



Sumario

Noviembre 2018, VOLUMEN 9 (2)

Editorial

- | | |
|--|---|
| La Revista Española de Endocrinología Pediátrica | 4 |
|--|---|

Originales

- | | |
|---|----|
| Factores epidemiológicos de nacer pequeño para la edad gestacional, ¿podríamos evitar alguno de ellos?..... | 7 |
| Características clínicas, genéticas y uso de la angiografía selectiva del páncreas en un grupo de pacientes colombianos con hiperinsulinismo congénito | 15 |

Revisiones

- | | |
|--|----|
| Trasplante de células madre como terapia en diabetes mellitus tipo 1 | 26 |
| Hipotiroidismo subclínico en la niñez y la adolescencia | 38 |

Casos clínicos

- | | |
|--|----|
| Hipomagnesemia grave por mutación en el gen TRPM6..... | 50 |
| Asociación entre lipoma supraselar y pubertad precoz: ¿casualidad o causalidad?..... | 56 |





REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

PUBLICACIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLÓGIA PEDIÁTRICA

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (A.E.P.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Dra. Beatriz García Cuartero

Secretaria general

Dra. Marta Ferrer Lozano

Tesorera

Dr. Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales

Dra. María Alija Merillas

Dr. Roque Cardona Hernández

Dra. Concepción Fernández Ramos

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Laura Audí Parera

Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández-Ramos

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de
acceso libre en:

www.seep.es/revista



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

PULSO
ediciones

Rambla del Celler, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264

Paseo Club Deportivo, 1
Edificio 15-A, 1^a planta
28223 Pozuelo de Alarcón · Madrid
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,
México D.F. (México)
Telf.: +52 55 5980 9735

Calle 90 n° 16-18, 5^a planta.
Bogotá D.C. (Colombia)
Telf.: +571 7428800

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© SEEP

Reservados todos los derechos mundiales. El contenido de esta obra no puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso por escrito del editor.

sumario



Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 9
Edición 2

EDITORIAL

- La Revista Española de Endocrinología Pediátrica 4

ORIGINALES

- Factores epidemiológicos de nacer pequeño para la edad gestacional,
¿podríamos evitar alguno de ellos? 7
*Sandra Maeso-Méndez, Ignacio Díez López, Ainhoa Sarasua Miranda, Marta Del Hoyo Moracho,
Isabel Lorente Blázquez, Minerva Picón Montejo, Raquel Gómez De Segura Lorente,
Dorleta Pérez Campos*

- Características clínicas, genéticas y uso de la angiografía selectiva del
páncreas en un grupo de pacientes colombianos con hiperinsulinismo congénito 15
*Carolina Jaramillo Arango, Catalina Mesa Muñoz, Luz Ángela Angarita Fuentes, Sergio Álvarez Vallejo,
Santiago Echeverry Isaza, Verónica Abad Londoño*

REVISIONES

- Trasplante de células madre como terapia en diabetes mellitus tipo 1 26
*Carolina Henao Ochoa, Juan David Lasprilla Tovar, Andrés Felipe Escobar González,
Carolina Jaramillo Arango3*
- Hipotiroidismo subclínico en la niñez y la adolescencia 38
Roberto Bogarín Solano, Fred Cavallo Aita, Oscar Arce Castillo, Juan Diego Salazar Borbón

CASOS CLÍNICOS

- Hipomagnesemia grave por mutación en el gen TRPM6 50
Eva González Oliva, Carolina Torres Chazarra, Pablo Manzanera García, Fernando Aleixandre Blanquer
- Asociación entre lipoma supraselar y pubertad precoz: ¿casualidad o causalidad? 56
Laura García Alonso, María Bauluz Bárcena, Lourdes Rey Cordo, José Luis Chamorro Martín

La Revista Española de Endocrinología Pediátrica

Laura Audí Parera

Directora del Comité Editorial de la Revista Española Endocrinología Pediátrica

La Revista Española de Endocrinología Pediátrica (Rev Esp Endocr Pediatr, REEP) fue creada por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) el año 2010. Comenzó su andadura en el Congreso Anual de la SEEP de aquel año que se celebró en Murcia bajo la Presidencia de Antonio Gutiérrez Macías, publicando las conferencias y presentaciones en Mesas Redondas y Reuniones con el Experto, así como los Resúmenes de las presentaciones aceptadas como Comunicaciones Orales y como Pósters. El año 2011, la Junta Directiva de la SEEP y de su Fundación (FSEEP), presididas por Juan Pedro López Siguero, nombraron un Comité Editorial al que se incorporaron Laura Audí Parera, Lidia Castro Feijóo y Alfonso Lechuga Sancho. Aquel año se publicó el número correspondiente al Congreso Anual de la SEEP que se organizó en Granada presidido por Juan Manuel Fernández García. A partir del 2012 comenzó la publicación de números regulares así como de suplementos con las presentaciones y resúmenes de un Curso anual organizado por alguno de los Grupos de Trabajo de la SEEP y el correspondiente al Congreso anual de la Sociedad. Su formato es digital y de acceso abierto y gratuito.

El Comité Editorial se amplió con la incorporación de Leandro Soriano Guillén el año 2014 y con un vocal de la Junta Directiva, Diego De Sotto Martín, a partir del año 2016 así como de una nueva vocal de la Junta Directiva a partir del año 2017, Concepción Fernández Ramos.

Diversas Editoriales publicadas en la revista han ido explicando los objetivos de REEP, desde la escrita el 2012 por el Presidente de la SEEP y FSEEP¹, las dedicadas por los futuros Presidentes de los Congresos Anuales de la SEEP [el 2013, Fernando López Canti como Presidente en Sevilla el 2014² y el 2015, M^a José Martínez Sopena como Presidenta en Valencia el 2015³], pasando por 2 Editoriales de

uno de los miembros del Comité Editorial, Alfonso Lechuga en 2014⁴ y 2017⁵ y una del 2016 de la Presidenta de SEEP y FSEEP, Beatriz García Cuartero⁶.

La SEEP es una Sociedad filial de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Esta última celebra ahora los 50 años de la Creación de la revista *Anales de Pediatría* (*An Pediatr*)^{7,8}; explican su largo recorrido que les ha llevado a estar indexada y conseguir un factor de impacto (FI) a partir del 2009. Aunque una gran parte de las publicaciones generadas en lengua castellana por los pediatras se publican en *An Pediatr*, la REEP se desarrolla como foro específico para la endocrinología pediátrica en lengua castellana o inglesa y da cabida a la publicación de los contenidos del Congreso Anual de la SEEP y de Cursos de sus Grupos de Trabajo así como de otros específicos que puedan interesar. A pesar de ello, la mayor parte de Documentos de Consenso y Guías recientemente elaborados por miembros de los Grupos de Trabajo de la SEEP se han ido publicando en *An Pediatr* (vaya como ejemplos varios de ellos⁹⁻¹¹), por la necesidad de contar con un FI y una difusión más extensa en el campo de la pediatría aunque, en algunos casos, documentos más extensos han sido colgados en la web de la SEEP. También debo indicar que la solicitud de hacer una publicación simultánea en las dos revistas fue recientemente rechazada por *An Pediatr* con el argumento de que los lectores eran coincidentes y de que la REEP carecía de FI. También hay coincidencia parcial de lectores con la revista Endocrinología y Nutrición, órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Algunos miembros de la SEEP son socios de la SEEN y de la SED. Endocrinología y Nutrición, con casi también 50 años de vida, también ha logrado la indexación y un FI, de forma casi paralela a *An Pediatr*. La REEP, revista mucho más joven, con unos lectores

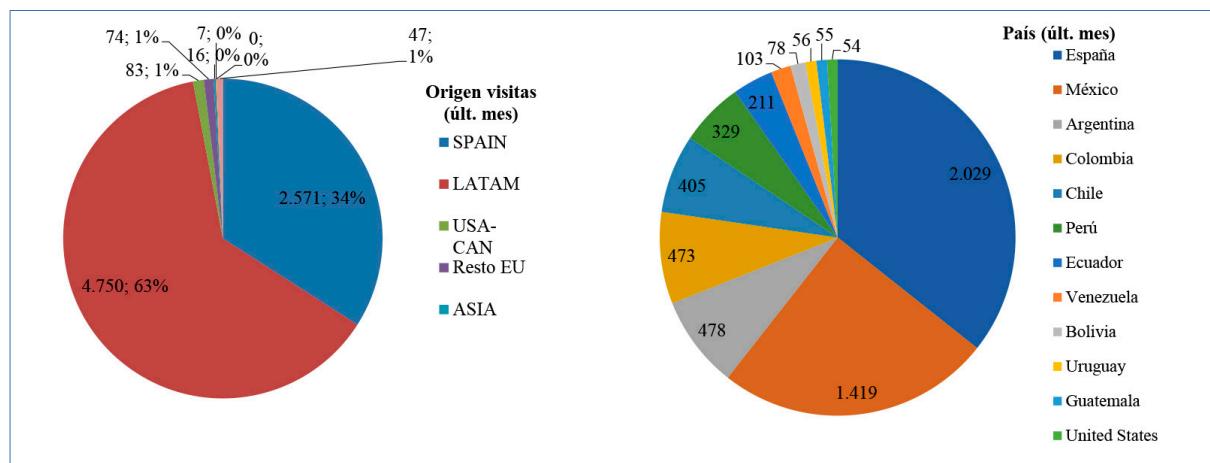


Figura 1. Origen de las visitas a la página web de Rev Esp Endocr Pediatr (Mayo 2018).

parcialmente comunes a las revistas de la AEP y de la SEEN y SED, no puede tener el objetivo de competir sino de servir como órgano de difusión de las actividades de la SEEP y de todos los profesionales que trabajan en el campo de la Endocrinología Pediátrica.

A lo largo de los 8 años de andadura hemos tenido la satisfacción de poder ir incorporando publicaciones procedentes de diversos países de Latinoamérica. Es interesante observar el origen de las visitas que recibe la revista porque el 34% procede de España, mientras que el conjunto de países de Latinoamérica alcanzan el 63% del total; el desglose por países de Latinoamérica deja España como el primero, seguido de México, Argentina, Colombia, Chile, Perú, etc (Fig. 1).

El año 2017 se crearon 2 Premios anuales a otorgar a los mejores manuscritos publicados como Trabajo Original y como Caso Clínico en el Curso del año anterior. Los premios concedidos el 2017 recayeron en 2 trabajos publicados el 2016^{12,13} y los del 2018 a dos trabajos publicados el 2017^{14,15}.

Desde su inicio, la gestión de la edición y de la web de la revista ha ido a cargo de Pulso Ediciones S.L. y aprovecho este foro para agradecer la labor, eficacia y proximidad de su Director, Xavier Bona.

El Comité Editorial que se ha ido ampliando se remodela ahora, tal como había aprobado la Junta Directiva de la SEEP y anunciado el pasado mes de Mayo, con la nueva dirección de Lidia Castro Feijóo, a la que deseo buen trabajo y éxito.

Referencias

1. López Siguero Juan Pedro. Editorial de la revista de la SEEP. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017;3(1):5 | Doi. 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Mar.85
2. López-Canti Morales Luis F. La revista de la SEEP. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013;4(1):1-1 | doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Jul.201
3. López García María José. ¿Qué nos haría falta hacer? Rev Esp Endocrinol Pediatr 2015;6(1):5-6 | doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Apr.30
4. Lechuga Sancho Alfonso M. Las revistas como órganos de expresión oficial de las sociedades científicas. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014;5(1):1-2 | doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.May.219
5. Lechuga Sancho Alfonso M. Si quieres ir rápido, camina solo, si quieres llegar lejos, ve acompañado. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017;8(1):4-5 | doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Jul.417
6. García Cuartero Beatriz. La revista española de endocrinología pediátrica. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016;7(1):4-5|. doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Jul.368
7. Lurbe Ferrer E, González Pérez-Yarza E, Rey Galán C. Celebrando los 50 años de Anales de Pediatría: manteniendo la tradición mientras fomentamos el cambio. An Pediatr (Barc). 2018;89(6):323-324 . doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.10.004
8. Zafra Anta MA, García Nieto VM, Ponte Hernando F, Gorrotxategi Gorrotxategi P, Alonso Lebrero E, de Arana Amurrio JI, Fernández Menéndez JM, Fernández Teijeiro JJ; en represen-

- tación del Comité de Historia y Documentación Pediátricas de la Asociación Española de Pediatría. En los 50 años de Anales de Pediatría, publicación oficial de la Asociación Española de Pediatría . An Pediatr (Barc). 2018 Dec;89(6):386.e1-386.e9. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.10.001. Epub 2018 Oct 30. PubMed PMID: 30389431.
9. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodriguez A, Escribano A; en representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa An Pediatr (Barc). 2017 Aug;87(2):116.e1-116.e10. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.12.002. Epub 2017 Feb 1. Spanish. PubMed PMID: 28161392.
 10. Lechuga Sancho A, Palomo Atance E, Rivero Martín MJ, Gil-Campos M, Leis Trabazo R, Bahillo Curieeses MP, Bueno Lozano G; en representación del Grupo de Trabajo sobre Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología. Estudio colaborativo español: descripción de la práctica clínica habitual en obesidad infantil An Pediatr (Barc). 2018 Jun;88(6):340-349. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.07.008. Epub 2017 Sep 22. Spanish. PubMed PMID: 28943259.
 11. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, Martos Tello JM, Rodríguez Estévez A, Yeste Fernández D, Martínez Martínez L, Martínez-Urrutia MJ, Mora Palma C, Audí Parera L. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)/desarrollo sexual diferente (DSD). An Pediatr (Barc). 2018 Nov;89(5):315.e1-315.e19. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.06.009. Epub 2018 Jul 20. Spanish. PubMed PMID: 30033107.
 12. Murillo Vallés M, Carbonell Prat M, Salinas Vert I, Anahi Cecenarro L, Roca J, Bel Comos J, Granada Ybern ML. Differential regulation of serum SHBG in Mediterranean girls with features of polycystic ovary syndrome in relation to weight. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016;7(1):16-23.
 13. Torrabías Rodas M, Nunes Cabrera TF, Esteva Nuto N, Martorell Sampol L. Síndrome de Kabuki, una causa rara de hiperinsulinismo. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016;7(1):48-52.
 14. Rupérez AI, González Gil EM, Olza J, Vázquez Cobela R, Leis R, Gil Campos M, Aguilera CM, Gil Hernández A, Moreno LA, Bueno Lozano G. Gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension increase risk of metabolically unhealthy status in prepubertal children with and without obesity. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017; 8(3):12-19.
 15. De Mingo Alemany MC, Hidalgo Santos AD, Moreno Macián F, León Cariñena S, Rosenova Ivanova R, Macia Escriche M. Hiperglucemia en pacientes con hiperinsulinismo congénito no pancreatectomizados. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017; 8(3):61-65.

Factores epidemiológicos de nacer pequeño para la edad gestacional, ¿podríamos evitar alguno de ellos?

Epidemiological factors of being born small for gestational age, could we avoid any of them?

Sandra Maeso-Méndez¹, Ignacio Díez López², Ainhoa Sarasua Miranda³, Marta Del Hoyo Moracho³, Isabel Lorente Blázquez³, Minerva Picón Montejo³, Raquel Gómez De Segura Lorente³, Dorleta Pérez Campos³

¹ Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Vitoria-Gasteiz, Álava

² Sección Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Araba, Facultad de Medicina UPV/EHU. Vitoria-Gasteiz, Álava

³ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava

Resumen

Antecedentes: Los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) tienen riesgo aumentado de desarrollar ciertas patologías en la edad adulta. La etiología de nacer PEG es actualmente incierta. **Objetivos:** Formular hipótesis causales del nacimiento de niños PEG y establecer una estrategia preventiva. **Sujetos y métodos:** Se describieron las siguientes variables en 105 niños PEG: edad materna, peso materno, talla materna, índice de masa corporal (IMC) materno, tabaquismo materno durante la gestación, consumo materno de fármacos durante la gestación, nivel de estudios materno, tasa de ocupación materna, tasa de ocupación paterna, región de origen materna, gestaciones previas maternas, número de hermanos del niño PEG, hermanos PEG del niño PEG y hermanos escolarizados del niño PEG. Además, las variables: edad materna, IMC materno, tabaquismo materno durante la gestación, nivel de estudios materno, tasa de ocupación materna, tasa de ocupación paterna, y región de origen materna se compararon con datos

equivalentes de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV). **Resultados:** Se han objetivado diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) para el tabaquismo durante la gestación de las madres de 15 a 24 años, el nivel de estudios materno, la tasa de ocupación de las madres de 16 a 24 años y de 35 a 44 años, y la tasa de ocupación paterna.

Conclusiones: El tabaquismo y una mayor actividad física materna durante la gestación, influyen incrementando el número de nacimientos de niños PEG en la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Araba. Actuar sobre estos factores permitirá reducir el nacimiento de niños PEG y sus consecuencias.

Palabras clave: Recién Nacido Pequeño para la Edad Gestacional , epidemiología, etiología, tabaquismo, empleo

Abstract

Background: Small for Gestational Age (SGA) children show an increased risk of developing certain pathologies in adulthood. SGA children's etiology is still fully uncertain, though. **Objectives:** Formulate hypotheses about possible causes of birth of SGA children and establish preventive strategies. **Subjects and Methods:** The following variables in 105 SGA children were described: mother's age,

mother's weight, mother's height, mother's Body Mass Index (BMI), mother's smoking during pregnancy, mother's drug consumption during pregnancy, mother's degree of education, mother's employ-

Correspondencia:

Sandra Maeso-Méndez
Facultad de Medicina
Universidad del País Vasco UPV/EHU, Calle Mayor, Nº15,
01194, Vitoria-Gasteiz, Álava, Tel: 657797292
E-mail: sandramaesomendez@gmail.com
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.eus

ment rate, father's employment rate, mother's origin, mother's previous gestations, number of SGA child's siblings, SGA siblings of SGA child and schooled siblings of SGA child. In addition, the variables: mother's age, mother's BMI, mother's smoking during pregnancy, mother's degree of education, mother's employment rate, father's employment rate and mother's origin were compared with those of the population of the Basque Country. **Results:** Statistically significant differences ($p < 0.05$) have been observed in the following variables: smoking during pregnancy in mothers aged between 15 and 24, mother's level of schooling, employment rate of mothers in age groups 16 to 24 and 35 to 44, and father's employment rate. **Conclusions:** It seems that mother's smoking and a higher physical activity during pregnancy might increase the number of SGA children births in Organización Sanitaria Integrada (OSI) Araba. Acting upon these factors may not only reduce the number of SGA children births but also its subsequent consequences.

Key words: Small for Gestational Age, epidemiology, etiology, smoking , employment

Introducción

Los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) son aquellos que nacen con un peso y/o talla por debajo del percentil 10 para su edad gestacional (EG) y sexo¹⁻⁵.

La prevalencia de esta entidad es del 10% en países desarrollados, ascendiendo al 20% en países subdesarrollados. En España, representan un 3-5% del total de recién nacidos⁶, y en Álava un 3,6%⁷.

La importancia del diagnóstico radica en que estos niños presentan una mayor morbilidad neonatal⁸, así como un riesgo aumentado de padecer ciertas patologías en la infancia, juventud y edad adulta, fundamentalmente adrenarquia temprana^{9,10}, talla baja⁶ y síndrome metabólico^{6,11}. Estas consecuencias se podrían evitar modificando inicialmente las causas prevenibles de nacer pequeño para la edad gestacional.

Los estudios de los factores causales del nacimiento de niños PEG son limitados, y la patogenia y etiología de esta patología son actualmente inciertas, aunque se han postulado factores implicados como causas maternas, útero-placentarias, fetales y demográficas^{6,12-14}.

Los objetivos principales de nuestro estudio consisten en describir las características maternas, paternas y de la gestación de los niños PEG de la Organización Sanitaria Integrada de Álava (OSI Araba), compararlas con las mismas características de la

población general de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), formular hipótesis sobre posibles causas del nacimiento de niños PEG y establecer una estrategia de prevención de esta patología basada en evidencia propia.

Sujetos y métodos

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Araba (HUA) con fecha de 25 de Enero de 2013.

Se realizó un estudio descriptivo y analítico de 105 niños nacidos entre el 1 de Junio de 2013 y el 1 de Junio de 2015 en el HUA, caucásicos (con uno o ambos progenitores caucásicos), y cuyo peso y/o longitud corporal (LC) al nacimiento fueron iguales o menores a -2 desviaciones estándar (DE) para su EG y sexo, tomando como referencia las gráficas del "Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010"¹⁵. Fueron excluidos los niños que nacieron con un peso y/o LC superiores a -2 DE para su EG y sexo, no caucásicos, procedentes de embarazo múltiple, con malformaciones severas o fallecidos en las primeras 24 horas de vida. El no haber seguido un control del embarazo en el HUA no fue un criterio de exclusión.

Se recogieron 15 variables que intentan dilucidar las causas de nacer PEG: edad materna, peso materno basal, talla materna, índice de masa corporal (IMC) materno basal, tabaquismo materno durante la gestación, consumo materno de fármacos durante la gestación, nivel de estudios materno, tasa de ocupación materna, tasa de ocupación paterna, región de origen materna, gestaciones previas, número de hermanos del niño PEG, hermanos PEG del niño PEG y hermanos escolarizados del niño PEG. Además, se recogió el tipo de lactancia de los niños PEG al mes de su nacimiento (Tabla 1).

Para el análisis estadístico se utilizó la herramienta Microsoft Excel incluida en la suite ofimática Office en su versión 2010. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas empleándose la media y la desviación estándar y, de las cualitativas, empleándose porcentajes. Los resultados se infirieron a la población total de recién nacidos PEG de la OSI Araba, empleándose el error estándar de la media para las variables cuantitativas y el error estándar del porcentaje para las cualitativas, expresándose los resultados con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Las variables: edad materna, IMC materno basal, tabaquismo materno durante la gestación, nivel de estudios materno, tasa de ocupación materna, tasa de ocupación paterna y región de origen materna, de la muestra del estudio se compararon con datos

Tabla 1. Número de datos para cada variable de la muestra del estudio.

| Variable | N |
|--|-----|
| Edad materna | 104 |
| Peso materno basal | 105 |
| Talla materna | 92 |
| IMC materno basal | 92 |
| Tabaquismo materno durante la gestación | 105 |
| Consumo materno de fármacos durante la gestación | 105 |
| Nivel de estudios materno | 102 |
| Tasa de ocupación materna | 105 |
| Tasa de ocupación paterna | 105 |
| Región de origen materna | 105 |
| Grupo sanguíneo materno | 105 |
| Gestaciones previas | 105 |
| Número de hermanos del niño PEG | 104 |
| Hermanos PEG del niño PEG | 104 |
| Hermanos escolarizados del niño PEG | 105 |
| Tipo de lactancia | 105 |

epidemiológicos equivalentes de la CAPV en 2013, recogidos por el Instituto Vasco de la Mujer “Emakunde” en el informe “Cifras 2015. Mujeres y hombres en Euskadi”¹⁶, empleando la prueba t de Student para variables cuantitativas y chi² (X²) para variables cualitativas. Se consideraron significativos valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

Se analizaron 105 niños PEG, y tras descartar aquellos datos que no se encontraban correctamente recogidos, el número de datos de las diferentes variables resultó en lo expuesto en la Tabla 1.

Resultados del análisis descriptivo de la muestra del estudio

- La edad materna se distribuye entre los 22 y los 44 años, siendo la media 34 años y la desviación estándar 4,6 años. Destaca el rango entre 30 y 39 años, que constituye el 75,9% del total de la muestra.
- El peso materno basal se distribuye entre los 42 y los 108 kilogramos, siendo la media 61 kilogramos y la desviación estándar 11,8 kilogramos. Destaca el rango entre 51 y 70 kilogramos, que constituye el 71,4% del total de la muestra.
- La talla materna se distribuye entre los 147 y los 186 centímetros, siendo la media 162,6 centímetros y la desviación estándar 6,6 centímetros. Destaca el rango entre 151 y 170 centímetros, que constituye el 88% del total de la muestra.
- El IMC materno basal se distribuye entre 15,3 y 40,7, siendo la media 23,2 y la desviación estándar 4,6. Destaca el IMC correspondiente a normopeso, que constituye el 62% del total de la muestra.
- El porcentaje de madres que no presentaban hábito tabáquico durante la gestación es del 70,5%, frente al 29,5% de las madres que sí lo presentaban.
- El porcentaje de madres a las que no se les prescribió ningún fármaco durante la gestación es del 50,5%, frente al 49,5% de las madres a las que sí se les prescribió. Dentro de este 49,5% los fármacos mayoritariamente prescritos fueron antibióticos, hierro, antinflamatorios, antiagregantes, antihipertensivos y vitaminas.
- El nivel de estudios materno se divide en un 7,8% de madres cuya formación es la enseñanza primaria, un 9,8% cuya formación es la enseñanza secundaria, un 3,9% que obtuvieron el título de bachiller, un 40,2% que finalizaron un

grado de formación profesional, un 33,3% que completaron estudios universitarios y un 5% que realizaron otro tipo de estudios superiores no incluidos en estas categorías. Destacan la formación profesional y los estudios universitarios, que conjuntamente constituyen el 73,5% del total de la muestra.

- La tasa de ocupación materna es del 67,6% y la paterna del 79%.
- En cuanto a la región de origen materna, el 46,7% de las madres nacieron en el País Vasco, el 37,1% en el resto de España, el 3,8% en el resto de Europa, el 3,8% en América del Sur y Central, el 2,9% en Asia y el 5,7% en África.
- El porcentaje de madres primigestas es del 74,3%.
- El número de hermanos de los niños PEG se distribuye entre los 0 y los 4 hermanos, siendo la media 0,4 hermanos y la desviación estándar 0,7 hermanos. El porcentaje de niños PEG que tienen hermanos PEG es del 13,5%, y el de los que tienen hermanos escolarizados es del 12,4%.
- El 48,6% de los niños PEG se alimentan con lactancia materna, frente al 51,4% que se alimentan con lactancia artificial.

Resultados del análisis inferencial de la muestra del estudio

- Infiriendo los resultados obtenidos en nuestra muestra, se estima que la población total de niños PEG nacidos en la OSI Araba cumplen lo expuesto a continuación:
- La media de edad materna es de 34 años con un IC del 95% entre 33,1 y 34,9 años.
- La media de peso materno es de 61 kilogramos con un IC del 95% entre 58,7 y 63,3 kilogramos, la media de talla materna es de 162,6 centímetros con un IC del 95% entre 161,2 y 163,9 centímetros, y la media de IMC materno es de 23,2 con un IC del 95% entre 22,2 y 24,2.
- El 70,5% de las madres no presentan hábito tabáquico durante la gestación, con IC del 95% entre 61,6 y 79,4%; mientras que el 29,5% de las madres sí lo presentan, con un IC del 95% entre 20,6 y 38,4%.
- El porcentaje de madres a las que no se les prescribe ningún fármaco durante la gestación es del 50,5% con IC del 95% entre 40,7 y

60,3%; mientras que el de las que sí se les prescribe es del 49,5% con un IC del 95% entre 39,7 y 59,3%.

- El porcentaje de madres cuya formación es la enseñanza primaria es del 7,8% con un IC del 95% entre 2,5 y 13,1%, el de cuya formación es la enseñanza secundaria 9,8% con un IC del 95% entre 3,9 y 15,7%, las que obtuvieron el título de bachiller 3,9% con un IC del 95% entre 0,1 y 7,7%, las que finalizaron un grado de formación profesional 40,2% con un IC del 95% entre 30,5 y 49,9% y las que completaron estudios universitarios 33,3% con un IC del 95% entre 23,9 y 42,7%.
- La tasa de ocupación materna es del 67,6% con un IC del 95% entre 58,5 y 76,7% y la paterna del 79% con un IC del 95% entre 71,1 y 86,9%.
- El porcentaje de madres nacidas en el País Vasco es 46,7% con un IC del 95% entre 36,9 y 56,4%, nacidas en el resto de España 37,1% con un IC del 95% entre 27,7 y 46,5%, nacidas en el resto de Europa 3,8% con un IC del 95% entre 0,1 y 7,5%, nacidas en América del sur y central 3,8% con un IC del 95% entre 0,1 y 7,5%, nacidas en Asia 2,9% con un IC del 95% entre -0,4 y 6,2% y nacidas en África 5,7% con un IC del 95% entre 1,2 y 10,2%.
- El 74,3% de las madres son primigestas, con IC del 95% entre 65,7 y 82,9%.
- La media de hermanos de los niños PEG es de 0,4 hermanos con IC del 95% entre 0,26 y 0,54 hermanos. El 13,5% de los niños PEG tienen hermanos PEG, con IC del 95% entre 6,8 y 20,2%, y el 12,4% tienen hermanos escolarizados, con IC del 95% entre 5,9 y 18,8%.
- Por último, el porcentaje de niños PEG que se alimentan con lactancia materna es del 48,6% con IC del 95% entre 38,8 y 58,4% y el de los que se alimentan con lactancia artificial es del 51,4% con IC del 95% entre 41,6 y 61,2%.

Resultados de la comparación de variables de la muestra del estudio y datos equivalentes de la CAPV del año 2013

Se ha analizado la posible influencia de distintas variables en el nacimiento de niños PEG. Los resultados se exponen en la Tabla 2. Para la comparación de las variables, tabaquismo materno durante la gestación y tasa de ocupación materna, se han realizado subdivisiones por rangos de edad. No se han objetivado diferencias estadísticamente signifi-

Tabla 2. Comparación de las variables de la muestra del estudio y de la CAPV.

| | Muestra del estudio | Comunidad Autónoma del País Vasco | Significación |
|--|---|---|--------------------------|
| Edad materna | Media = 34 años | Media = 32,7 años | P=1 |
| IMC materno | Insuficiencia ponderal 10,9% Normopeso 62% Sobrepeso 18,5% Obesidad 8,6% | Insuficiencia ponderal 3% Normopeso 56,2% Sobrepeso 28,2% Obesidad 12,6% | P=0,998 |
| Tabaquismo del total de las madres | 29,5% | 18,1% | P=0,003 |
| Tabaquismo de las madres de 15 a 24 años | 66,7% | 14,6% | P=2,866xe ⁻⁴⁹ |
| Tabaquismo de las madres de 25 a 44 años | 28,7% | 25,6% | P=0,477 |
| Nivel de estudios materno superior a enseñanza primaria | 92,2% | 86,6% | P=0,036 |
| Tasa de ocupación del total de las madres | 67,6% | 43,6% | P=1,299xe ⁻⁰⁶ |
| Tasa de ocupación de las madres de 16 a 24 años | 66,7% | 18,2% | P=3,093xe ⁻³⁶ |
| Tasa de ocupación de las madres de 25 a 34 años | 68,8% | 70% | P=0,793 |
| Tasa de ocupación de las madres de 35 a 44 años | 66% | 75,5% | P=0,044 |
| Tasa de ocupación paterna | 79% | 53,6% | P=3,520xe ⁻⁰⁷ |
| Región de origen materna | España 83,8% Extranjero 16,2% | España 85% Extranjero 15% | P=0,736 |

cativas para la edad, el IMC, el tabaquismo durante la gestación de las madres de 25 a 44 años, la tasa de ocupación de las madres de 25 a 34 años y región de origen materna de los niños PEG de la muestra del estudio y del total de recién nacidos en la CAPV en 2013 ($p>0,05$), por lo que hipotetizamos que estas variables no influyen sobre el nacimiento de niños PEG en la OSI Araba. Sí se han observado diferencias estadísticamente significativas en el hábito tabáquico del total de las madres y de aquellas entre 15 y 24 años ($n=3$), el nivel de estudios materno, la tasa de ocupación del total de madres, de aquellas entre 16 y 24 años y entre 35 y 44 años, y la tasa de ocupación paterna ($p<0,05$), por lo que hipotetizamos que el hábito tabáquico durante la gestación de las madres de 15 a 24 años, un mayor nivel de estudios materno, una mayor actividad laboral de las madres de 16 a 24 años, una menor actividad laboral de las madres de 35 a 44 años, y

una mayor actividad laboral paterna influyen incrementando el número de nacimientos de niños PEG en la OSI Araba.

Discusión

En nuestro estudio hemos detectado 5 variables que parecen influir incrementando el número de nacimientos de niños PEG en la OSI Araba: el hábito tabáquico durante la gestación de las madres de 15 a 24 años, un mayor nivel de estudios materno, una mayor actividad laboral de las madres de 16 a 24 años, una menor actividad laboral de las madres de 35 a 44 años, y una mayor actividad laboral paterna.

Basándonos en los resultados de este estudio y en lo descrito en la literatura podemos decir que las causas de nacer PEG son múltiples.

Respecto a la edad materna, varios estudios concluyen que la edad materna temprana es un factor de riesgo para el nacimiento de niños PEG¹⁷⁻²⁰, mientras que otros estudios, al igual que el presente trabajo, no demuestran asociación²¹. Por otra parte, la edad materna avanzada no parece tener influencia^{17, 18, 22}.

En base a los resultados de nuestro estudio y a lo descrito en la literatura^{18, 19} podemos decir que el IMC materno no parece encontrarse relacionado con el nacimiento de niños PEG. Sin embargo sí se han descrito la talla materna inferior a 145 cm²³ y el bajo peso materno²⁰ como factores de riesgo.

Es generalmente aceptado que el hábito tabáquico es un factor de riesgo para el nacimiento de niños PEG^{18, 21, 24, 25}, lo que se corresponde con los resultados de este trabajo; no obstante, también se han reportado resultados no concluyentes²⁶.

Por otra parte, algunos estudios aceptan la nuliparidad como factor de riesgo para el nacimiento de niños PEG^{17, 18, 27}; sin embargo, también se han reportado resultados no concluyentes²¹.

Respecto al consumo materno de fármacos durante la gestación, varios estudios concluyen que la exposición prenatal a fármacos en general y a anti-epilépticos en concreto^{28, 29} es un factor de riesgo para el nacimiento de recién nacidos PEG.

En cuanto a la región de origen materna, algunos estudios concluyen que ser Africana o Americana es un factor de riesgo para el nacimiento de recién nacidos PEG^{18, 19}.

También se describe que un nivel socioeconómico materno bajo⁶ se encuentra relacionado con el nacimiento de recién nacidos PEG, así como un nivel bajo de estudios^{20, 21, 27} y una alta tasa de empleo²⁷. En contraposición, en nuestro estudio se ha objetivado que a mayor nivel de estudios materno, mayor número de hijos PEG, lo que puede deberse a que, en nuestro medio, a mayor nivel de estudios, mayor tasa de ocupación, lo que conlleva un mayor número de horas de pie y un menor de reposo de la mujer embarazada.

En cuanto a la tasa de ocupación paterna, en nuestro estudio objetivamos que una alta tasa de empleo paterna también se relaciona con un mayor número de nacimientos de niños PEG, lo que puede deberse a una menor implicación paterna en las tareas del hogar, lo que conlleva un mayor número de horas de pie y menor de reposo de la mujer embarazada. En la literatura se describe como factor de riesgo para el nacimiento de niños PEG un nivel bajo de estudios paterno, así como aquellos trabajos que no exigen una titulación²⁰.

El número de hermanos de los recién nacidos PEG no parece encontrarse relacionado con el nacimiento de los niños PEG; sin embargo, el haber tenido hijos PEG previos sí se define como factor de riesgo²¹.

Hemos querido centrar este estudio en las causas maternas, ya que en nuestro medio el seguimiento del embarazo es muy riguroso y los problemas útero-placentarios y fetales son mínimos. Sin embargo, los factores maternos no se controlan de una manera tan estricta y una gran mayoría podrían ser prevenibles, por lo que consideramos que se debería iniciar una campaña de concienciación junto con la creación de un grupo de trabajo multidisciplinar, ya que la prevención intraútero de esta patología evita enfermedad en la edad adulta.

Como limitaciones de este estudio cabe mencionar la falta de estudios previos sobre el tema y un posible sesgo de memoria en la recogida de datos. Por otra parte, respecto a la variable tasa de ocupación materna, en este trabajo no se ha recogido ni el tipo de ocupación de las madres, ni el tiempo de baja de las mismas antes del parto. Consideramos que la recogida de estos datos podría tener interés para futuros estudios ya que permitiría correlacionar objetivamente el nivel de estudios de las madres con el tipo de ocupación de las mismas, y también permitiría objetivar si el tipo de ocupación de las madres y el tiempo de baja y reposo de las mismas antes del parto, tienen influencia en el nacimiento de niños PEG en nuestro medio. También consideramos que recoger nuevas variables como tensión arterial (TA) materna, técnica de embarazo, y consumo materno de alcohol y drogas ilegales durante el embarazo sería de interés para futuros trabajos, ya que estudios recientes concluyen que estos parámetros son factores de riesgo para el nacimiento de niños PEG^{17, 20-21}.

Conclusiones

Como conclusiones señalamos que la distribución de las características de la muestra del estudio es semejante a lo esperado, ya que el tabaquismo materno durante la gestación, variable globalmente aceptada como factor de riesgo para el nacimiento de niños PEG, supone un porcentaje elevado en nuestra muestra. El presente estudio también muestra causas prevenibles de nacer PEG en la OSI Araña: tabaquismo y mayor actividad física materna durante la gestación. La estrategia de prevención que proponemos, basada en evidencia propia, que permitirá reducir esta patología y sus consecuencias, consiste en recomendar no fumar durante la gestación, sobre todo a las madres de 15 a 24 años, recomendar baja materna precoz en aquellas embarazadas jóvenes cuyos trabajos requieran activi-

dad física o supongan estrés, y fomentar, desde el punto de vista social, una mayor implicación paterna en las tareas del hogar.

Conflictos de interés

Los autores declaran que para la realización de este estudio se recibió la beca *Grant Internacional Pfizer*, en el año 2012.

Referencias Bibliográficas

1. Boguszewski MCS, Mericq V, Bergada I, Diamanti D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Consenso Latinoamericano: niños pequeños para la edad gestacional. Rev Chil Pediatr. 2012; 83(6): 620-34. doi: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062012000600014>.
2. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. Rial JM, De Arriba A, Bosch J, Cabanas P, Cañete R, Díez I, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. An Pediatr (Barc). 2017; 86(5): 249-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.04.001>.
4. Díez I, De Arriba A, Bosch J, Cabanas P, Gallego E, Martínez-Aedo MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. An Pediatr (Barc). 2012; 76(2): 53-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.08.003>.
5. Gómez-Roig MD. PEG prenatal. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2012; 3(2): 87-89. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Oct.126>.
6. Paisán L, Sota I, Muga O, y Imaz M. El recién nacido de bajo peso. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008; 9:78-84.
7. Osakidetza. Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas de la CAPV. Comunidad Autónoma del País Vasco: Departamento de Sanidad y Consumo; 2011.
8. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994; 125(1): 29-35.
9. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(6): 2647-51.
10. Nader S. Adrenarche and polycystic ovary syndrome: a tale of two hypotheses. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2007; 20(6): 353-60.
11. Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. Pediatr Res. 1996; 40(1): 101-7.
12. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Clin Med Insights Pediatr. 2016; 10: 67-83. doi: <https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070>.
13. Mandy GT. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction. UpToDate [Internet]. 2018 Feb [cited 2010 Mar 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction>,
14. De Arriba A, Bosch J, Cabanas P, Cañete R, Díez I, Ibañez L, et al. Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. An Pediatr (Barc). 2012; 76(2): 104.e1-104.e7.
15. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Estudios Españoles de Crecimiento [Internet]. 2010 [cited 2018 Feb 13]. Available from: http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios_Españoles_de_Crecimiento_2010.pdf. doi: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2011.vol2.SupplCongSEEP>.
16. Masa M, Cano T, Ortúondo L. Cifras 2015: mujeres y hombres en Euskadi. Instituto Vasco de la Mujer (Emakunde) [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 13]. Available from: http://www.emakunde.euskadi.eus/contenidos/informacion/servicio_cifras/es_emakunde/adjuntos/cifras_2015.pdf.
17. Sahin Uysal N, Gülmüşer Ç, Bilgin F. Maternal and perinatal characteristics of small-for-gestational-age newborns: Ten-year experience of a single center. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2017;18: 90-5.

18. Seravalli V, Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, Blitzer MG, Baschat AA. Second-trimester prediction of delivery of a small-for-gestational-age neonate: integrating sequential Doppler information, fetal biometry, and maternal characteristics. *Prenat Diagn.* 2014; 34(11): 1037-43.
19. Familiari A, Bhide A, Morlando M, Scala C, Khalil A, Thilaganathan B. Mid-pregnancy fetal biometry, uterine artery Doppler indices and maternal demographic characteristics: role in prediction of small-for-gestational-age birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Feb; 95(2): 238-44.
20. Sebastian T, Yadav B, Jeyaseelan L, Vijayaselvi R, Jose R. Small for gestational age births among South Indian women: temporal trend and risk factors from 1996 to 2010. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 7.
21. Teixeira MP, Queiroga TP, Mesquita MD. Frequency and risk factors for the birth of small-for-gestational-age newborns in a public maternity hospital. *Einstein (Sao Paulo).* 2016; 14(3): 317-23.
22. Oakley L, Penn N, Pipi M, Oteng-Ntim E, Doyle P. Risk of Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes by Maternal Age: Quantifying Individual and Population Level Risk Using Routine UK Maternity Data. *PLoS ONE.* 2016; 11(10): e0164462.
23. Child Health Epidemiology Reference Group Small-for-Gestational-Age. Short Maternal Stature Increases Risk of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births in low and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction. *J Nutr.* 2015; 145(11): 2542-50.
24. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, Yeh SJ, Leung C, Chen CY, et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. *Pediatr Neonatol.* 2014; 55(1): 20-7.
25. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013; 13: 157.
26. Meghea CI, Rus IA, Chereches RM, Costin N, Caracostea G, Brinzaniuc A. Maternal smoking during pregnancy and birth outcomes in a sample of romanian women. *Cent Eur J Public Health.* 2014;22(3): 153-8.
27. Cantarutti A, Franchi M, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Corrao G. Mother's education and the risk of several neonatal outcomes: an evidence from an Italian population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17(1): 221.
28. Farmen AH, Grundt J, Tomson T, Nakken KO, Nakling J, Mowinckel P, et al. Intrauterine growth retardation in foetuses of women with epilepsy. *Seizure.* 2015; 28: 76-80.
29. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Thorlund Parner E, Vestergaard M, Sørensen MJ, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to anti-epileptic drugs—A population-based study. *Epilepsia.* 2014; 55(11): 1714-21.

Características clínicas, genéticas y uso de la angiografía selectiva del páncreas en un grupo de pacientes colombianos con hiperinsulinismo congénito

Clinical and genetic characteristics and use of pancreatic angiography in a group of Colombian patients with congenital hyperinsulinism

Carolina Jaramillo Arango¹, Catalina Mesa Muñoz², Luz Ángela Angarita Fuentes³, Sergio Álvarez Vallejo⁴, Santiago Echeverry Isaza⁵, Verónica Abad Londoño¹

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

² Pediatría. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

³ Epidemiología. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

⁴ Radiología Intervencionista. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

⁵ Radiología Intervencionista. Hospital Pablo Tobon Uribe. Medellín (Colombia)

Resumen

Antecedentes: El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia neonatal persistente, requiere un diagnóstico y un tratamiento adecuados para evitar el daño neurológico permanente.

Objetivo: Describir las características clínicas, genéticas y el uso de la angiografía selectiva del páncreas en el enfoque de un grupo de 20 pacientes con hiperinsulinismo congénito.

Pacientes y métodos: Es un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia desde 2006 hasta 2018, que incluyó recién nacidos y lactantes con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito, a quienes se les realizó un estudio genético en Exeter Clinical Laboratory, Uni-

versity of Exeter Medical School, con previo consentimiento informado firmado por los responsables legales de los pacientes.

Resultados: Se presentan 20 pacientes con hiperinsulinismo congénito, 9 con síntomas graves como convulsiones. Los niveles de insulina se encontraban entre 6,7 a 295 microUI/mL. En la mayoría de los niños (90%), el diagnóstico se realizó en los primeros 15 días de iniciados los síntomas. Los estudios genéticos detectaron mutaciones en los genes ABCC8, KCNJ11, GLUD1 y GCK. De los 8 pacientes (40%) no respondedores a Diazóxido, 7 (35%) necesitaron manejo quirúrgico, previa angiografía selectiva del páncreas en 5 de ellos.

Conclusiones: El enfoque de los pacientes con hiperinsulinismo congénito en un hospital de Colombia se basó en la respuesta clínica a medicamentos y el estudio genético de los pacientes. Al no tener disponible el medio de contraste 18F- Dopa, encontramos una excelente correlación con la angiografía selectiva del páncreas para clasificar los pacientes con hiperinsulinismo focal versus difuso.

Correspondencia:
Carolina Jaramillo Arango
Endocrinología Pediátrica
Hospital Pablo Tobon Uribe, Calle 78b#69-240
050034, Medellín, Colombia, Tel: 4459000
E-mail: cjaramilloarango@gmail.com

Palabras clave: *Hiperinsulinismo congénito, Angiografía del páncreas.*

Abstract

Background: Congenital hyperinsulinism is the most common cause of persistent hypoglycemia in newborns, it requires early diagnoses and treatment to avoid permanent brain damage.

Objective: To describe clinical and genetic features and the use of selective pancreas angiography in the approach to 20 patients with congenital hyperinsulinism.

Methods: Retrospective study at Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, that spanned from 2006 to 2018. The enrollment criteria was any admitted newborn or infant with diagnosis of congenital hyperinsulinism that had a genetic screening performed at Exeter Clinical Laboratory, University of Exeter Medical School, with an informed consent signed by the parents or care takers.

Results: 20 patients with congenital hyperinsulinism were identified and enrolled, nine with severe symptoms such as seizures. Levels of insulin were between 6.7 to 295 micro IU/ml. Most of the children (90%) were diagnosed in the first 15 days after the onset of symptoms. Genetic studies detected mutations in *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1* and *GCK* genes. Among the 8 patients (40%) that had no response to Diazoxide, 7 (35%) had surgery with previous selective arteriography in 5 of them.

Conclusions: The approach of patients with congenital hyperinsulinism in a Colombian hospital, was based on clinical response to medications and genetic analyses. Taking into account that in Colombia there is no 18F-Dopa contrast available, we found an excellent correlation with selective pancreas angiography to classify patients with focal versus diffuse hyperinsulinism. Mass Index (BMI), mother's smoking during pregnancy, mother's drug consumption during pregnancy, mother's degree of education, mother's employment rate, father's employment rate, mother's origin, mother's previous gestations, number of SGA child's

Key words: *Congenital hyperinsulinism, Pancreas angiography*

Introducción

El hiperinsulinismo congénito representa la causa más común de hipoglucemias persistentes en neonatos y lactantes, con una incidencia de 1 por cada 35.000 a 40.000 nacidos vivos en la población general y hasta 1 por cada 2.500 en casos de consanguinidad¹⁻⁴. Comprende un grupo complejo de trastornos clínicos y genéticos que lleva a una secreción no regulada de insulina con grados variables de hi-

poglucemias⁵. La hipoglucemias grave y recurrente puede llevar a un daño neurológico permanente, especialmente en los primeros años de vida; por lo tanto, se requiere de un diagnóstico y un tratamiento adecuados⁶⁻⁸.

Desde el punto de vista genético se han descrito mutaciones en once de los genes implicados en la regulación y secreción de la insulina: *ABCC8* (codifica el receptor de sulfonilurea 1, SUR1), *KCNJ11* (codifica el canal de potasio Kir6.2), *GLUD1* (codifica la glutamato deshidrogenasa), *GCK* (codifica la glucokinasa), *HADH* (codifica la cadena corta 3 hidroxiacil-CoA deshidrogenasa), *SLC16A1* (codifica el transportador de monocarboxilasa 1, MCT1), *HNF1A* (codifica el factor nuclear del hepatocito 1A), *HNF4A* (codifica el factor nuclear del hepatocito 4A), *UCP2* (codifica la proteína no acoplada 2), *FOXA2* (codifica forkhead box A2) y *PGM1* (codifica la fosfoglucomutasa 1)^{7,9,10}. Pero en el 40-50% de los pacientes afectados, no se identifica una causa genética, a pesar de un amplio estudio molecular¹¹.

Histológicamente, se conoce la forma focal caracterizada por la presencia de uno o varios focos de células beta del páncreas hipersecretoras de insulina, con gran citoplasma y núcleos dispersos de forma irregular; mientras que la forma difusa representa el 60-70% de los casos¹²⁻¹⁴ afecta a todas las células B del páncreas y consta de múltiples células hipertrofiadas con nucleomegalia que secretan insulina de forma indeterminada; cerca del 10% del hiperinsulinismo congénito, corresponde a la forma atípica, la cual comparte los hallazgos histopatológicos de los otros tipos de hiperinsulinismo¹⁵⁻¹⁸.

La prioridad en el hiperinsulinismo congénito es iniciar de manera temprana el tratamiento para mantener un buen control metabólico. El medicamento de primera elección es el Diazóxido, el cual se une y mantiene abierto la subunidad SUR1 de los canales de KATP y así previene la liberación de insulina. La retención de fluidos y la hipertricosis son unos de los efectos adversos más frecuentes^{2,14,19}.

El glucagón estimula la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática incrementando la salida de glucosa, se utiliza a corto plazo en pacientes que no responden a Diazóxido y en quienes no logran un control metabólico adecuado^{5,20}. Tiene como efectos adversos las náuseas, el vómito, la taquicardia y urticaria, entre otros.

Entre los medicamentos análogos de la somatostatina, el Octreótide es el medicamento de segunda línea, se une al receptor de la somatostatina 2 y 5, el cual reduce la secreción de insulina estabilizando la membrana plasmática de la célula B del páncreas al interactuar con varios canales iónicos e inhibe la exocitosis de los gránulos de insulina²¹. La

aparición de enterocolitis necrosante, el espesamiento del flujo biliar y la elevación de las transaminasas, entre otros, son unos de los efectos adversos reportados en la literatura²². El Lanreótide, es un octapéptido sintético que al tener vida media larga permite una adecuada adherencia en el manejo del hiperinsulinismo congénito¹⁵.

Entre otros tratamientos descritos en la literatura está el Nifedipino, el cual inhibe los canales de calcio, impidiendo la liberación de insulina; entre sus efectos adversos más comunes se registran el edema periférico, el mareo y la cefalea^{7,23}. El Sirolimus, inhibe el punto de acción de la rapamicina en células de mamíferos, reduciendo la proliferación de las células beta del páncreas y la producción de insulina; con este medicamento se describen inmunosupresión, alteración en la función renal y neumonitis como algunos de sus efectos adversos²⁴.

Nuevos enfoques terapéuticos que pueden ser de utilidad en el manejo del hiperinsulinismo congénito son la Exendina, un antagonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), inhibe la secreción de insulina y aumenta los picos de glucosa posprandial²⁵, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) que se han usado como suplemento nutricional en el manejo de los pacientes con hiperinsulinismo congénito tratados con Diazóxido, las chaperonas de los canales KATP defectuosos o los agonistas altamente selectivos de la somatostatina. Son necesarios más estudios para determinar la seguridad y la eficacia de estos medicamentos en la práctica clínica²¹.

Se considera como no respondedores al Diazóxido a los pacientes que no logran mantener valores de glucemia normales y/o que continúan requiriendo líquidos con dextrosa, además de una alimentación adecuada para la edad, después de tener, al menos, cinco días de tratamiento con altas dosis de Diazóxido²⁶. En estos casos se inicia Octreótide. En los pacientes que no responden a la terapia farmacológica, se debe considerar la pancreatectomía, teniendo en cuenta que esta medida no siempre alcanza el control completo de las hipoglucemias¹⁴.

Dentro de los estudios de radiología, el “patrón oro” para el abordaje del hiperinsulinismo congénito es el uso de flúor-18L-3, 4 hidroxifenilalanina tomografía con emisión de positrones (¹⁸F- Dopa-PET). Se recomienda realizarla a los pacientes que no responden al tratamiento médico o cuando el estudio genético es indeterminado y se requiere definir si la lesión es focal o difusa. Además, brinda información sobre localización y define el manejo preoperatorio¹⁶. En nuestro Hospital, al no contar con el medio de contraste ¹⁸F- Dopa, se realiza la angiografía selectiva del páncreas. Esta técnica creada por Doppman en 1989, consiste en la estimulación

arterial con calcio y la toma de muestras venosas para insulina y péptido C, con el objetivo de detectar células productoras de insulina en regiones específicas del páncreas^{18,19}.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, genéticas y el abordaje terapéutico de un grupo de pacientes con hiperinsulinismo congénito en un hospital de Colombia y brindar información sobre la angiografía selectiva del páncreas como una alternativa a la ¹⁸F- Dopa-PET.

Pacientes y métodos

Es un estudio retrospectivo, en el cual se describen 20 pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito en el período 2006-2018. Los datos como edad gestacional, medidas antropométricas al nacer, edad de presentación de los síntomas, manifestaciones clínicas, resultado de la muestra crítica y tratamientos que recibieron los pacientes se obtuvieron de la historia clínica.

En nuestro Hospital, durante el enfoque del paciente con hipoglucemia persistente se toma la muestra crítica con valores de glucosa menores a 45 mg/dL, inicialmente se solicita glucemia plasmática, péptido C, cuerpos cetónicos, ácidos grasos, amonio, lactato, insulina, cortisol y hormona del crecimiento, se almacena una muestra en el laboratorio para otras pruebas complementarias en caso de ser necesario y se inicia de inmediato la administración de líquidos dextrosados para garantizar un flujo metabólico que permita el adecuado control de la glucemia.

Al confirmarse el diagnóstico bioquímico de hiperinsulinismo congénito, previo consentimiento informado, se tomaron muestras para estudios genéticos al paciente y a ambos padres, para ser enviadas a Exeter Clinical Laboratory, University of Exeter Medical School, Royal Devon & Exeter NHS Foundation donde se realizó secuenciación Sanger de los genes implicados en el hiperinsulinismo congénito y se inicia tratamiento con Diazóxido, que es el medicamento de primera línea a dosis de 5 mg/kg/día vía oral administrado tres veces al día y, según la respuesta, se va aumentando de manera gradual hasta llegar a una dosis máxima de 15 mg/kg/día.

En los pacientes que no responden al Diazóxido, se inicia Octreótide a dosis de 5 ug/kg/día subcutáneos en intervalos de 6-8 horas, hasta una dosis máxima de 40 ug/kg/día. Otras opciones farmacológicas son el Lanreótide, el cual se inicia a dosis de 15 mg subcutáneo, administrado cada 28 días para menores de 3 años, y 30 mg para mayores de 3 años, hasta una dosis máxima de 60 mg. También

el Nifedipino que se usa a dosis de 0,25–2,5 mg/kg/día.

En casos de emergencia se utiliza el Glucagón a dosis de 0,5-1 mg por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa y una respuesta de la glucemia mayor de 30 mg/dL durante la hipoglucemias sugiere fuertemente el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito.

En el Hospital, en colaboración con el servicio de nutrición, en algunos niños, se utilizan la fécula de maíz a dosis de 0,5-2 g/kg/dosis cada 3-4 horas y maltodextrinas, teniendo en cuenta la edad del paciente, los valores de glucemia y la tolerancia a la mezcla.

En los pacientes no respondedores al Diazóxido o cuyo estudio genético es indeterminado para establecer si es focal o difuso, se realiza la angiografía selectiva del páncreas con inyección de gluconato de calcio a 0,25 meq/kg en cinco de las arterias principales (hepática común, mesentérica, gastro-duodenal, esplénica proximal y esplénica distal) para detectar los picos de insulina y ayudar en la diferenciación de los tipos histológicos de hiperinsulinismo congénito, la forma focal y la difusa.

Cuando hay hipoglucemias persistentes a pesar de tener altas dosis de tratamiento farmacológico, se realiza la pancreatectomía; sin embargo, en los casos en que la angiografía selectiva del páncreas evidencia una lesión focal se realiza la extracción del foco productor de insulina para el control de la enfermedad, disminuyendo las secuelas y logrando una curación completa.

Las variables cuantitativas se expresaron en medias y desviación estandar y las variables cualitativas en porcentajes. Los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 13.0.1 (20 noviembre 2004).

Resultados

Se presentan 20 pacientes con hiperinsulinismo congénito, 14 (70%) eran de sexo masculino, la media para la edad gestacional fue de 37,2 semanas (DE 1,48), 6 (30%) fueron recién nacidos pretérmino y, teniendo en cuenta el peso en gramos al momento del nacimiento y utilizando las curvas de Fenton, 8 recién nacidos (40%) fueron grandes para la edad gestacional (Tabla 1).

Los síntomas graves como convulsiones se manifestaron en 9 pacientes, los otros casos tuvieron síntomas inespecíficos como pobre succión, hipotonía, hiporreactividad y quejido; uno de los pacientes presentó paro cardiorrespiratorio de causa mul-

tifactorial, mientras que otros no tuvieron ninguna manifestación clínica y la hipoglucemias fue detectada como prueba realizada a los recién nacidos pretérmino o grandes para la edad gestacional.

Los niveles de insulina al momento de la hipoglucemias se encontraban entre 6,7 a 295 microU/ml (Tabla 1). En 18 pacientes (90%) el diagnóstico se realizó en los primeros 15 días de iniciados los síntomas; en los 2 lactantes restantes, se confirmó entre los 7 a 10 meses de vida, porque procedían de zonas rurales de nuestro país con demora en el acceso a un servicio de tercer nivel especializado en pediatría.

Se detectó una causa genética en 17 pacientes (85%) (Tabla 2). El gen más frecuentemente mutado es ABCC8 y ha sido detectado en 13 pacientes (65%): 3 pacientes son homocigotos para la mutación más frecuente (p.Gly228Asp) (pacientes 10, 17 y 18); 3 son heterocigotos compuestos para esta misma mutación (p.Gly228Asp) y otra (p.Asp1193fs en paciente 3; p.Pro133Arg previamente no descrita en el paciente 8 y p.Leu1148Arg en paciente 12); 1 paciente es heterocigoto compuesto para una mutación nueva p.Asn397His y p.Asp1193fs y 6 pacientes son heterocigotos para las mutaciones p.Pro133Arg (paciente 4), p.Thr1045fs (paciente 7), p.Asp1192Met (paciente 14), p.Arg1437Ter (paciente 16), p.Leu503Pro (paciente 19) y p.Gly228Asp (paciente 20). Dos pacientes presentan una mutación en heterocigosis en el gen KCNJ11: p.Ala178fs en el paciente 5 y p.His259Arg en el paciente 15. Un paciente presenta una mutación en heterocigosis en el gen GCK (p.Met197Ile en el paciente 1) y, finalmente, un paciente presenta en heterocigosis una mutación en el gen GLUD1 (p.His507Tyr en el paciente 13). En dos pacientes no se detectó ninguna mutación en los genes analizados (pacientes 2 y 6) y otro está pendiente de resultados (paciente 11).

En nuestro estudio, 12 pacientes (60%) respondieron a Diazóxido y 8 pacientes (40%) no respondieron (Figura 1). De los pacientes que respondieron a Diazóxido, hay 7 pacientes con mutación en el gen ABCC8 y 3 pacientes con mutación en los genes KCNJ, GCK y GLUD1, una en cada caso, 1 paciente sin mutación detectada y 1 paciente pendiente de resultado genético. De los pacientes que no respondieron a la terapia de primera línea, 6 pacientes presentan mutación en el gen ABCC8, 1 presenta mutación en el gen KCNJ y 1 carece de mutación detectada (Figura 1).

Se realizó angiografía selectiva del páncreas a 5 de los pacientes no respondedores a Diazóxido: en el caso número 7, el estudio molecular es compatible con hiperinsulinismo focal e igualmente en la gráfica se detecta un único pico de insulina (Figura 2)

Tabla 1. Características clínicas y resultados de laboratorio de los pacientes.

| Pacientes | Edad gestacional (semanas) | Peso al nacimiento (gramos) | Valores de glucemia (mg/dL) | Valores de insulina (microUI/mL) |
|-----------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Nº 1 | 36 | 2400 | 24 | 112 |
| Nº 2 | 38 | 3400 | 41 | 8,5 |
| Nº 3 | 39 | 3666 | 19 | 19 |
| Nº 4 | 36 | 2700 | 13 | 23 |
| Nº 5 | 37 | 2800 | 33 | 18,9 |
| Nº 6 | 38 | 4000 | 32 | 9,9 |
| Nº 7 | 39 | 3950 | 25 | 19,2 |
| Nº 8 | 38 | 4700 | 22 | 169,9 |
| Nº 9 | 36 | 3100 | 14 | 39 |
| Nº 10 | 34 | 2900 | 45 | 295 |
| Nº 11 | 38 | 3870 | 31 | 25,7 |
| Nº 12 | 36 | 3800 | 35 | 41,8 |
| Nº 13 | 38 | 3049 | 25 | 52 |
| Nº 14 | 38 | 4277 | 21 | 14,9 |
| Nº 15 | 38 | 2830 | 35 | 7,5 |
| Nº 16 | 38 | 3300 | 20 | 30,4 |
| Nº 17 | 37 | 4490 | 35 | 18,2 |
| Nº 18 | 34 | 3730 | 31 | 16 |
| Nº 19 | 38 | 2615 | 32 | 7,3 |
| Nº 20 | 39 | 3300 | 19 | 6,7 |

que permitió la resección de un foco extrapancreático, logrando la curación completa de la paciente. En el caso número 8 (Figura 3) la angiografía se realiza posteriormente a la pancreatectomía casi total, pero tanto la gráfica como el estudio genético son característicos de un hiperinsulinismo difuso. El paciente número 6 (Figura 4) corresponde a un hiperinsulinismo difuso. En los pacientes 14 y 19 (Figuras 5 y 6), tanto la gráfica como el estudio genético, son característicos de un hiperinsulinismo focal. De los pacientes que no respondieron al Diazóxido, 7 requirieron manejo quirúrgico (35%), en 6 casos se realizó la pancreatectomía y en 1 se hizo la resección de una lesión hepática productora de insulina.

Discusión

En nuestro estudio de 20 pacientes, en 17 (85%) se detectó una causa genética. Las mutaciones en los genes ABCC8 y KCNJ11, representan la causa más

común de hiperinsulinismo congénito^{1,27}, hallazgo similar al encontrado en nuestro estudio en el que tuvimos 13 pacientes (65%) con mutación en el gen ABCC8 y 2 pacientes (10%) con mutación en el gen KCNJ11. En el artículo publicado por Martínez *et al*⁸, de los 50 pacientes con hiperinsulinismo congénito incluidos en este estudio, en 28 pacientes se detectó una causa genética, de los cuales 21 (42%) tuvieron mutación en los genes ABCC8 y KCNJ11, 3 (6%) en el gen GLUD1 y 4 pacientes (8%) en el gen GCK, al igual que en el estudio de Yanmei Sang *et al*²⁸ cuyo análisis genético identificó la mutación en el gen ABCC8 como la más común, con 10 pacientes (33,3%) afectados²³.

Con respecto a la alteración en la proteína del gen ABCC8, en el estudio de Martínez *et al*⁹, las mutaciones p.Leu610Arg y p.Arg934* fueron las más comunes, mientras que en nuestro estudio la p. Gly228Asp fue la más prevalente y en 2 lactantes se documentaron mutaciones no detectadas pre-

Tabla 2. Resultado genético y respuesta a Diazóxido.

| Pacientes | Genética paciente | Genética Familiar | Respuesta al Diazóxido | Angiografía/Cirugía |
|-----------|--|---|------------------------|-----------------------|
| Nº 1 | Gen: GCK, heterocigótico. Descripción proteína: p.Met197Ile. Clase mutación: Missense. | Madre: se detectó la misma mutación del paciente. Padre: no se detectó mutación. | Sí | |
| Nº 2 | No se detectó ninguna mutación. | No se detectó ninguna mutación. | Sí | |
| Nº 3 | Gen: ABCC8, heterocigótico compuesto. Descripción proteína: p.Gly228Asp/p.Asp1193fs. Clase mutación: Missense/Frameshift. | Madre: heterocigótica para el gen ABCC8, p.Asp1193fs. Padre: heterocigótico para el gen ABCC8, p.Gly228Asp. | Sí | |
| Nº 4 | Gen: ABCC8, heterocigótico. Descripción proteína: p.Pro133Arg. Clase mutación: Missense. | No se realizó. | No | Cirugía |
| Nº 5 | Gen: KCNJ11, heterocigótico. Descripción proteína: p.Ala178fs. Clase mutación: Frameshift. | Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente. | No | |
| Nº 6 | No se detectó ninguna mutación. | No se detectó ninguna mutación. | No | Angiografía y cirugía |
| Nº 7 | Gen: ABCC8, heterocigótico compuesto. Descripción proteína: p.Thr-1045fs. Clase mutación: Frameshift. | Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente. | No | Angiografía y cirugía |
| Nº 8 | Gen: ABCC8, heterocigótico compuesto. Descripción proteína: nueva mutación p.Pro133Arg y otra ya detectada p.Gly228Asp. Clase mutación: Missense. | No se realizó. | No | Angiografía y cirugía |
| Nº 9 | Gen: ABCC8, heterocigótico compuesto. Descripción proteína: nueva mutación p.Asn397His. y otra ya detectada p.Asp1193fs. Clase mutación: Missense/Frameshift. | Madre: heterocigótica para el gen ABCC8, p.Asn397His. Padre: heterocigótica para el gen ABCC8, p.Asp1193fs | Sí | |
| Nº 10 | Gen: ABCC8, homocigótico. Descripción proteína: p.Gly228Asp. Clase mutación: Missense. | Madre y padre: se detectó la misma mutación del paciente. | No | Cirugía |
| Nº 11 | Pendiente resultado. | Pendiente resultado. | Sí | |

| | | | | |
|-------|---|---|----|-----------------------|
| Nº 12 | Gen: ABCC8, heterocigótico compuesto. Descripción proteína: p.Gly228Asp y p.Leu1148Arg. Clase mutación: Missense/Missense. | Madre: heterocigótico para el gen ABCC8, p.Gly228Asp Padre: heterocigótico para el gen ABCC8, p.Leu1148Arg | Sí | |
| Nº 13 | Gen: GLUD 1, heterocigoto. Descripción proteína: p.His507Tyr. Clase mutación: Missense. Mutación compatible con hiperinsulinismo con hiporammonemia. | No se realizó. | Sí | |
| Nº 14 | Gen: ABCC8, heterocigótico. Descripción proteína: p.Asp-1192Met. Clase mutación: Frameshift. | Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente. | No | Angiografía y cirugía |
| Nº 15 | Gen: KCNJ11, heterocigótico. Descripción proteína: p.His259Arg. Clase mutación: Missense. | Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente. | Sí | |
| Nº 16 | Gen: ABCC8, homocigótico. Descripción proteína: p.Arg1437Ter. Clase mutación: nonsense. | No se realizó. | No | Cirugía |
| Nº 17 | Gen: ABCC8, homocigótico. Descripción proteína p.Gly228Asp. Clase mutación: Missense. | No se realizó. | Sí | |
| Nº 18 | Gen: ABCC8, homocigótico. Descripción proteína p.Gly228Asp. Clase mutación: Missense. | No se realizó. | Sí | Angiografía |
| Nº 19 | Gen: ABCC8, heterocigótico. Descripción proteína: p.Leu-503Pro. Clase mutación: Missense. | Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: se detectó la misma mutación del paciente. | Sí | |
| Nº 20 | Gen: ABCC8, heterocigótico. Descripción proteína: p.Gly228Asp. Clase mutación: Missense. | Madre: no se detectó ninguna mutación. Padre: no se realizó. | Sí | |

viamente (Tabla 2): en el caso número 8 (p.Pro133Arg) no hubo respuesta al manejo de primera línea, mientras que en el caso número 9 (p.Asn397His) sí hubo respuesta al Diazóxido.

Según el estudio de VJ Tyrrell *et al*⁴, en el 50% de los pacientes, los síntomas iniciales se manifestaron

en la primera semana de vida, hallazgo similar al encontrado en nuestro grupo. La mayoría de los pacientes comenzaron los síntomas en los primeros 15 días de vida pero 5 pacientes iniciaron los síntomas de manera tardía, entre los 3-7 meses de vida, entre ellos 3 pacientes fueron portadores de mutación heterocigótica en el gen ABCC8, otro de muta-

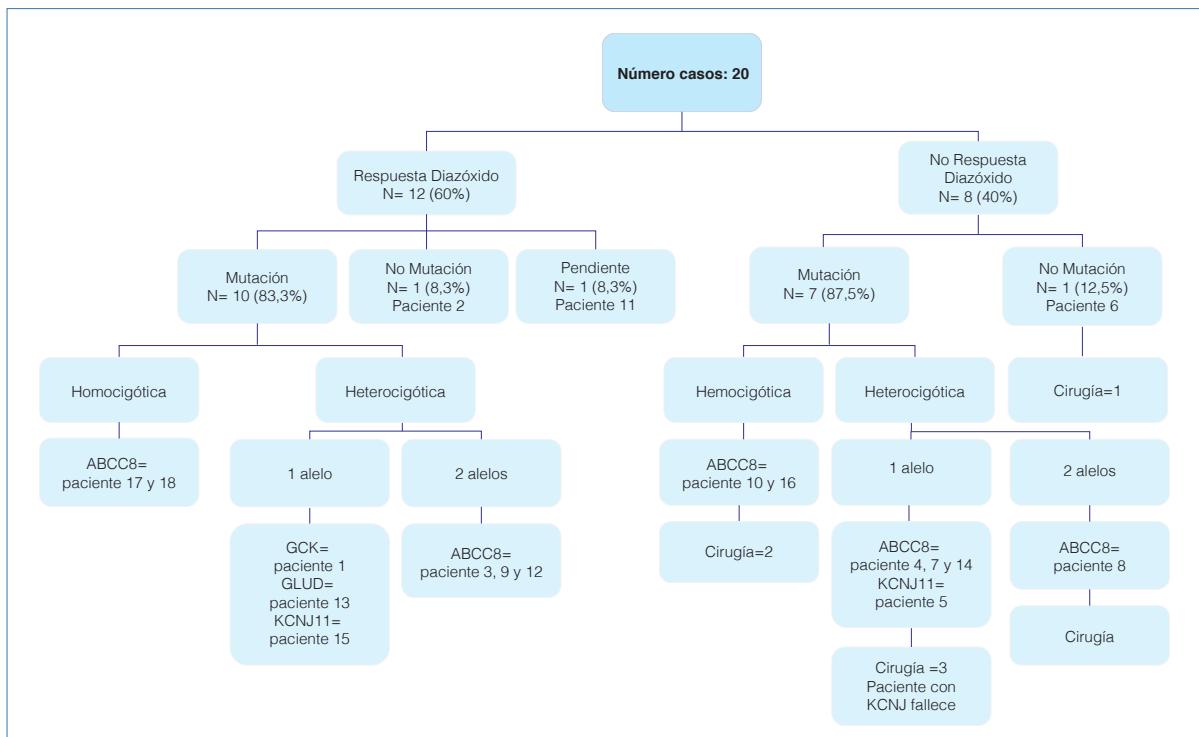


Figura 1. Correlación genotipo y fenotipo

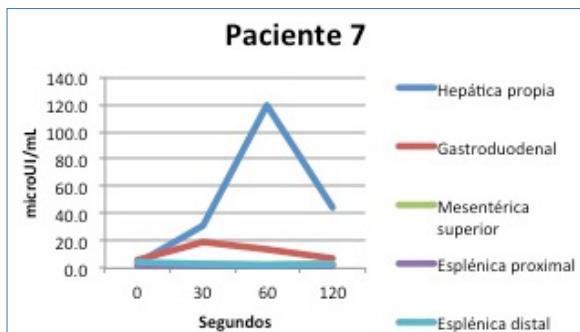


Figura 2.

Eje de la "X" tiempo en segundos.
Eje de la "Y" valores de insulina en micro-unidades internacionales/mililitro (microUI/mL).

Posterior a la inyección de 0,25 meq/kg de gluconato de calcio se mide al tiempo 0, 30, 60 y 120 segundos los valores de insulina y de péptido C en las diferentes arterias.

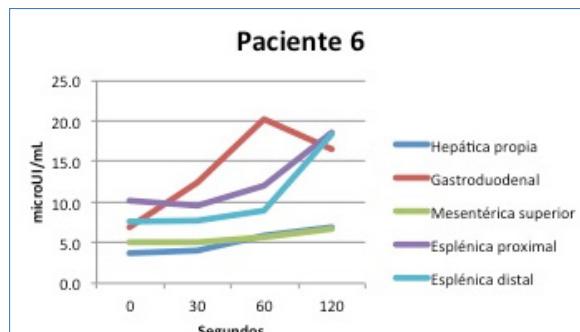


Figura 4.

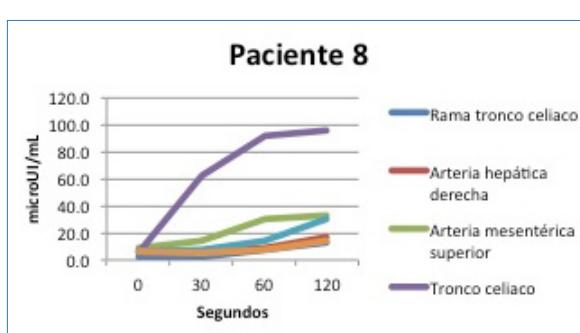


Figura 3.

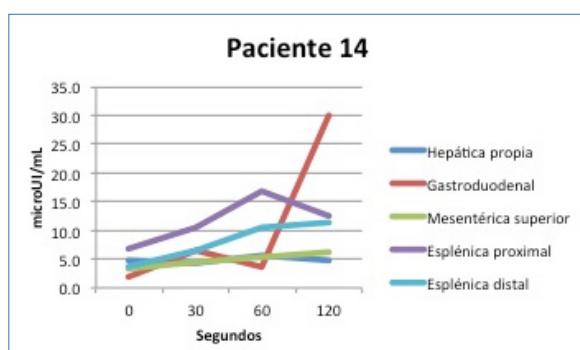


Figura 5.

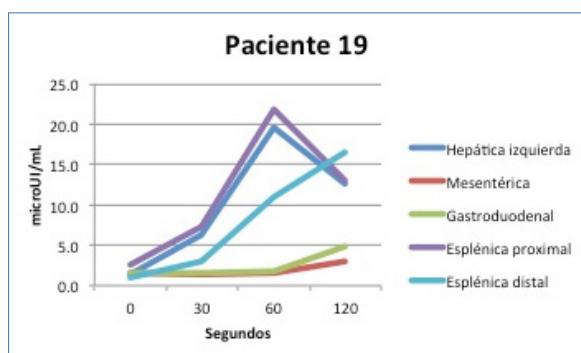


Figura 6.

ción heterocigótica en el gen *KCNJ11* y en el otro paciente no se detectó mutación.

Debido a su gran variabilidad clínica, histológica y genética, el hiperinsulinismo congénito se manifiesta de manera heterogénea^{2,16}; por ello, es difícil que sólo por presentación clínica se pueda diferenciar entre hiperinsulinismo focal versus difuso. Lo que nos permite hacer esta diferencia es el seguimiento de la secuencia diagnóstica: respuesta o no al Diazoxido, resultado de la prueba genética y, en nuestro caso, el uso de la anteriografía del páncreas.

En el hiperinsulismo focal el riesgo de recurrencia para los hijos es bajo, mientras que en el hiperinsulismo difuso, si la herencia es recesiva, el riesgo es del 25%; el riesgo aumenta a un 50% si la enfermedad se hereda de manera dominante¹⁶.

De los niños respondedores a Diazoxido, 2 adolescentes de 11 y 12 años actualmente no reciben tratamiento médico. Los otros pacientes tienen una edad promedio de 5 años y según la mutación se podría esperar que en un futuro no requerirán tratamiento médico, incluyendo aquellos con mutaciones homocigotas y heterocigotas en los genes *ABCC8/KCNJ11*²⁹.

De los 8 pacientes (40%) no respondedores a la terapia con Diazoxido, la mutación en el gen *ABCC8* en heterocigosis fue la más identificada; de éstos, 7 pacientes requirieron manejo quirúrgico con una edad media de 8,4 meses (rango de 1-19 meses), 3 de estos pacientes por hipoglucemias persistentes y necesidad de alto flujo metabólico, requirieron una segunda pancreatectomía, hallazgo similar al encontrado en el estudio de Ayla Güven⁷ en el que hubo 8 pacientes (36,3%) que no respondieron al Diazoxido y en los que se inició Octreótide, y 4 pacientes que al no tener respuesta al manejo médico requirieron pancreatectomía. Es pertinente indicar que en el artículo de J. Guerrero-Fernández *et al*³⁰, la pancreatectomía subtotal acabó realizándose en el 72% por falta de respuesta al

tratamiento médico y según Katherine Lord *et al*¹ la edad media de la pancreatectomía fue de 5 meses (rango 0,4-68,6 meses). El estudio de M. Gussinyé *et al*³⁰, presenta hallazgos similares a los detectados en nuestro estudio, 10 de 29 pacientes (34,4%) con diagnóstico de hiperinsulinismo fueron sometidos a pancreatectomía subtotal. En nuestro estudio, de los pacientes que requirieron manejo quirúrgico, actualmente 3 se encuentran en remisión completa de la enfermedad sin necesidad de tratamiento médico.

Aunque la ¹⁸F- Dopa-PET es la imagen de elección para diferenciar las formas focal versus difusa^{12,16,31,32}, en nuestra región, para detectar los picos de insulina, se usa la angiografía selectiva del páncreas, al no contar con el medio de contraste³³. Ésta fue la imagen de opción para 5 de nuestros pacientes. Los hallazgos tuvieron una correlación del 100% con los resultados de la prueba genética. Asimismo, en el estudio titulado "Localization of Insulinomas to Regions of the Pancreas by Intraarterial Calcium Stimulation: The NIH Experience" que incluyó 45 pacientes con diagnóstico de insulinoma¹⁹, en el 84% de los casos se logró obtener la localización anatómica de la lesión por medio de la estimulación con calcio intraarterial en las arterias pancreáticas principales, llegando a la conclusión de que este método es superior a la ecografía, la tomografía y la resonancia magnética como imágenes preoperatorias de los insulinomas²³. De igual manera, en el artículo de Takehiro Okabayashi³⁴ sobre el diagnóstico y el manejo de los insulinomas, la angiografía con estimulación arterial de calcio aparece como una técnica muy sensible que permite un enfoque pre operatorio más exacto de los insulinomas en el 94–100% de los casos.

En conclusión, en nuestro trabajo, el estudio genético y la angiografía selectiva del páncreas permitieron enfocar los casos que no respondieron al manejo médico, ofreciendo un diagnóstico y un tratamiento adecuados.

Un especial agradecimiento a:

Exeter Clinical Laboratory, University of Exeter Medical School, Royal Devon & Exeter NHS, Foundation por el estudio molecular de nuestros pacientes.

La Doctora Adriana Jaramillo por el seguimiento de uno de los pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De León DD. Clinical Presentation and Management of Children With Diffuse and Focal Hyperinsulinism: A Review of 223 Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):1786-9.
2. Hussain K. Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *Horm Res.* 2008;69(1):2-13.
3. Valayannopoulos V, Romano S, Mention K, Vassault A, Rabier D, Polak M, et al. What's new in metabolic and genetic hypoglycaemias: diagnosis and management. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):257-65.
4. Tyrrell VJ, Ambler GR, Yeow W-H, Cowell CT, Silink M. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(5):483-8.
5. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(2):57-68.
6. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, Gross-Morand MS, Devillers M, Rahier J, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998;102(7):1286-91.
7. Güven A, Cebeci AN, Ellard S, Flanagan SE. Clinical and Genetic Characteristics, Management and Long-Term Follow-Up of Turkish Patients with Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(2):197-204.
8. Hussain K, Senniappan S, Arya V. The molecular mechanisms, diagnosis and management of congenital hyperinsulinism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):19-30.
9. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velyas T, Aguayo A, Urrutia I, et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(6):717-26.
10. Senniappan S, Sadeghizadeh A, Flanagan SE, Ellard S, Hashemipour M, Hosseinzadeh M, et al. Genotype and phenotype correlations in Iranian patients with hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *BMC Res Notes.* 2015;8(1):1-8.
11. Vajravelu ME, De León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism: *Curr Opin Pediatr.* 2018;30:1-8.
12. Gopal-Kothandapani JS. Congenital hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine positron emission tomography scanning. *World J Radiol.* 2014;6(6):252-60.
13. Maiorana A, Dionisi-Vici C. Hyperinsulinemic hypoglycemia: clinical, molecular and therapeutic novelties. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(4):531-42.
14. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):1017-36.
15. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, Pinhas-Hamiel O, Landau H. Treatment of Congenital Hyperinsulinism with Lanreotide Acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2312-7.
16. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(6):1-14.
17. Demirbilek H, Rahman SA, Buyukyilmaz GG, Hussain K. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2017;2017(1):1-18.
18. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet.* 2009;46(5):289-99.
19. Guettier J-M, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al. Localization of Insulinomas to Regions of the Pancreas by Intraarterial Calcium Stimulation: The NIH Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1074-80.
20. M.Gussinyé, E. Vicens-Calvet, M.A. Albisu, N. Potau, D. Yeste, A. Carrascosa. Hipoglucemia por hiperinsulinismo persistente en la infancia: tratamiento. *Esp Pediatr.* 2000;52:13-6.
21. Salomon-Estebanez M., Hiperinsulinismo Congénito: nuevas terapias médicas. *Rev Esp Endocrinol Pediátrica.* 2018;(9):20-5.
22. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):450-7.
23. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(4):557-64.

24. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, Shah P, Arya V, Flanagan S, et al. Sirolimus Therapy in Infants with Severe Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1131-7.
25. De Leon DD, Stanley CA. Congenital Hypoglycemia Disorders: New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes: Highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia April 2016. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(1):1-7.
26. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(3):127-52.
27. Arya VB, Aziz Q, Nessa A, Tinker A, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular characterisation of compound heterozygous ABCC8 mutation responsive to Diazoxide therapy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):1.
28. Sang Y, Xu Z, Liu M, Yan J, Wu Y, Zhu C, et al. Mutational analysis of ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A and GCK genes in 30 Chinese patients with congenital hyperinsulinism. *Endocr J*. 2014;61(9):901-10.
29. Salomon-Estebanez M, Flanagan SE, Ellard S, Rigby L, Bowden L, Mohamed Z, et al. Conservatively treated Congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1-11.
30. Guerrero-Fernández J, Casado IG, Colindres LE, Bouthelier RG. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. En: Anales de Pediatría. Elsevier; 2006. p. 22-31.
31. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(4):589-601.
32. Chandran S, Yap Kok Peng F, Rajadurai VS, Te Lu Y, Chang KTE, Flanagan SE, et al. Paternally inherited ABCC8 mutation causing diffuse congenital hyperinsulinism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2013;1-5.
33. Guseva N, Phillips D, Mordes J. Successful Treatment of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia with Nifedipine in an Adult Patient. *Endocr Pract*. 2010;16(1):107-11.
34. Okabayashi T. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829.

Trasplante de células madre como terapia en diabetes mellitus tipo 1

Stem cell transplantation as therapy in diabetes mellitus type 1

Carolina Henao Ochoa¹, Juan David Lasprilla Tovar¹, Andrés Felipe Escobar González², Carolina Jaramillo Arango³

¹ Endocrinología Pediátrica. Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia (Colombia)

² Hematología Pediátrica. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Antioquia (Colombia)

³ Endocrinología Pediátrica. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Antioquia (Colombia)

Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad caracterizada por la destrucción de las células beta productoras de insulina, la cual es inmuneamente mediada y se debe, en gran parte, a un defecto innato en el sistema inmune que culmina en la pérdida de la auto-tolerancia, la destrucción de las células β y el desenlace clínico final de hiperglucemia y DM1. El tratamiento intensivo con insulina puede llevar a un estricto control metabólico, reduciendo la incidencia y progresión de las complicaciones a largo plazo, sin embargo, mantener un adecuado control metabólico con niveles de glucemia normales suele ser difícil y se asocia a una mayor frecuencia de episodios hipoglucémicos. Las intervenciones terapéuticas destinadas a preservar la masa de células β en el momento de la aparición de la diabetes, hasta el momento, han demostrado una eficacia transitoria y limitada. Actualmente, hay estudios que muestran resultados prometedores en escenarios experimentales y clínicos apoyando el uso de células madre para el tratamiento de la diabetes autoinmune. A continuación se hace una revisión acerca de estas nuevas terapias y los resultados obtenidos.

Palabras clave: Trasplante de células madre, diabetes mellitus tipo 1, células secretoras de insulina, células madre hematopoyéticas, trasplante autólogo, trasplante homólogo

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a disease characterized by the destruction of insulin-producing beta cells, which is immune-mediated and largely due to an innate defect in the immune system. It leads to the loss of auto-tolerance, destruction of beta cells and DM1 as a final clinical outcome. Intensive insulin therapy can lead to strict metabolic control, reducing the incidence and progression of complications in the long term. However, maintaining adequate metabolic control with normal blood glucose levels often proves to be difficult and can increase the frequency of hypoglycemic episodes. Therapeutic interventions, aimed to preserve beta cell mass at the time of onset of diabetes, have demonstrated transient and limited efficacy. Current studies have shown promising results, in both experimental and clinical settings, supporting the use of stem cells for the treatment of autoimmune diabetes. The following article focuses on these new therapies and their results.

Correspondencia:

Carolina Henao Ochoa, Endocrinología Pediátrica
Universidad de Antioquia,
Medellín, Antioquia, Colombia
E-mail: carolinahenaochoa@gmail.com
E-mail: caritoh5@hotmail.com

Key words: Stem cell transplantation, type 1 diabetes mellitus, insulin-secreting cells, hematopoietic stem cells, autologous transplantation, homologous transplant.

La diabetes es una enfermedad crónica compleja. Requiere atención médica continua con estrategias multifactoriales de reducción del riesgo, que van más allá del control glucémico. La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad heterogénea cuya presentación clínica y progresión puede variar. Previamente se denominó como "diabetes insulinodependiente" o "diabetes juvenil", actualmente es la principal causa de diabetes en los niños y adolescentes y representa un 5 a 10% de todos los tipos de diabetes en la población general^{1,2}.

La DM1 se caracteriza por la destrucción crónica de las células beta pancreáticas, dando lugar a una deficiencia parcial o, en la mayoría de los casos, absoluta de insulina. Casi todos los casos resultan de la destrucción de las células beta pancreáticas mediada de manera inmune por las células T, destrucción que ocurre a una tasa variable y se vuelve clínicamente sintomática cuando casi el 90% de estas células beta son destruidas. La etiología es multifactorial y los roles específicos para la susceptibilidad genética y sistema inmune, los factores ambientales y las células beta en sí, en los procesos patogénicos subyacentes a la DM1, aún están poco claros. Sin embargo, este proceso sí se relaciona, en gran parte, con un defecto innato en el sistema inmune, culminando en una pérdida de la auto-tolerancia y la destrucción de la célula beta productora de insulina^{1,3}.

Los autoanticuerpos asociados, que son marcadores serológicos de la autoinmunidad a las células beta, incluyen GAD (Anti glutamato descarboxilasa), IA2 (Anti tirosin fosfatasa 2), IAA (Anti insulina) y ZnT8 (Anti transportador de zinc 8)⁴. La expresión de estos anticuerpos es dependiente de la edad, siendo IAA y ZnT8 más comúnmente expresados en niños menores de 10 años, mientras que GAD y IA-2 se asocian con edad avanzada y GAD con el sexo femenino^{1,2,5}.

La susceptibilidad a la DM1 está determinada por múltiples genes con más de 60 loci de riesgo identificados por todo el genoma⁶. El genotipo del antígeno leucocitario humano (HLA) confiere aproximadamente un 50% del riesgo⁷. En la población caucásica, las combinaciones específicas de los alelos HLA DR y DQ determinan la susceptibilidad genética⁸. Los haplotipos de mayor riesgo son DRB1* (También expresado como DR3/DR4 o DQ2/DQ8). Los haplotipos que confieren protección contra la DM1 son DRB1*01: 01-QA1*01:02-DQB1*06:02, DRB1*14: 01-DQA1*01:01-DQB*05:03 y DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03^{1,8}. Para los individuos que son heterocigotos para los dos haplotipos HLA de mayor riesgo (DR3/4), el odds ratio es de 30 para el desarrollo de la autoinmunidad a los islotes y la DM1; sin embargo, menos del 10% de los que tienen genes HLA de susceptibilidad a la DM1, desarrollan la enfermedad clínica¹.

Los desencadenantes ambientales (infecciosos y/o químicos) que inicien la destrucción de las células β pancreáticas siguen siendo desconocidos, aunque ya hay teorías e hipótesis acerca de algunos agentes causales. El proceso puede comenzar días, meses o incluso años antes de las manifestaciones y síntomas clínicos⁹. La infección por enterovirus se ha asociado con el desarrollo de la autoinmunidad a los islotes y la DM1 en muchas poblaciones^{10,11} y los enterovirus se han detectado en los islotes de los individuos con DM^{11,12}.

Estos pacientes con DM1 también son propensos a otros trastornos autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Addison, el vitíligo, la hepatitis autoinmune, la miastenia gravis y la anemia perniciosa².

Insulinoterapia en DM1

La terapia con insulina es actualmente el pilar del tratamiento en niños y adolescentes con DM1 y son esenciales para la supervivencia, junto con los hábitos de vida saludable, una correcta alimentación y la realización de actividad física, entre otros¹³.

La insulinoterapia debe parecerse lo más posible a la secreción de insulina fisiológica normal según la edad, el peso y el estadio del desarrollo del paciente; sin embargo, a pesar de los numerosos avances, aún no se ha logrado imitar adecuadamente la regulación precisa de la homeostasis de la glucosa en las células beta. Actualmente, hay diversos regímenes a partir de una variedad de productos como plumas desechables y recargables, viales y bombas de insulina disponibles para el manejo de la DM1 que logran un parcial control metabólico y una importante pero incompleta disminución de las complicaciones a corto, mediano y largo plazo^{1,2,13,14}.

A pesar de haber logrado grandes avances en la insulinoterapia en las últimas décadas gracias al desarrollo de nuevas tecnologías, aún no se ha logrado un control total de la enfermedad y sus complicaciones, debido a muchos motivos, tales como los inherentes a cada paciente, la falta de adherencia al tratamiento, las múltiples inyecciones y/o punciones diarias, las graves comorbilidades, las difíciles situaciones sociales y el complicado acceso al sistema de salud, entre otros. Es por ello que la investigación, el estudio y la búsqueda de nuevas terapias y opciones de tratamiento que puedan lograr un mejor control metabólico y de las complicaciones, han continuado y persisten de manera incansable en el tiempo y, por qué no, algún día se llegará a encontrar la cura definitiva para esta enfermedad³.

Otros tratamientos en DM1

Trasplante de páncreas

Actualmente no hay cura definitiva para la DM1. El trasplante de páncreas, aunque bastante exitoso, es un procedimiento invasivo que se limita a pacientes con complicaciones avanzadas, requiere inmunosupresión constante, y está estrictamente limitado por la disponibilidad de donantes. Los progresos recientes en los protocolos de aislamiento de células de islotes humanos e inmunosupresores ha restaurado la normoglucemia en pacientes que recibieron células de los islotes del páncreas de dos o tres donantes. Sin embargo, debido a la escasez de los páncreas de cadáver y el bajo rendimiento de células de los islotes obtenidos por el procedimiento, no todos los pacientes tienen acceso a este recurso quirúrgico^{3,15}.

En un estudio publicado en el 2017 por Choi JY et al¹⁶, los autores compararon la tasa de supervivencia en pacientes adultos con DM complicada en lista de espera para trasplante de páncreas como monoterapia vs el trasplante simultáneo de páncreas y riñones, el trasplante de páncreas luego del trasplante renal y los pacientes que fueron transplantados. Los autores encontraron que el trasplante simultáneo de páncreas y riñones ofreció beneficios de supervivencia, a pesar de las complicaciones quirúrgicas e inmunológicas, especialmente en pacientes con mayor compromiso renal; que el trasplante solo de páncreas y el trasplante de páncreas luego del trasplante renal también serían buenas opciones de tratamiento, ya que la tasa de supervivencia no fue despreciable. Sin embargo, también concluyen que se debe tener mayor precaución para la selección de candidatos al trasplante de páncreas como monoterapia, siempre y cuando su función renal esté preservada; además, que los riesgos, los beneficios, la mortalidad perioperatoria y la morbilidad asociada a este tipo de trasplante deben ser considerados cuidadosamente¹⁶.

En otro estudio publicado por Sung Shin et al¹⁷ evaluaron la función renal de 87 adultos con DM1, antes y después del trasplante de páncreas como monoterapia. Encontraron un considerable deterioro de la función renal en los pacientes después del trasplante vs los no transplantados.

Debido a todo esto, se necesitan otros enfoques terapéuticos para detener la agresión autoinmune, conservar la masa de células β y proveer un reemplazo eficiente. En este sentido, la médula ósea y el trasplante de sangre del cordón umbilical son posibilidades prometedoras que merecen ser exploradas³.

Preservación de células beta con agentes inmunosupresores

La preservación de las células beta con agentes inmunosupresores también ha sido intentada, tratando de detener la agresión inmune hacia el páncreas endocrino, facilitando la reconstrucción natural de las células y manteniendo la capacidad funcional residual de las mismas. Muchos ensayos clínicos han evaluado el papel de la inmuno-intervención para prevenir la pérdida de células beta residuales. Cursos cortos (menos de 12 meses) de prednisona, azatioprina, azatioprina más prednisona, y ciclosporina en ensayos aleatorizados y controlados han producido diversos grados de mejoría en los niveles de péptido C al final del seguimiento, comparado con los valores previos al tratamiento. Estos efectos persisten incluso después de la suspensión de la inmunosupresión, pero los efectos secundarios y tóxicos de los fármacos, al igual que los riesgos de la inmunosupresión y la necesidad de su uso a largo plazo, han limitado su uso rutinario en población joven³.

Células madre

Las células madre poseen la capacidad única de producir células hijas indiferenciadas o generar tipos de células especializadas, cuando se les dan señales apropiadas. Pueden clasificarse como células madre embrionarias o como células madre del tejido. Las células madre embrionarias son células pluripotentes indiferenciadas de la masa celular interna de un blastocisto, usualmente cosechadas cuatro a cinco días después de la fecundación¹⁸. Se aislaron por primera vez en seres humanos en 1998. Estas células expresan altos niveles de actividad telomerasa y pueden diferenciarse en las tres capas germinales embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo¹⁹. Las células madre de los tejidos, la segunda variedad, son células más terminalmente diferenciadas. Las propiedades de las células madre sugieren su uso potencial en condiciones patológicas que involucran daño tisular. Aunque no existen tratamientos actualmente aprobados que incorporen células madre embrionarias, las células madre tisulares sí se usan en trasplantes de médula ósea para el tratamiento de neoplasias sanguíneas, enfermedades autoinmunes, entre muchas otras^{18,20}.

Las células madre hematopoyéticas (HSC - *Hematopoietic Stem Cells*) son las células madre que dan lugar a todas las otras células de la sangre a través del proceso de hematopoyesis. Se derivan del mesodermo y se encuentran en la médula ósea en el núcleo de la mayoría de los huesos. Las HSCs dan lugar a los linajes mieloides y linfoides de las células sanguíneas (las células mieloides incluyen mo-

nocitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, eritrocitos, células dendríticas y megacariocitos o plaquetas; las células linfoides incluyen células T, células B y *natural killers*)²¹.

Las células madre ofrecen una serie de ventajas teóricas sobre las terapias actuales: no están limitadas por la disponibilidad de los donantes, podrían proporcionar una fuente a largo plazo de células beta y, por último, podrían minimizar la necesidad de inmunosupresión^{18,20}.

Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT – Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

El trasplante autólogo de HSC consiste en trasplantar células madre provenientes del propio paciente, reduce al mínimo los problemas de rechazo más allá de las características autoinmunes inherentes de la DM1²². Todos estos factores convierten a la médula ósea en una fuente atractiva para la posible terapia de la DM1 con células madre¹⁸.

Desde 1996, muchas enfermedades autoinmunes han sido tratadas exitosamente con altas dosis de inmunosupresores seguidos de trasplante autólogo y mieloablativo de células madre hematopoyéticas^{23,24}. En muchos casos, la función de los órganos se salva e incluso mejora después del trasplante. De igual manera, se realizó un esquema linfoablutivo que destruye la mayoría de los linfocitos autorreactivos y no autorreactivos del paciente, seguido de una recuperación del sistema inmune, en un pequeño número de pacientes con DM1 y buenos resultados, con una toxicidad aceptable²⁵. En este estudio, a 15 pacientes con DM1 (seis semanas del diagnóstico y con edad promedio de 19,2 años) se les realizó una movilización autóloga de células madre con ciclofosfamida y factor estimulante de colonias de granulocitos, seguido de leucoféresis y criopreservación de células madre. Después del acondicionamiento, las células previamente movilizadas se reinfundieron por vía intravenosa. Catorce de los 15 sujetos pudieron interrumpir las inyecciones de insulina durante, al menos, un mes después del tratamiento, y la mayoría (80%) pudieron permanecer sin insulina durante más de seis meses. La toxicidad relacionada con el tratamiento fue muy baja y no hubo muertes. Las limitaciones de este estudio incluyen el corto tiempo de seguimiento y la falta de datos de péptido C para confirmar un efecto del tratamiento en lugar de un período prolongado de luna de miel resultante de los cambios en la dieta y el ejercicio. Estos resultados se ampliaron por Couris et al²⁶ en 15 de los pacientes previamente descritos y ocho adicionales, los cuales fueron seguidos por un período de 7 a 58 meses después del tratamiento. Veinte de los 23 pacientes no necesita-

ron usar insulina exógena (12 de manera permanente y ocho de manera transitoria) por un período de cuatro años, asociado a un buen control glucémico y una tasa de efectos adversos aceptable²⁶.

El mecanismo de acción exacto del HSCT autólogo en trastornos autoinmunes no está completamente entendido. Es posible que haya un cambio en el equilibrio entre la inmunidad destructiva y la tolerancia a través de mecanismos aún no definidos, como el agotamiento clonal, las células supresoras, la indiferencia inmune, las alteraciones de citoquinas, los cambios en la clonalidad de las células T o B o los cambios en los autoantígenos inmunodominantes²⁴. De hecho el HSCT autólogo no mieloablativo fue capaz de inducir aumentos prolongados y significativos en los niveles de péptido C asociados con la ausencia o reducción de las dosis diarias de insulina en un pequeño grupo de pacientes con DM1 recién diagnosticada. Sin embargo, los ensayos controlados aleatorios y otros estudios biológicos son necesarios para confirmar el papel de este tratamiento en el cambio de la historia natural de la DM1³.

HSCT alogénico y de células madre mesenquimatosas

El trasplante alogénico es aquel en el cual un donante, genéticamente no idéntico al receptor, proporciona el injerto medular²⁷. El HSCT alogénico podría eliminar las células inmunocompetentes anormales responsables del desarrollo de la DM1. Se ha propuesto que la inducción del quimerismo, después del HSCT alogénico, podría eliminar las células T autorreactivas maduras en los tejidos linfoides periféricos del huésped, a través de un efecto injerto contra autoinmunidad mediada por células T del donante en el injerto y, también, eliminar las células T autorreactivas que se desarrollan de novo, a través de la selección negativa mediada por células presentadoras de antígeno del donante en el timo del huésped^{3,28}.

Las células madre mesenquimatosas son células madre adultas multipotentes presentes en la médula ósea, el tejido adiposo y la sangre del cordón umbilical. Se sabe que estas células evitan problemas de compatibilidad inmune debido a que tienen una expresión baja del HLA-I y no HLA-II, así como un bajo riesgo de rechazo alogénico y enfermedad de injerto contra huésped^{29,30}. Estas células mesenquimatosas tienen propiedades inmunomoduladoras y proangiogénicas significativas que las convierten en candidatos ideales para terapias de combinación. La infusión in vivo de células mesenquimatosas que se diferencian a células β ha dado resultados contradictorios, tanto prometedores como decepcionantes^{31,32}. Las células mesenquimatosas,

bajo condiciones de diferenciación, pueden ser inducidas para diferenciarse en células productoras de insulina³⁰.

En algunos estudios se ha reportado que la diabetes en ratas BB se pudo transferir, tanto a ratas BB jóvenes como a ratas resistentes a diabetes, cuando se introdujeron en estas ratas células de bazo activadas con concavalina A de ratas BB con diabetes evidente. Por el contrario, se ha demostrado que el HSCT alogénico de ratas normales a ratas BB previene la diabetes³. Estas observaciones sugieren que las células inmunocompetentes anormales son responsables del desarrollo de DM1 y que el HSCT alogénico, que reemplaza estas células madre anormales con células madre de médula ósea normal, tiene efectos profilácticos y curativos en ratas BB. El HSCT alogénico podría usarse para tratar la insulinitis autoinmune y prevenir la diabetes evidente en ratones NOD (*nonobese diabetic*); pero, el HSCT alogénico, por sí solo, no podría curar la diabetes establecida. Esto se debe a que las células β de los islotes ya están destruidas en el momento en que la enfermedad se establece^{3,33}.

Un estudio murino inicial de *Ianus et al*³⁴ sugirió que las células madre de médula ósea injertada podrían diferenciarse en células β pancreáticas funcionales *in vivo*. Se injectaron células madre de médula ósea marcadas para la proteína fluorescente verde (GFP) en ratones. Al final de un estudio de seis semanas, los investigadores encontraron células fluorescentes verdes productoras de proteína (GFP +) dentro de los islotes pancreáticos del ratón receptor. Se demostró entonces que estas células expresaban insulina, GLUT2, factores de transcripción asociados con las células beta, y respondían al estímulo de la glucosa secretando insulina. Además, estas células ya no expresaban un marcador de células no beta que se encontró en las células madre circulantes de médula ósea. Estas células madre de médula ósea se diferenciaron eficazmente en células beta pancreáticas. Debe tenerse en cuenta que los niveles de injerto para estas células eran bastante bajos (1,7-3%) en comparación con las células de los islotes de ratones control (80-85%)^{18,34}.

Desafortunadamente, estos resultados no se replicaron en estudios posteriores. *Choi et al*³⁵ realizaron un estudio similar. En el mismo, primero, los ratones fueron irradiados e injectados con células fluorescentes verdes que producían células madre de médula ósea, luego les injectaron estreptozotocina. Al final del estudio, se encontraron células fluorescentes verdes productoras de proteínas en los islotes pancreáticos, pero no produjeron insulina, glucagón o Pdx-1. Sin embargo, observaron aumentos de las células positivas a la bromodeoxiuridina que secretan insulina dentro de los islotes. Además, cin-

co semanas después de la administración de estreptozotocina, la tolerancia a la glucosa en los ratones había vuelto a niveles casi normales. Los investigadores concluyeron que, mientras que las células madre de médula ósea no parecieron diferenciarse automáticamente en células β pancreáticas, todavía tenían el potencial de diferenciarse en células beta del huésped en la terapia de reemplazo de células beta^{18,35}.

*Hasegawa et al*³⁶ examinaron la relación entre el trasplante de células madre de médula ósea y la estimulación de la producción endógena de insulina en mayor profundidad. Primero, demostraron que la lesión pancreática aguda era necesaria para mejorar la hiperglucemia y restaurar el número y tamaño de los islotes. Esto fue coherente con los resultados de *Hess et al*³⁷ quienes también indicaron que el injerto de células madre de médula ósea reparaba preferentemente el tejido pancreático dañado. En segundo lugar, los investigadores demostraron que, aunque no se detectaron células productoras de insulina derivadas de células madre de médula ósea, los páncreas con islotes regenerados fueron rodeados por células hematopoyéticas derivadas de células madre de médula ósea. Además, la mayoría de los islotes positivos para bromodeoxiuridina se encontraron en las proximidades de estas células hematopoyéticas, lo que sugiere que estaban implicadas en la proliferación y diferenciación de las células progenitoras pancreáticas. Finalmente, también concluyeron que la movilización de células progenitoras endoteliales y hematopoyéticas derivadas de células madre de médula ósea era crítica para la regeneración de células beta^{18,36}.

*Mathews et al*³⁸ profundizaron aún más en la conexión entre las células progenitoras endoteliales derivadas de células madre de médula ósea (EPC) y la regeneración de células beta en respuesta a la lesión pancreática. Se sabe que las células progenitoras endoteliales están implicadas en la neovascularización, que constituye un componente importante de la regeneración de los tejidos y la cicatrización de las heridas. Tras el tratamiento con estreptozotocina, la irradiación y el trasplante de células madre de médula ósea con producción de proteínas fluorescentes verdes, los investigadores encontraron un aumento tanto en células endoteliales derivadas de células madre de médula ósea como endógenas. También, con el tiempo, mostraron un aumento en el número total de vasos sanguíneos en el animal transplantado. Los investigadores concluyeron que las células progenitoras endoteliales derivadas de células madre de médula ósea son reclutadas al páncreas como una respuesta adaptativa a la lesión de células beta^{18,38}.

Un estudio realizado por *Urban et al*³⁹ sugiere que las cualidades imunosupresoras de las células

madre de la médula ósea pueden contribuir a la regeneración de las células beta. Los investigadores inyectaron, en ratones irradiados inducidos por estreptozotocina, una mezcla de células de médula ósea y células madre mesenquimatosas derivadas de médula ósea. Al igual que en otros estudios, fueron capaces de normalizar exitosamente los niveles de glucosa en plasma. Por otra parte, mostraron que las células madre mesenquimatosas suprimieron, significativamente, la proliferación de células T específicas de células β en el páncreas. Por lo tanto, el aumento de la regeneración de células β puede atribuirse, en parte, a las cualidades protectoras de las células madre mesenquimatosas, a la protección de las células β recién formadas de la destrucción por los linfocitos T y a la reparación de la fisiopatología autoinmune inherente asociada con la DM1. Estos estudios *in vivo* detallan el potencial de las células madre de médula ósea para estimular la regeneración de las células beta en el tejido pancreático dañado. Sin embargo, los estudios *in vitro* también ofrecen opciones prometedoras para la terapia de DM1. *Tang et al*⁴⁰ realizaron un cultivo de células madre de médula ósea, en condiciones de glucosa alta y expuestas a los factores de estimulación de las células beta; con el tiempo, estas células se diferenciaron en células productoras de insulina. Estas células productoras de insulina fueron capaces de expresar múltiples genes de las células beta pancreáticas, incluyendo insulina, GLUT2 y Pdx-1 (factor 1 del promotor de insulina o homeobox 1 pancreático /duodenal). Además, se mostró que eran sensibles a la estimulación de la glucosa y capaces de secretar insulina. Su competencia funcional se demostró, aun más, cuando se trasplantaron a ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina. El resultado fue la normalización de la glucosa plasmática en una semana, demostrando su eficacia en el tratamiento de la hiperglucemia^{25,40}.

Mientras que el estudio inicial de *Ianus et al*³⁴ afirmó mostrar transdiferenciación de células madre de médula ósea directamente en células beta pancreáticas, todos los estudios *in vivo* posteriores no mostraron cualidades productoras de insulina de las células madre de médula ósea productoras de proteínas fluorescentes verdes trasplantadas. Así, los resultados del estudio de *Ianus et al*³⁴ pueden ser únicos para las condiciones experimentales presentes durante su investigación. Sin embargo, no hay duda de que las células madre de médula ósea son capaces de estimular la regeneración de las células beta en el tejido pancreático dañado por una variedad de mecanismos, convirtiéndolas en una opción atractiva para tratar o curar la DM1. El progreso demostrado por los estudios *in vitro* en la producción de células productoras de insulina capaz de restaurar la normoglucemia en ratones diabéticos también tiene potencial para el futuro¹⁸.

En otro estudio publicado en 2017 por *Domouky et al*³⁰ cuyo objetivo era aclarar y comparar el potencial terapéutico de las células madre mesenquimatosas diferenciadas y no diferenciadas, como una nueva línea de terapia para la DM1, se usaron ratas hembras divididas en grupo control y ratas con diabetes que fueron trasplantadas con células mesenquimatosas derivadas de médula ósea de ratas macho o células diferenciadas productoras de insulina. En las ratas trasplantadas con células mesenquimatosas hubo reducción de la hiperglucemia en el día 15; mientras que las trasplantadas con células diferenciadas productoras de insulina, normalizaron la glucemia al día 7. El análisis histológico y morfométrico del páncreas de ratas diabéticas experimentales mostró mejoría en el grupo tratado con células mesenquimatosas, pero en el grupo tratado con células diferenciadas, volvió a la normalidad, con distribución normal de las células beta en el centro y otras células en la periferia. Mientras tanto, la mayoría de las lesiones patológicas todavía se detectaban en ratas diabéticas. Los autores concluyen que el trasplante de células madre mesenquimatosas puede reducir el nivel de glucosa en sangre en ratas diabéticas receptoras, las células diferenciadas productoras de insulina inician la regeneración endógena pancreática por neogénesis de islotes y éstas últimas son mejores que las mesenquimatosas en la regeneración de las células beta. Por lo tanto, la terapia con células diferenciadas se puede considerar clínicamente para ofrecer una esperanza para los pacientes con DM1³⁰.

En seres humanos, se ha demostrado que en el HSCT alogénico, la DM1 puede transmitirse en trasplantes de médula ósea, lo que significa que la enfermedad puede transmitirse a través de células madre. El primer caso de transferencia adoptiva de DM1 en un ser humano fue informado por *Vialettes et al*³⁴¹. Sin embargo, los pacientes con DM1 que se sometieron a HSCT para tratar la leucemia u otras enfermedades hematológicas no presentaron ninguna mejora en su diabetes después del trasplante⁴². La explicación de este hallazgo es que estos pacientes ya tenían diabetes durante varios años y sólo tenían pequeñas cantidades de masa de células β y las células madre hematopoyéticas utilizadas en tales trasplantes no son capaces de diferenciarse en un número significativo de células beta e inducir la remisión en pacientes con enfermedad de larga data³.

*Cai et al*⁴³ también publicaron un estudio cuyo objetivo era determinar la seguridad y los efectos sobre la secreción de insulina del trasplante de células del estroma mesenquimal del cordón umbilical, más el trasplante autólogo de células madre mononucleares de la médula ósea sin inmunoterapia en la DM1. Encontraron que el tratamiento fue bien tolerado y que en un año de seguimiento, el control

metabólico del grupo tratado mejoró. El área bajo la curva mejoró en un 105,7% en la mayoría de los pacientes tratados (20 de 21 pacientes) vs el grupo control, donde esta misma disminuyó un 7,7%. La secreción de insulina aumentó en un 49,3% en los tratados vs una disminución de la misma en un 5,7% en el grupo control. La hemoglobina glicada (HbA1C) disminuyó un 12,6% en los tratados vs un aumento de la misma en un 1,2% en los no tratados. La glicemia en ayunas disminuyó un 24,4% en los tratados vs un 4,3% en el grupo control. Finalmente, los requerimientos de insulina diaria disminuyeron un 29% en el grupo tratado, vs no cambios en el grupo control. Los autores concluyeron que el trasplante de células mesenquimatosas estromales de cordón umbilical y células mononucleares autólogas de médula ósea fue un tratamiento seguro y se asoció con una mejoría notable en el control metabólico de los pacientes con DM1 establecida⁴³.

Trasplante de células madre pancreáticas

Quizás el lugar más lógico, para empezar a buscar un medio para regenerar las células beta perdidas, es el propio páncreas. Se sabe que la masa de células beta aumenta notablemente durante el desarrollo y que puede fluctuar con cambios fisiológicos como la obesidad y el embarazo⁴⁴. Además, se ha demostrado que la regeneración significativa del tejido pancreático, incluyendo la masa de células beta, se produce en ratas adultas después de una pancreatectomía del 90%⁴⁵. Sin embargo, aún no es claro si estas nuevas células beta se derivan de la división mitótica de las células beta existentes o de la diferenciación de las células madre pancreáticas. Con este fin, los estudios de rastreo de linaje genético han demostrado que las células beta existentes son la fuente primaria de nuevas células beta *in vivo*, aunque otros estudios también han encontrado evidencia de la participación de células madre pluripotentes en la regeneración de células beta⁴⁶. En uno de estos estudios, Wang *et al*⁴⁷ utilizó la ligadura del conducto pancreático para instigar una respuesta regenerativa en ratas. Descubrió que había una considerable hiperplasia de células de islote compuesta principalmente por células tipo beta; sin embargo, estas células no eran del todo idénticas a las células beta normales, no expresaban todos sus mismos marcadores en los mismos niveles exactos. El estudio sugiere que estas nuevas células beta se derivaron del compartimiento de células madre y los autores postularon que las células del conducto exocrino se diferenciaron y proliferaron para formar las nuevas células beta¹⁸. Se descubrió más evidencia de transdiferenciación de células ductales cuando se descubrió que muestras *ex vivo* reexpresaban el factor 1 del promotor de insulina o homeobox 1 pancreático /duodenal (IPF-1 / Pdx-1), que se sabe desempeña un

papel vital en el desarrollo del páncreas y la neogénesis de las células endocrinas⁴⁸. Cuando estas células ductales se cultivaron *in vitro*, pudieron estimular la formación de grupos de islotes que fueron capaces de producir insulina en respuesta a la glucosa^{18,49}.

Sin embargo, recientemente, la teoría ductal de la regeneración de células beta ha sido directamente cuestionada. Furayama *et al*⁵⁰ utilizaron métodos de trazado de linaje basados en Cre-Lox para determinar que las células ductales pancreáticas se producen fisiológicamente a partir de progenitores que expresan el factor de transcripción Sox9 (Sry-box 9). No se encontró ninguna evidencia de diferenciación de células beta de conducto Sox9 positivo o de células acinares, en múltiples experimentos de regeneración *in vivo* que implican un daño extenso de los islotes mediante pancreatectomía parcial, pancreatitis aguda inducida y ligadura de conducto pancreático. Con estos resultados, Furayama *et al*⁵⁰ postularon que durante el desarrollo embrionario, las células endocrinas se separan del revestimiento epitelial de los conductos pancreáticos para formar los islotes de Langerhans, separándolos de los grupos de progenitores positivos al Sox9 y de esta manera deben mantenerse a sí mismos a través de la duplicación de las células pre-existentes^{18,50}.

Los investigadores también han encontrado que las células multipotentes podrían aislarse de los islotes humanos y de ratas. Estas células podrían diferenciarse en una serie de tipos de células, incluyendo el tejido endocrino pancreático. Xu *et al*⁵¹ encontraron que la mayoría de las células beta recién formadas después de la ligadura del conducto pancreático eran la progenie de células beta preexistentes. Sin embargo, fueron capaces de identificar células que comenzaron a volver a expresar el gen Ngn3 pro-endocrino en el revestimiento ductal de un páncreas adulto que fue sometido a la ligadura del conducto pancreático. Estas células, a su vez, se encontraron que eran pluripotentes y capaz de diferenciarse en los cuatro subtipos de células endocrinas pancreáticas^{18,51}.

Teta *et al*⁵² determinaron que el crecimiento y los procesos regenerativos de las células pancreáticas no implican progenitores especializados en un grado significativo. Usaron una técnica de rastreo de ADN para detectar la división celular *in vivo*. Con esta técnica, los progenitores especializados que se sometieron a múltiples rondas de división celular se marcaron con dos análogos. Sin embargo, se descubrió que muy pocas de las células beta replicadas estaban doblemente marcadas, lo que sugiere que el crecimiento y la regeneración estaban predominantemente mediadas por la replicación lenta de células maduras^{18,52}.

Los intentos de los investigadores para injertar cultivos de islotes humanos han fallado repetidamente. Se cree que esto no es debido al rechazo inmunológico, sino más bien atribuible a la ausencia de algún factor necesario para el cultivo del injerto de los islotes humanos. A pesar de este retroceso, podría ser posible el trasplante de células de islotes cultivados con islotes maduros con el fin de garantizar el injerto y proporcionar un depósito de células y neogénesis de los islotes para que el injerto sea viable a largo plazo^{18,49}.

Zhou *et al*⁵³ reprogramaron células de páncreas exocrino diferenciadas en células tipo beta *in vivo* utilizando una combinación de tres factores de transcripción: Ngn3, Pdx1 y Mafa. Dichas células eran indistinguibles en cuanto al tamaño, forma y estructura de las células beta endógenas, estas células tipo beta fueron capaces de mitigar la hiperglucemia mediante la remodelación de la vasculatura local y la secreción de insulina. Estas células no se agregaron *in vivo* para formar estructuras parecidas a islotes, pero su creación expone la importancia y la potencial capacidad de transdiferenciar directamente las células en un órgano adulto sin primero revertir las células a un estado pluripotente^{18,53}.

Trasplante de células madre hepáticas

Debido a que el páncreas es de origen endodérmico, otra fuente potencial de células madre pancreáticas serían otros tejidos derivados del endodermo, como el hígado. Se registran hallazgos prometedores en el uso del tejido hepático como fuente de células madre pancreáticas. Ber *et al*⁵⁴ encontraron que la administración ectópica de Pdx-1 en ratones a través de adenovirus, indujo un espectro de expresión endocrina y exocrina del gen pancreático. Pdx-1 es auto-inductor y mejora su propia expresión, lo que podría explicar la vida útil extendida de las células transdiferenciadas hepato-pancreáticas. La formación de tejido pancreático tendió a agruparse alrededor de las venas centrales hepáticas; tal vez, permitiendo la liberación de la hormona sin interferir con la función hepática normal. Más importante aún, la insulina hepática producida por estos tejidos inducidos por Pdx-1 fue suficiente para prevenir la hiperglucemia inducida por estreptozotocina ocho meses después del primer tratamiento^{18,54}.

En un estudio posterior, Yang *et al*⁵⁵ establecieron que en algunos casos, Pdx-1 reprogramó el tejido hepático para formar sólo precursores de células beta pancreáticas. La exposición adicional *in vitro* a niveles elevados de glucosa o hiperglucemia *in vivo*, fue necesaria para diferenciar los precursores en células productoras de insulina funcionales. Lamentablemente, hasta la fecha, no hay suficiente

evidencia para indicar que las células hepáticas modificadas puedan someterse a la expansión *in vitro* necesaria para crear tejido suficiente para la terapia de trasplante^{22,55}. Los resultados con el tejido hepático son prometedores y algo menos controversiales que la investigación con células madre pancreáticas. Como el hígado es fácilmente accesible para las biopsias y puede regenerar tejido perdido, resulta un candidato ideal para el tejido de origen en el injerto autólogo de células transdiferenciadas²².

La investigación futura debería centrarse en identificar un medio para facilitar la expansión *in vitro* del tejido hepático transdiferenciado. Además, será importante encontrar un mecanismo para inducir la transdiferenciación *in vivo* de manera segura en los seres humanos¹⁸.

Conclusiones

La DM1 es una enfermedad caracterizada por la destrucción, inmunemente mediada, de las células beta productoras de insulina. Esto se debe, en gran parte, a un defecto innato en el sistema inmune que culmina en la pérdida de la auto-tolerancia, la destrucción completa de las células beta y finalmente, la DM1. La insulinoterapia es el pilar del tratamiento, sin embargo no logra un control metabólico total ni la erradicación de las complicaciones.

Los resultados de las investigaciones sobre el uso de células madre para la terapia en la DM1 son prometedores, pero carecen de consenso y consistencia. Mientras que las células madre de la médula ósea parecen ofrecer la evidencia más convincente, también hay evidencia a favor de tratamientos con células madre hepáticas y pancreáticas.

Las investigaciones con células madre pancreáticas han producido hallazgos interesantes. Sin embargo, los estudios futuros necesitan determinar definitivamente si estas células existen en pacientes diabéticos y cómo pueden estimularse para diferenciarse *in vivo*. También es necesario determinar el mecanismo por el cual el tejido pancreático exocrino se desdiferencia, de modo que estos factores puedan ser aislados y usados terapéuticamente.

Los resultados de los estudios con células madre hepáticas han mostrado ser menos ambiguos, pero probablemente estén más lejos de contribuir a las técnicas terapéuticas en humanos. No obstante, la fácil accesibilidad del hígado y sus importantes capacidades regenerativas lo hacen ideal para el injerto autólogo de células transdiferenciadas. Las investigaciones futuras deberían concentrarse en la expansión *in vitro* del tejido hepático transdiferen-

Tabla 1. Comparación de las ventajas y desventajas de las diferentes células madre.

| Tipo de trasplante | Ventajas | Desventajas |
|---|---|--|
| Páncreas | Ideal | Procedimiento invasivo, solo en pacientes con complicaciones avanzadas, requiere inmunosupresión constante, poca disponibilidad de donantes, resultados contradictorios (Complicaciones renales) |
| HSCT autólogo | Disponibles, fuente a largo plazo de células β , mínima inmunosupresión, pocos problemas de rechazo | Necesidad de más ensayos clínicos |
| HSCT alogénico y células mesenquimatosas | Elimina células inmunocompetentes anormales responsables de la DM1, menos problemas de compatibilidad, rechazo y enfermedad de injerto contra huésped (Mesenquimatosas) | Resultados contradictorios y no replicables en los estudios |
| Células madre pancreáticas | Regeneración del tejido pancreático | Células producidas no son idénticas a las células β normales Intentos fallidos en injertos de cultivos humanos |
| Células madre pancreáticas | Mismo origen endodérmico, fácil acceso a biopsias y extracción | Diferenciación a células hepáticas y pancreáticas No suficiente evidencia hasta la fecha |

ciado y la reintroducción segura de estas células en los pacientes.

Los tratamientos con células madre embrionarias, a pesar de ser prometedores, llevan consigo una controversia ética y esto obstaculiza su estudio y desarrollo para la terapia humana. Las investigaciones en modelos murinos son limitadas pero prometedoras y, a pesar de que los mecanismos aun no son bien comprendidos, los resultados son alentadores para la investigación que se mueve hacia terapias humanas.

Por último, las células madre de la médula ósea son quizás los candidatos más atractivos de origen no pancreático debido a sus protocolos clínicos establecidos, su diferenciación demostrada (aunque no repetida) en las células beta pancreáticas y su eficacia probada en la estimulación de la regeneración de células beta en el tejido pancreático dañado. Los estudios murinos *in vivo* han demostrado consistentemente que el trasplante de células madre de médula ósea provoca una reducción en los niveles de glucosa en plasma, un aumento en la insulina sistémica y una inhibición de la respuesta inmune mediada por células T contra las recién formadas células beta. Esta terapia puede entonces proporcionar el mejor tratamiento. Una ventaja secundaria, pero no despreciable, es que

las células madre de la médula ósea evitan los problemas éticos asociados con las células madre embrionarias humanas. Con la investigación continua, las células madre de la médula ósea y otros tratamientos basados en células madre tienen ventajas y desventajas (Tabla 1) y el potencial de impulsar la medicina hacia una cura permanente para la DM1.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Editors G, Acerini C, Craig ME, Beaufort C De, Maahs DM, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 . Other complications and diabetes- associated conditions in children and adolescents International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) Guidelines 2014. Int Soc Pediatr Adolesc Diabetes. 2014;(August 2016):270–8.
- Of S, Carediabetes M. STANDARDS OF MEDICAL CARE Standards of Medical Care in Diabe-

- tes d 2016. *J Clin Appl Res Educ DIABETES CARE.* 2016;39:86-93.
3. Mabed M. The Potential Utility of Bone Marrow or Umbilical Cord Blood Transplantation For the Treatment of Type I Diabetes Mellitus. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017;17(4):455–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.06.002>.
 4. Watkins RA, Evans-molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res* [Internet]. 2014;164(2):110–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.02.004>.
 5. Howson JMM, Stevens H, Smyth DJ, Walker NM, Chandler KA, Bingley PJ, et al. Evidence That HLA Class I and II Associations With Type 1 Diabetes, Autoantibodies to GAD and Autoantibodies to IA-2, Are Distinct. *Diabetes.* 2011;60:2635-44.
 6. Barrett JC, Clayton D, Concannon P, Akolkar B, Jason D, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis finds over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2010;41(6):703-7.
 7. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EAM, et al. Absolute Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes Defined by Human Leukocyte Antigen Class II Genotype?: A Population-Based Study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4037-43.
 8. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of High-Risk Type 1 Diabetes HLA-DR and HLA-DQ Types Using Only Three Single Nucleotide Polymorphisms. *Diabetes.* 2013;62:2135-40.
 9. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lemppainen J, Steck A, et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA.* 2016;309(23):2473-9.
 10. Yeung WG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BJM.* 2010;342:d35. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d35>.
 11. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, Oikarinen S, Hankaniemi MM, Huhtala H, et al. Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of b -Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2014;63:446-55.
 12. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia.* 2013;56:185-93.
 13. Tamborlane W V, Sikes KA. Insulin Therapy in Children and Adolescents Insulin therapy Pediatrics MDI Pump therapy. *Endocrinol Metab Clin NA* [Internet]. 2012;41(1):145–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.01.002>
 14. Beck JK, Cogen FR. Outpatient Management of Pediatric Type 1 Diabetes. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015;20(5):344-57.
 15. Pavlakis M, Khwaja K. Pancreas and islet cell transplantation in diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14:146-50.
 16. Choi JY, Jung JH, Shin S, Kim YH, Han DJ. Association between the pancreas transplantation and survival of patients with diabetes: A single center experience. *PLoS One.* 2017;12(11): e0186827.
 17. Shin S, Jung CH, Choi JY, Kwon HW, Jung JH, Kim YH, et al. Long-term effects of pancreas transplant alone on nephropathy in type 1 diabetic patients with optimal renal function. *PLoS One.* 2018;13(1):1-13.
 18. Godfrey KJ, Mathew B, Bulman JC, Shah O, Clement S, Gallicano GI. Review Article Stem cell-based treatments for Type 1 diabetes mellitus?: bone marrow , embryonic , hepatic , pancreatic and induced pluripotent stem cells. *DIA-BETICMedicine.* 2012;29:14-23.
 19. Thomson J, Itskovitz-Eldor J, Shapiro S, Waknitz M, Swiergiel J, Marshall V, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science (80-).* 1989;282(November):1145-7.
 20. Otonkoski T, Banerjee M, Lundin K. Stem cells as a cure for diabetes. *Pancreat Beta Cell Heal Dis.* 2008;97:265-84.
 21. Chute JP. Chapter 8 - Hematopoietic Stem Cell Biology. *Hematology: Basic Principles and Practice.* Elsevier Inc.; 2017. 78-87.
 22. Jones PM, Courtney ML, Burns CJ, Persaud SJ. Cell-based treatments for diabetes. *Drug Discov Today.* 2008;13:888-93.
 23. Burt RK, Traynor A, Barr WG, Rosa R, Schroeder J, Quigley K, et al. Non-myeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Syste-

- mic Lupus Erythematosus. *JAMA*. 2017;295(5): 527-35.
24. Burt RK, Slavin S, Burns WH, Marmont AM. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Am Soc Hematol*. 2017;99(3):768-85.
25. Stracieri ABPL, Oliveira MC, Simo BP, Squiers E, Burt RK. Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2017;297(14).
26. Couri CEB, Oliveira MCB, Stracieri ABPL, Moraes DA, Madeira MIA, Malmegrim KCR, et al. C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic StemCell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 DiabetesMellitus. *JAMA*. 2017;301(15).
27. Rocío D, Cardós C. Trasplante de médula ósea. Médica Sur, México. 2000;7:68-72.
28. Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature*. 2005;435:620-7.
29. McIntosh K, Zvonic S, Garrett S, Mitchell JB, Floyd ZE, Hammill L, et al. The Immunogenicity of Human Adipose-Derived Cells: Temporal Changes In Vitro. *Stem Cells*. 2006;24(5):1246-53.
30. Domouky AM, Hegab AS, Al-Shahat A, Raafat N. Mesenchymal stem cells and differentiated insulin producing cells are new horizons for pancreatic regeneration in type I diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017;87:77-85.
31. Abdi R, Fiorina P, Adra CN, Atkinson M, Sayegh MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: A potential therapeutic strategy for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(7):1759-67.
32. Fiorina P, Voltarelli J, Zavazava N. Immunological applications of stem cells in type 1 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(6):725-54.
33. Sekita K, Muso ERI, Tochino Y, Idaii T, Kuzuya H, Imurai H, et al. Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by allogeneic bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:7743-7.
34. Ianus A, Holz GG, Theise ND, Hussain MA. In vivo derivation of glucose- competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest*. 2003;111(6):843-50.
35. Choi JB, Uchino H, Azuma K, Iwashita N, Tanaka Y, Mochizuki H, et al. Little evidence of transdifferentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2003;46:1366-74.
36. Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, et al. Bone Marrow (BM) Transplantation Promotes Beta-Cell Regeneration after Acute Injury through BM Cell mobilization. *Endocrinology*. 2015;148(5):2006-15.
37. Hess D, Li L, Martin M, Sakano S, Hill D, Strutt B, et al. Bone marrow – derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nature*. 2003;21(7):763-70.
38. Mathews V, Hanson PT, Ford E, Fujita J, Polonsky KS, Graubert TA. Recruitment of Bone Marrow Derived Endothelial Cells to Sites of Pancreatic Beta Cell Injury. *Diabetes*. 2004;53(22):91-8.
39. Urban V, Kiss J, Kovacs J GE. Mesenchymal Stem Cells Cooperate with Bone Marrow Cells in Therapy of Diabetes. *Stem Cells*. 2008;26:244-53.
40. Tang DQ, Cao LZ BB et all. In Vivo and In Vitro Characterization of Insulin-Producing Cells Obtained From Murine Bone Marrow. *Diabetes*. 2004;53(7):1721-32.
41. Vialettes B, Maraninehi D, Marco MPS, Birg F, Stoppa AM, Thivolet C, et al. *Diabetologia*. *Diabetologia*. 1993;1(36):541-6.
42. Hinterberger W, Marmont A. Immune modulation Clinically demonstrable anti-autoimmunity mediated by allogeneic immune cells favorably affects outcome after stem cell transplantation in human autoimmune diseases Summary?: *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:753-9.
43. Cai J, Wu Z, Xu X, Liao L, Chen J, Huang L, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell with Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion. *Diabetes Care*. 2016;39(1):149-57.
44. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *J Clin Invest*. 2000;11(105):1117-24.
45. Bonner-Weir S, Baxter LA, Schupp GT, Smith FE. A second pathway for regeneration of adult

- exocrine and endocrine pancreas: A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes*. 1993;42(12):1715-20.
46. Dor Y, Brown J, Martinez Ol, Melton DA. Adult pancreatic β -cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* [Internet]. 2004;429(6987):41–6. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature02520>.
47. Wang R, Kloppel G BL. Duct- to islet-cell differentiation and islet growth in the pancreas of duct-ligated adult rats. *Diabetologia*. 1995;38(12):1405-11.
48. Gmyr V, Kerr-Conte J, Belaich S, Vandewalle B, Leteurtre E, Vantyghem MC, et al. Adult human cytokeratin 19-positive cells reexpress insulin promoter factor 1 in vitro: Further evidence for pluripotent pancreatic stem cells in humans. *Diabetes*. 2000;49(10):1671-80.
49. Gao R, Ustinov J, Pulkkinen M-A, Lundin K, Korsgren O, Otonkoski T. Characterization of Endocrine Progenitor Cells and Critical Factors for Their Differentiation in Human Adult Pancreatic Cell Culture. *Diabetes* [Internet]. 2003;52(8):2007–15. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.52.8.2007>
50. Furuyama K, Kawaguchi Y, Akiyama H, Horiguichi M, Kodama S, Kuhara T, et al. Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. *Nat Genet* [Internet]. 2011 Jan;43(1):34–41. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.722>.
51. Xu X, D'Hoker J, Stangé G, Bonné S, De Leu N, Xiao X, et al. β Cells Can Be Generated from Endogenous Progenitors in Injured Adult Mouse Pancreas. *Cell*. 2008;132(2):197-207.
52. Teta M, Rankin MM, Long SY, Stein GM, Kushner JA. Growth and Regeneration of Adult β Cells Does Not Involve Specialized Progenitors. *Dev Cell*. 2007;12(5):817-26.
53. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells. *Nature*. 2008;455:627-32.
54. Ber I, Shternhall K, Perl S, Ohanuna Z, Goldberg I, Barshack I, et al. Functional, persistent, and extended liver to pancreas transdifferentiation. *J Biol Chem*. 2003;278(34):31950-7.
55. Yang L-J. Liver stem cell-derived beta-cell surrogates for treatment of type 1 diabetes. *Growth* (Lakeland). 2008;23(1):1-7.

Hipotiroidismo subclínico en la niñez y la adolescencia

Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence

Roberto Bogarín Solano¹, Fred Cavallo Aita¹, Oscar Arce Castillo², Juan Diego Salazar Borbón³

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Nacional de Niños. San José (Costa Rica)

² Medicina General. San José (Costa Rica)

³ Medicina General. Hospital Clínica Bíblica. San José (Costa Rica)

Resumen

El hipotiroidismo subclínico (HS) se presenta con niveles elevados de la hormona estimulante del tiroides y hormonas tiroideas libres en rangos séricos normales, siendo normalmente asintomático. En población pediátrica es una entidad con una prevalencia menor a 2% aproximadamente. Puede tener causas tanto permanentes como transitorias. Su progresión a hipotiroidismo establecido es menor que en los adultos. A pesar de las limitaciones en los estudios parece ser que el HS es una condición benigna y autolimitada con pocos efectos a largo plazo neurocognitivos, cardiovasculares, metabólicos o en crecimiento. No existe un consenso en cuanto a los beneficios del tratamiento ni al momento de inicio del mismo. Se debe valorar el inicio del tratamiento si existe un alto riesgo de progresión como en niños que presentan bocio, anticuerpos anti-TPO, niveles de TSH con aumentos progresivos, factores de riesgo como historia de enfermedad tiroidea en la familia, otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto (TH), enfermedad celiaca, o radiación previa de cuello.

Palabras clave: *hipotiroidismo subclínico, niños, Adolescencia, Tratamiento*

Correspondencia:

Juan Diego Salazar Borbón
Medicina General
Hospital Clínica Bíblica, San Francisco de Heredia
40103, San José, Costa Rica, Tel: (506) 88908150
E-mail: jdiegosalazar@gmail.com
E-mail: oscaraa.147@gmail.com

Abstract

Subclinical hypothyroidism (SH) presents as an elevation in serum thyrotropin levels in combination with a serum free thyroid hormones within the normal range, commonly in asymptomatic patients. In pediatrics it is an entity with prevalence approximately lower than 2%. It could have transitory or permanent causes. Its progression to hypothyroidism is lower than in adults. Despite the clinical studies limitations, SH seems to be a benign self-limited disease with few neurocognitive, cardiovascular, metabolic or growth long-term effects. There is no consensus about the benefits or the accurate time to initiate treatment. Treatment initiation should be considered in patients with a high risk of progression to hypothyroidism like children with goiter, anti-TPO antibodies, progressive increase in TSH, family history of thyroid disease, other autoimmune diseases as Hashimoto thyroiditis, celiac disease or previous neck radiation.

Key Words: *subclinical hypothyroidism, children, Adolescence, Treatment*

Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HS) es una condición bioquímica caracterizada por la elevación sérica de los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH) por encima del límite superior de referencia, acompañado de una concentración normal de hormonas tiroideas, y sin manifestaciones clínicas de hipotiroidismo¹. Los reportes en cuanto a la preva-

lencia del HS en la población general varían considerablemente. Una de las razones son los distintos límites superiores establecidos en cada laboratorio².

El estudio de la función tiroidea es cada vez más frecuente debido a la presencia de historia familiar de enfermedad tiroidea, bocio, o como parte de análisis de control, lo cual ha hecho que la prevalencia de HS en niños y adolescentes sea cada vez mayor³.

En la población adulta, la prevalencia de HS es de 1-10%, y la incidencia es de aproximadamente 3-15%⁴. En cambio, determinar la incidencia y la prevalencia en la población pediátrica tiene como limitación la poca cantidad de estudios al respecto. Algunos autores han determinado que la prevalencia es menor a un 2%^{1,5}; en cambio, otros establecen un rango entre 1,7%-9,5%³. Algunos factores conocidos que aumentan la incidencia son la edad, el sexo femenino y estado subóptimo de yodo¹.

Gran parte de los estudios que analizan esta patología se han realizado con muestras pequeñas, con poblaciones heterogéneas, y ocasionalmente muy específicas, por lo cual aun hay vacíos en la evidencia.

Causas

El HS puede tener un origen autoinmune o no autoinmune, congénito o adquirido, transitorio o permanente⁶ (Tabla 1).

El HS en niños es causado en un 50-80% de los casos por tiroiditis autoinmune crónica, la cual se caracteriza por altos títulos de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO), anti tiroglobulina (anti-Tg) y en pocas ocasiones anticuerpos contra el receptor de TSH (anti-rTSH). Sin embargo, también existen otra gran cantidad de causas reversibles e irreversibles. Existen asociaciones y causas de índole no tiroidea como diabetes mellitus tipo 1 (DM1), fibrosis quística (FQ), enfermedad celiaca y enfermedad renal crónica¹.

Entre las causas genéticas, se han encontrado mutaciones en varias proteínas necesarias para la acción de la TSH. Algunas mutaciones en la función enzimática de la oxidasa dual (Dual Oxidase 2 DUOX2), la fosfodiesterasa 8B y la peroxidasa tiroidea, se han relacionado con aumentos moderados de TSH. Además, ciertas condiciones congénitas se relacionan con el HS; por ejemplo, el HS se encuentra en un 32% de los pacientes con trisomía 21¹. Un estudio sugiere que virtualmente todos los individuos con trisomía 21 poseen una alteración en la regulación de la glándula tiroidea, que puede estar relacionada a la trisomía⁷.

En cuanto a alteraciones en el receptor de TSH (rTSH) que pueden llevar a HS, se han identificado mutaciones en el exón 4 del gen de THSR que codifica el dominio extracelular del rTSH⁸. También se ha demostrado que alteraciones en la vía de transducción del receptor de TSH pueden ser responsables de HS⁹. En un estudio se evaluaron las variaciones en el gen del rTSH en una serie de niños con HS de causa no autoinmune; se encontró en 21,5% de los casos mutaciones no sinónimas o polimorfismos. La prevalencia de antecedentes heredofamiliares de enfermedad tiroidea fue dos veces mayor en pacientes con tales mutaciones¹⁰. Nicoletti *et al.*¹¹ detectaron alteraciones en el gen de rTSH en un 29% de los pacientes, y en un cohorte de 38 niños y adolescentes se encontraron 11 mutaciones en este gen.

Se han identificado elevaciones leves en la TSH (4-11 mUI/L) en el periodo neonatal, las cuales normalmente no evolucionan a hipotiroidismo. La mayoría de las mismas son consecuencia de anomalías congénitas. De hecho, la mitad de los casos en series de pacientes presenta hemiagenesia, hipoplasia de un lóbulo o bocio⁵.

Entre las causas adquiridas se encuentra el exceso de yodo, el cual puede causar un fenómeno denominado Wolff Chaikoff agudo, que se caracteriza por una disminución transitoria de la síntesis de hormona tiroidea, la cual protege de la producción excesiva de la misma. Los adultos normalmente pueden resolver dicho fenómeno; sin embargo, un tiroides inmaduro como el de un niño no puede escapar del mismo. Por ende, es más probable que se presente hipotiroidismo. En un estudio de población pediátrica con ingesta excesiva crónica de yodo se determinó que un 7,4% presentaban HS y menos de 1% presentaban hipotiroidismo⁸.

Otra causa adquirida es la obesidad. En un metanálisis de 12 estudios se encontró una asociación positiva entre el peso y los niveles de TSH. En las cohortes analizadas un 7-23% de los niños obesos presentaron TSH moderadamente elevada con T4 normal, comparado con un 0,3-2% en niños no obesos. Varios estudios longitudinales han examinado el efecto de la pérdida de peso en la TSH. En un estudio de 246 niños obesos con niveles elevados de TSH, se documentó que los 49 niños que perdieron peso presentaron una disminución significativa de TSH lo cual no ocurrió en los demás niños. Dicho hallazgo se ha presentado en otras cohortes. Estos estudios concluyeron que la hipertirotropinemia es causada por el aumento de peso¹².

Como fue mencionado, el HS se ha asociado a causas extra tiroideas como la FQ. Estudios en cerdos con alteraciones compatibles con FQ (CFTR -/-) demostraron alteraciones en el transporte iónico en el

Tabla 1. Causas de hipotiroidismo subclínico en pediatría.

| Persistentes | Transitorias |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tiroiditis autoinmune crónica (historia familiar o personal de enfermedad tiroidea autoinmune, historia familiar de enfermedades autoinmunes, síndrome de Down o de Turner) • Tiroiditis subaguda • Tiroidectomía parcial u otras cirugías de cuello • Terapia con yodo radioactivo • Drogas: yodo, amiodarona, litio, interferón, aminoglutetimida, etionamida, sulfonamida y sulfonilureas • Aumento en el aclaramiento de T4 (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) • Enfermedades infiltrativas de la tiroides (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, tiroiditis de Riedel, cistinosis, VIH, linfoma tiroideo) • Sustancias tóxicas como agentes industriales y pesticidas • Mutaciones del receptor de TSH • Idiopáticas | <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Alteraciones de laboratorio • Adultos mayores • Alteraciones hipofisiarias (adenoma hipofisiario, resistencia hipofisiaria a la hormona tiroidea) • Pacientes eutiroideos posterior a suspensión del tratamiento con hormona tiroidea • Fase de recuperación del síndrome eutiroideo enfermo • Disfunción renal • Insuficiencia adrenal • Alteraciones del sueño o del ánimo • Hipotiroidismo con terapia de reemplazo hormonal insuficiente. |

Tabla adaptada con autorización previa de ³Catli G, Abaci A, Büyükgelibiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27(11-12): 1049-1057.

epitelio tiroideo, y sugieren una relación entre tal patología y el hipotiroidismo. En poblaciones de humanos se detectó HS en un 11,6% de los pacientes con FQ (15,4% en adultos y 10% en niños). Además, no se encontró correlación con la función pulmonar o la malnutrición¹³. En cuanto a otras enfermedades extratiroides, se ha sugerido asociación en pacientes jóvenes con DM1 y el HS, con una prevalencia elevada de 7,2%¹⁴.

En Italia por primera vez se estudió la relación entre atopia e hipotiroidismo. En un grupo de pacientes pediátricos italianos atópicos con valores elevados de proteína C reactiva (PCR), se obtuvo una prevalencia dos veces mayor (15,38%), comparado con el grupo control y un riesgo significativamente mayor a desarrollar HS. Se propone que los niveles crónicos de inflamación en paciente atópicos pueden promover HS¹⁵.

En pacientes que han sobrevivido al cáncer se determinó que la enfermedad tiroidea más prevalente fue el HS (104 de 112 sobrevivientes, 92,9%). El desarrollo del mismo fue independiente del tipo de cáncer¹⁶.

Otro grupo de pacientes en los que se ha encontrado una asociación con el HS son los pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides. Un 30% de los niños con dicho síndrome presenta HS. Las

hormonas tiroideas son transportadas unidas a proteínas, principalmente por la globulina fijadora de tiroxina (TBG), prealbúmina y albúmina. En el síndrome nefrótico existe una secreción urinaria aumentada de las mismas. Esto genera aumentos en los niveles de TSH¹⁷. En pacientes con proteinuria es más frecuente el HS que el hipotiroidismo establecido por dos razones: en primer lugar, al ser la TSH una proteína de bajo peso molecular, puede perderse en estos niños; y, en segundo lugar, los corticoesteroides utilizados en los niños pueden disminuir la secreción de TSH¹⁷.

Historia natural del hipotiroidismo subclínico

El HS, a lo largo del tiempo, puede seguir tres rumbos diferentes: progresar hacia hipotiroidismo establecido, mantenerse constante, o bien, puede ocurrir normalización de la TSH. A pesar de las limitaciones de los estudios, se ha permitido obtener una aproximación sobre qué factores, y de qué manera, inciden en el curso del HS en niños (Tabla 2).

En términos generales, las tasas de progresión en niños y adolescentes son menores que en el caso de los adultos¹⁸, pues el HS en niños suele ser un proceso benigno y autolimitado¹⁹. Los estudios pediátricos al respecto han demostrado un rango de

Tabla 2. Resumen de los principales estudios que han descrito la historia natural del HS en niños.

| Referencia | Diseño | Duración (años) | Número de pacientes | Edades | Población | Tasa de progresión | Tasa de persistencia | Tasa de reversión |
|------------|--------|-----------------|---------------------|-----------------|--|--------------------|----------------------|--------------------|
| 22 | R | Hasta 5 | 3632 | 0,5-16 | Tamizaje; sin enfermedad tiroidea conocida | 0,03% ¹ | 27% ¹ | 76,3% ¹ |
| | | | | | | 0,2% ² | 58% ² | 40% ² |
| 23 | P | 7,2-9,5 | 28 | 1,3-3,7 | TSH elevado en el tamizaje neonatal por hipotiroidismo congénito | 0/28 | 14/28 (50%) | 14/28 (50%) |
| 24 | P | 2 | 92 | 5-14,9 (8,1±3) | HSI | 0 | 58,70% | 41,30% |
| 25 3 | P | 5 | 127 | 2,5-18 (9,7) | Niñas con HS leve (TSH 5-10 mIU/l) de diferente etiología | HSI: 5/42 (11,9%) | HSI: 11/42 (26,2%) | HSI: 26/42 (61,9%) |
| | | | | | | TH: 26/85 (30,6%) | TH: 47/85 (55,3%) | TH: 9/85 (10,6%) |
| 27 4 | P | 5 | 234 | 2,5-17,4 | Pacientes con TH sin factores pronósticos | 31,2% | 25% | 40,60% |
| 28 | P | 2 | 32 | 13±2,6 | HS en TH con bocio | 4/32 (12,5%) | 21/32 (65,6%) | 7/32 (21,9%) |
| 29 | R | Al menos 5 | 55 | 8,9±3,6 | HS en TH | 0/55 | 39/55 (70,9%) | 16/55 (29,1%) |
| 30 | P | 5,8 | 18 | 13,6±3,8 (5-19) | HS en TH | 1/18 (5,5%) | 10/18 (55,5%) | 7/18 (39%) |
| 21 | R | 3 | 146 | 9,9±3,8 | Sujetos con HS de diferente etiología | TH: 34/87 (39,1%) | TH: 17/87 (19,5%) | TH: 36/87 (41,4%) |
| | | | | | | HSI: 8/59 (13,6%) | HSI: 28/59 (47,4%) | HSI: 23/59 (39%) |

P: prospectivo, R: retrospectivo, HS: hipotiroidismo subclínico, HSI: hipotiroidismo subclínico idiopático, TH: Tiroiditis de Hashimoto.

1En individuos con TSH entre 5,5 y 10 mIU/L.

2 En individuos con TSH mayor que 10 mIU/L.

3 Incluye dentro de TH tres grupos: 1) sin cromosomopatía asociada, 2) síndrome de Down, 3) síndrome de Turner.

4 El estudio describió también el comportamiento de pacientes eutiroideos; se muestran tasas únicamente de HS.

desarrollo de hipotiroidismo establecido entre 0 y 28,8%, encontrándose esta última tasa en únicamente un estudio con 8 pacientes²⁰. Por el contrario, la gran mayoría de los casos revierten al eutiroidismo, o se mantienen constantes.

Entre los factores que se han vinculado a mayor riesgo de progresión hacia hipotiroidismo establecido, se encuentran: presencia inicial de bocio, anti-

cuerpos anti-Tg elevados, coexistencia de enfermedad celíaca, incremento progresivo en los títulos de anticuerpos anti-TPO, y los niveles de TSH iniciales²¹, siendo los niveles de TSH basales probablemente los predictores más importantes. Se ha determinado también, que los niveles de TSH >7,5 mUI/L y el género femenino son factores predictivos para mantener niveles elevados de TSH, no así la edad²².

Otro factor de gran importancia es la etiología, pues hay mayor riesgo de progresión en el caso de tiroditis de Hashimoto (TH) que en formas idiopáticas¹⁸. Además, la presencia de síndrome de Turner y síndrome de Down confieren mayor riesgo¹⁸.

Leonardi *et al.*²³ reportaron alta persistencia de HS en niños con falso positivo en tamizaje neonatal, aún si ninguno desarrolló hipotiroidismo establecido. La hipertirotropinemia transitoria al nacimiento puede ser riesgo para desarrollar HS más adelante en la niñez.

Hipotiroidismo subclínico idiopático

En el estudio retrospectivo de Lazar *et al.*²², se analizó una muestra de 3632 individuos con HS idiopático. Durante el periodo de seguimiento, los niveles de TSH tendieron a normalizar de manera proporcional al grado de elevación inicial; en pacientes con TSH entre 5,5 y 10 mUI/L, hubo mayores tasas de normalización de la función tiroidea, y menor desarrollo de hipotiroidismo establecido, con respecto al grupo con TSH por encima de 10 mIU/L²².

En el estudio multicéntrico prospectivo de Wasniewska *et al.*²⁴, se dio seguimiento a 92 niños italianos con HS idiopático durante 2 años. De éstos, el 41,3% normalizaron los niveles de TSH, 58,7% se mantuvieron con HS, de los cuales 12% del total incrementaron a >10 mIU/L. La evolución favorable se vio más en pacientes puberales que en prepuberales, y el resultado no varió según el sexo.

En un estudio prospectivo de 5 años de duración, con 127 niñas con HS leve (TSH entre 5 y 10 mIU/L), se confirmó que el HS idiopático pediátrico se caracteriza por un pronóstico favorable a largo plazo. La mayoría de las pacientes con este diagnóstico (61,9%) normalizó los niveles de TSH, y solo una minoría (11,9%) se transformó en hipotiroidismo establecido. Por el contrario, sólo una pequeña parte (10,6%) de las pacientes con HS relacionado con TH normalizó espontáneamente al final del seguimiento, mientras que la mayoría se mantuvo constante o desarrolló hipotiroidismo establecido²⁵.

Hipotiroidismo subclínico relacionado con tiroditis de Hashimoto

La evolución del HS de etiología autoinmunitaria se caracteriza por un mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo establecido²⁶.

En niños, la presentación más frecuente de la TH es el eutiroidismo, seguido por el HS y luego el hipotiroidismo establecido. La edad del paciente influye

en tal presentación, con mayor riesgo de disfunción tiroidea en niños más jóvenes¹⁸.

Existe una tendencia hacia el deterioro progresivo en los niños con TH, ya sea si se presentan con HS o con eutiroidismo. En un estudio prospectivo, se dio seguimiento a 234 niños con TH durante 5 años. Al finalizar este periodo, ambos grupos presentaron riesgo de desarrollo de hipotiroidismo establecido, con 12,3% de los eutiroideos, y 31,2% de los hipotiroides subclínicos²⁷. Sin embargo, los resultados favorables continúan siendo la mayoría aún en contexto de enfermedad autoinmune²⁷.

En el estudio de Gopalakrishnan *et al.*²⁸, de 32 niños y adolescentes con tiroditis autoinmune y bocio, luego de un mínimo de 2 años de seguimiento, 21,9% presentaron normalización de TSH, 65,6% se mantuvieron estables, y 12,5% desarrollaron hipotiroidismo establecido.

En el estudio retrospectivo de Radetti *et al.*²⁹, de 55 niños italianos con TH, 29,1% resultaron eutiroideos, y los restantes se mantuvieron con HS. Sin embargo, en quienes hubo incremento en la TSH más de 2 veces sobre el límite superior normal, se inició tratamiento con levotiroxina y los pacientes fueron excluidos del estudio, por lo cual no se conoce con certeza cuántos niños desarrollarían hipotiroidismo establecido. Se identificó que los siguientes factores pueden ser predictivos de desarrollo de hipotiroidismo: niveles elevados de anticuerpos anti-Tg al momento de presentación, incremento progresivo en los niveles de anticuerpos anti-TPO, así como los niveles de TSH.

Moore *et al.*³⁰ estudiaron 18 pacientes estadounidenses con TH y TSH elevada, de los cuales 11 nunca fueron tratados y 7 fueron seguidos por al menos 1 año luego de descontinuar el tratamiento. Durante este periodo de observación, la TSH se normalizó en 7 individuos, y sólo 1 desarrolló hipotiroidismo establecido.

“Falsos positivos” en tamizaje neonatal e HS

Leonardi D²³ estudió un grupo de pacientes con “falsos positivos” para hipotiroidismo congénito en el tamizaje neonatal, con T4L normal y TSH normal o ligeramente elevada. Cuando se realizó una nueva medición a los 2-3 años, 28 presentaron HS. Se dio seguimiento hasta los 9,5 años de edad. En total, la mitad revirtió al eutiroidismo al final de este periodo, mientras que el resto se mantuvo en HS, y ninguno desarrolló hipotiroidismo establecido. Se detectó en estos pacientes la presencia de hemangiogenesis, hipoplasia de un lóbulo, y bocio en la mitad de estos niños, y se detectaron mutaciones en 2 individuos (de TPO y del rTSH). Se concluyó que

una hipertiropinemia leve en el tamizaje neonatal puede ser sugestivo de anomalías congénitas anatómicas o funcionales de la glándula tiroidea. Sin embargo, se debe aún confirmar estos datos y resolver la significancia clínica, pues ninguno desarrolló hipotiroidismo establecido.

Síndrome de Turner

Esta patología se asocia a un mayor riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune (siendo ésta la enfermedad autoinmune más frecuente), así como de enfermedad celíaca, DM1, vitíligo y artritis idiopática juvenil¹⁸. La evolución del HS se caracteriza por un mayor riesgo de deterioro significativo a lo largo del tiempo. Esto fue demostrado en un estudio, en el que ninguna de las niñas con Turner e HS relacionado a TH logró revertir al eutiroidismo, y la mayoría progresó a hipotiroidismo establecido²⁵.

Síndrome de Down

Presenta riesgo aumentado de enfermedad tiroidea autoinmune, probablemente por dis regulación del sistema inmunitario con alteración en la función inhibitoria¹⁸. El HS, sin embargo, no necesariamente es secundario a TH en estos individuos, y puede también ser el resultado de alteraciones congénitas en la regulación de la función tiroidea. En el estudio de Wasniewsk *et al*, se demostró que casi la totalidad de los individuos con HS se mantuvieron así, y sólo una minoría revirtió o progresó²⁵.

Efectos a largo plazo del hipotiroidismo subclínico en niños

A pesar de que, por definición, el HS no asocia datos clínicos francos de déficit de hormona tiroidea, se ha reportado la presencia de síntomas sutiles, así como se ha indagado sobre la posibilidad de alteraciones bioquímicas y efectos a largo plazo⁵.

En adultos se ha encontrado mayor incidencia de síntomas depresivos, disminución de la calidad de vida, menor funcionalidad cognitiva y memoria, así como fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío y constipación de manera variable⁴. También se ha demostrado la asociación de HS con niveles de TSH superiores a 10 mIU/L con riesgo de eventos coronarios, mortalidad cardiovascular³¹, e insuficiencia cardiaca congestiva³². Existe aumento en el riesgo de evento cerebrovascular fatal en pacientes entre 18 y 65 años, con TSH por encima de 7 mIU/L³³. Además, se ha documentado mayores niveles de colesterol total y LDL⁴.

En la población pediátrica, sin embargo, se han realizado pocos estudios sobre los efectos a largo plazo del HS no tratado, principalmente sobre los efectos en el crecimiento lineal, elo desarrollo neurocognitivo, y los parámetros metabólicos de riesgo cardiovascular²⁶.

Crecimiento y metabolismo óseos

Las hormonas tiroideas tienen efectos importantes sobre el desarrollo óseo y el crecimiento lineal, actuando como factores de transcripción a nivel nuclear que estimulan directamente la función del condrocto y el osteoblasto³⁴. Además, de manera indirecta, influyen en la actividad del eje hormona de crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina 1²⁶. Su deficiencia establecida causa retraso en el crecimiento, y baja estatura, con maduración ósea alterada por osificación endocondral defectuosa³⁴.

Sin embargo, de manera consistente no se ha encontrado evidencia relevante de que haya afección en la velocidad de crecimiento ni en la talla en niños y adolescentes con HS, tanto de etiología idiopática^{24,26,35} como autoinmune^{26,29}; también se ha demostrado que la maduración ósea es normal en pacientes con HS idiopático^{26,35}. No se ha encontrado alteraciones en la densidad mineral ósea³⁶.

Efectos neurocognitivos

Las hormonas tiroideas son factores esenciales para las distintas etapas del desarrollo cerebral, lo cual se evidencia en pacientes con hipotiroidismo congénito no tratado, quienes cursan con retraso en el desarrollo psicomotor severo y otras alteraciones neurológicas³⁷. Aunque aún no se conocen con detalle los mecanismos de acción específicos, están relacionados con la diferenciación celular, la migración y la sinaptogénesis; en modelos animales con deprivación de hormonas tiroideas temprano en el desarrollo, se ha constatado compromiso de la densidad de somas neuronales, conexiones dendríticas y axónicas y células gliales³⁷.

En cuanto a los efectos propios del HS, en un estudio realizado con 187 niños (ninguno de los cuales presentó hipotiroidismo establecido), se midieron los niveles de TSH y T4L, y se dividió el grupo en terciles, con niveles de TSH entre 3,78-8,6 para el tercer tercil, el cual es el más elevado. Se encontró que los pacientes en tal tercil presentaron una leve disminución en la comprensión verbal y memoria inmediata; las diferencias fueron ligeras, pero estadísticamente significativas³⁸.

Además, en un estudio con 17 pacientes con HS, se documentó una disminución significativa en el rendimiento en pruebas sensibles en detectar alteraciones en la atención, sin alteraciones en otras áreas³⁹, lo cual también se documentó en otro estudio con 11 pacientes. Sin embargo, los sujetos no presentaban historia de hiperactividad ni distracción, ni hubo mejoría a corto plazo al tratar con reemplazo hormonal⁴⁰. Adicionalmente, en otros estudios se ha observado rendimiento normal en distintas pruebas cognitivas, incluyendo las de atención, e inclusive hubo mejor desempeño en algunas áreas⁴¹, así como se encontró coeficiente intelectual normal³⁵. En síntesis, la función cognitiva es normal en niños y adolescentes con HS; a pesar de que el área de atención se ha visto afectada, el hecho de que no mejore con el reemplazo hormonal sugiere que no hay una relación clara de causalidad.

Efectos cardiovasculares

Generalidades

Las hormonas tiroideas actúan aumentando la función diastólica en el miocardio, así como la contractilidad y disminuyen las resistencias vasculares periféricas⁴². Aumentan la lipólisis, la β oxidación, la gluconeogénesis hepática, y disminuyen la sensibilidad a la insulina hepática. En el miocito, aumentan el metabolismo oxidativo y la utilización de glucosa²⁶. Además, se ha encontrado que la TSH estimula la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima limitante en la síntesis de colesterol⁴³, por lo cual estados de hipertirotropinemia podrían aumentar este proceso.

A diferencia de los adultos, en niños la asociación con eventos cardiovasculares adversos no ha sido establecida, pero se cuenta con datos poco claros sobre el aumento en factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica²⁶.

Dislipidemia

En términos generales son el dato que se ha asociado de manera más consistente al HS. Se ha documentado en múltiples estudios una disminución en el colesterol HDL en pacientes con HS⁴⁴⁻⁴⁶; inclusive, se ha encontrado relación con los niveles de TSH, pues en un estudio transversal hubo disminución en HDL para pacientes con TSH >10 mIU/L, mientras que no hubo anomalías con niveles inferiores⁴⁷. Se ha observado también que conforme aumenta la TSH, aumentan los triglicéridos^{48,49}, el colesterol total y el colesterol LDL⁴⁹. Al comparar propiamente pacientes eutiroideos con sujetos con HS, se ha documentado que estos últi-

mos presentan niveles de CT, LDL⁴³ y TG⁴⁶ aumentados.

En algunos ensayos, sin embargo, no se han constatado diferencias en los niveles de triglicéridos y CT^{44,45}.

Presión arterial

Se ha documentado un aumento lineal en la presión arterial sistólica y diastólica, en niños y adolescentes conforme aumentan los niveles de TSH, aún dentro del rango de referencia⁵⁰, con cifras tensionales más elevadas en sujetos con HS con respecto a eutiroideos^{49,51}. Estos datos sugieren que el HS se asocia con un aumento en el riesgo de hipertensión arterial⁵⁰. Sin embargo, otros autores no han logrado demostrar tal relación^{44,46,52}.

Metabolismo de la glucosa

Se han identificado aumentos en las concentraciones de insulina y del índice HOMA conforme aumenta la TSH, aun en el rango de normalidad⁴⁸, pero sin diferencia en glicemia en ayunas⁴⁶. En otros estudios, no se han presentado tales alteraciones^{44,49,53}.

Otros marcadores de riesgo: homocisteína, inflamación, disfunción endotelial.

Los factores de riesgo cardiovasculares no tradicionales también han sido sujeto de algunos estudios. En cuanto a la homocisteína, en uno de ellos se encontró mayores niveles de homocisteína en individuos con HS, con respecto a controles eutiroideos⁴⁴, mientras que en otro no hubo diferencia⁵⁴.

En cuanto a marcadores inflamatorios, no se encontró relación entre el HS y niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad ni fibrinógeno⁴⁴. En cuanto al grosor íntima-media carotídeo como marcador de atherosclerosis subclínica, en un estudio se encontró un aumento significativo del mismo en pacientes con HS⁴³, mas otro autor no documentó diferencias⁴⁶.

Obesidad

Es común encontrar alteraciones en la función tiroidea en niños obesos, con prevalencias de HS que pueden llegar hasta 10-23%⁵⁵. La severidad del HS está condicionada por el grado de sobrepeso, y no cambia entre sexos o edad. Los mecanismos fisiopatológicos no están claros, aunque se ha propuesto el rol de la leptina, la cual está aumentada en pa-

cientes obesos, y algunos reportes sugieren que afecta la regulación hipotalámica de la producción de TSH¹⁸. Debido a que el HS normalmente revierte con la pérdida de peso, probablemente es una complicación reversible del sobrepeso y no una causa. Por estos motivos, se debería evitar cualquier tratamiento y el monitoreo no debe ser estricto. También se debe considerar que los niveles de T3L frecuentemente están elevados en niños obesos, probablemente por un proceso adaptativo secundario a la ganancia de peso¹⁸.

Sin embargo, existe la posibilidad de que la combinación de ambos condicione a un mayor riesgo de síndrome metabólico⁵⁶, pues tanto la circunferencia abdominal, como la relación cintura-altura, se encuentran significativamente elevados en los niños obesos con HS, en comparación con obesos eutiroideos^{44,49}.

Efectos de terapia de reemplazo con levotiroxina

Los datos con respecto a los beneficios de tratar el HS son pocos claros. Actualmente los problemas más importantes son la ausencia de un valor bien definido de TSH que garantice la protección de los tejidos al hipotiroidismo y las limitaciones en los estudios realizados^{3,57}.

Uno de los campos más estudiados es el beneficio en parámetros antropométricos; sin embargo, los resultados son diversos. Cetinkaya *et al.*⁵⁸ trataron con 2 µg/kg de levotiroxina a 39 niños con HS y baja talla; se observó un aumento significativo en su altura y ninguno de los mismos progresó a hipotiroidismo. En otro estudio realizado con 25 niños con hipertrofia suprarrenal congénita y DM1 prepuberales y puberales tratados con 2-4 µg/kg de levotiroxina, se encontró un aumento en la velocidad de crecimiento, comparado con un control de 25 niños con DM1⁵⁹. Eyal *et al.*⁶⁰ evaluaron los efectos en el crecimiento, donde se compararon 8 pacientes con HS y anemia de Fanconi, asignándolos aleatoriamente, ya sea a tratamiento con LT4 con 3 µg/kg/d o placebo. Se documentó una mejoría en la velocidad de crecimiento, y un 12.5% de sobretratamiento. En un estudio no aleatorizado con 69 niños con HS tratados con levotiroxina, no se demostró que mejorara el IMC o la estatura en comparación con niños con HS no tratados^{57,61}. De Luca *et al.*⁶² analizaron a 36 niños, seguidos por 3-9 años, y no encontraron mejoría en cuanto a crecimiento, maduración ósea, IMC o función cognitiva en niños tratados con LT4.

En cuanto a los efectos neurocognitivos, un estudio no aleatorizado con solamente 11 niños con HS no demostró beneficio del tratamiento con levotiroxina

tras 6-8 semanas de tratamiento, el cual es criticado ampliamente por su duración⁵⁷.

En cuanto a los beneficios cardiovasculares, los resultados son poco concluyentes. En niños con HS se ha documentado niveles altos de dimetilarginina asimétrica (ADMA), indicador de disfunción endotelial. El tratamiento con LT4 mejoró tanto adiposidad visceral, como niveles de ADMA en niños con HS⁶³. Los estudios en cuanto a morbilidad cardiovascular son variables y no son en población pediátrica. En estudios con población general, se concluyó que no existe beneficio en cuanto a morbilidad cardiovascular; sin embargo, existe mejoría en la función ventricular izquierda y los parámetros lipídicos. En un estudio aleatorizado de 40 mujeres con HS, 23 recibieron terapia LT4 y las demás permanecieron sin tratamiento. Luego de 6 meses, no se encontraron cambios significativos en los parámetros antropométricos ni en el perfil de lípidos³.

En cuanto a los efectos del tratamiento sobre el tamaño tiroideo, en un estudio con 42 niños suecos con HS y TH, tras 2 años de tratamiento se documentó disminución en el volumen tiroideo⁶⁴. En un estudio retrospectivo en un grupo de 16 niños estadounidenses con TH tratados con LT4, en un 75% no se observó cambios en el volumen tiroideo⁶⁵.

En la población de niños obesos, sólo existe un único estudio, que consistió en una cohorte prospectiva, en la cual 15 niños recibieron 1-2 µg/kg de tiroxina y cambios en el estilo de vida. En comparación con 26 niños tratados sólo con cambios en el estilo de vida. Todos los niños presentaron mejoría en sus niveles de TSH; sin embargo, no se presentaron cambios significativos en peso, IMC, perfil de lípidos o crecimiento¹².

Progresión a hipotiroidismo

La prevención de la progresión a hipotiroidismo con el tratamiento con LT4 no se ha logrado demostrar⁵⁹. En un estudio por Wasniewska *et al.* en 2012⁶⁶, se trató con LT4 vs placebo durante 2 años a niños con HS leve e idiopático. Durante el mismo los niños tratados presentaron niveles menores de TSH, sin embargo tres meses posteriores a finalizar el estudio no existió diferencia significativa en los pacientes que desarrollaron niveles de TSH mayores a 10 mUI/L; concluyendo así que el tratamiento con LT4 no modifica la historia natural del HS⁶⁶.

Manejo del hipotiroidismo subclínico

La decisión de tratar el HS en niños es complicada debido a que la calidad de la evidencia no es suficiente

ciente para ofrecer recomendaciones fuertes. La mayoría de consecuencias de la hipertirotropinemia se han extrapolado de adultos, como lo son el incremento en las enfermedades cardiovasculares, la depresión, la dislipidemia y el aumento en las concentraciones de prolactina. Sin embargo, de los adultos se ha aprendido que el sobretratamiento puede producir reducción de la densidad ósea y trastornos del ritmo⁶⁵.

Al no haber datos claros del beneficio de tratar a niños con HS, el manejo expectante con controles periódicos es la norma actualmente, teniendo claro que la progresión a hipotiroidismo puede ocurrir¹. La Asociación Europea de Tiroides recomienda dar seguimiento con mediciones hormonales cada 12 meses en el caso de HS idiopático, y cada 6 meses si existe etiología autoinmune⁵⁷.

Se han propuesto algoritmos para el manejo de dichos pacientes. En caso de que se detecte un niño con TSH entre 5-10 mIU/L, el primer paso es repetir el examen en otro laboratorio, 1-3 meses después, pues puede tratarse de una hipertirotropinemia transitoria. Posteriormente se deben valorar los factores de riesgo de progresión. Se debe considerar el inicio de tratamiento con LT4 si el niño presenta bocio, anticuerpos anti-TPO, niveles de TSH con aumentos progresivos, historia de enfermedad tiroidea en la familia, otras enfermedades autoinmunes como TH o enfermedad celiaca; síndrome de Turner, síndrome de Down o radiación previa de cuello^{1,3,57}. Además de tales grupos, la ATA (*American Thyroid Association*) recomienda el tratamiento con TSH mayor a 10 mIU/L o pacientes sintomáticos^{1,65}.

La decisión de tratar o no se debe discutir claramente con los padres para evaluar el riesgo-beneficio individualizado. En la actualidad existe muy poca evidencia para recomendar el tratamiento con levotiroxina⁵⁷. En caso que se decida iniciar el reemplazo, los controles periódicos son muy importantes para evitar el sobretratamiento^{61,65}.

Conclusiones

El HS en niños aun es un tema que requiere ser estudiado, pues la evidencia actual es en muchos casos contradictoria, y basada en ensayos con muestras pequeñas y poblaciones heterogéneas que les brindan calidad menor a la deseada. Sin embargo, se conoce que en muchos casos es una condición autolimitada y más benigna que en adultos, tanto en cuanto a riesgo de progresión como en efectos adversos. De particular importancia en la población pediátrica, el HS no se ha asociado con menor estatura en niños, ni deterioro franco neurocognitivo. Tampoco se ha relacionado con eventos adversos cardiovasculares, a diferencia en adultos, aunque

es probable que confiera mayor riesgo de dislipidemias e hipertensión arterial.

El objetivo fundamental de comprender esta patología en su totalidad debe ser el beneficio del paciente; el conocimiento de sus consecuencias debería orientar a cómo mitigarlas, y el debate de cuándo tratar debe estar regido por los beneficios que se puedan obtener en el paciente específico, sin caer en sobretratamiento. Por tal razón, aunque no existe actualmente un consenso de cuándo tratar el HS en niños y adolescentes, la decisión es individualizada, tomando en cuenta los factores que se han asociado con riesgo de progresión, como son la TH subyacente, niveles de TSH por encima de 10 mIU/L, enfermedad celiaca, síndrome de Down y síndrome de Turner.

Asimismo, el tratamiento con reemplazo hormonal no ha demostrado beneficio en parámetros antropométricos, perfil lipídico, efectos neurocognitivos, ni en el riesgo de progresión, por lo cual se debe evitar el tratamiento si no hay razones de peso para iniciararlo.

Referencias Bibliográficas

- Shriraam M, Sridhar M. Subclinical hypothyroidism in children. Indian Pediatrics. 2014;51(11): 889-895.
- Hennessey J, Espaillat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. Int J Clin Pract. 2015;69(7):771-782.
- Catli G, Abaci A, Büyükgeliz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. J Pediatr Endocr Met. 2014;27(11-12): 1049-1057.
- Peeters R. Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med. 2017;376(26):2556-2565.
- Seshadri K. Subclinical hypothyroidism in children. Indian J Endocr Metab. 2012;16:S156-8.
- Greggio N, Rossi E, Calabria S, Meneghin A, Gutierrez de Rubalcava J, Piccinni C *et al*. Subclinical hypothyroidism in paediatric population treated with levothyroxine: a real-world study on 2001–2014 Italian administrative data. Endocr Connect. 2017;6(6):367-374.
- Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón J, Flores J, Hernandez E *et al*. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. Pediatr Res. 2013;73(5):674-678.
- Nepal A, Suwal R, Gautam S, Shah G, Baral N,

- Andersson M *et al.* Subclinical Hypothyroidism and Elevated Thyroglobulin in Infants with Chronic Excess Iodine Intake. *Thyroid*. 2015;25(7): 851-859.
9. Cerbone M, Agretti P, De Marco G, Improda N, Pignata C, Santamaria F *et al.* Non-autoimmune subclinical hypothyroidism due to a mutation in TSH receptor: report on two brothers. *Ital J Pediatr*. 2013;39(1):5.
10. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Belloone S, Petri A *et al.* Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:2414-2420.
11. Nicoletti A, Bal M, De Marco G, Baldazzi L, Agretti P, Menabò S *et al.* Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4187-4194.
12. Niranjan U, Wright N. Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children?. *BMJ*. 2016;352:i941.
13. Naehrlich L, Dörr H, Bagheri-Behrouzi A, Rauh M. Iodine deficiency and subclinical hypothyroidism are common in cystic fibrosis patients. *J Trace Elem Med Biol*. 2013;27(2):122-125.
14. Denzer C, Karges B, Nake A, Rosenbauer J, Schober E, Schwab K *et al.* Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):601-608.
15. Pedullà M, Fierro V, Marzuillo P, Tufo E, Grondonne A, Perrone L *et al.* Subclinical hypothyroidism in atopic South Italian children. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(3):306.
16. Lee H, Hahn S, Jin S, Shin Y, Kim S, Lee Y *et al.* Subclinical Hypothyroidism in Childhood Cancer Survivors. *Yonsei Med J*. 2016;57(4):915.
17. Kapoor K, Saha A, Dubey N, Goyal P, Suresh C, Batra V *et al.* Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2013;18(1):113-117.
18. Valenzise M, Aversa T, Zirilli G, Salzano G, Corica D, Santucci S *et al.* Analysis of the factors affecting the evolution over time of subclinical hypothyroidism in children. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1): 2.
19. MaÅ, ecka-Tendera E. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents. *Thyroid Res*. 2013;6(Suppl 2):A41.
20. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H. The Clinical Course of Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: 6 Years Longitudinal Follow-up. *J Pediatr Endocrinol and Metab*. 2001;14(2): 177-184.
21. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P *et al.* The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol*. 2012;76(3): 394-398.
22. Lazar L, Frumkin R, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort. *The J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1678-1682.
23. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R *et al.* Longitudinal Study of Thyroid Function in Children with Mild Hyperthyrotropinemia at Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2679-2685.
24. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G *et al.* Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2008;160(3):417-421.
25. Wasniewska M, Aversa T, Salerno M, Corrias A, Messina M, Mussa A *et al.* Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):801-808.
26. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood — current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(12):734-746.
27. Aversa T, Corrias A, Salerno M, Tessaris D, Di Mase R, Valenzise M *et al.* Five-Year Prospective Evaluation of Thyroid Function Test Evolution in Children with Hashimoto's Thyroiditis Presenting with Either Euthyroidism or Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2016;26(10):1450-1456.
28. Gopalakrishnan S, Chugh P, Chhillar M, Ambardar V, Sahoo M, Sankar R. Goitrous Autoimmune Thyroiditis in a Pediatric Population: A Longitudinal Study. *Pediatrics*. 2008;122(3):e670-e674.

29. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salar di S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*. 2006;149(6):827-832.
30. Moore D. Natural Course of 'Subclinical' Hypothyroidism in Childhood and Adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(3):293.
31. Rodondi N, den Elzen W, Bauer D, Cappola A, Razvi S, Walsh J *et al*. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365.
32. Gencer B, Collet T, Virgini V, Bauer D, Gussekloo J, Cappola A *et al*. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure Events: An Individual Participant Data Analysis From 6 Prospective Cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040-1049.
33. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen W, Ikram M, Blum M, Collet T *et al*. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2181-2191.
34. Williams G, Bassett J. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Inv*. 2017;41(1):99-109.
35. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Ciolfi D *et al*. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):591-597.
36. Di Mase R, Cerbone M, Improda N, Esposito A, Capalbo D, Mainolfi C *et al*. Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Ital J Pediatr*. 2012;38(1):56.
37. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: More questions than answers. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;315(1-2):19-26.
38. Perez-Lobato R, Ramos R, Arrebol J, Calvente I, Ocon-Hernandez O, Davila-Arias C *et al*. Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *Eur J Endocrinol*. 2014;172(2):129-139.
39. Ergür A, Taner Y, Ata E, Melek E, Erdoğan Bakar E, Sancak T. Neurocognitive Functions in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(1):21-24.
40. Ajiaz N, Flaherty E, Preston T, Bracken S, Lane A, Wilson T. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxine. *BMC Endocr Dis*. 2006;6(1).
41. Wu T, Flowers J, Tudiver F, Wilson J, Punya-savatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr*. 2006;6(1).
42. Danzi S, Klein I. Thyroid Disease and the Cardiovascular System. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):517-528.
43. Unal E, Akçın A, Yıldız Arıman R, Demir V, Yıldız Ö, Haspolat Y. Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):144-149.
44. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Mattace Raso G, Alfano S, Meli R *et al*. Cardiovascular Risk Factors in Children With Long-Standing Untreated Idiopathic Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2697-2703.
45. Paoli-Valeri M, Guzmán M, Jiménez-López V, Arias-Ferreira A, Briceño-Fernández M, Arata-Bellabarba G. Atherogenic lipid profile in children with subclinical hypothyroidism. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(2):128-134.
46. Yadav Y, Saikia U, Sarma D, Hazarika M. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(6):823.
47. Marwaha R, Tandon N, Garg M, Kanwar R, Sastry A, Narang A *et al*. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population. *Clin Biochem*. 2011;44(14-15):1214-1217.
48. Nader N, Bahn R, Johnson M, Weaver A, Singh R, Kumar S. Relationships Between Thyroid Function and Lipid Status or Insulin Resistance in a Pediatric Population. *Thyroid*. 2010;20(12):1333-1339.
49. Zhang J, Jiang R, Li L, Li P, Li X, Wang Z *et al*. Serum Thyrotropin Is Positively Correlated with the Metabolic Syndrome Components of Obesity and Dyslipidemia in Chinese Adolescents. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1-7.
50. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Blood Pressure in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):828-834.

51. Chen H, Xi Q, Zhang H, Song B, Liu X, Mao X et al. Investigation of thyroid function and blood pressure in school-aged subjects without overt thyroid disease. *Endocrine*. 2011;41(1):122-129.
52. Souza L, Guedes E, Teixeira P, Moreira R, Godoy Matos A, Vaisman M. Serum TSH levels are associated with cardiovascular risk factors in overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(5):532-538.
53. Sawicka B, Bossowski A, Szalecki M, Wysoka J, Koput A, Å»elazowska - Rutkowska B et al. Relationship between Metabolic Parameters and Thyroid Hormones and the Level of Gastric Peptides in Children with Autoimmune Thyroid Diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(4): 345-354.
54. Atabek M, Pirgon O, Erkul I. Plasma Homocysteine Concentrations in Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(9):1245-1248.
55. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):415-420.
56. Gallizzi R, Crisafulli C, Aversa T, Salzano G, De Luca F, Valenzise M et al. Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical?. *Italian J Pediatr*. 2018;44(1): 25.
57. Lazarus J, Brown R, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.
58. Cetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S, Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int* 2003;45:534-537.
59. Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, Wilcox WD, Walravens PA. Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med* 1990;7:299-303.
60. Eyal O, Blum S, Mueller R, Smith FO, Rose SR. Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia and borderline thyroid function. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:652-656.
61. Tng E. The debate on treating subclinical hypothyroidism. *Singapore Med J* 2016;57(10):539-545.
62. De Luca F, Corica D, Pirolo E, Santucci S, Romeo M. Idiopathic and mild subclinical hypothyroidism in childhood: clinical management. *Minerva Pediatr* 2014; 66:63-8.
63. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Alfano S, Mattace Raso G, Oliviero U et al. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):11-19.
64. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, Ivarsson SA. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1729-1734.
65. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(4): 23-28.
66. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De Martino L et al. Comparative Evaluation of Therapy with L-Thyroxine versus No Treatment in Children with Idiopathic and Mild Subclinical Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(6):376-381.

Hipomagnesemia grave por mutación en el gen *TRPM6*

Severe hypomagnesemia secondary to *TRPM6* gene mutation

Eva González Oliva, Carolina Torres Chazarra, Pablo Manzanera García, Fernando Aleixandre Blanquer

Pediatria. Hospital General Universitario. Elda, Alicante

Resumen

Presentamos una lactante de 7 meses de edad que presentó convulsiones repetidas por la presencia simultánea de hipocalcemia, hipomagnesemia e hipoparatiroidismo secundario a la hipomagnesemia. Tras las exploraciones complementarias se concluyó que era portadora de una hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HSH) (OMIM 602014), que se confirmó con el hallazgo de mutaciones en heterocigosis en el gen *TRPM6*, responsable de un canal de magnesio. El tratamiento exclusivo con sales orales de magnesio la mantiene un año después asintomática y con buen estado de salud.

Palabras clave: *Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Convulsión, Hipoparatiroidismo*

Abstract

We report a 7-month-old infant who presented with repeated seizures due to the simultaneous presence of hypocalcemia, hypomagnesemia and hypoparathyroidism secondary to hypomagnesemia. An-

cillary examinations concluded that she had hypomagnesemia with secondary hypocalcemia condition (HSH) (OMIM 602014), which was confirmed by the finding of mutations in heterozygosity in the *TRPM6* gene responsible for a magnesium channel. The exclusive treatment with oral magnesium salts keeps the infant, one year later, asymptomatic and healthy.

Key Words: *Hipomagnesemia, Hypocalcemia, Seizures, Hypoparathyroidism*

Introducción

Comunicamos el caso de una niña lactante que a los 7 meses de edad presentó convulsiones afebriles, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipoparatiroidismo secundario y transitorio. La hipomagnesemia es una situación poco frecuente en la edad pediátrica^{1,2} que obliga a realizar el diagnóstico diferencial entre causas relacionadas con una menor ingesta o aporte, redistributivas, digestivas y renales. El tratamiento puede ser urgente en casos de hipomagnesemia grave por el riesgo de desarrollar arritmias cardíacas graves o fatales^{1,3-5}.

Correspondencia:

Eva González Oliva, Pediatria
Hospital General Universitario
Carretera de Elda a Sax s/n.
03600 Elda, Alicante, Tel: 966989075
E-mail: faleixandre@gmail.com

Caso clínico

Se trata de una lactante que fue fruto de embarazo espontáneo, adecuadamente controlado, con sus padres sanos y sin consanguineidad. Fue nacida a

término, con peso al nacimiento de 3330 gramos (P50%) y longitud de 50 cm (p50%). El cribado metabólico y auditivo fue normal. Fue alimentada desde el inicio con lactancia artificial y desde el primer mes de vida con suplementos de vitamina D₃ (300 UI/día). Recibió todas las vacunas del calendario obligatorio y no hubo retrasos en la aparición de los hitos del desarrollo.

La niña fue traída a las Urgencias de Pediatría a los 7 meses de vida por haber presentado en su domicilio una crisis convulsiva afebril de dos minutos de duración acompañada de versión oculocefálica y seguida de hipertensión generalizada con movimientos tónico-clónicos distales de extremidades y somnolencia postictal. El fenotipo de la niña no presentaba dismorfías, sus manos y pies eran armónicos y no había alteraciones de la línea media. El peso era de 9,315 kg (P98), la longitud de 67,5 cm (P54), el PC de 45 cm (P89), la T^a de 36,5 °C, la FR de 60 rpm, la FC de 114 lpm, la SatO2 de 98%, la TA de 105/65 mmHg. Los resultados analíticos en el momento de su primera asistencia en urgencias fueron normales para la glucosa, la urea, la creatinina, el Na⁺, el K⁺, GOT y GPT, PCR y la gasometría.

La paciente repitió una segunda y una tercera crisis de idénticas características en el segundo y séptimo día de ingreso hospitalario, por lo que en este momento se inició el tratamiento anticonvulsivo con levetiracetam.

En el noveno día de ingreso (día cero de la evolución) la niña volvió a presentar una convulsión afebril, encontrándose los niveles plasmáticos de levetiracetam en el rango bajo de la normalidad y en este mismo día se detectó la presencia de una grave hipocalcemia de 6,7 mg/dl acompañada de una hiperfosforemia de 7,5 mg/dl y de una hipomagnesemia de 0,33 mg/dl (valor mínimo alcanzado de 0,26 mg/dl) (valores normales en lactantes > 1,6 mg/dl y > 1,4 mg/dl en niños, mayores y adultos)², con unas cifras de PTH de 12,0 ng/ml (Tabla 1).

La primera de nuestras sospechas diagnósticas fue la de un hipoparatiroidismo primario no sindrómico (hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperfosforemia) al carecer la paciente de signos físicos sugestivos de síndrome de Di George y por ello se trató *per os* con gluconato cálcico, sulfato de magnesio y vitamina D3 (que se sustituyó al tercer día por alfa-calcidiol). La RNM cerebral fue normal y en la ecografía renal no hubo signos de nefrocalcrosis.

Tras este primer tratamiento combinado la niña fue necesitando aumentos progresivos de los aportes orales de Mg⁺⁺ y bolos intravenosos de sulfato de Mg⁺⁺ cuando las cifras fueron <1 mg/dl (sulfato de Mg al 50%, 0,2 ml/kg en 30 minutos iv lentamente) para lograr normalizar la magnesemia. En la hipo-

magnesemia está indicado el tratamiento oral si las cifras de Mg⁺⁺ son > 1 mg/dl, y la hipomagnesemia crónica se trata por vía oral con sales de Mg⁺⁺ (6 - 15 mg/kg/día en tres dosis)².

La corrección de la hipomagnesemia se acompañó también de la normalización de la calcemia y de las cifras de PTH lo que permitió retirar los aportes orales de calcio y alfa-calcidiol, descartando de este modo el diagnóstico inicial de hipoparatiroidismo primario (Tabla 1). Actualmente está asintomática sólo con aportes de Mg⁺⁺ oral (54 mg/kg/día de Mg⁺⁺ elemento) que ha permitido normalizar sus cifras de Mg, P, Ca y PTH (Tabla 1).

En definitiva, ante una hipomagnesemia con pérdida renal significativa de este elemento en presencia concomitante de hipomagnesemia sérica solicitamos el estudio del gen *TRPM6*, causante de la hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HSH). Mediante el análisis directo del gen *TRPM6* se detectaron los siguientes cambios en heterocigosis: (-1) una transversión de un G por una A (c.2538G>A) que a nivel de proteína presumiblemente no genera ningún cambio de aminoácido (p.Thr846Thr); sin embargo, dado que el cambio involucra al último nucleótido del exón 19 lo más probable es que afecte al correcto procesamiento del ARNm y que por tanto se trate de un cambio probablemente patogénico; los programas de predicción *in silico* consideran que probablemente afecte al *splicing* y -2) una delección *inframe* en heterocigosis de nueve nucleótidos (c.3298_3306del) que presumiblemente genera, a nivel de la proteína, la delección de 3 aminoácidos (p.Trp1100_Pro1102del); los programas de predicción *in silico* utilizados consideran que probablemente se trate de un cambio benigno y de significado clínico incierto.

Posteriormente al alta se comprobó en ambos progenitores la normalidad del Ca, P, Mg (madre española y padre argentino) y que cada progenitor era portador de una de las mutaciones.

En enero de 2018, sin consejo genético, nació un hermano varón que no desarrolló clínica, que tuvo cifras normales de Mg, Ca y PTH y sin ninguna alteración en el gen *TRPM6*.

Discusión y comentario

Nos enfrentábamos a una lactante con las siguientes manifestaciones clínicas: varias convulsiones afebriles repetidas asociadas a profundas alteraciones del medio interno mineral (hipocalcemia, hiperfosforemia, hipomagnesemia y valores bajos de PTH). Este perfil de alteraciones iónico-metabólicas inicialmente nos dirigió a considerar que se tratara de un hipoparatiroidismo primario⁶ (Tabla 2). En es-

Tabla 1. Evolución datos analíticos y respuesta a los tratamientos.

| Días Evolución | Ca ⁺⁺ (mg/dl) (8.5-10.5) | Fósforo (mg/dl) (2.5-5.0) | Mg ⁺⁺ (mg/dl) (1.6-2.55) | PTH (ng/ml) (15-65) | Ca/Cr (0.03-0.8) | Mg/Cr (0.13-0.49) | FeMg (3-5%) | 25OHD (ng/ml) (30-100) | Tratamiento |
|----------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------|------------------------|--|
| 0 | 6,70 | 7,50 | 0,33 | 12,0 | | | | | GlucCa 10% (vo) 60mg/kg/día VitD3 600UI/día Sulf Mg (vo) 3mg/kg/día |
| 1 | 6,28 | 7,63 | 0,26 | 17,9 | | | | | "GlucCa 10% (vo) 60mg/kg/día VitD3 600UI/día Sulf Mg (vo) 40mg/kg/día" |
| 3 | 7,40 | 7,90 | 0,40 | | | | | | "GlucCa 10% (vo) 60mg/kg/día Alfacalcidiol 1mc/Kg/día Sulf Mg (iv) 25-50mg/kg/dosis" |
| 4 | 8,75 | 6,58 | 1,38 | 29,1 | | | | | "Alfacalcidiol 1mc/Kg/día Sulf Mg (vo) 24mg/kg/día" |
| 5 | 8,76 | 6,13 | 0,96 | 57,6 | | | | | "Alfacalcidiol 1mc/Kg/día Sulf Mg (iv) 50mg/kg/dosis Sulf Mg vo: 29mg/kg/día" |
| 6 | 11,16 | 6,41 | 1,49 | 15,8 | | | | | "Sulfato Mg vo 41mg/kg/día Alfacalcidiol 1mc/Kg/día" |
| 7 | 10,40 | 6,54 | 0,96 | 10,5 | | | | | "Pidotato Mg vo 48mg/kg/día Alfacalcidiol 1mc/Kg/día" |
| 18 | 10,01 | 5,96 | 1,34 | 14,4 | 1,03 | 0,28 | 5,50% | | Pidotato Mg vo 54mg/kg/día |
| 1 mes | 10,20 | 6,00 | 1,79 | 19,7 | 0,78 | 0,28 | | | Alta Hospital |
| 3 meses | 10,40 | 5,60 | 1,90 | 22,6 | | | 2,50% | 29 | Pidotato Mg vo 54 mg/kg/día |
| 6 meses | 10,27 | 5,4 | 1,80 | 13,2 | 0,008 | 0,3 | No | | |
| 9 meses | 10,26 | 5,21 | 1,93 | 23 | 0,07 | 0,17 | 4,06% | 40 | |
| 12 meses | 9,85 | 5,21 | 1,85 | 16,5 | 0,031 | 0,13 | 2,49% | | |
| 15 meses | 9,77 | - | 1,88 | 14,1 | 0,04 | 0,05 | 10,0% | 49 | |
| 18 meses | 10,12 | 4,74 | 1,97 | 10,7 | No | | No | 42 | |
| 21 meses | 10,04 | - | 1,97 | 14,0 | No | | No | 31 | |
| 34 meses | 10,44 | 5,61 | 1,83 | 15,5 | 0,07 | 0,09 | 3,8% | 28 | |

Ca⁺⁺: calcemia. Mg⁺⁺: magnesemia. PTH: hormona paratiroides. Ca/Cr: índice renal calcio/creatinina. Mg/Cr: índice renal magnesio/creatinina. 25OHD: 25-hidroxivitamina D. FeMg⁺⁺: Fracción de excreción renal de Mg (FeMg⁺⁺ = (UMg x PCr x 0.7) / (PMg x UCr)*100 (normal 3-5% y menor del 2% si existe pérdida extrarrenal de Mg)². GlucCa: gluconato de calcio intravenoso. Sulf Mg: sulfato de magnesio intravenoso. Pidotato Mg: pidotato de magnesio oral. VitD3: colecalciferol oral gotas. Para los índices Ca/Cr y Mg/Cr se muestran los valores de p5 y p95².

tos primeros momentos de la asistencia se excluyó el raquitismo nutricional tanto por la anamnesis como por la exploración y la radiología de los huesos largos.

Por otro lado, las cifras tan extremadamente bajas de magnesio sérico (con un valor mínimo que llegó a ser de solo 0,26 mg/dl) nos obligó a considerar aquellas situaciones de pérdidas ocultas renales e

Tabla 2. Causas de hipoparatiroidismo⁶.

| | |
|--|---|
| Hipoparatiroidismo Primario genético | <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones genéticas en la síntesis de la PTH de herencia AD, AR o RL • Hipoparatiroidismo AD asociado a sordera neurosensorial y displasia renal (síndrome HDR) • Síndrome de DiGeorge motivado en el 80-90% por delecciones en el cromosoma 22q11 (CATCH-22) que asocia defectos cardíacos, alteraciones faciales, hipoplasia tímica, alteraciones del paladar • Síndrome de Sanjad-Sakati y Kenney Caffey con retraso mental, dismorfismo facial, fallo severo del crecimiento y otras alteraciones como otoesclerosis e inmunodeficiencia • Alteraciones mitocondriales como el síndrome de Kearns Sayre, síndrome MELAS, etc |
| Hipoparatiroidismo Primario adquirido | <ul style="list-style-type: none"> • Transitorio tras tiroidectomía • Tras paratiroidectomía • Por depósitos de hierro por hemotransfusiones múltiples • Depósitos de cobre en la enfermedad de Wilson • Infecciones: SIDA, etc |
| Hipoparatiroidismo por alteraciones del sensor de Ca⁺⁺ | <ul style="list-style-type: none"> • Hipoparatiroidismo por defectos en el receptor sensor del calcio de causa AR por mutaciones activadoras del sensor del calcio (3q13, CaSR) que hace que la PTH no se libere con niveles habituales de calcemia |

AD: herencia autosómica dominante. AR: herencia autosómica recesiva. ARLX: herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X.

intestinales de este mineral, y especialmente cuando la propia evolución de la paciente nos mostró que tanto la hipomagnesemia plasmática como todas las alteraciones metabólicas se corrigieron finalmente con la única aportación de sales magnésicas por vía oral y/o intravenosa (Tabla 3).

En un segundo momento consideramos todas aquellas situaciones en las que la hipocalcemia pudiera ser causada por un hipoparatiroidismo secundario, transitorio e inducido por una profunda hipomagnesemia. Encarando las entidades que cursan con pérdida renal de magnesio las posibilidades eran: síndrome de Gitelman (hipokaliemia, hipomagnesemia, hipocalciuria asociadas a alcalosis metabólica), síndrome de Barter tipo III (hipopotasemia, alcalosis metabólica y posible hipomagnesemia), hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinoses (HFHN) e hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HSH) (Tabla 4).

El Mg⁺⁺ es el segundo catión intracelular y su homeostasis viene regulada por el riñón que adapta su eliminación urinaria a la ingesta y a las necesidades. El 80% del magnesio sérico se filtra libremente en el glomérulo, pero menos del 5% se pierde en la orina. En el túbulo proximal se reabsorbe el 20-30%, el 70% en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y el 10-15% en el túbulo distal. La reabsor-

ción del Mg⁺⁺ está regulada por la PTH, el Mg⁺⁺ intraluminal, el equilibrio ácido-base, el K⁺ y el P⁺ en plasma, la natriuresis y el volumen urinario².

Ante una hipomagnesemia grave como la que presentaba nuestra paciente cabría esperar una fracción de excreción de Mg⁺⁺ [FeMg⁺⁺ = (UMg x PCr x 0,7) / (PMg x UCr)*100] baja si la paciente tuviese pérdidas extrarrenales de este elemento, pero incluso con cifras bajas de magnesio plasmático (1,24 y 1,34 mg/dl) la niña tenía FeMg⁺⁺ del 4-5,5%, lo que apoyaba la existencia de una pérdida de magnesio de origen tubular renal, ya que en situación de deplección magnésica una FeMg⁺⁺ > 2% se considera indicativa de una pérdida renal de este catión^{7,8}. Ya con valores normales de Mg⁺⁺ plasmático, la FeMg⁺⁺ fue del 10% (pérdida intensa renal de magnesio). Importa señalar que en una serie de reciente publicación de pacientes con HSH las cifras de FeMg⁺⁺ oscilaron entre 2,1-14,3%⁷.

La hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HSH) (OMIM 602014) o hipomagnesemia intestinal primaria es un trastorno genético poco frecuente, autosómico recesivo, cuya fisiopatología radica en un defecto en la reabsorción de magnesio en el intestino y en el túbulo distal⁹⁻¹³. Está causada por mutaciones en el gen TRPM6 (del que se han comunicado 38 mutaciones) que se encuentra situado

Tabla 3. Causas de hipomagnesemia².

| | |
|---------------------------|--|
| Gastrointestinales | <ul style="list-style-type: none"> Disminución de la absorción intestinal: malabsorción, intestino corto, ileostomía, diarrea prolongada, uso de laxantes, hipomagnesemia primaria intestinal (enfermedad de Paunier) Disminución de la ingesta Retraso del crecimiento intrauterino |
| Renales | <ul style="list-style-type: none"> Adquiridas: defectos tubulares (diuresis postobstructiva, fase diurética postnecrosis tubular aguda o postransplante renal, drogas) Tubulopatías congénitas pierde Mg: síndrome de Gitelman, síndrome hipomagnesia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis Endocrinas: hipoparatiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus, hijo de madre diabética, hiperaldosteronismo Otras: síndrome del hueso hambriento, hipercalcemia, depleción de fosfatos, expansión devolumen |

Tabla 4. Tubulopatías que cursan con hipomagnesemia^{2,12,13}.

| | Bioquímica sangre | Bioquímica orina | | Lugar nefrona afectado | Gen implicado |
|--------------------|--|--------------------------------------|--|---|----------------------|
| HFHN | Mg bajo Úrico elevado | Mg elevado Ca elevado | Anomalías oculares | Rama gruesa Asa Ascendente Henle | <i>CLDN16 CLDN19</i> |
| S. Gitelman | Bicarbonato elevado K bajo Mg bajo | Ca bajo Mg elevado EFK elevada | Renina elevada Aldosterona elevada Defecto Concentración poco patente | TCD | <i>SLC12A3</i> |
| HSH | Mg bajo Ca bajo | Mg elevado | | TD | <i>TRPM6</i> |

HFHN: hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. HSH: hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria. Mg: magnesio. Ca: calcio. K: potasio. EFK: excreción fraccional de potasio. TCD: túbulo contorneado distal. TD: túbulo distal.

en el cromosoma 9q21.13 y que codifica para la proteína melastatina la cual actúa como un canal (expresado en las células epiteliales del intestino grueso, los túbulos contorneados distales renales, los pulmones y los testículos) que permite el paso celular de los iones de magnesio y pequeñas cantidades de iones de calcio. El transporte activo de magnesio por *TRPM6* prevalece en presencia de concentraciones intestinales bajas de magnesio y los pacientes con HSH no pueden absorberlo pese a concentraciones intracelulares bajas del mismo.

El estudio de segregación familiar mostró que ambas alteraciones, no descritas en las bases de datos y de significado clínico incierto, se encontraban en posición *trans* (cada progenitor fue portador de

una de las dos mutaciones), todo ello compatible con una herencia recesiva lo que reforzaba el carácter patológico de ambas variantes. En nuestro ámbito clínico de trabajo resulta inviable, por el momento, realizar estudios funcionales de ambos cambios para conocer su patogenicidad, pero el nacimiento del hermano varón de la paciente sirvió para mostrar en esta familia la perfecta cosegregación del fenotipo con el genotipo, lo que nos sugiere la patogenicidad de esta combinación en nuestra paciente.

En resumen, la edad de nuestra paciente (4-12 meses), la grave hipomagnesemia con hipocalcemia y las manifestaciones iniciales son las descritas en la bibliografía y las más frecuentes en estas edades.

Además, en la familia existe una perfecta segregación entre los dos hermanos, sus signos y síntomas y las alteraciones genéticas halladas.

Agradecimientos

A la Dra. María García Hoyos y a la Dra. Ana Arteche López, por el estudio genético realizado en la paciente (IMEGEN. Parque Científico. Universidad de Valencia. España).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. González Pérez E, Santos Rodríguez F, Coto García E. Hemostasia del magnesio. Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. Nefrología 2009; 29(6): 518-524. http://scielo.isciii.es/pdf/ nefrologia/v29n6/04_revision2.pdf
2. Aguirre Meñica M, Ariceta Iraola G. Alteraciones electrolíticas. En: Antón M, Rodríguez LM, compiladores. Nefrología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. P 27-36.
3. Herrera Gomar M, Pérez Zepeda MU, Zavala García C, Lizardi Cervera J. Cambios electrocardiográficos por hipomagnesemia. Médica Sur 2003; 10: 94-96. <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2003/ms032d.pdf>.
4. Patel S, Rayanagoudar G, Gelding S. Familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. BMJ Case Reports 2016; doi:10.1136/bcr-2016-216870. <http://casereports.bmjjournals.com/content/2016/bcr-2016-216870.long>.
5. Klevay LM, Milne DB. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. The American Journal of Clinical Nutrition 2002; 75: 550-554. <https://academic.oup.com/ajcn/article/75/3/550/4689350>.
6. Vela Desojo H, Pérez de Nanclares G, Grau G, Aguayo A, Rodríguez A, Rica I. Hipoparatiroidismo. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; 4 (Suppl) 119-126. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.161>.
7. Astor MC, Løva K, Wolff ASB , Nedrebø B, Bratland E , Steen-Johnsen J *et al.* Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6. Endocrine Connections 2015; 4: 215-222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566842/pdf/ec-04-215.pdf>.
8. Katayama K, Povalko N, Yatsuga S, Nishioka J, Kakuma T, Matsuishi T *et al.* New TRPM6 mutation and management of hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. Brain & Development 2015; 37: 292-298. <http://repository.kurumeu.ac.jp/dspace/bitstream/11316/367/4/37104B2833.pdf>.
9. Schlingmann KP, Sassen MC, Weber S, Pechmann U, Kusch K, Pelken L *et al.* Novel TRPM6 mutaciones in 21 families with hypomagnesemia and secondary hypocalcemia. J Am Soc Nephrol 2005;16 (10):3061-3069. <http://jasn.asnjournals.org/content/16/10/3061.full.pdf.html>.
10. Laínez S, Schlingmann KP, van der Wijst J, Dworniczak B, Van Zeeland F, Konrad M *et al.* New TRPM6 missense mutations linked to hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. European Journal of Human Genetics 2014;22:497-504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953905/pdf/ejhg-2013178a.pdf>
11. Esteban-Oliva D, Pintos-Morell G, Konrad M. Long term follow-up of a patient with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia due to a novel TRPM6 mutation. Eur J Pediatr 2009; 168:439-442. <https://rd.springer.com/content/pdf/10.1007/s00431-008-0767-1.pdf>
12. Rodrigo Jiménez MD, Monge Zamorano M. Formas frecuentes de presentación de la patología tubular renal. En: Antón M, Rodríguez LM, compiladores. Nefrología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. P 37-44.
13. Marín Serra J, Ferrando Monleón S. Valoración de la función renal. En: Antón M, Rodríguez LM, compiladores. Nefrología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. P 59-64.

Asociación entre lipoma supraselar y pubertad precoz: ¿casualidad o causalidad?

Suprasellar lipoma and central precocious puberty association: chance or causality?

Laura García Alonso¹, María Bauluz Bárcena², Lourdes Rey Codo³, José Luis Chamorro Martín³

¹Pediatria. Hospital de Pontevedra. Pontevedra

²Pediatria. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra

³Endocrinología Pediatria. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra

Resumen

La pubertad precoz central (PPC) es una patología bastante común en niñas siendo en la mayor parte de los casos la etiología desconocida. Entre las causas más raras de PPC en las niñas se encuentran los tumores del sistema nervioso central (SNC). Los lipomas supraselares se han informado como una causa de PPC. Describimos el caso de una niña de 8 años con pubertad precoz central en la que la RM demostró una lesión compatible con lipoma supraselar. Se presentan su historia clínica y los estudios de laboratorio e imágenes. Respondió al tratamiento médico con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y, dado el curso generalmente benigno de los lipomas del sistema nervioso central, no se requirió intervención quirúrgica.

Palabras clave: *Lipoma supraselar, pubertad precoz, pubertad precoz central*

Abstract

Central precocious puberty (CPP) is a relatively common pathology in girls which has an unknown etiology in the majority of cases. Among the rarest causes of CPP in girls are tumors of the central nervous system. Suprasellar lipomas have been reported as a cause of CPP. We describe the case of an 8-year-old girl with central precocious puberty in whom MRI demonstrated a lesion compatible with suprasellar lipoma. We present the clinical history and the laboratory and image studies. She responded to medical treatment with a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and, given the generally benign course of central nervous system lipomas, no surgical intervention was required.

Key Words: *Suprasellar lipoma, precocious puberty, central precocious puberty*

Introducción

La pubertad es un período de desarrollo físico, hormonal y psicológico que marca la transición de la infancia a la edad adulta, con un crecimiento lineal acelerado y el logro de la función reproductiva. Es un proceso complejo y multifactorial que resulta de la activación del hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG).

Correspondencia:

Laura García Alonso
Pediatria, Hospital de Pontevedra
Pizarro 16 11E, 36204, Pontevedra, Tel: 670520920
E-mail: laura14_01_88@hotmail.com
E-mail: laura.garcia.alonso@sergas.es

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 9 años en niños y de los 8 años en niñas; sin embargo, en las últimas décadas se ha producido un adelanto secular de la pubertad en la población general, y algunos autores norteamericanos plantean descender la franja de edad a los 7 años en niñas anglosajonas y a los 6 años en niñas afroamericanas^{1,2}.

Esta entidad plantea problemas derivados directamente del inicio precoz del desarrollo sexual: por un lado, una pérdida de estatura en la talla adulta respecto a la talla genética, sobre todo en los casos de inicio más precoz, y por otro lado existen repercusiones psicológicas relevantes asociadas a un inicio precoz de la pubertad (trastornos del comportamiento, depresión, maladaptación social y agresividad, entre otras)^{1,3}.

Se considera pubertad precoz central (PPC) cuando ésta resulta de la activación del eje HHG. A diferencia de lo que ocurre en niños, la mayoría de los casos de PPC en niñas son de origen idiopático, aunque un porcentaje no desdeñable de casos suele asociarse con lesiones endocraneales^{4,5}.

Los lipomas intracraneales son malformaciones congénitas localizadas en torno a la línea media; la localización más frecuente es el área interhemisférica (45%), seguida por la región cerebelar (25%) y la región supraselar (14%)⁴.

A pesar de que la mayoría de los casos notificados hasta la fecha han sido hallazgos de autopsias incidentales, existen algunos casos de lipoma sintomático en la literatura. En este sentido, se ha descrito una posible asociación entre quistes supraselares y PPC, aunque con una baja tasa de publicación y con un mecanismo etiopatogénico desconocido⁶.

Exposición del caso

Se expone el caso de una niña de 7 años y 9 meses, sin antecedentes personales de interés, que fue remitida a la consulta de Endocrinología Pediátrica

por aparición de pubarquia y aceleración de la velocidad de crecimiento (VC) en los últimos dos meses sin otra clínica asociada. No existían antecedentes personales ni familiares de interés.

El examen físico mostraba los siguientes datos: peso 32 kg (p70, 0,5 DE), talla 136,7 cm (p93, +1,5 DE), VC 8,8 cm/año (p99, 3,3 DE) con genitales externos femeninos normales, estadio puberal de Tanner II (telarquia grado 2 e inicio de pubarquia). El resto de la exploración no evidenciaba ninguna alteración. Las tablas de referencia utilizadas fueron las de Carrascosa *et al*⁷ para el peso y talla y las de Orbergozo para la velocidad de crecimiento⁸.

Con la sospecha de pubertad precoz se realizó una radiografía de la mano-muñeca izquierda, con lectura de la edad ósea por el método de Greulich-Pyle⁹; fue compatible con una edad ósea de 10 años. Asimismo, se realizó una ecografía pélvica en la que se evidenciaron ovarios de volumen ligeramente por encima del límite alto de la normalidad para la edad de la paciente y un útero de características peripuberales. Finalmente, la realización de un test de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) confirmó el origen central de la pubertad. En nuestro Centro para el test de GnRH se administró acetato de Leuprolide subcutáneo (Procrin[®]) a una dosis de 500 mcg y se tomaron muestras para gonadotropinas y estradiol a las 3, 6 y 24 horas tras la inyección. Los resultados basales y tras estimulación se representan en la Tabla 1. Con el diagnóstico de PPC y con el fin de descartar una patología cerebral primaria, se solicitó una resonancia magnética (RM) cerebral en la que se visualizó una imagen nodular subcentimétrica (4 mm) isointensa con la grasa subcutánea en todas las secuencias, localizado caudalmente al hipotálamo, adyacente a los cuerpos mamílares y dorsal al infundíbulo pituitario (Figura 1), sin signos de hipertensión intracraneal. Todo ello fue sugestivo de lipoma supraselar. El estudio de marcadores tumorales en sangre (alfa-fetoproteína y beta-HCG) fue negativo. Se instauró tratamiento con triptorelina mensual (88 mcg/kg). Tras 6 meses de terapia la velocidad de crecimiento había disminuido y el desarrollo de caracteres sexuales se stabilizó (Figura 2 y Tabla

Tabla 1. Test de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas.

| | FSH (mUI/mL) | LH (mUI/mL) | 17 Beta estradiol (pg/mL) |
|-----------------|--------------|-------------|---------------------------|
| BASAL | 1,7 | <0,1 | <5,0 |
| 3 HORAS | 12,6 | 2,5 | 8,81 |
| 6 HORAS | 16,0 | 2,4 | 13,66 |
| 24 HORAS | 13,6 | 0,75 | 83,22 |

FSH: hormona foliculoestimulante. LH: hormona luteinizante

Tabla 2. Evolución somatométrica durante el tratamiento con triptorelin.

| | INICIO | 1 AÑO | 2 AÑOS | 3 AÑOS |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| EDAD (años) | 7,9 años | 8,7 años | 9,8 años | 10,7 años |
| TALLA (cm)^a | 136,7 (p93; 1,5 DE) | 142,3 (p93; 1,4 DE) | 151,1 (p96; 1,8 DE) | 156,8 (P94; 1,6 DE) |
| PESO (Kg)^a | 32 (p70; 0,5 DE) | 39,4 (p85; 1,1 DE) | 47,9 (p92; 1,4 DE) | 55,8 (p93; 1,5 DE) |
| VC (cm/año)^a | 8,8 (p99; 3,3 DE) | 6,8 (p77; 0,7 DE) | 7,6 (p98; 2,1 DE) | 6,1 (p34; -0,4 DE) |
| Edad ósea (años) | 10 | 10 | 11 | 11 |
| Estadio Tanner | II | II | III | III |

VC: velocidad de crecimiento.^a Percentil y desviación estándar

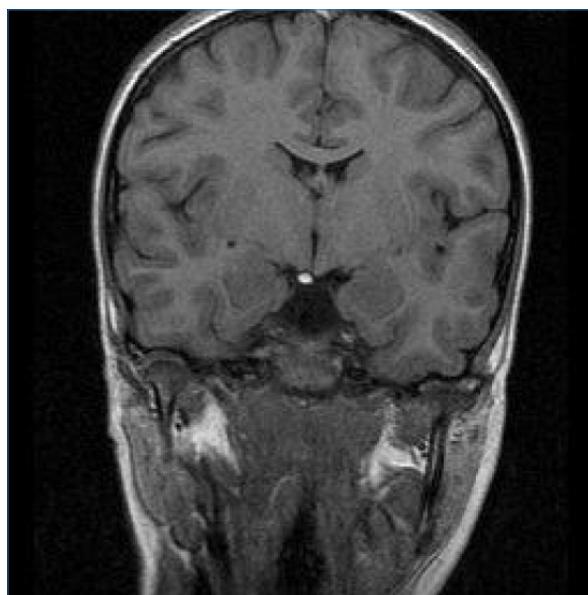


Figura 1. Corte coronal de resonancia magnética craneal. Visualización de lipoma subcentimétrico.

2). Durante el seguimiento posterior presentó cefaleas de manera puntual, sin otra clínica neurológica. A la edad de 11 años se finalizó el tratamiento y 10 meses después no había presentado menarquia. Desde el punto de vista neurológico la paciente se encuentra asintomática y se han ido realizando RM del SNC de manera seriada, sin objetivarse cambios en el quiste supraselar.

Discusión

Los lipomas son tumores benignos del tejido adiposo que pueden encontrarse a cualquier nivel de la anatomía en el tejido celular subcutáneo. Se trata de las neoplasias más frecuentes de tejidos blandos en la población adulta¹⁰. En raras ocasiones se encuentran en el SNC (predominantemente en la línea media y el cuerpo calloso), abarcando el 0,1-1% del total de tumores endocraneales¹¹. Cuando aparecen a este nivel, más que verdaderas neopla-

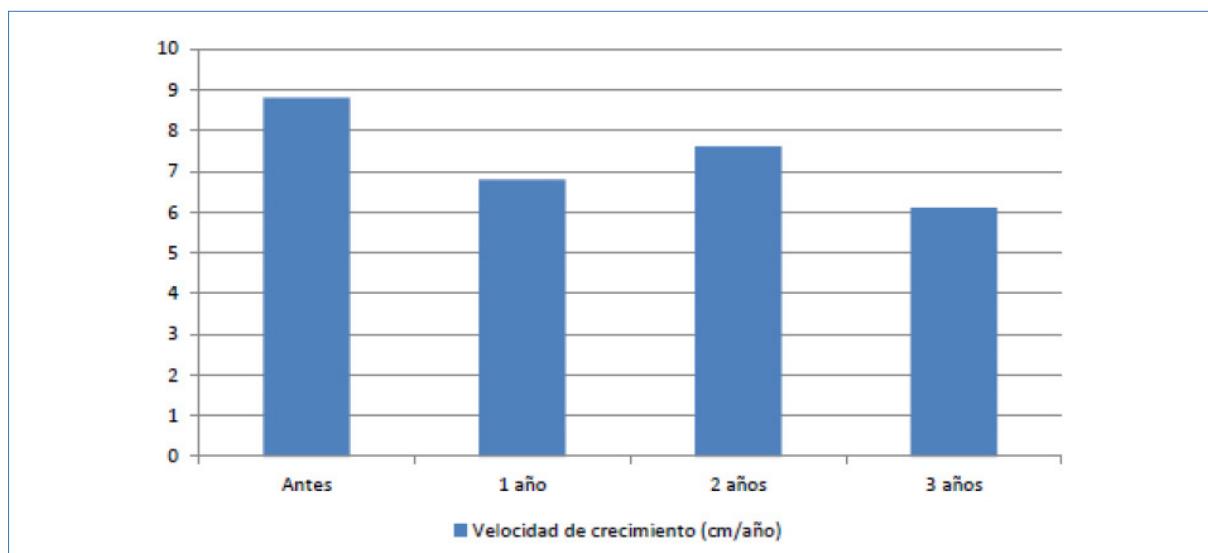


Figura 2. Evolución de la velocidad de crecimiento media (cm/año) durante el tratamiento con triptorelin.

sias se consideran malformaciones congénitas. Actualmente se postula como origen más probable que derivan de anomalías en la diferenciación del tejido mesenquimal, con la persistencia de meninges primitivas, donde aparecerían células adiposas de características histológicas normales^{10,12}. La bibliografía existente indica que la mayoría de lipomas intracraneales son lesiones asintomáticas, localizadas en la línea media, y diagnosticadas de manera incidental en pruebas de neuroimagen solicitadas por otros motivos. No obstante, hay algunos casos descritos, tanto en población infantil como adulta, que asociaban clínica como cefalea o convulsiones, estas últimas más asociadas a la localización pericallosa^{10,13,14}.

Por otro lado, la PPC es una entidad que se da predominantemente en el sexo femenino, con una incidencia de 20/1000015. Consiste en una activación prematura del eje HHG. A la aparición de caracteres sexuales secundarios se añade una aceleración de la velocidad de crecimiento y una edad ósea avanzada. Analíticamente, existe elevación de LH y FSH, mientras que en los test de estimulación con GnRH hay un pico de LH que confirma la situación de pubertad. Todos estos datos están presentes en nuestra paciente. En este punto, es esencial llevar a cabo un estudio completo (que incluye ecografía ovárica-uterina y resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria) para llegar a un diagnóstico etiológico. Lo más habitual en la práctica clínica es que estos estudios no arrojen ninguna anomalía, resultando así en una PPC idiopática en un 80-90% de las niñas. En caso de existir lesión en el SNC, las anomalías más frecuentes son el hamartoma hipotalámico, el glioma óptico y el astrocitoma. En el sexo masculino (en el que, recordemos, esta entidad es mucho menos prevalente) se encuentran lesiones orgánicas en un porcentaje nada desdenable: en esta revisión de 45 niños con PPC, se encontró causa neurogénica en el 40% de ellos¹⁵. Otra revisión de Hee-Choi *et al*¹⁶ reclutó a 61 varones con PPC y recogió una tasa de lesiones orgánicas intracraneales del 37%, tales como tumores o hidrocefalia.

A raíz del aumento de estudios de neuroimagen realizados sobre pacientes pediátricos en las últimas décadas, tanto en el contexto de PPC como por otros motivos, se han encontrado hallazgos que en muchas ocasiones tienen dudoso significado o implicación clínica. Mogensen *et al*¹⁷ recogieron en un estudio unicéntrico los resultados de RM realizados a 208 niñas previamente sanas estudiadas por PPC; detectaron lesiones orgánicas del SNC en un 6,3% y hallazgos incidentales en 20 casos, el 9,6% del total. Los más comunes fueron: 5 quistes pineales, 5 agrandamientos hipofisarios y 4 microadenomas hipofisarios. Por otro lado, en el estudio ya mencionado anteriormente de Hee-Choi *et al*¹⁶ las

lesiones de comportamiento incierto abarcaban un 26% del total, incluyendo 3 quistes de la bolsa de Rathke, 2 microadenomas hipofisarios y 2 quistes pineales. En ninguna de estas fuentes se menciona el lipoma supraselar, que es la lesión objetivada en nuestro caso, como hallazgo incidental.

En nuestra paciente, las características de la lesión encontrada nos sugieren que se trata de un lipoma supraselar. A pesar de que la localización es muy infrecuente para este tipo de lesiones, los hallazgos radiológicos son casi patognomónicos: se trata de lesiones hipointensas en la TC, mientras que en la RM son hiperintensas en T1 e hipointensas o isointensas en T2, y de forma característica no presentan realce con contraste de gadolinio¹¹. Por este motivo, es excepcional que se llegue al diagnóstico anatómo-patológico ya que en general son lesiones benignas y no subsidiarias de cirugía.

En cuanto a la asociación de PPC y lesiones supraselares similares a la encontrada por nosotros, encontramos escasa casuística descrita en la literatura. Se han sugerido en la literatura varios mecanismos mediante los cuales los lipomas y otros quistes supraselares podrían contribuir a la PPC: compresión de la hipófisis, inhibición de la secreción de la GnRH endógena y secreción de sustancias análogas a la GnRH por parte del quiste¹⁸.

En esta línea, ya en 2005, Alyaarubi y Rodd¹⁹ publicaron un caso de PPC asociada a lipoma supraselar. Se trataba de un varón de 7 años con clínica de pubarquia y aceleración de la velocidad de crecimiento. Tras diagnóstico de PPC, se instauró tratamiento con análogos de GnRH objetivándose una regresión clínica y analítica de la pubertad, similar a lo ocurrido en nuestro caso clínico.

Dos artículos adicionales han reportado sendas niñas que presentaban una PPC, en las que se detectó un osteolipoma, localizado en el tuber cinereum, esto es en la zona caudal del hipotálamo, lo que guarda semejanzas con nuestro caso. En el primero de ellos⁶, tras exéresis del mismo se frenó el desarrollo puberal clínico y analítico, hecho que apoya la teoría de que dicha lesión intracraneal pudiera causar PPC. En el otro caso publicado se optó por tratamiento con análogos de GnRH, objetivándose una regresión del desarrollo puberal y de la velocidad de crecimiento²⁰. Hasta donde los autores conocemos, a fecha de hoy no se recogen en la literatura otros casos similares.

En cuanto al abordaje terapéutico de estas lesiones supraselares, a pesar de no existir una amplia evidencia publicada, se suele optar por un tratamiento conservador si el tamaño de la lesión es inferior a 1 cm y no hay clínica de hipertensión intracraneal. En cualquier caso, es conveniente solicitar una valora-

ción neuroquirúrgica. Por último, es esencial no olvidar otros aspectos derivados de un desarrollo puberal precoz, como la implicación psicológica y social del menor^{1,3}.

Conclusiones

La PPC secundaria a patología orgánica del SNC es una entidad muy infrecuente. No obstante, desconocemos el papel de muchos de los hallazgos en las RM realizadas por éste y otros motivos. Se han postulado varios mecanismos que relacionan las lesiones supraselares con la aparición de PPC, pero la casuística es escasa siendo necesarios más estudios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pe-diatic Endocrine Society. Pediatrics. 1999;104:936-41.2.
2. Lee PA, Kulin HE, Guo SS. Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty. Pediatrics. 2001;107:149.
3. Officiso A, Salerno M, Lettieri T, Micillo M, Pisaturo L, DiMaio S. Adolescent girls with idiopathic central precocious puberty: Typical character traits. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 Suppl 1:835-9.
4. Truwit CL, Barkovich AJ. Pathogenesis of intracranial lipoma. Am J Roentgenol 1990; 155.
5. Faizah MZ, Zuharnis AH, Rahmah R, Raja AA, Wu LL, Dayang AA et al. Precocious puberty in children: a review of imaging findings. Biomed Imaging Interv J 2012;8(1):e6.
6. Bognar L, Balint K, Bárdóczi. Symptomatic osteolipoma of the tuber cinereum. Case report. J Neurosurg 2002; 96:361-3.
7. A. Carrascosa, J.M. Fernández, A. Ferrández, J.P. López-Siguero, D. López, E. Sánchez. Estudios españoles de crecimiento 2010. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2011; 2 (Suppl): 59-62. doi: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.RevEspEP 2011.vol2.SupplCongSEEP>.
8. B. Sobradillo, A. Aguirre, U. Aresti, A. Bilbao, C. Fernández-Ramos, A. Lizárraga. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio longitudinal y transversal. Fundación Faustino Orbegozo Eizagirre, 2004.
9. Greulich W, Pyle S J. Radiographic atlas of skeletal development of the hand wrist. 2º ed. California: Stanford University Press; 1959.
10. Durão C, Pedrosa F. Undiagnosed intracranial lipoma associated with sudden death. Human Pathology: Case Reports 7. 2017: 39-40.
11. Díaz P, Pavón I, Iglesias P, Olivar J, Montoya T, Monereo S. Un lugar extraño para un lipoma: lipoma supraselar. Endocrinol Nutr 2007;54:553-5.
12. Zhari B, Mattiche H, Boumdine H, Amil T, Ennouali H. Lipoma of the corpus callosum: about a case with literature review. Pan Afr Med J. 2015; 21: 245.
13. Bilir O, Yavasli O, Ersunay G, Kayayurt K, Durakoglugil T. Incidental Finding in a Headache Patient: Intracranial Lipoma. West J Emerg Med. 2014; 15(4):361-362.
14. Davutoglu M, Yesil Y, Asan A, Dolu H, Karabiber H. Non-febrile seizure associated with pericallosal lipoma. Pediatr Neonatol 2008; 49(6):245-247.
15. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 Jul;13 Suppl 1:687-93.
16. Choi KH, Chung SJ, Kang MJ, Yoon HY, Lee JE, Lee JA, et al. Boys with precocious or early puberty: incidence of pathological brain magnetic resonance imaging findings and factors related to newly developed brain lesions. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2013;18:183-190.
17. Mogensen SS, Akslaaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main K, Gideon P, et al. Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty. PLoS ONE 7(1): e29829.
18. R.D. Dickerman, Q.E. Stevens, J.A. Steide, S.J. Schneider. Precocious puberty associated with

- pineal cyst: Is it disinhibition of the hypothalamic-pituitary axis? *Neuroendocrinol Lett*, 25 (2004): 173-175.
19. Alyaarubi S, Rodd C. Central Precocious puberty with an incidental suprasellar lipoma. *J Pediatr Endocr Met* 2005; 18:1027-8.
20. Vivanco-Allende A, García-González M, González-Jiménez D, Pérez-Guirado A, Fernández I, Gómez-Illan R. Precocious puberty produced by an osteolipoma of the tuber cinereum. *J Pediatr Endocr Met* 2012; 25 (11-12):1165-8.