en las células de las glándulas sudoríparas ecrinas) y se ha demostrado que se debe a mutaciones de los genes de la laforina (*EPM2A*) o la malina (*NHLRC1/EPM2B*). Otras causas de la epilepsia mioclónica progresiva son la **epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)**, producida por mutaciones diversas en el ADN mitocondrial, la **sialidosis de tipo I** (producidas por mutaciones en el gen *NEU1*), las **ceroidolipofuscinosis neuronales** (enfermedades por depósito lisosómicas producidas por mutaciones en los genes *CLN1-CLN4*), la **enfermedad de Gaucher neuropática de tipo 3** (produciida por deficiencia de glucocerebrosidasa), la **atrofia dentadorrubro-pálido-luisiana** (produciida por la expansión inestable de repeticiones de trinucleótidos del gen *ATN1*), el **síndrome mioclónia de acción-insuficiencia renal** (anteriormente conocido como

EMP4, producido por mutaciones en el gen SCARB2), el **síndrome de epilepsia mioclónica progresiva-ataxia** (anteriormente conocido como EPM5, producido por mutaciones en el gen PRICKLE1), y la **epilepsia mioclónica progresiva del mar del Norte** (anteriormente conocida como EPM6, producida por mutaciones en el gen GOSR2).

La **encefalopatía mioclónica en los trastornos no progresivos** es una encefalopatía epiléptica que ocurre en algunos trastornos congénitos que afectan al cerebro, como el síndrome de Angelman, y consta de crisis mioclonicas casi continuas y difíciles de tratar y, a veces, de otros tipos de crisis.

El **síndrome de Landau-Kleffner** es una enfermedad rara de etiología presumiblemente autoinmune aunque a veces también genética (mutaciones GRIN2A). Se caracteriza por la pérdida de las competencias lingüísticas atribuida a agnosia auditiva en un niño previamente sano. Al menos, el 70% de los pacientes tiene crisis clínicas asociadas, pero algunos no las presentan. Cuando se producen crisis comiciales, son de varios tipos, incluidas las focales con preservación de la conciencia, tónico-clónicas de focales a bilaterales, ausencia atípica, focales con alteración de la conciencia y, en ocasiones, crisis mioclonicas. Hay un predominio de descargas de puntas de alta amplitud y ondas que tienden a ser bitemporales. En las etapas evolutivas más tardías de la enfermedad, los hallazgos del EEG pueden ser normales. Las descargas en punta son siempre más evidentes durante el sueño no REM (sin movimientos rápidos oculares), por lo que se debe realizar un EEG durante el sueño en un niño en que se sospeche un síndrome de Landau-Kleffner. La TC y la RM suelen ofrecer resultados normales. En el síndrome específico de epilepsia relacionado, pero distinto desde el punto de vista clínico, con **puntas y ondas continuas en el sueño de ondas lentas (POCSL)**, las descargas se producen en >85% del sueño lento, un hallazgo denominado **estado epiléptico eléctrico del sueño (ESES)**. El ESES también puede aparecer en el síndrome de Landau-Kleffner, aunque en la POCSL es más probable que las descargas sean frontales o generalizadas, y es probable que los retrasos sean globales. El enfoque y el tratamiento de ambos síndromes son similares. El ácido valproico suele ser el primer anticomicial que se utiliza para tratar las crisis clínicas y puede mejorar la afasia. Algunos niños responden al clobazam, a la combinación de ácido valproico y clobazam, o al levetiracetam. Para el tratamiento de la afasia, la administración nocturna de diazepam (0,2-0,5 mg/kg por vía oral al acostarse durante varios meses) suele utilizarse como tratamiento de primera o segunda línea, al igual que los esteroides orales. La prednisona oral se comienza a 2 mg/kg/día durante 1-2 meses y se reduce durante un periodo de 1-3 meses. De forma alternativa se han utilizado infusiones mensuales de metilprednisolona intravenosa a dosis altas en lugar de esteroides orales. A menudo se necesita un tratamiento prolongado independientemente de qué fármaco(s) obtenga(n) una respuesta del paciente. Si persisten las crisis y la afasia tras el tratamiento de prueba con diazepam y esteroides, se debe plantear un ciclo de inmunoglobulinas intravenosas porque muchos pacientes pueden responder a este. Es imprescindible iniciar un tratamiento logopédico y mantenerlo durante varios años, ya que la mejora de la función del lenguaje se produce a lo largo de un periodo prolongado.

Las **epilepsias metabólicas fácilmente tratables** están bien reconocidas. La **epilepsia dependiente de piridoxina** suele presentarse como una encefalopatía de inicio neonatal o del lactante (y raramente infantil), en ocasiones con un aumento de los movimientos fetales (crisis) intrauterinos. Se producen crisis focales motoras recurrentes, crisis tónicas generalizadas y mioclonías. Las crisis progresan a un estado epiléptico si no se usa piridoxina. El diagnóstico se confirma por la presencia de una elevación de las concentraciones plasmáticas, urinarias y en el LCR de α -aminoacipico semialdehído y una elevación de las concentraciones plasmáticas, y en el LCR de ácido pipecólico. La presencia de mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas de los alelos ALDH7A1 (que codifican la proteína antiquitina) confirma el diagnóstico. El uso de 100 mg al día de piridoxina por vía oral (se han usado dosis más altas, hasta de 500-600 mg/día) o intravenosa ayuda a detener las crisis. Las mutaciones del gen PROSC también pueden producir epilepsia dependiente de piridoxina. La **encefalopatía epiléptica neonatal sensible al fosfato de piridoxal** (deficiencia de piridox[am]ina 5'-fosfato oxidasa [PNPO]) puede presentarse de manera similar sin síntomas gastrointestinales asociados. Desde el punto de vista diagnóstico, hay una disminución de la concentración de fosfato de piridoxal en el LCR, con un incremento de la concentración en el LCR de levodopa y 3-metoxitiroxina junto con una disminución del ácido homovanílico y el ácido 5-hidroxindolacético en el LCR. El EEG puede mostrar un patrón de ráfaga y supresión, y el tratamiento consiste en la administración enteral de fosfato de piridoxal (hasta 50 mg/kg/día cada 6 horas). Las **crisis sensibles a ácido folínico** también pueden presentarse como una encefalopatía epiléptica neonatal o de la lactancia, y con crisis refractarias al

tratamiento. Algunos de estos pacientes tienen un perfil diagnóstico similar a los pacientes con epilepsia dependiente de piridoxina y el cuadro se debe a las mismas mutaciones genéticas, pero responden a la suplementación con ácido folínico, además del uso de piridoxina. La **deficiencia de folato cerebral**, que también responde a dosis altas de ácido folínico (1-3 mg/kg/día), puede manifestarse con epilepsia, discapacidad intelectual, regresión del desarrollo, discinesias y autismo. La concentración de 5-metiltetrahidrofolato en el LCR está disminuida, pero la de folato en el plasma y los eritrocitos es normal. Suele haber mutaciones en el gen del receptor de folato (*FOLR1*) o autoanticuerpos bloqueantes contra los receptores de folato asociados a la membrana del plexo coroideo. Las **deficiencias de tetrahidrobiopterina** con o sin hipofenilalaninemia pueden cursar con epilepsias y síntomas secundarios a las deficiencias de dopamina (parkinsonismo, distonía), noradrenalina (hipotonía axial), serotonina (depresión, insomnio, cambios de temperatura) y folato (formación de la mielina, calcificaciones de los ganglios basales y crisis epilépticas). El tratamiento consiste en la terapia sustitutiva con tetrahidrobiopterina y precursores de los neurotransmisores, comenzando lo antes posible. Los **síndromes de deficiencia de creatina** suelen presentarse con retraso del desarrollo, crisis comiciales, rasgos autistas y trastornos del movimiento, y se diagnostican por secuenciación génica y concentraciones urinarias anormales de creatina y de ácido guanidinoacético y/o, dependiendo del tipo de etiología genética subyacente, con ausencia del pico de creatina en espectroscopia-RM cerebral. El uso de monohidrato de creatina y las restricciones dietéticas son útiles. La **deficiencia de biotinidasa**, que se presenta con retraso del desarrollo, crisis comiciales, ataxia, alopecia y exantema cutáneo, y suele asociarse con acidosis metabólica intermitente y perfil orgánico de acidemia láctica y propiónica, responde a la utilización de biotina. Los defectos de la biosíntesis de serina con concentración baja de serina en el plasma o de aminoácidos en el LCR suelen presentar microcefalia congénita, crisis epilépticas refractarias al tratamiento y retraso psicomotor y responden a los suplementos de serina y glicina. El cuadro de **retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal** se debe a las mutaciones activadoras de los canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina. Las sulfonilureas que bloquean los canales de potasio constituyen el tratamiento de la diabetes neonatal y probablemente también mejoran los síntomas del sistema nervioso central (SNC) y las crisis epilépticas. El **síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniamia** se debe a mutaciones activadoras del gen *GLUD1* que codifica la glutamato deshidrogenasa. Los pacientes presentan crisis epilépticas hipoglucémicas después de una comida rica en proteínas con hiperamoniamia (concentración de amoníaco de 80-150 $\mu\text{mol/l}$). El tratamiento consiste en una combinación de restricción proteica, FAE y diazóxido (un agonista de los canales de potasio que inhibe la liberación de insulina). El **síndrome de deficiencia de GLUT-1** suele presentarse con epilepsia de inicio en la lactancia, retraso del desarrollo, microcefalia adquirida y trastornos complejos del movimiento. Provoca una alteración del transporte de la glucosa al cerebro, que suele diagnosticarse mediante pruebas genéticas o por la presencia de una concentración baja en el LCR de lactato y glucosa, o una proporción baja entre las concentraciones en LCR y sérica de glucosa (<0,4). Las manifestaciones de la enfermedad suelen responder a la dieta cetogena. Las **mutaciones del transportador de tiamina con patología aguda de los ganglios basales** a menudo se presenta con crisis epilépticas asociadas y responde a los suplementos de biotina y tiamina. La **deficiencia del transportador de riboflavina** también puede manifestarse como una crisis epiléptica, además de los síntomas habituales de debilidad neuromuscular (polineuropatía); se trata con suplementos de riboflavina a dosis altas.

611.5 Mecanismos de las crisis epilépticas

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Se pueden distinguir en la fisiopatología de la epilepsia cuatro procesos mecánicos distintos, a menudo secuenciales. El primero es la **etiología subyacente**, que es cualquier patología o proceso patológico que puede alterar la función y la conectividad neuronales, y que culmina en el segundo proceso (**epileptogénesis**) de hacer que el cerebro sea epiléptico. Algunas veces, la etiología subyacente puede aumentar directamente la excitabilidad incluso sin la contribución de los efectos aguas abajo de la epileptogénesis. En algunas epilepsias genéticas, la etiología subyacente es un trastorno en la función y/o estructura de un canal iónico que comporta una transducción aberrante de la señal, que puede producir crisis epilépticas. Estas mutaciones pueden afectar a los canales dependientes de voltaje (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- y HCN [cia-

nuro de hidrógeno]), canales activados por ligandos (receptores nicotínico de la acetilcolina y del ácido γ -aminobutírico A [GABA_A]) u otras proteínas. Por ejemplo, en el síndrome de Dravet, la mutación con pérdida de función del gen *SCN1A*, el cual codifica una canal de sodio dependiente de voltaje, reduce la excitabilidad de las interneuronas GABAérgicas inhibitorias, lo que incrementa la excitabilidad y la epilepsia. En la displasia cortical humana, la expresión de la subunidad NR2B del receptor NMDA se incrementa, lo que provoca corrientes despolarizantes excesivas. Las mutaciones de genes también pueden afectar a la función del neurotransmisor a través de otros mecanismos. Por ejemplo, las mutaciones del gen *ARX* pueden conllevar una disfunción de las neuronas GABAérgicas y producir un síndrome de West ligado a X, entre otras epilepsias. En el síndrome del X frágil, se sugiere que mutaciones del gen *FMR* potencian la señalización glutamatérgica por vía del receptor mGluR5. En el síndrome de Rett, las mutaciones del gen *MECP2* provocan un aumento en la expresión del receptor NMDA, que puede producir epilepsia y otros síntomas asociados a la enfermedad.

En los espasmos infantiles, los modelos animales sugieren que son mecanismos contributivos los aumentos de hormona liberadora de corticotropina relacionados con el estrés, el bloqueo del canal de sodio y la estimulación del receptor NMDA.

Cada vez se reconocen mejor las etiologías autoinmunes de la epilepsia. Los autoanticuerpos, a veces generados por una reactividad cruzada a partir de una infección reciente o secundarios a neoplasias malignas, pueden unirse a receptores extracelulares o a otras proteínas expresadas en neuronas. Esto de hecho conduce a una respuesta antiinflamatoria y, en algunos casos, a crisis epilépticas. La encefalitis por anticuerpos del receptor NMDA es, probablemente, la causa de epilepsia autoinmune mejor caracterizada, aunque se han asociado otros síndromes de epilepsia a autoanticuerpos dirigidos contra el complejo del canal de potasio dependiente de voltaje (anti-LGI2 y anti-CASPR2), receptores GABA (GABA-A y GABA-B), receptores de glicina y descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).

En segundo lugar, la **epileptogénesis** es el mecanismo por el que el cerebro o parte de este se vuelve epiléptico.

En última instancia, el papel de las vías moleculares de señalización a gran escala en la epileptogénesis, es decir, las vías de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), Ras/ERK y el factor de transcripción silenciador del elemento represor 1 (RE1) (REST; también denominado factor silenciador restrictivo neuronal) se han implicado en los mecanismos causantes de epilepsia. La vía de mTOR se observa en las epilepsias relacionadas con la esclerosis tuberosa, la hemimegalencefalía y la displasia cortical; la vía Ras/ERK en varios síndromes, y la vía REST en la epileptogénesis después de una lesión neuronal aguda. Las crisis repetidas conducen a través de los mecanismos de arriba y otros a la reconexión del cerebro y a epilepsia a largo plazo.

El tercer proceso es el **estado epiléptico de incremento de la excitabilidad** resultante que está presente en todos los pacientes, con independencia de la etiología subyacente o del mecanismo de epileptogénesis. En las neuronas epileptogénicas se produce una disregulación de la excitación glutamatérgica frente a la inhibición GABAérgica, lo cual produce un foco o una red epiléptica.

El cuarto proceso es la **lesión neuronal relacionada con la crisis**, como se demuestra a menudo mediante RM en pacientes después de un estado epiléptico prolongado o en aquellos con epilepsia farmacorresistente de larga evolución. Por ejemplo, muchos de estos pacientes muestran edema agudo en el hipocampo o en otras regiones tras un estado epiléptico y atrofia del hipocampo a largo plazo con esclerosis en la RM. En el tejido epiléptico resecado mediante cirugía se han observado evidencias de que las vías apoptóticas se activan en los focos de epilepsia refractaria.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

611.6 Tratamiento de las crisis y de la epilepsia

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

DECISIONES SOBRE EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Después de una primera crisis, si el riesgo de recidiva es bajo, como cuando el paciente tiene un neurodesarrollo, EEG y RM normales (riesgo ~20%), no se suele iniciar un tratamiento. Si el paciente tiene anomalías en el EEG,

la RM y/o la exploración neurológica y/o antecedentes familiares positivos de epilepsia, el riesgo es mayor y a menudo se inicia un tratamiento. Otras consideraciones son también relevantes, como el estado de conducción de vehículos de motor y el tipo de empleo en pacientes mayores o la capacidad de los progenitores para controlar las recidivas o el tratamiento con FAE en los niños. Por tanto, la decisión se toma siempre de forma individualizada. Todos los aspectos de este proceso de toma de decisiones deben discutirse con la familia. La figura 611.5 muestra un resumen del enfoque terapéutico de las crisis y de la epilepsia.

ASESORAMIENTO

Una parte relevante del tratamiento de un paciente con epilepsia es educar a la familia y al niño acerca de la enfermedad, su tratamiento y las limitaciones que podría imponer y cómo afrontarlas. Se debe establecer una alianza terapéutica satisfactoria. Suelen ser necesarias restricciones de conducción (en adolescentes), natación y determinados deportes (tabla 611.7). En la mayoría de los estados de EE.UU., el médico no está obligado a comunicar los pacientes epilépticos a la dirección de tráfico, sino que esto es responsabilidad del paciente. Después, el médico debe completar un formulario específico para los pacientes que están autorizados a conducir. También en la mayoría de los estados se requiere un período sin crisis de 6 meses y en algunos estados, más tiempo, antes de permitir la conducción. A menudo, nadar en ríos, lagos o el mar, así como el buceo están prohibidos, pero la natación en las piscinas puede autorizarse. Al nadar, incluso los pacientes con epilepsia que tengan un control excelente deben estar bajo la supervisión continua de un observador que conozca su enfermedad y que sea capaz de realizar un rescate como socorrista.

El médico, los progenitores y el niño deben evaluar de forma conjunta el riesgo de participar en actividades deportivas. Para participar en el deporte, es fundamental contar con un tratamiento médico adecuado, un buen control de las crisis y una supervisión correcta para evitar riesgos significativos. El Grupo de Trabajo de la LICE sobre deporte y epilepsia aporta recomendaciones generales para ayudar en la toma de decisiones sobre la participación en deportes de pacientes con epilepsia. Con estas recomendaciones, los deportes se agrupan en categorías basadas en el riesgo potencial de lesión o muerte del paciente y de espectadores. Los **deportes del grupo 1** no se asocian a riesgos adicionales significativos para pacientes con epilepsia e incluyen la mayoría de los de atletismo (excluyendo el salto con pértiga), la mayoría de los deportes de contacto colectivos, como judo y lucha, la mayoría de los deportes colectivos de campo (p. ej., béisbol, baloncesto, críquet, hockey sobre hierba, fútbol americano, rugby), esquí de travesía, curling, danza, golf y deportes de raqueta, incluidos tenis y tenis de mesa. Los **deportes del grupo 2** se asocian a un riesgo moderado en pacientes con epilepsia, aunque no a los espectadores; incluyen el esquí alpino, arco, salto con pértiga, biatlón/triatlón/pentatlón moderno, piragüismo, deportes colectivos que pueden conllevar una lesión potencialmente grave (boxeo, kárate, kickboxing, etc.), ciclismo, esgrima, gimnasia, montar a caballo, hockey sobre hielo, tiro, patinar con monopatín, patines de ruedas, patines de hielo, esquí y snowboard, natación, esquí acuático y levantamiento de pesas. Los **deportes del grupo 3** se consideran de alto riesgo para el paciente y los espectadores; incluyen aviación, escalada, saltos acuáticos sobre plataformas y trampolines, carreras de caballos, paracaidismo y otras formas de caída libre, rodeo, buceo, saltos de esquí, navegación a vela en solitario, así como surf y windsurf. La tabla 611.7 resume las sugerencias de la LICE y las situaciones específicas en las que el deporte puede permitirse o no. En general, se ha producido un cambio favorable hacia la participación deportiva segura en pacientes con epilepsia más que en restringir indiscriminadamente su participación; no obstante, la decisión tiene que ser individualizada para el paciente y su familia.

El asesoramiento es útil para apoyar a la familia y para educarla sobre los recursos disponibles en la comunidad. La evaluación educativa y, en algunos casos, psicológica puede ser necesaria para calibrar las posibles discapacidades de aprendizaje o patrones conductuales anómalos que pueden coexistir con la epilepsia. La epilepsia conlleva un riesgo de aumento de la mortalidad (dos o más veces las tasas estandarizadas de mortalidad de la población general) y de muerte súbita inesperada. Esto se relaciona, sobre todo, con las afecciones asociadas o subyacentes a la epilepsia (p. ej., tumor, enfermedades metabólicas), con el mal control de las crisis (p. ej., en pacientes con encefalopatías epilépticas graves o crisis refractarias a fármacos) y con el escaso cumplimiento de las terapias prescritas. Por tanto, se recomienda informar a los familiares acerca de este mayor riesgo sin aumentar indebidamente su ansiedad. Muchos familiares sienten la necesidad de observar al paciente de forma continua durante la vigilia y el sueño, y hacen que duerma en la habitación de los progenitores para detectar las crisis. En la actualidad, se