



**Viernes 5 de febrero de 2016**

**Seminario:**

**Retardo puberal: casos clínicos.  
Indicaciones de la metformina  
en Pediatría**

**Ponente/monitora:**

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

*Profesora Titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

**Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)**

**¿Cómo citar este artículo?**

Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Retardo puberal: casos clínicos. Indicaciones de la metformina en Pediatría. En: AEPap (ed). Curso de Actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 165-83.



Comisión de Formación Continuada  
de los Profesores Sanitarios de  
la Comunidad de Madrid

## **Retardo puberal: casos clínicos. Indicaciones de la metformina en Pediatría**

**Lourdes Ibáñez Toda**

*Profesora Titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu.  
Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas  
(CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid*

*[libanez@hsjdbcn.org](mailto:libanez@hsjdbcn.org)*

**María Victoria Marcos Salas**

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa.  
Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes  
y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).  
Instituto de Salud Carlos III. Madrid*

### **RESUMEN**

Se considera que la pubertad está retrasada cuando no han aparecido signos puberales a una edad superior en 2 DE a la habitual en la población de referencia. En niñas, la falta de desarrollo mamario a los 13 o más años y en niños, la ausencia de aumento del volumen testicular >4 ml a una edad superior a los 14 años. Las niñas con retraso puberal tienen más probabilidad de patología que los varones.

La causa más frecuente de retraso puberal –sobre todo en varones– es el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). Se trata de un diagnóstico de exclusión, ya que hay que descartar previamente patologías crónicas (básicamente la enfermedad celíaca) y otras causas de hipogonadismo. El diagnóstico diferencial entre RCCD y la deficiencia aislada de gonadotropinas puede plantear problemas; un periodo de observación clínica suele ser de utilidad, aunque en el caso del varón, la ausencia de desarrollo puberal a los 15 años con una maduración ósea no superior a los 12 años aconseja profundizar el estudio hasta establecer el diagnóstico. En casos extremos de RCCD, es importante considerar la presencia de alteraciones psicológicas (integración escolar deficiente y reducción de las habilidades deportivas) y físicas (reducción de la mineralización ósea y alteración de los segmentos corporales), que aconsejarían realizar tratamiento de manera transitoria. El tratamiento debe ser básicamente etiológico y adaptado a cada paciente.

La metformina es un fármaco en uso desde hace décadas. En los últimos años, se ha evidenciado que su toxicidad es mínima y que sus posibilidades terapéuticas son muy amplias, por lo que se ha convertido en uno de los fármacos más prescritos en la actualidad a nivel mundial.

El uso de la metformina en endocrinología pediátrica está en auge. En la actualidad, la única indicación autorizada es el tratamiento de la diabetes tipo 2 en niños de 10 o más años. Sin embargo, la creciente cantidad de estudios demostrando los efectos beneficiosos de la metformina en otras entidades, como el hiperandrogenismo femenino y la pubertad adelantada rápidamente evolutiva, hace muy posible que en un futuro próximo el espectro de las indicaciones en edad pediátrica se incremente de manera significativa.

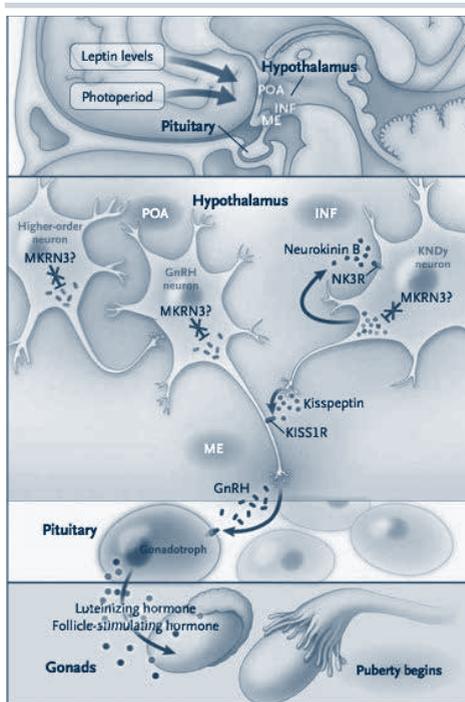
## PRIMERA PARTE: RETARDO PUBERAL

### Introducción

La pubertad es un proceso fisiológico que transforma al niño en un ser maduro con capacidad para reproducirse. El inicio de la pubertad es consecuencia de la reactivación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (Fig. 1), que permanece inhibido los primeros años de vida. Por mecanismos neuroendocrinos complejos del sistema nervioso central (SNC) que actúan en cascada y que tienen determinantes periféricos, se produce la liberación de los esteroides gonadales que actúan sobre los órganos diana, y determinan la aparición de los caracteres sexuales secundarios, y de cambios psíquicos y emocionales que establecen un patrón adulto de conducta.

Las edades habituales en las que ocurren estos cambios son variables según las poblaciones. Intervienen factores genéticos, nutricionales y ambientales. Es preciso conocer las edades en que aparecen los caracteres sexuales secundarios en la pubertad normal para evitar diagnósticos erróneos y alarmas innecesarias<sup>1,2</sup>. Los estadios puberales (Fig. 2a y 2b) fueron definidos por Marshall y Tanner en los años 70, y siguen vigentes.

**Figura 1.** Fisiología de la pubertad. Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

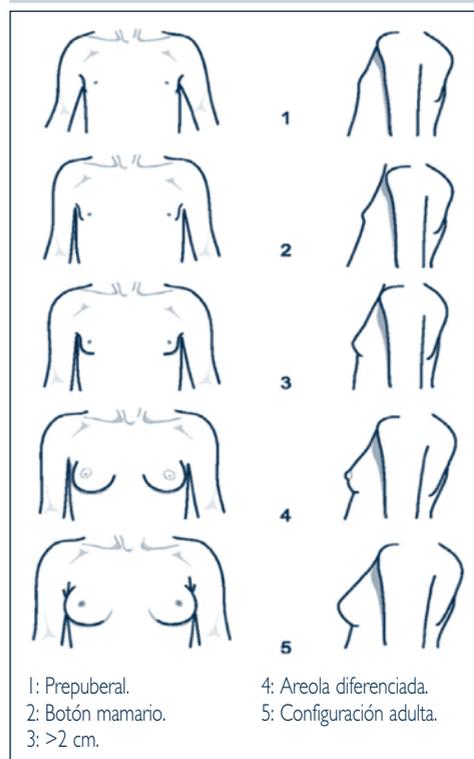


La pubertad retrasada es un motivo de consulta frecuente, que requiere un amplio diagnóstico diferencial y que, aunque en la mayoría de las circunstancias se puede solucionar fácilmente, en ocasiones puede ser secundaria a entidades importantes.

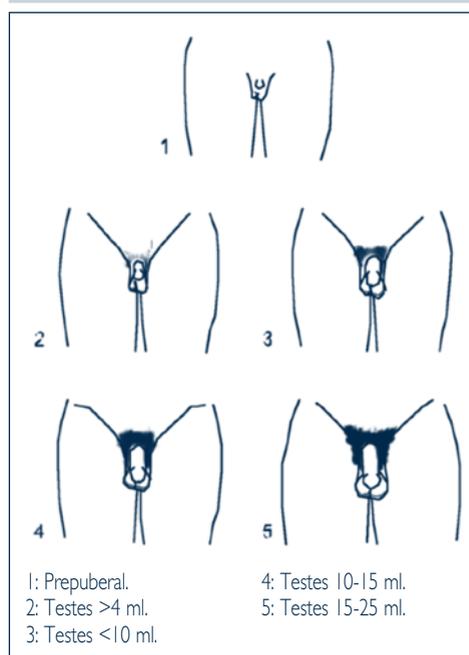
### Definición y epidemiología

Se considera que la pubertad está retrasada cuando no han aparecido signos puberales a una edad superior en 2 DE a la habitual en la población de referencia. En niñas, la falta de desarrollo mamario a los 13 o más años y en niños, la ausencia de aumento del volumen testicular (> de 4 ml de volumen [Fig. 3] o > de 2,5 cm de diámetro) a una edad superior a los 14 años; en ambos casos, independientemente de la presencia de vello pubiano. Esta definición se basa en los estándares de Marshall y Tanner en los que se define el inicio puberal promedio a los 10,5 años en niñas y a los 11,5 años en niños, a lo que se aplica 2 DE (2,5 años) para establecer el límite superior<sup>3,4</sup>.

**Figura 2a.** Estadios puberales de Tanner en la niña.  
Cronología de los caracteres puberales



**Figura 2b.** Estadios puberales de Tanner en el niño.  
Cronología de los caracteres puberales



También se considera pubertad retrasada o incompleta, la ausencia de progresión del volumen testicular durante 2 o más años, la ausencia de menarquía a una edad superior a los 16 años (siempre que el desarrollo mamario esté presente), o la ausencia de menarquía a los cinco años de inicio del desarrollo mamario.

La pubertad retrasada afecta a un 3-5% de la población y es más frecuente en niños que en niñas. En amplias casuísticas se define que el 65% de los niños y el 35% de las niñas que consultan por pubertad retrasada presentan un cuadro transitorio. En general, la preocupación de los pacientes y sus familias se refiere a la presencia de talla baja. El término "retrasada" no es adecuado, pues se transmite la sensación de que será un problema funcional y en ocasiones la pubertad no se iniciará espontáneamente, como ocurre en las disgenesias gonadales.

## Etiopatogenia y clasificación

El *timing* puberal está determinado genéticamente entre un 50 y un 80%, pero existen otros factores a considerar como la sensibilidad a la insulina del individuo, la adiposidad, o una forma especial de consumo energético.

La clasificación según las diferentes etiologías se recoge en la Tabla 1.

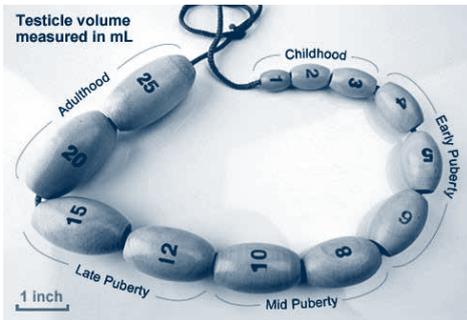
## Hipogonadismo hipogonadotrofo

Se produce por falta de activación central del eje hipotálamo-hipófisis y puede ser transitorio (retraso constitucional del crecimiento y desarrollo [RCCD]), o permanente.

## Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)

Anteriormente llamada "cronopatía"; en la literatura anglosajona se conoce con el término *late bloomer*. Es la

**Figura 3.** Orquidómetro de Prader. Relación entre tamaño testicular y estadio puberal



causa más frecuente de retraso puberal en ambos sexos, con una frecuencia superior en varones (65% frente a 35% en niñas). Es un diagnóstico de exclusión, por lo cual se deben descartar las enfermedades asociadas a desnutrición crónica<sup>5,6</sup>.

Existe antecedente familiar de pubertad retrasada en un 70% de los casos, con un patrón de herencia dominante con penetrancia variable. Habitualmente son niños con talla baja desde los dos o tres años de edad, con velocidad de crecimiento normal durante el periodo prepupal, pero relativamente baja para la edad. Son proporcionados y la adrenarquia también se retrasa. La edad ósea es inferior a la cronológica pero concordante con la edad estatural. La mayoría de los varones con RCCD inician la pubertad cuando alcanzan una edad ósea entre 12 y 14 años y las niñas cuando está entre 11 y 13 años. A pesar del retraso del estirón puberal, generalmente la talla se recupera, aunque hay un pequeño porcentaje de pacientes que alcanza una talla definitiva inferior a la prevista.

El **diagnóstico diferencial** con el hipogonadismo hipogonadotropo aislado permanente (HHA) en los varones es difícil en las etapas iniciales, pero ayudan algunos datos:

- Los testes son más pequeños en los HHA por la falta de estimulación en los primeros meses de vida ("pubertad" neonatal ausente).
- La longitud del pene es inferior a 5 cm en prepupal por la misma razón.

**Tabla 1.** Clasificación etiológica del retraso puberal

### Hipogonadismo hipogonadotropo

- Retraso constitucional
  - Deficiencias funcionales de gonadotropinas:
    - ✓ Enfermedades crónicas sistémicas y desnutrición
    - ✓ Exceso de entrenamiento físico
    - ✓ Trastornos psíquicos
    - ✓ Anorexia nervosa y bulimia
    - ✓ Enfermedades endocrinas
      - Hipotiroidismo
      - Diabetes mellitus
      - Hiperprolactinemia (drogas o tumoral)
      - Hipopituitarismo (idiopático u orgánico)
      - Síndrome de Cushing
  - Alteraciones del sistema nervioso central:
    - ✓ Trastornos del desarrollo (hidrocefalia, displasia septo-óptica)
    - ✓ Tumores (craneofaringioma, germinoma, glioma, astrocitoma)
    - ✓ Secuelas de hipoxia, traumatismos graves, infecciones, radioterapia, quimioterapia
    - ✓ Infiltraciones (histiocitosis, hemosiderosis)
  - Deficiencias de gonadotropinas de causa genética:
    - ✓ Aislado o síndrome de Kallmann (con y sin hiposmia o anosmia)
    - ✓ Síndromes genéticos (Prader-Willi, Laurence-Moon-Bield)
    - ✓ Déficit aislado de LH
    - ✓ Déficit aislado de FSH
- 
- ### Hipogonadismo hipergonadotropo
- En mujeres:
    - ✓ Síndrome de Turner y variantes
    - ✓ Disgenesia gonadal pura 46,XX o 46,XY
    - ✓ Secuelas de quimioterapia y radioterapia
    - ✓ Ooforitis autoinmune
    - ✓ Galactosemia
    - ✓ Mutaciones del receptor de FSH
    - ✓ Resistencia a LH/hCG
  - En varones:
    - ✓ Síndrome de Klinefelter y variantes
    - ✓ Secuelas de quimioterapia y radioterapia
    - ✓ Defectos enzimáticos gonadales
    - ✓ Deficiencia de 17 alfa-hidroxi-lasa o de 17-20 desmolasa
    - ✓ Aplasia germinal (*Sertoli-only syndrome*)
    - ✓ Testículos evanescentes
    - ✓ Criptorquidia bilateral

La ausencia de caracteres sexuales secundarios a los 17 o más años apunta a un HHA.

El RCCD en niñas es menos frecuente. Es importante diferenciar el tejido mamario de la grasa mamaria (adipomastia). La presencia de vello pubiano, axilar o aumento del olor corporal no excluye la presencia de un retraso de la pubertad.

Habitualmente no requiere tratamiento, salvo que existan trastornos psicológicos y dificultad de adaptación escolar. En un grupo de 43 varones, valorados a los 21 años, la mitad de ellos afirmaron que el RCCD había afectado negativamente en su éxito escolar, laboral y social, y que, por tanto, hubieran preferido ser tratados para adelantar el estirón puberal. Esta situación no se ha reportado en niñas.

### **Secundario a enfermedades crónicas**

La causa más frecuente es la desnutrición, que acompaña a una enfermedad de base ya conocida. En general se recupera el "tempo puberal" cuando se soluciona la enfermedad y se alcanza un peso adecuado. Esta situación se presenta en los trastornos funcionales del eje hipotálamo-hipófisis desencadenados por exceso de entrenamiento físico (gimnastas de alta competición con más de 12-14 horas de entreno semanal). En las niñas hay una teoría clásica que apunta la necesidad de un peso crítico para iniciar la pubertad y un peso crítico para iniciar la ovulación. Una forma monosintomática de enfermedad celíaca puede diagnosticarse por un retraso puberal, y suele acompañarse de un peso normal-bajo.

El estrés psíquico también puede ser causa de retraso puberal, especialmente los trastornos de la conducta alimentaria (anorexia nerviosa o bulimia), patologías emergentes que se presentan en edades peripuberales, y en ocasiones con sintomatología oculta de forma deliberada.

En los retrasos puberales de causa endocrina, en la mayoría de casos se recupera el ritmo puberal cuando se inicia el tratamiento sustitutivo adecuado. Una situación

poco frecuente de retraso puberal es la presencia de hiperprolactinemia funcional, secundaria a un adenoma o provocada por drogas. Las drogas que disminuyen la dopamina o bloquean sus receptores, tales como reserpina, alfa-metildopa, fenotiazinas, butirofenonas, metoclopramida, sulpiride, estrógenos entre otras, producen hiperprolactinemia funcional.

### **Secundario a alteraciones del SNC**

Pueden ser primarias (embriopatías o deficiencias génicas) o secundarias a secuelas por patología tumoral, infecciosa o traumática.

Dentro de los defectos de la línea media del hipotálamo, es importante recordar la displasia septo-óptica, producida por una malformación del prosencéfalo. Se caracteriza por aplasia o hipoplasia del nervio óptico (ceguera parcial o total, nistagmo pendular) e hipopituitarismo de intensidad variable. Los tumores hipotálamo-hipofisarios –el más frecuente el craneofaringioma– suelen afectar la secreción de otras hormonas [hormona de crecimiento (GH), TSH y hormona antidiurética] y se acompañan de síntomas de hipertensión endocraneal con afectación del campo visual.

Prolactinoma: aunque cualquier tumor que comprima el tallo hipofisario puede liberar prolactina, en general se trata de un adenoma intrahipofisario. Los niveles plasmáticos de prolactina oscilan entre 100 y 250 ng/ml, siendo superiores a 250 ng/ml en los macroprolactinomas (>10 mm de diámetro). Los mecanismos a través del cual el aumento de prolactina produce trastorno del desarrollo puberal son múltiples (a nivel gonadal, hipofisario e hipotalámico).

### **Secundario a deficiencia de gonadotropinas de causa genética**

El déficit aislado de gonadotropinas o síndrome de Kallmann se debe a un defecto en la migración de las neuronas neurosecretoras desde la placa olfatoria al hipotálamo, que determina una falta total o parcial de liberación de GnRH. Puede ser esporádico o familiar. Las

**Tabla 2.** Hipogonadismo asociado a otros síndromes

Síndrome	Características
Lowe	Síndrome de Fanconi, cataratas, glaucoma, hipotonía, retraso mental
Leopard	Léntigo generalizado, sordera neurosensorial, talla baja
Rud	Ictiosis, retraso mental, retinitis pigmentosa
Charge	Coloboma, cardiopatía, retraso de crecimiento y desarrollo
Martsof	Talla baja, retraso mental, raza judía
Rothmund-Thompson	Alopecia, contracturas, poiquilodermia, talla baja, anemia, cataratas
Borjeson	Arcos supraorbitarios prominentes, ptosis, hipotonía, retraso mental
Juberg	Retraso mental, fallo de crecimiento, ceguera y microgenitalismo
Pollit	Tricodistrofia, ictiosis, talla baja, xeroderma pigmentoso
Lynch	Talla baja, retraso mental, anosmia e ictiosis
Louis Bar	Telangiectasias, ataxia, inmunodeficiencia
Johnson	Alopecia, anosmia, sordera, anomalías de pabellones auriculares
Biamond	Coloboma, obesidad, retraso mental, polidactilia
Kraus-Ruppert	Microcefalia, retraso mental, sindactilia
Richard-Rundle	Cetoacidosis, retraso mental, cifosis progresiva, y ataxia troncal
Boucher-Neuhauser	Distrofia coriorretiniana, ataxia cerebelosa

formas familiares habitualmente tienen herencia autosómica dominante, aunque también se han descrito con herencia recesiva o ligada al cromosoma X. Tiene una prevalencia aproximada de 1/7500 hombres y 1/50 000 mujeres. Debe sospecharse en pacientes con retardo puberal, sin compromiso de la talla, con o sin hiposmia o anosmia, defectos de la línea media facial (incisivo único, paladar ojival, labio leporino) e hipoacusia o sordera neurológica, y menos frecuentemente acortamiento del cuarto metacarpiano y malformaciones cardíacas o renales. Durante la niñez, pueden presentar micropene (< de 2 cm de largo al nacer o < de 2,5 DE para la edad) y/o criptorquidia. Las proporciones corporales inicialmente normales se hacen eunucoideas con la edad. La adrenarquia se presenta a una edad normal. La resonancia magnética (RM) puede mostrar hipoplasia o aplasia de los bulbos olfatorios, aunque en un 10% de los pacientes es normal. El diagnóstico diferencial con el RCCD

es difícil, aunque en pacientes con edad ósea que no evoluciona más allá de los 12 años, hay que buscar una patología precisa.

Se han publicado mutaciones en siete genes (KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, CHD7, WDR11) como responsables de esta patología, aunque estas alteraciones solo se detectan en el 30% de los pacientes. La interacción de alteraciones genéticas con factores ambientales, como los disruptores endocrinos, puede dar lugar a diferentes formas de hipogonadismo y en ciertos casos se asiste a la recuperación de la función gonadal tras varios años de tratamiento, al dejar el mismo, incluso en presencia de anosmia<sup>7,8</sup>.

Otros síndromes genéticos que pueden presentar hipogonadismo hipogonadotrófico son los síndromes de

Prader-Willi y Laurence-Moon-Bield. Otros síndromes raros que asocian hipogonadismo hipogonadotropo se exponen en la Tabla 2.

Se ha descrito la asociación entre hipogonadismo hipogonadotropo funcional y déficit de atención con o sin hiperactividad, lo cual sugiere una etiopatogenia compartida.

### Hipogonadismo hipogonadotropo

Se debe al fallo en la respuesta de la gónada al estímulo de las gonadotropinas hipofisarias. La gónada no produce esteroides sexuales y por el mecanismo de **feedback**, se mantiene una hiperestimulación por parte de la hipófisis.

#### Niñas

La frecuencia de retraso puberal por fallo gonadal es del 26%.

La primera causa es el **síndrome de Turner**, especialmente si existe talla baja. Es un trastorno con una incidencia de 1/2500 a 1/10 000 recién nacidas. El diagnóstico se puede realizar en la etapa neonatal o pasar desapercibido durante la infancia y la pubertad; con cierta frecuencia se pone en evidencia en la vida adulta por infertilidad. La pubertad no se presenta en las pacientes con cariotipo 45,X0, pero un 30% de mosaicos tienen pubertad espontánea y un 2-5% pueden llegar a tener menarquia con ciclos regulares y fertilidad.

El fenotipo es muy variable, desde la existencia de talla baja, ptosis palpebral, micrognatia, paladar ojival y anomalías dentales, orejas y pelo de implantación baja, cuello ancho y corto, tórax en escudo con areolas mamarias separadas, anomalías cardíacas (coartación o estenosis aórtica, válvula aórtica bicúspide), malformaciones renales, gastrointestinales (telangectasias, hemangiomas, enfermedad inflamatoria) y esqueléticas (cúbito valgo, acortamiento de cuarto metacarpiano, escoliosis), hasta infertilidad. Se asocia a enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, diabetes mellitus). La inteligencia es normal, aunque pueden tener

problemas en la percepción témporo-espacial, coordinación viso-motora y habilidad matemática. El desarrollo de hipoacusia de conducción y neurosensorial puede también afectar el rendimiento escolar.

Solo el 60% tienen el cuadro clásico, el resto son mosaicos o alteraciones estructurales del cromosoma X. Estas pacientes tienen manifestaciones clínicas menos evidentes, siendo constante la talla baja y grados variables de fallo ovárico. El diagnóstico se hace mediante un cariotipo en sangre periférica<sup>9</sup>.

Las mujeres con **disgenesia gonadal pura** (46,XY o síndrome de Swayer), y disgenesia gonadal mixta (cariotipo en mosaico 46,XY / 46,XX) presentan grados variables de ambigüedad genital. La disgenesia gonadal pura se presenta en mujeres con talla normal, genitales internos y externos femeninos normales. Habitualmente no inician pubertad, aunque ocasionalmente, en las formas incompletas las gónadas pueden producir estrógenos o testosterona. Si producen estrógenos habrá desarrollo mamario, algunos ciclos, y posteriormente amenorrea secundaria. Si producen testosterona, manifestarán grados variables de virilización. La presencia del Y aumenta significativamente el riesgo de gonadoblastoma, de modo que está indicada la gonadectomía profiláctica. Se puede transmitir en forma autosómica dominante o recesiva y, más habitualmente, ligada al cromosoma X.

Ha aumentado la prevalencia de fallo gonadal secundaria al efecto citotóxico de la **quimioterapia y/o radioterapia**, como resultado de la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer. En relación a la radioterapia, una dosis de 4 Gy sobre los ovarios produce 30% de esterilidad en mujeres jóvenes y 100% en las mayores. La quimioterapia usada en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, al igual que los compuestos nitrosos empleados en tumores cerebrales, lesiona las células germinales en ambos sexos.

La **ooforitis autoinmune** es una causa infrecuente de retraso puberal, generalmente se presenta como amenorrea secundaria y menopausia precoz. Habitualmente se asocia a otras enfermedades autoinmunes, especial-

mente insuficiencia suprarrenal, aunque también se puede presentar con hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, anemia perniciosa, hepatitis crónica, candidiasis mucocutánea, vitiligo, alopecia y síndromes de malabsorción intestinal. Raras veces se demuestra fallo ovárico autoinmune antes de los 20 años. Se han descrito diversos anticuerpos, algunos órgano-específicos, otros contra el citocromo P450 donde se sintetizan enzimas de la esteroidogénesis. La terapia con glucocorticoides puede mejorar transitoriamente la función ovárica.

Otros cuadros de origen genético son las **alteraciones del receptor de las gonadotropinas**, tanto de la LH como de la FSH.

### Niños

La causa más frecuente es el **síndrome de Klinefelter**, que se presenta entre 1:400 y 1:1000 recién nacidos vivos.

En la etapa prepuberal se puede sospechar en pacientes con testes no descendidos o pequeños y/o con micropene, con talla mayor que lo esperado para la talla media parental y relación segmento superior/inferior disminuido, incluso antes de la pubertad. Asocian problemas de conducta y aprendizaje. En la etapa puberal, el diagnóstico se plantea en pacientes con ginecomastia, grados

variables de virilización (crecimiento peneano y vello púbico), pero con testes pequeños, de consistencia firme. El cariotipo más frecuente es 47,XXY, pudiendo tener múltiples X e Y. El resto de patologías son raras.

En la Tabla 3 se expone la frecuencia de otras formas de hipogonadismo, cuando se excluye el RCCD.

### Diagnóstico diferencial

Las revisiones retrospectivas de amplias series muestran que la causa más frecuente de pubertad retrasada, en ambos sexos, es el RCCD, que representa el 53% de las consultas (63% son varones). El resto se pueden distribuir en cuatro categorías<sup>10</sup>:

1. Hipogonadismo hipogonadotropo funcional (HHF) (19%).
2. Hipogonadismo hipogonadotropo permanente (12%).
3. Hipogonadismo hipergonadotropo permanente (13%).
4. Idiopáticos (3%).

**Tabla 3.** Frecuencia de las otras formas de retraso puberal, excluido el RCCD

	Hipogonadismo Hipergonadotropo	Hipogonadismo Hipogonadotropo permanente	Hipogonadismo Hipogonadotropo funcional
Frecuencia en niños (%)	5-10	10	20
Frecuencia en niñas (%)	25	20	20
Etiologías	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Síndrome de Turner</li> <li>■ Disgenesia gonadal</li> <li>■ Secuelas de quimioterapia y radioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tumores del SNC</li> <li>■ Deficiencia aislada de gonadotropinas (idiopático, Kallmann)</li> <li>■ Panhipopituitarismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Enfermedad crónica (inflamatoria intestinal, celiaca, anorexia nerviosa)</li> <li>■ Hipotiroidismo</li> <li>■ Ejercicio físico excesivo</li> </ul>

Con fines docentes, se establecen tres niveles de estudio:

- **Nivel 1.** La historia clínica debe estar orientada a descartar enfermedades crónicas, secuelas sobre el SNC (hipóxica, traumática, infecciosa, radio o quimioterapia), trastornos del apetito, exceso de ejercicio, trastornos psicológicos, antecedente de criptorquidia, uso de drogas, manifestaciones de hipertensión endocraneal (cefalea, trastornos visuales) o de compromiso neurohipofisario (polidipsia, poliuria, nicturia, enuresis secundaria) e hipotiroidismo. Se debe conocer la edad de menarquia materna, estirón puberal del padre y de hermanos, historia familiar de infertilidad y alteraciones del olfato.
- **Nivel 2.** El examen físico debe evaluar: talla, velocidad de crecimiento, índice de masa corporal, relación de los segmentos corporales, envergadura (esta no debe exceder en más de 5 cm a la talla, hábito eunucoide, característico de los hipogonadismos), manchas café con leche, vitiligo, pigmentación (déficit enzimático suprarrenal), agudeza visual y volumen tiroideo. Grado de desarrollo puberal (estadios de Tanner). Si el retardo puberal se asocia a retraso de la velocidad de crecimiento, hay que descartar otras enfermedades endocrinas. La presencia de testes pequeños de consistencia dura y ginecomastia orientan a un síndrome de Klinefelter.
- **Nivel 3.** Exámenes complementarios. Pruebas de laboratorio iniciales encaminadas a descartar enfermedades crónicas y a determinar los niveles basales de gonadotrofinas (FSH, LH) y de esteroides gonadales. En general la LH es mejor marcador de inicio puberal que la FSH y esta última es más sensible para daño gonadal que la LH.

El diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico se establece al encontrar FSH y LH elevadas y esteroides sexuales muy bajos. En estos casos, está indicado realizar un cariotipo. Sin embargo, el RCCD y el hipogonadismo hipogonadotropo aislado, plantean serias dificultades en su diagnóstico, especialmente en etapas iniciales. No existe un test específico para su diferenciación; en gene-

ral es necesario establecer un periodo de observación clínica. La determinación de LH matinal con RIA ultrasensible permite diagnosticar pubertad inicial. En el varón la testosterona a las 8 de la mañana > 20 ng/dl predice crecimiento testicular (> de 4 ml) en los próximos 15 meses en el 100% de los casos. Los niveles basales de inhibina B pueden ser también útiles<sup>11</sup>.

En los pacientes con retraso constitucional, la adrenarquia también se atrasa en relación a su edad cronológica, no así en los déficits de gonadotrofinas, de modo que las concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS, andrógeno de origen exclusivo suprarrenal y marcador de la adrenarquia), están bajos en pacientes con RCCD y son normales en el déficit aislado de gonadotrofinas.

Se han propuesto diversos test dinámicos para discriminar entre RCCD constitucional y déficit aislado de gonadotrofinas; la mayoría son de dudosa utilidad. El incremento > de 7,5 UI/L de LH (RIA convencional policlonal) posterior a la administración de 100 microgramos de GnRH, precede a los signos físicos de maduración sexual en menos de un año. La estimulación con agonistas de GnRH también puede ser discriminativa<sup>12</sup>.

En cuanto a las técnicas de imagen, es imprescindible valorar la maduración ósea. En general, estará retrasada en los pacientes con RCCD y en otras enfermedades crónicas, por lo cual no es diagnóstica. Hay que realizar RM en pacientes con alteraciones del SNC; si no existe sintomatología, algunos estudios recomiendan retrasarla hasta los 15 años.

A continuación, exponemos el caso clínico de un paciente de sexo masculino con RCCD.

### Caso clínico

Paciente de sexo masculino que consulta a los 14 años por talla baja y ausencia de desarrollo puberal.

Talla media parental: 170 cm. Madre, menarquia a los 14 años; padre, estirón tardío. Parto espontáneo a las 39 se-

**Tabla 4.** Fármacos y dosis utilizados en la inducción de la pubertad en el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)

Fármaco	Dosis	Efectos adversos Precauciones
<b>Niños</b>		
<b>Testosterona</b> Enantato, cipionato y propionato	Dosis inicial: 50 mg / im / mes Aumentar 25-50 mg / 6 meses Máxima dosis mensual: 100 mg Duración: 1 año	No recomendable antes de los 14 años, ni si maduración ósea inferior a 10 años Reacciones locales Poliglobulia Priapismo Ganancia de peso Cierre epifisario
<b>Inhibidores de la aromatas</b> Letrozol oral Anastrozol oral	2,5 mg/día 1 mg/día	Reducción de HDL-colesterol Deformidades vertebrales
<b>Niñas</b>		
<b>Estrógenos</b> Etinil-estradiol oral 17-beta-estradiol oral 17-beta-estradiol transdérmico	Dosis inicial: 2 microgramos/día Duplicar dosis cada 6 meses  Dosis inicial: 5 microgramos/kg/día Duplicar dosis cada 6 meses Duración máxima: 1 año  Dosis inicial: 3,1-6,2 microgramos/día equivale a 1/8 - 1/4 parte del parche de 25 microgramos Duplicar dosis en 6 meses Duración: 1 año	Toxicidad hepática Tromboembolismo Hipertensión  Estrógeno natural  Mejor vía de administración
<b>Progestágenos</b>	Indicados si el tratamiento se prolonga más de 12 meses	

manas. Peso al nacer: 3,4 kg (0,25 DE); longitud: 50,0 cm (0 DE). Lactancia materna exclusiva los primeros 4 meses. Alimentación complementaria reglada, sin problemas. No antecedentes de interés. Desde los 3 a los 10 años, crecimiento por percentil 3. Desde los 11 años, caída por debajo del percentil 3.

**Examen físico:** peso: 30 Kg (-2,3 DE); talla: 141,5 cm (-2,8 DE). Proporciones corporales normales. Exploración por aparatos normal. Genitales: G2P2A1; volumen testicular: 8 ml.

**Exámenes complementarios y evolución:** analítica basal: hemograma, glucosa, lípidos, función hepática, renal y tiroidea normales. Marcadores de celiaquía negativos. IGF-1: 240 ng/ml (normal, 90-224). IGFBP-3: 2,8 mg/dl (normal, 1,2-4,9). EO: 11 años<sup>13</sup>.

El seguimiento clínico a los 6 meses muestra velocidad de crecimiento prepuberal (5,4 cm/año) y aumento de volumen testicular a 12 ml bilateral. Seis meses más tarde, el paciente ya ha iniciado espontáneamente brote

puberal, con incremento de la velocidad de crecimiento a 8,5 cm/año. Pronóstico de talla en zona diana.

## Tratamiento

Será etiológico siempre que sea posible. En el varón con RCCD, el tratamiento solo está indicado si el paciente tiene problemas psicológicos y no presenta evidencias de virilización a los 14 años. Se puede tratar durante un periodo de seis meses con dosis bajas de enantato de testosterona. La testosterona oral no se utiliza por la toxicidad hepática. Se recomiendan 100 mg i.m., mensual, durante seis meses, y ver evolución. Es poco probable necesitar una segunda tanda. Con este tratamiento mejora transitoriamente la velocidad de crecimiento, se logra cierto grado de virilización (aumento de la longitud del pene, sin cambios en el volumen testicular) y no se compromete la talla final. Las niñas, en general, se ven menos afectadas psicológicamente, por lo que habitualmente no necesitan terapia de sustitución; si el retraso es muy importante, se pueden usar dosis bajas de etinilestradiol oral, durante seis meses, y luego observar la evolución.

El uso de GH en el RCCD no mejora de forma evidente la talla final, por lo cual no se recomienda. Los inhibidores de la aromatasas retrasan el cierre epifisario, pero no se recomiendan por alteración de la formación ósea trabecular vertebral.

En el déficit de gonadotropinas, debe efectuarse tratamiento con esteroides sexuales de forma escalonada; en varones, con testosterona intramuscular (50 mg/mes; aumentar dosis cada seis meses hasta alcanzar 200 mg/mes). La testosterona i.m. no es fisiológica por lo que algunos pacientes pueden presentar irritabilidad en los días siguientes. Se recomienda determinación de los niveles plasmáticos la semana siguiente a la inyección.

El tratamiento sustitutivo se mantiene de por vida, variando la vía (subcutánea, gel, etc.) y la dosis. En el momento que deseen fertilidad se usará GnRH en pulsos, mediante bombas de infusión. En caso de necesitar prótesis testicular, no es aconsejable intervenir hasta la

fase final de la pubertad, cuando el desarrollo del escroto es suficiente y no se precisan cambios posteriores<sup>14,15</sup>.

La inducción de la pubertad en chicas sigue un patrón parecido; se inicia con etinilestradiol oral, a dosis crecientes durante 2-3 años y posteriormente se añade un progestágeno secuencial para conseguir ciclos menstruales. Se evitarán los anticonceptivos para inducir la pubertad porque aportan una cantidad excesiva de estrógenos y los progestágenos alteran el desarrollo mamario. Actualmente se prefieren preparaciones transdérmicas que evitan el paso hepático. El tratamiento sustitutivo es permanente y se requiere tratamiento específico para conseguir fertilidad. Cuando no se consigue un desarrollo mamario adecuado es posible la utilización de implantes.

Los fármacos utilizados para la inducción de la pubertad en los pacientes con RCCD, sus dosis y efectos secundarios se recogen en la Tabla 4.

La cirugía está indicada en raras ocasiones, en tumores del SNC, malformaciones o mecanismos para reducir la hipertensión endocraneal. En los macroprolactinomas, están indicados los agonistas de dopamina, que disminuyen los niveles plasmáticos de prolactina y reducen el tamaño tumoral. La única excepción son los macroprolactinomas con compromiso de campo visual, en cuyo caso la cirugía es prioritaria.

## SEGUNDA PARTE: INDICACIONES DE LA METFORMINA EN PEDIATRÍA

### Antecedentes

La metformina es un agente antihiperlipémico de la familia de las biguanidas, derivado de la guanidina, sustancia que se obtiene de la planta *Galega officinalis*, también conocida como *french lilac* o falso índigo. Es una planta perenne, de distribución universal, que crece en lugares húmedos y cálidos. Se utiliza con fines medicinales, ya que sus infusiones contienen sustancias químicas: terpenoides, galegina, galuteolina, saponinas y taninos.

La *Galega officinalis* ha sido utilizada desde la Edad Media en Europa para el tratamiento de múltiples afecciones, entre ellas la poliuria. En París se logró identificar su alcaloide activo, la galegina. En 1922 se sintetizó en Edimburgo y se presentó como dimetil-biguanida, un potente reductor de la glucemia con menos efectos adversos que las sulfonilureas; al descubrirse ese mismo año la insulina se anuló el interés por esta nueva droga. En 1957 se comercializó en EE. UU. otra biguanida, la fenformina, de eliminación hepática, que se retiró del mercado en 1977 por efectos adversos graves (acidosis láctica). Este hecho afectó igualmente a la metformina, a pesar de tener esta última una eliminación renal, al publicarse casos de acidosis láctica tras su uso, aunque siempre en sobredosis o en pacientes con insuficiencia renal crónica. A pesar de esta (infundada) mala prensa, los endocrinólogos de Francia y Escocia la siguieron prescribiendo, y actualmente son los países con más experiencia. En 1972 se aprobó su uso en Canadá para la diabetes tipo 2 en adultos y han de pasar 22 años para su aprobación en los EE. UU. (FDA, 1994) y en Australia. En diciembre del 2000, la FDA aprobó su uso para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en niños de 10 o más años. En 2010 se hicieron en todo el mundo cien millones de prescripciones de metformina sola o combinada con otros fármacos. Las indicaciones de la metformina están en auge, al descubrirse otros usos<sup>16</sup>.

Desde 2012, la metformina es considerada el fármaco de primera elección en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se conoce con el nombre genérico de hidrocloreto de metformina y como nombre químico 1,1-Dimetilbiguanida monohidrocloreto. Está formada por dos grupos metilo (CH<sub>3</sub>) unidos a un nitrógeno del núcleo biguanida<sup>17,18</sup>.

La prescripción de metformina en niños y en adolescentes ha aumentado en la última década en el Reino Unido, especialmente en chicas adolescentes de 14 a 18 años, siendo la primera indicación por frecuencia de uso la diabetes tipo 2 y la segunda el hiperandrogenismo ovárico o síndrome del ovario poliquístico con obesidad, aunque la obesidad como tal no es indicación<sup>19</sup>. En otros países europeos la situación es similar<sup>20</sup>.

## Farmacocinética

**Absorción.** Se absorbe lenta e incompletamente en el tracto gastrointestinal, especialmente en el intestino delgado. La absorción es completa a las seis horas. Se obtiene una biodisponibilidad del 50 al 60% después de administrar entre 0,5 y 1,5 g. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción de la metformina. Pese a ello, se recomienda que el fármaco se ingiera con las comidas porque mejora la tolerancia.

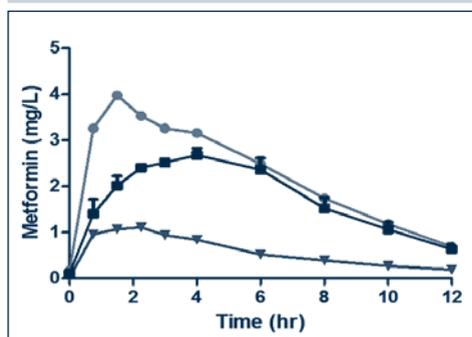
**Distribución.** Se distribuye rápidamente en tejidos y fluidos, particularmente en el tracto gastrointestinal, riñón, hígado y glándulas salivares.

**Metabolismo.** La metformina no es metabolizada en el hígado y no se excreta por la bilis. Circula sin unirse a las proteínas plasmáticas, es poco liposoluble y no sufre biotransformación, eliminándose casi por completo por orina en su forma activa (el 90% de una dosis oral en 12 horas). Su semivida de eliminación plasmática es de 2-4 horas; tras una dosis oral, la vida media de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas. La dosis diaria máxima recomendada es de 2 gramos.

**Excreción.** El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular.

Estudio a dosis única. La administración de una dosis única de 500 mg de hidrocloreto de metformina en población pediátrica con diabetes tipo 2 muestra un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos. El único estudio existente en población no diabética en edad pediátrica (fuera de ficha técnica) se realizó en 6 niñas de una edad promedio de 9 años con bajo peso al nacer y pubertad adelantada. Las pacientes recibieron 850 mg de metformina al día durante 8 meses (dosis relativa al peso: 21-29 mg/kg). Las concentraciones de metformina se determinaron basalmente y cada dos horas hasta 12 horas después de la administración. En las pacientes que recibieron una dosis intermedia (25 mg/kg) las variables estudiadas fueron similares a las que se describen en adultos<sup>21</sup> (Fig. 4).

**Figura 4.** Farmacocinética de la metformina en la edad pediátrica. Modificado de Sánchez-Infantes D, *et al.*<sup>21</sup>



### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la metformina no se conoce con exactitud, aunque se conoce que sus efectos en la disminución de la glucosa sanguínea se producen por múltiples vías, y tiene efectos pleotrópicos en hígado, músculo y adipocitos<sup>22,23</sup>. La captación celular se realiza de manera activa, a través de transportadores específicos (OCT1, entre otros), y también pasiva. En la célula, activa el AMPK (AMP-activated protein kinase), un sensor energético celular; a través de la enzima serina-treonina-kinasa (STK11/LKB1). Sin embargo, tiene también efectos directos sobre la gluconeogénesis independientes de AMPK<sup>24,25</sup>.

Entre los **efectos clásicos** destacan: 1) reducción del aporte de glucosa mediante la reducción de la absorción de glucosa intestinal y la reducción en la liberación de glucosa hepática; 2) mejoría de la utilización periférica de glucosa, aumentando la captación muscular para la síntesis de glucógeno, la actividad de la tirosin-kinasa del receptor de insulina y de los transportadores de glucosa de la membrana celular; 3) reducción de los niveles de insulina en ayunas y de la ganancia de peso, mejoría del perfil lipídico (aumentando la oxidación de los ácidos grasos) y reducción de la actividad trombótica.

Otros efectos incluyen: la mejoría del metabolismo de las lipoproteínas, con reducción de la apoproteína B-VLDL junto a un incremento en apoproteína A1-HDL, reduciendo el riesgo de aterogénesis; la disminución de

la agregación plaquetaria; la mejoría de la función renal; el incremento de la actividad osteoblástica, y la protección sobre algunos tipos de neoplasias. Esta última propiedad se ha puesto de manifiesto por la mayor incidencia de varios tipos de cánceres en los pacientes con diabetes tipo 2, como el de hígado, páncreas y endometrio. Se ha atribuido a la presencia de resistencia a la insulina; el exceso de insulina circulante puede potenciar el efecto mitogénico de la insulina en detrimento de su efecto metabólico<sup>26</sup>.

### Efectos adversos

**Muy comunes (10%):** incomodidades gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, dolor abdominal y anorexia, especialmente en las primeras semanas del tratamiento. Estos síntomas son generalmente transitorios y pueden reducirse tomando los comprimidos junto con las comidas.

**Comunes (1-10 %):** trastornos del sabor; mialgias, disnea, dolor torácico.

**Muy raros (<0,01%):** la reacción más grave es la acidosis láctica, aunque los mecanismos se desconocen. Se sabe que reduce la actividad de la piruvato deshidrogenasa y el transporte mitocondrial de los agentes de óxido-reducción, aumentando así el metabolismo anaerobio, por lo que se acumulan los precursores para el ciclo de Krebs. La inhibición de la piruvato-deshidrogenasa disminuye la capacidad de metabolizar esos precursores en la ruta aerobia, aumentando el paso de piruvato a lactato, lo que conlleva a un aumento de la producción neta de ácido láctico. El ácido láctico aumenta (> 5 mmol/l) así como la creatinina. También se ha reportado descenso del tiempo de coagulación en pacientes con diabetes tipo 2, con dosis de metformina de 700 mg al día durante seis semanas; este efecto probablemente se debe a una disminución de la agregación plaquetaria. En casos aislados se ha observado una disminución de la absorción de vitamina B<sub>12</sub> en tratamientos prolongados. Se recomienda su investigación en caso de anemia megaloblástica.

En estudios clínicos controlados en población pediátrica con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante 1 año, las reacciones adversas comunicadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las observadas en adultos. No se han descrito casos de acidosis láctica ni de alteraciones de la coagulación en la población pediátrica<sup>22</sup>.

### Contraindicaciones, sobredosificación e interacciones

Entre las **contraindicaciones** para el uso de la metformina se encuentran las siguientes:

- Hipersensibilidad a la metformina o a cualquier componente de la preparación.
- Insuficiencia renal aguda o crónica.
- Estados de deshidratación: gastroenteritis aguda.
- Acidosis metabólica aguda o crónica.
- Cetoacidosis diabética, estados hipoxémicos.
- Insuficiencia hepática, cardíaca o renal.
- Alcoholismo agudo o crónico.
- Intervenciones con anestesia general.
- Exámenes radiológicos con contraste yodado, por la posibilidad de afectación renal.
- Infecciones severas: neumonía, *shock séptico*.
- Lactancia: la metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos o lactantes con lactancia materna. Sin embargo, dado que la información disponible es limitada, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina.

La ingestión de **dosis masivas** de metformina puede determinar acidosis láctica. Los síntomas más frecuentes son: vómitos, dolor abdominal, malestar con cansancio intenso y dificultad respiratoria, que puede evolucionar a coma.

Algunos de los fármacos que **interaccionan** con la metformina son: anabolizantes hormonales, anticonceptivos, betabloqueantes, cimetidina y antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Todos de uso muy limitado en la edad pediátrica.

**Tabla 5.** Presentaciones disponibles de metformina

#### Metformina hidrocloreto:

##### Comprimidos

- Dianben® 850/1000 mg Merck Serono
- Metformina IIP® 1000 mg (Institut für Industrielle Pharmazie F & E GMBH)
- Metformina Actavis® 850 mg
- Metformina Aldo-Unión® 850 mg
- Metformina Almus® 850 mg
- Metformina Apotex® 850 mg
- Metformina Aurobindo® 850 mg
- Metformina Bluefish® 850 mg (Bluefish Pharmaceuticals AB)
- Metformina CINFA EFG® 850 mg
- Metformina Combix® 850 mg
- Metformina Davur® 850 mg
- Metformina Kern Pharma® 850/1000 mg
- Metformina Mylan® 850 mg
- Metformina Pensa® 850 mg
- Metformina Qualigen® 850 mg
- Metformina Sandoz® 850 mg
- Metformina Stada® 850 mg
- Metformina Teva® 850 mg

##### Sobres

- Dianben® Merck Serono 500 /850 /1000 mg

La lista de excipientes es variable según la presentación utilizada.

El núcleo del comprimido puede estar formado por: povidona K-30, [E-1201], estearato de magnesio [E-572], croscarmelosa de sodio, y sílice coloidal anhidra [E-551] y en la cubierta se encuentra hidromelosa [E-464], dióxido de titanio [E-171] y macrogol 400. También puede contener lactosa.

En la Tabla 5 se muestran las presentaciones disponibles de la metformina y los datos farmacéuticos.

## Uso clínico

### Ficha técnica (A)

Diabetes tipo 2 en niños de 10 o más años en monoterapia o en combinación con insulina. La dosis inicial habitual es de 1 comprimido de 500 mg o de 850 mg una vez al día, administrado durante o después de las comidas. Tras 10-15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de los valores de glucemia. Un aumento gradual de la dosis mejora la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 g al día<sup>27</sup>.

### Fuera de ficha técnica (E= off-label)

**Obesidad:** el estudio MOCA en Reino Unido, multicéntrico, aleatorizado, con metformina (1500 mg/día) versus placebo en niños y adolescentes obesos (8-18 años), con niveles de insulina basales elevados y/o intolerancia a los hidratos de carbono, ha demostrado una reducción significativa del índice de masa corporal (IMC), reducción de la glucemia basal y mejoría de las enzimas hepáticas<sup>28</sup>.

Algunos estudios, utilizando metformina frente a placebo, realizados en niños obesos (dosis de metformina, 1000 mg al día) demuestran que la adición del fármaco al tratamiento dietético y al cambio de estilo de vida puede determinar una reducción adicional del IMC (aproximadamente de -1,09 kg/m<sup>2</sup>) y una mejora relativa de la resistencia a la insulina. La mayoría de estudios son de corta duración (no > 6 meses). Los efectos de la suspensión del tratamiento sobre el peso corporal y el metabolismo de la glucosa no se conocen<sup>29,30</sup>.

El tratamiento con metformina en adolescentes obesos con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en las fases precoces de la enfermedad puede romper el círculo vicioso de mayor ganancia de peso y adiposidad y mayor resistencia a la insulina<sup>31,32</sup>. En adolescentes obesos con hígado graso y resistencia a la insulina severa, los resultados son contradictorios. Algunos estudios han demostrado beneficios con dosis de 1000-1500 mg/d, mientras que otros no encuentran diferencias con la dieta y cambios de estilo de vida<sup>33,34</sup>. Existen en la actualidad varios ensayos clínicos en escolares con obesidad y marcadores de riesgo cardiovascular. El resumen de los estudios realizados hasta la actualidad se muestra en la Fig. 5, y ha sido recogido en un artículo de revisión<sup>35</sup>.

Figura 5. Efectos de la metformina (frente a placebo) en los pacientes obesos

Autor, año	Pacientes	Edad (a.)	Dosis (mg)	IMC	Insulina en ayunas*
Freemark, 2001	29	12-19	500 x 2	▼	▼
Srinivasan, 2006	28	9-18	1000 x 2	▼	▼
Atabek, 2008	120	9-17	500 x 2	▼	▼
Love-Osborne, 2008	85	12-19	850 x 2	≡	≡
Clarson, 2009	25	10-16	500 x 3	▼	≡
Wilson, 2010	77	13-18	2000 XR	▼	≡
Wiegand, 2010	70	12-18	500 x 2	≡	≡
Yanovski, 2011	100	6-12	1000 x 2	▼	▼
Mauras, 2012	42	8-17	500/1000 x 2	▼	≡
Kendall, 2013	151	8-18	1000/500	▼	≡

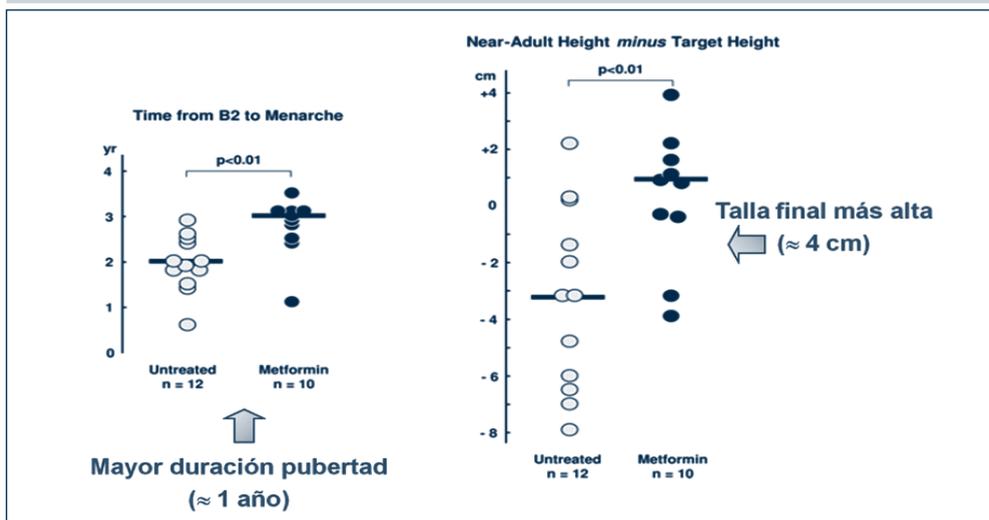
\*Sin cambios en la sensibilidad a la insulina (modelo mínimo). IMC: índice de masa corporal.

**Hiperandrogenismo ovárico:** hace casi dos décadas, se publicaron los primeros estudios demostrando que la metformina reduce las concentraciones séricas de andrógenos y restaura la ciclicidad menstrual y los ciclos ovulatorios en mujeres con sobrepeso e hiperandrogenismo ovárico<sup>36</sup>. Actualmente, se conoce que estos efectos están mediados por la reducción del hiperinsulinismo –que a su vez disminuye la síntesis de andrógenos y de LH– y por una acción directa de la metformina sobre la biosíntesis de esteroides<sup>36,37</sup>. Posteriormente, se observó que, en adolescentes, la metformina a dosis de 850-2000 mg/d administrada durante un periodo de 6-10 meses normaliza la ciclicidad menstrual y la ovulación. Estos efectos se acompañan de una reducción del score de hirsutismo, de mayor sensibilidad a la insulina, de un aumento de la proteína transportadora de las hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin [SHBG]), de un descenso de las concentraciones de testosterona y de una reducción de la grasa visceral<sup>38-40</sup>. En adolescentes con hiperinsulinismo, antecedente de bajo peso al nacer para la edad gestacional, oligomenorrea y ciclos anovulatorios, la metformina durante 3 meses restablece la ciclicidad menstrual y la ovulación, mejora la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico, así como la composición corporal<sup>41</sup>.

La eficacia de la metformina depende en parte de la existencia de determinados polimorfismos genéticos en los genes codificantes de la SHBG y del receptor de andrógenos<sup>42</sup>. La combinación de metformina con bloqueantes de la acción de los andrógenos a dosis bajas aumenta los efectos beneficiosos sobre el hirsutismo, la sensibilidad a la insulina y la composición corporal<sup>40</sup>.

**Modulación del tiempo puberal y de la edad de la menarquia:** en niñas con antecedente de bajo peso al nacer para la edad gestacional que desarrollan pubertad adelantada, la metformina prolonga el tiempo de evolución desde el inicio del botón mamario hasta la menarquia, e incrementa la talla final<sup>43</sup> (Fig. 6). Estudios piloto realizados en pacientes con bajo peso al nacer; recuperación rápida y exagerada del peso y talla y pubarquia precoz han demostrado que la administración de metformina (dosis  $\approx$  25 mg/kg/d) entre los 8 y los 12 años normaliza el inicio y progresión de la pubertad y la edad de la menarquia, mejorando la talla final<sup>44</sup>. Estos efectos se acompañan de una reducción de la grasa total, visceral y hepática, de una mejoría del perfil endocrino-metabólico, que son sostenidos después de suspender la terapéutica. El seguimiento longitudinal de estas pacientes demuestra que la metformina reduce también la incidencia de hipe-

**Figura 6.** El tratamiento con metformina normaliza el *timing* puberal y mejora la talla final en adolescentes con bajo peso al nacer y pubertad adelantada. Modificado de Ibáñez L, *et al.*<sup>43</sup>



randrogenismo ovárico 6 años posmenarquia, ya que la proporción de pacientes tratadas que desarrollaron esta entidad fue del 5%, significativamente inferior al porcentaje del 50% en las no tratadas<sup>44</sup>.

**Diabetes tipo I con resistencia a la insulina:** en adolescentes con diabetes tipo I, la mayor resistencia a la insulina asociada al desarrollo puberal puede deteriorar el control metabólico. El tratamiento con metformina frente a placebo, en un grupo de 27 adolescentes, redujo moderadamente las necesidades de insulina diarias y disminuyó un punto la HbA1C. La incidencia de hipoglucemia severa y de efectos adversos gastrointestinales fue similar al del grupo no tratado<sup>22</sup>.

## CONCLUSIONES

- La metformina es un fármaco seguro y eficaz, con mecanismo de acción poco esclarecido.
- Existen en la actualidad diversos estudios prospectivos en la edad pediátrica; sin embargo, la mayoría son a corto plazo.
- Existen dificultades para la expansión de la ficha técnica al tratarse de un fármaco de muy bajo coste.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. En: Cruz M. (ed.). Tratado de Pediatría. 10.ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 1079-86.
2. Ferrández Longás A. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta: datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader; 2005.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44: 291-303.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45:13-23.
5. Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. N Engl J Med. 2012;366:443-53.
6. Kaplowitz PB. Delayed puberty. Pediatr Rev. 2010;31:189-95.
7. Silveira LF, Trarbach EB, Latronico AC. Genetics basis for GnRH-dependent pubertal disorders in humans. Mol Cell Endocrinol. 2010;324:30-8.
8. Mitchell AL, Dwyer A, Pitteloud N, Quinton R. Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann syndrome: towards a unifying theory. Trends Endocrinol Metab. 2011;22:249-58.
9. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:10-25.
10. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1613-20.
11. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3056-67.
12. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78:30-5.
13. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press; 1959.

14. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:R229-39.
15. Villanueva C, Argente J. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? *Horm Res Paediatr.* 2014; 82:213-21.
16. Shenfield G. Metformin: myths, misunderstandings and lessons from history. *Aust Prescr.* 2013;36:38-9.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos – CIMA. [Fecha de acceso 16 dic 2015]. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do>
18. Fichas técnicas de la Food and Drug Administration (FDA). Silver Spring, USA: FDA. [Fecha de acceso 16 dic 2015]. Disponible en [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
19. Hsia Y, Dawoud D, Sutcliffe AG, Viner RM, Kinra S, Wong IC. Unlicensed use of metformin in children and adolescents in the UK. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:135-9.
20. Kostev K, Richter H. Unlicensed use of metformin in children and adolescents in Germany and France. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:307-8.
21. Sánchez-Infantes D, Díaz M, López-Bermejo A, Marcos MV, de Zegher F, Ibáñez L. Clinical pharmacokinetics of metformin in girls at age 9 years. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:735-8.
22. Brufani C, Crinò A, Fintini D, Patera PI, Cappa M, Manco M. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:78-85.
23. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014;20:953-66.
24. Foretz M, Hebrard S, Léclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest.* 2010;120:2355-69.
25. Kai Y, Kawano Y, Yamamoto H, Narahara H. A possible role for AMP-activated protein kinase activated by metformin and AICAR in human granulosa cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:27.
26. Ariaans G, de Jong S, Gietema JA, Lefrandt JD, de Vries EG, Jalving M. Cancer-drug induced insulin resistance: innocent bystander or unusual suspect. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:376-84.
27. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, et al. A clinical trial to maintain glycaemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:2247-56.
28. Kendall D, Vail A, Amin R, Barrett T, Dimitri P, Ivison F, et al. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:322-9.
29. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, McDuffie JR, Kozlosky M, Sebring NG, et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes.* 2011;60:477-85.
30. Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care.* 2009;32:1743-5.
31. Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. *J Pediatr.* 2008;152:817-22.
32. Quinn SM, Baur LA, Garnett SP, Cowell CT. Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. *Obes Rev.* 2010;11:722-30.

33. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther*. 2008; 30:168-76.
34. Akcam M, Boyaci A, Pirgon O, Kaya S, Uysal S, Dundar BN. Therapeutic effect of metformin and vitamin E versus prescriptive diet in obese adolescents with fatty liver. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011;81:398-406.
35. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA Pediatr*. 2014;168:178-84.
36. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2008; 358:47-54.
37. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21:560-74.
38. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1555-9.
39. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez-Hierro F, de Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in non-obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3595-8.
40. Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10: 499-508.
41. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, De Zegher F. Anovulation in eumenorrhic, non-obese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5702-5.
42. Díaz M, López-Bermejo A, Sánchez-Infantes D, Bassols J, de Zegher F, Ibáñez L. Responsiveness to metformin in girls with androgen excess: collective influence of genetic polymorphisms. *Fertil Steril*. 2011;96:208-213.e2.
43. Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2068-73.
44. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1262-7.

