

Actualizaciones en Endocrinología Infantil




M AWIL
Publicaciones Impresas
y Digitales

www.mawil.us

Actualizaciones en



Endocrinología Infantil



Actualizaciones en



Endocrinología Infantil

Carla Isabel Alcívar Vera
Médico Cirujano
chavy_av15@hotmail.com

Luigi Alejandro Arias Delgado
Médico Cirujano
luigidemanta@hotmail.com

Geovanny José Cantos Jaramillo
Médico Cirujano
drgeocantos@hotmail.com

Leyla María Cedeño Ávila
Médico Cirujano
lmca242008@hotmail.com

Diana Nathaly Chaguay Blacio
Médico
dianischaguayb@gmail.com
dnychaguayczs5@gmail.com

Melissa María Chong Sánchez
Médico
meli.maria05@hotmail.com

Karina Lisseth Mendoza Hidalgo
Médico Cirujano
kariliss_8826@hotmail.com

Ricardo Guzmán Mero Vélez
*Médico de la Universidad de
Guayaquil*
ricardomerovelez@icloud.com

Bairon Andrés Sabando Farias
Médico Cirujano
bsabando_30322@hotmail.com

Denis Rolando Zambrano Vera
Médico Cirujano
drzv2009@yahoo.com



www.mawil.us

DATOS DE CATALOGACIÓN

AUTORES: Carla Isabel Alcívar Vera
Luigi Alejandro Arias Delgado
Geovanny José Cantos Jaramillo
Leyla María Cedeño Ávila
Diana Nathaly Chaguay Blacio
Melissa María Chong Sánchez
Karina Lisseth Mendoza Hidalgo
Ricardo Guzmán Mero Vélez
Bairon Andrés Sabando Farias
Denis Rolando Zambrano Vera

Título: Actualizaciones en Endocrinología Infantil

Descriptor: Ciencias Médicas; Fisiología Humana; Desarrollo del niño; Sistema Endocrino

Edición: 1^{ra}

ISBN: 978-9942-787-31-6

Editorial: Mawil Publicaciones de Ecuador, 2018

Área: Educación Superior

Formato: 148 x 210 mm.

Páginas: 164

DOI: <http://dx.doi.org/10.26820/mawil/actualizaciones-en-endocrinologia>



Texto para Docentes y Estudiantes Universitarios

El proyecto didáctico *Cultura Tributaria*, es una obra colectiva creada por sus autores y publicada por *MAWIL*; publicación revisada por el equipo profesional y editorial siguiendo los lineamientos y estructuras establecidos por el departamento de publicaciones de *MAWIL* de New Jersey.

© Reservados todos los derechos. La reproducción parcial o total queda estrictamente prohibida, sin la autorización expresa de los autores, bajo sanciones establecidas en las leyes, por cualquier medio o procedimiento.

*Director General: PhD Student. Lenin Suasnabas Pacheco

*Dirección Central *MAWIL*: Office 18 Center Avenue Caldwell; New Jersey # 07006

*Gerencia Editorial *MAWIL*-Ecuador: Aymara Galanton.

*Editor de Arte y Diseño: Eduardo Flores

Actualizaciones en



Endocrinología Infantil

REVISORES

Med. Eva Herrera de Alvarado Msc.

eva.herrer@gmail.com

Universidad de Carabobo

Árbitro evaluador de investigación (Médico/a)

Med. José Gregorio Loaiza Suárez Esp.

aymaragon@gmail.com

Universidad de Carabobo

Médico Cirujano; Especialista en Salud Pública

ACTUALIZACIONES EN ENDOCRINOLOGÍA INFANTIL

PROLOGO	09
1. Retraso de crecimiento de causa no organica.....	11
2. Hipocrecimiento hipofisario por déficit aislado idiopático o hereditario de Hormona de Crecimiento.....	23
3. Diabetes insípida.....	31
4. Diabetes insípida central o neurogénica.....	35
5. Diabetes insípida nefrogénica.....	39
6. Secreción inadecuada de Hormona Antidiurética (ADH).....	45
7. Hipotiroidismo adquirido.....	53
8. Hipertiroidismo.....	61
9. Factores reguladores del metabolismo fosfocálcico.....	69
10. Sistema renal, suprarrenal y patologías.....	87
11. Enfermedades causadas por disfunción de la médula suprarrenal.....	95
12. Síndrome de Klinefelter.....	121
13. Obesidad infantil.....	127
14. Pseudohermafroditismo.....	135
15. Intolerancia hereditaria a la fructosa.....	141
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	147

PRÓLOGO

La Endocrinología Pediátrica es una rama de la medicina realmente apasionante que estudia una serie de condiciones y patologías de uno de los sistemas más complejos e importantes del organismo durante la niñez. Por lo que nos permite profundizar en conceptos y temas cuya concepción han cambiado notablemente solo en algunos años y nos ofrece una mirada acuciosa y dinámica de la evaluación pediátrica completa revisando un conjunto de elementos que definen el desarrollo y el crecimiento en la primera y tal vez la más importante etapa de la vida del ser humano. Porque, de alguna manera determina lo que éste será el resto de su existencia y el mantenimiento de la homeostasis y el equilibrio que el organismo necesita, dando un viaje por el conjunto complejo de procesos, celulares, tisulares y metabólicos, entre otros que son indispensables para preservar la vida a lo largo del tiempo.

Las patologías endocrinas en la infancia no son tan frecuentes como otras enfermedades, por lo que tienen una importancia particular dado a sus manifestaciones clínicas que muchas veces son algo inespecíficas, asimismo, su morbilidad y su mortalidad que suele tener tardío diagnóstico. En las entidades endocrinológicas de todas las edades, están los trastornos del crecimiento, de la tiroides, de las glándulas suprarrenales, las patologías hipofisarias, del metabolismo fosfocálcico y la obesidad con todas las consecuencias que implican. En determinados casos, suponen una urgencia para la atención especializada condiciones como la ambigüedad genital al momento de nacer, porque puede poner en riesgo la vida, por determinadas formas de hiperplasia suprarrenal congénita que implican pérdida salina. Aquí, intentaremos hacer una revisión o compendio sencillo y práctico, que nos sea de utilidad para la orientación diagnóstica y el manejo de los pacientes pediátricos en endocrinología requieren de la meticulosidad médica. Tomando en cuenta además, estudios importantes que definen y describen la experiencia científica en el área, de una manera amena, estructurada y concreta.

Dra. Eva Y. Herrera De Alvarado

CAPÍTULO I

RETRASO DE CRECIMIENTO DE CAUSA NO ORGANICA



www.mawil.us

Retraso de crecimiento de causa no orgánica

Uno de los temas de más relevancia en endocrinología pediátrica es la talla baja y el crecimiento lento¹. Sin embargo, el retraso del crecimiento también está dado por causas no orgánicas. Se conoce como retraso del crecimiento de causa no orgánica, el conjunto de trastornos que ocasionan alteraciones en el crecimiento, desarrollo y comportamiento infantil. Sin que los niños padezcan de una causa orgánica. Por eso, ha recibido nombres como síndrome de carencias afectivas, deprivación materna, deprivación emocional, enanismo por deprivación, fracaso de crecimiento ambiental, hipopituitarismo transitorio, hiposomatotropismo reversible, enanismo por abuso, síndrome de Kaspar Hauser, enanismo psicossomático, retraso del crecimiento de etiología psicossocial, hospitalismo, entre otras. Fundamentalmente han dependido de la manera en que ésta condición ha sido percibida por los diferentes autores que la han descrito con cualquiera de esos nombres. Pero han tenido la carencia de englobar bien los aspectos biológicos, psicológicos y sociales en las manifestaciones de la patología. Se trata de un proceso complejo en el que participan diferentes factores predisponentes que se desarrollan entre sí y que se presentan a lo largo de la enfermedad. Por ello, la denominación más acertada que reúne la sintomatología de ésta enfermedad es Retraso del Crecimiento de Causa no Orgánica. Dado que los problemas funcionales que implica son de importancia debido a las consecuencias que genera en los niños afectados, cuyas cifras son mayores a nivel extrahospitalario que intrahospitalario y su incidencia es cada vez mayor en la población en general. En su patogenia, participan múltiples variables que además son incontroladas. Pero, que se relacionan entre sí y con los mecanismos de patogénesis.

La comprensión de factores determinantes de crecimiento y desarrollo durante los primeros años de vida, continúa siendo un motivo de investigaciones. Los entornos de cuidados socioambientales, desde una perspectiva ecológica, pueden constituirse en factores, que sumados a los biológicos, afectan el crecimiento en los primeros años de la vida². Por lo tanto, resulta de relevancia reconocer los distintos factores predisponentes que la influyen, estos son:

1. Los factores sociales

Existen diferentes y determinados factores de orden social y económico que

influyen sobre el crecimiento y desarrollo del niño, que junto al entorno psicosocial que les rodea son pilares fundamentales que describen la patología de Retardo del Crecimiento de Causas no Orgánicas. Ya que, una adecuada alimentación que aporte los nutrientes esenciales para que el organismo cumpla con sus funciones vitales correctamente, una atención sanitaria capaz de prevenir y proveer el tratamiento oportuno de las enfermedades más comunes de la infancia y un nivel socioeconómico adecuado que mantenga una elevada calidad de vida, son todos indispensables para poder reducir la incidencia de esta patología que si se quiere tiene relación directa con las bajas condiciones sociales y económicas de la población.

Figura 1

DESARROLLO SOCIAL Y EMOCIONAL

- Tiene lugar en tres contextos:



- La relación paterno filial sigue siendo una base segura.
- En la escuela: mayor separación del escolar y la familia, importancia de las relaciones entre compañeros, alumno- profesor.
- **AMISTAD**

Fuente: *Crecimiento y desarrollo. I. E. Juana Cervantes de Bolognesi.*

2. Los Factores Familiares

El núcleo familiar bien estructurado y funcional conforma la base fundamental donde todo niño debe recibir atención, cuidados y la contención afectiva necesaria para garantizar su normal crecimiento y desarrollo. Por eso, aquellos niños que van creciendo dentro de familias disfuncionales o con mayores dificultades sociales, económicas, sanitarias, psicológicas, de relacionamiento y culturales, tienden a tener mucho más problemas que los demás. Entonces, es allí cuando se favorece la aparición de conflictos y tensiones que dañan o desarmizan la estructura familiar. Ya que, es cuando el niño suele pasar a un segundo plano de importancia que le niega la atención y los cuidados que necesita.

Los tipos de familias con niños con Retardo del Crecimiento de Causas no Orgánicas que sigue estando vigente, según la clasificación de Evans de 1970:

2.1. Síndrome del niño vulnerable.

Son aquellos que poseen las siguientes características:

- Tienen una adecuada calidad de vida.
- Reciben cuidados y atención adecuados.
- Su madre sufre de depresión de reciente aparición. Además, ésta vive en la imaginación, pensando que su hijo se encuentra mal y siente temor por su vida. Luego, cuando el niño es ingresado durante largos periodos de tiempo, la madre piensa que ya lo ha perdido.
 - Las relaciones madre e hijo son malas.
 - Es reversible porque cuando pasa el tiempo todo vuelve a su lugar.

2.2. Familias más estructuradas con cronificación de la situación.

Pese, a que aquí la situación es aparentemente más estable. Se presentan las siguientes características:

- Las condiciones y calidad de vida del niño afectado y su familia son peores.
- Se carece de suficientes medios materiales y el niño no se encuentra bien atendido.

- Estado psicológico de la madre que se corresponde con una depresión grave. Por ende, las relaciones madre e hijo se muestran con bastante inestabilidad, inseguridad y pocos lazos afectivos. Además, la madre está convencida de que el hijo es enfermo y retrasado en el desarrollo de sus actividades cotidianas y motoras, de una manera permanente y definitiva.
- El pronóstico de la situación es malo y para que pueda cambiar, se hace indispensable tomar acciones que le den un vuelco al estilo de vida y a las actitudes de la familia.

2.3. Grupos familiares con deterioro grave de su situación.

Por lo general, tienen un pronóstico muy malo. Debido, fundamentalmente a que llevan implícitas historias de abusos. Por lo que en ellas hallamos las siguientes características:

- Condiciones de vida que son bastante buenas.
- El niño está siendo sometido a múltiples situaciones de peligro y/o claros actos de desatención, porque no es cuidado.
- Existe una evidente repulsión de la madre hacia el niño, que lo demuestra claramente al no establecer con él lazos afectivos positivos. De allí, que la relación madre e hijo es de rechazo completamente.
- La descripción que hace la madre de su hijo es de total falta de afecto, lo etiqueta como un ser malo y mantiene la creencia de que perdió el control sobre él hace mucho tiempo, como un sentimiento que agrava la situación dentro de ella y para el niño a quien se lo expresa en la vida cotidiana.
- Debido a que el pronóstico es muy malo, la adopción por parte de una nueva familia, es la única vía posible de mejorar y tratar las condiciones del niño.

3. Los factores afectivos

Son si se quiere los más estudiados, porque son los que han recibido más atención de todos los factores que han sido descritos. Posiblemente, juegan uno de los papeles más importantes en la patología de Retardo del Crecimiento de Causas no Orgánicas. Además, estos factores toman en consideración tres aspectos diferentes:

3.1. El perfil psicológico y emocional de la madre.

Algunos autores afirman que lo único necesario para ejercer la maternidad y ser la mejor madre es ofrecer cariño al niño con espontánea y sincera naturalidad. Sin embargo, la capacidad con que la madre pueda satisfacer las necesidades afectivas de su hijo se pueden alterar por la influencia de la propia psicología materna. Lo que hace que el niño no reciba el afecto y el cariño indispensable proveniente de su madre. En la práctica, esta incapacidad de la madre por ejercer como tal, puede estar dada por varios motivos, como:

- Madre desequilibrada emocionalmente que tienda a la adopción de pasivas actitudes ante los acontecimientos que le rodean. Además, con sentimientos graves de culpabilidad y ansiedad que le han ido sirviendo de impedimento para ocuparse de su hijo correctamente. Lo que ha conducido progresivamente, a establecer muy pobres relaciones de madre e hijo donde no existe satisfacción alguna. Entonces, se arrastran los conflictos acumulándose y sin resolverse. Muchas veces, por la misma presencia de dificultades que se oponen al desarrollo normal de las funciones maternas que se deterioran .
- Presencia de problemas que se derivan de las relaciones matrimoniales. Ya que, al parecer, la calidad de las relaciones, su reciprocidad y el ambiente afectivo son absolutamente indispensables para el desenvolvimiento afectivo normal y se encuentra por encima de cualquier técnica de crianza que se pueda implementar. Por ello, el niño que no fue deseado y se desarrolla entre el rechazo va generando de forma progresiva y continua distanciamiento y desapego que aumenta cada vez más con el tiempo. Esto ha sido denominado síndrome de incompetencia materna, dada la incapacidad de brindarle al niño los cuidados que éste necesita.

3.2. La situación de carencia o privación afectiva.

La carencia afectiva señala la situación en que se encuentra un niño que ha sufrido o sufre la privación de la relación con su madre, o de un sustituto materno, y que padece el déficit de atención afectiva necesaria en la edad temprana³. Se trata de la negación de los cuidados maternos hacia el hijo en todas sus formas. Para Sigmund Freud fue definida como pérdida del objeto amoroso en los primeros estadios de la vida. Lo que puede generar problemas emocionales caracterizados por el estado de ánimo profundamente doloroso, hay una pérdida del interés hacia el mundo exterior, se afecta la capacidad de brindar amor, al

mismo tiempo que se inhiben todas las funciones con marcada reducción del amor propio y la autoestima. Sin embargo, para otros autores la carencia o privación afectiva, tiene que ver con desafrentización de afecto. Lo que significa que las aferencias son el conjunto de estímulos provenientes del exterior, que tienen la capacidad de permitir y enriquecer la formación, organización y el desarrollo de nuestra personalidad.

La desafrentización, situaciones de privación o carencia afectiva, se ven también en algunas especies animales. Por ello, en la psiquiatría clínica, la díada materno filial es considerada círculo de interacción mutua en donde el recién nacido capta y modifica el amor que recibe de su madre, redirigiendolo e influyendo sobre ella.

Hay una directa y específica relación entre la privación de afecto durante los primeros años de vida y el desarrollo de un carácter psicopático y antiafectivo que se inclina a la delincuencia habitual y difícil de tratar extremadamente. De allí, que muchos autores han relacionado cualquier separación entre el niño pequeño y su madre, genera privación afectiva grave. Sin embargo, también se ha demostrado que algunos niños pueden superar estos trastornos que afectan el desarrollo de su personalidad.

Figura 2

Consecuencias de no actuar correctamente

➔ **Respecto a la afectividad**
La carencia de intimidad con los padres puede afectar a la relación afectiva con otras personas.
Sin vinculación afectiva se ponen de manifiesto cambios emocionales bruscos, ansiedad, miedo y otros problemas.

➔ **Respecto a la identidad.**

The infographic features a photograph of a young child with their hands covering their face, suggesting emotional distress or withdrawal.

Fuente: David López. Escuela para madres y padres.

3.3. El fenómeno de privación encubierta.

Es muy importante para la dinámica afectiva del niño y su entorno.

De allí, que el hospitalismo intrafamiliar es definido como el cuadro clínico que los niños privados de afecto cotidiano dentro de sus propios núcleos familiares. Por ejemplo, aquellas situaciones que se generan en la constitución emocional del niño que a los tres meses de vida es dejado por su madre por tener que incorporarse al ámbito laboral. O bien, cuando se produce la ruptura matrimonial y el niño sufre la pérdida de la tríada madre, padre e hijo.

3.3.1. Privación parcial.

Es definida cuando ambos padres viven en la misma casa con el niño, pero, tienen una relación con problemas de carencia afectiva que trasladan a su hijo. Asimismo, las malas relaciones entre alguno de los padres con su hijo, pueden traer como consecuencia afectación del desarrollo afectivo del niño y en cualquiera de los casos, contribuir a la presencia de privación afectiva.

3.3.2. Privación enmascarada o privación encubierta propiamente dicha.

Dada por diferentes razones, como el trabajo materno, la presencia de determinados hábitos familiares que la favorecen, relaciones disfuncionales entre los padres, dedicación excesiva a la televisión, entre otros factores que contribuyen al desarrollo de privación afectiva.

3.3.3. Síndrome de retraso ambiental.

Puede presentarse en niños que que viven en familias íntegras y hogares aparentemente bien configurados. Pero, donde existe una ternura maternal que no es suficiente y carece de estímulos de parte de la madre hacia el niño. Allí, las manifestaciones clínicas presentes, pueden desaparecer si la madre u otra tutora que se haga cargo del niño se modifica de forma afectiva. Por ello, toda privación afectiva encubierta por muy difícil detección y atención que tenga, merece la mayor atención posible, en beneficio del niño.

Formas de percibir y relacionarse con el niño

- **Relación anómala.** La percepción y relación de los padres con el niño, transcurre con significado específico pero anómalo. Ya que, no considera la individualidad integral del niño con derechos propios. Sino que se toma en cuenta como una respuesta a las necesidades, deseos y sentimientos de los padres. Lo que produce la insatisfacción de las necesidades afectivas del niño. Porque la madre, el padre o ambos no perciben al niño como una persona independiente de sí mismos por lo que lo tratan con poca consideración y escasa atención a sus necesidades. En otros casos, el progenitor percibe al niño como una persona independiente, pero reacciona de acuerdo a sus necesidades e intereses particulares.

Los padres pueden percibir al niño de manera irracional y deformada, por el fenómeno de la identificación, por determinadas actitudes básicas, valores y normas adquiridos u otros elementos de previas experiencias.

El niño carece de significación para sus padres porque se encuentran tan abstraídos en sus propias preocupaciones que no le dan al hijo el afecto que éste necesita. Por lo que terminan dejando de desempeñar su misión como padres y estableciendo lo que se llama una relación insuficiente. Esto se puede deber a que los padres tengan alguna perturbación temperamental o tendencia neurótica o psicótica que los hace incapaces de establecer una relación íntima con su hijo. Independientemente de las cualidades del niño, la personalidad de la madre es fría y retraída, con nulas capacidades de entrega afectiva hacia el niño.

Asimismo, los padres, pueden estar tan ocupados en sus necesidades individuales y placeres que no tienen relación afectiva con el niño. Aunque le suplan otras necesidades materiales que no compensan su salud y requerimientos emocionales. Otras veces, los problemas cotidianos pueden desequilibrar psicológicamente a los padres afectando en consecuencia a los niños.

4. Los factores individuales.

Son aquellos que son parte integral de cada niño, que es único, auténtico y diferente. Por lo tanto, una forma de expresar su individualidad es desarrollando capacidad de afrontar las adversidades. La forma en que el niño reacciona al

momento de la privación está directamente relacionada con la actitud futura ante la privación de una persona querida. Además, de parte del niño existen algunas diferencias innatas o adquiridas que definen su capacidad de reacción que a su vez influyen en la recompensa o satisfacción que recibe de su madre.

También, la edad del niño condiciona la manera en que éste vive la experiencia de privación. En tal sentido, el segundo semestre del primer año de vida es una etapa particularmente vulnerable, porque es cuando el niño comienza a diferenciarse de su madre y a formar una imagen corporal primitiva, pero aún dentro de unas relaciones de mucha dependencia. Por ello, es durante esta etapa que se atribuyen muchas consecuencias como retraso del crecimiento, retraso mental, dificultad para establecer relaciones íntimas objetivas, incapacidad para diferenciar el propio yo. Posteriormente, durante el primer y cuarto año cuando ocurre la separación, en situaciones particularmente desfavorables que pueden significar regresión importante, dificultad para contener impulsos, retardo o anomalías en el desarrollo de su propio ego, con repercusión negativa sobre la autoestima. Definitivamente, existe relación estadística significativa entre los Factores Biosocioculturales Maternos y Deserción al Control de Crecimiento y Desarrollo del niño de 3 y 4 años⁴.

Luego, después de los cuatro años de edad, la separación de la madre parece ser mucho menos perjudicial porque el niño es mucho más independiente y su capacidad. Está mejor establecida su capacidad para formar relaciones objetivas.

5. La Institucionalización

La mayor parte de los recién nacidos que no cuentan con los cuidados de su familia de origen son derivados al sistema de protección y sometidos a una institucionalización temprana. Durante el periodo de internación, el bebé carece de una figura de afecto exclusiva y estable. Esta situación compromete significativamente su desarrollo, siendo habitual en estos casos la presencia de un cuadro de Carencia Afectiva Crónica^{5, 6, 7}.

Puede definirse como la última etapa de una situación negativa que ha sido vivida por el niño. De modo, que el internamiento de un niño durante los primeros años de su vida en una institución de acogida puede repercutir negativa sobre su desarrollo afectivo y emocional.

Existen muchos estudios que demuestran la afectación y ciertas atroñas de su entorno psicológico y psiquiátrico que aparecen en niños reclusos durante largos periodos de tiempo en instituciones. Aparte de que la experiencia de privación les resta la capacidad de establecer relaciones íntimas duraderas. A su vez, quienes sufren una continua privación afectiva, presentan embotamiento, alteración grave del desarrollo intelectual, afectivo, físico y social⁸. Muchas veces, manifiesto con patología depresiva, evidente sobre todo en aquellos niños que son separados de su madre después de los 6 meses de vida. Asimismo, la susceptibilidad a padecer trastornos del carácter y conductas delictivas. Por otra parte, en cuanto a manifestaciones físicas, el marasmo es una de las más importantes, pero, la mayoría de los estudios coincide en que la desnutrición infantil disminuye significativamente con el apoyo de un programa alimentario⁹. Además la incidencia y la etiología está directamente relacionada con las enfermedades infecciosas y otras que llevan a la internación prolongada de niños en los hospitales.

En definitiva, el estado nutricional del individuo debe considerarse como una situación que hace parte de un contexto, donde interactúan múltiples factores como el empleo, la educación, el ingreso, la propaganda, la salud y la calidad de la vida de las personas; elementos que repercuten considerablemente sobre el funcionamiento integral del niño y posteriormente en su estado adulto¹⁰.

Finalmente, el apego es el vínculo emocional que desarrolla el niño con sus padres (o cuidadores) y que le proporciona la seguridad emocional indispensable para un buen desarrollo. La carencia afectiva influye en los niveles de coeficiente intelectual de los niños y niñas que viven en situación de institucionalización. La carencia afectiva si es importante en el desarrollo del coeficiente cognitivo, sin embargo, a este se suman otros aspectos como el tiempo de institucionalización, cambio constante de cuidadores y de compañeros de casa, factores culturales y geográficos, que en su conjunto afectan las relaciones vinculares o de apego de los niños¹¹.

CAPÍTULO II

HIPOCRECIMIENTO HIPOFISARIO POR DÉFICIT AISLADO IDIOPÁTICO O HEREDITARIO DE HORMONA DE CRECIMIENTO



www.mawil.us

Hipocrecimiento hipofisario por déficit aislado idiopático o hereditario de Hormona de Crecimiento

El crecimiento es el proceso fisiológico más característico de la edad pediátrica. Aunque la talla adulta y la edad a la que esta se alcanza están, en cada sujeto, determinadas genéticamente, el resultado final puede variar dependiendo de la compleja interacción a lo largo de todo el período de crecimiento de factores genéticos y ambientales. La talla baja supone un motivo de preocupación para los padres y es una causa muy frecuente de consulta en Pediatría y en Endocrinología Pediátrica¹². El pediatra de Atención Primaria es el profesional que se enfrenta inicialmente a este tipo de situaciones y debe ser capaz de realizar un enfoque diagnóstico adecuado, diferenciar aquellas variantes normales del desarrollo de las que no lo son, orientar a los padres y al paciente, en aquellos casos que considere necesario, derivar al paciente a un servicio de Endocrinología Pediátrica¹³.

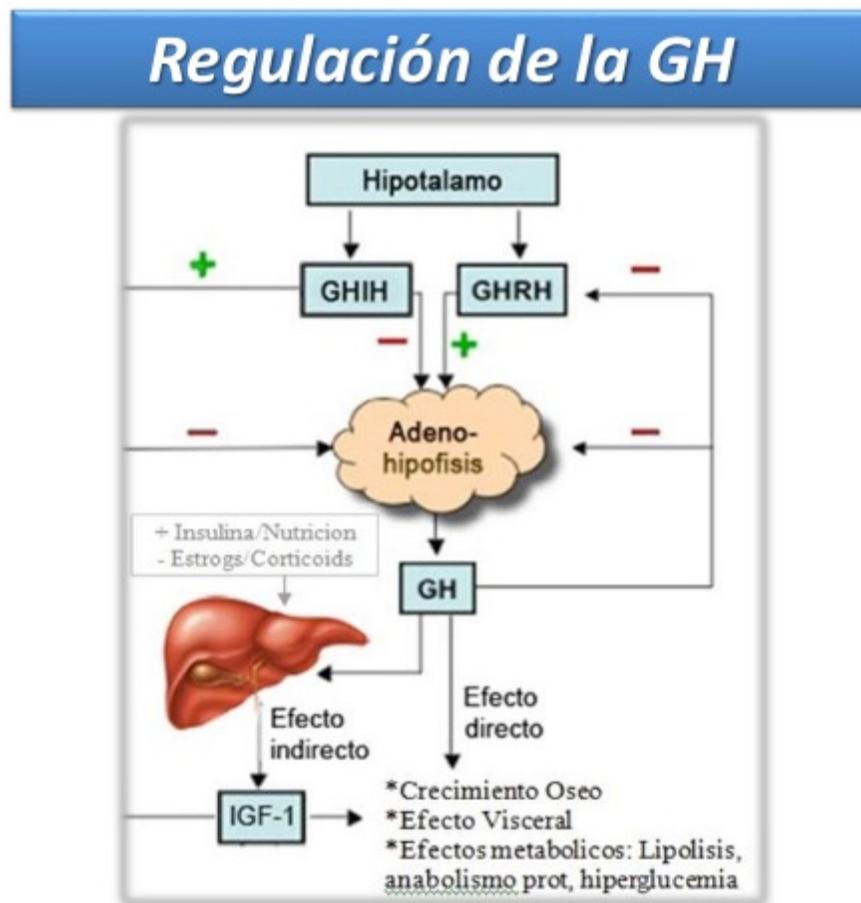
El hipocrecimiento hipofisario se debe a una reducción, alteración de la secreción o alteración de los receptores periféricos de hormona del crecimiento o GH. Esta hormona, induce la síntesis de factores del crecimiento ligados a la insulina (IGFS), en las células del cartílago o condrocitos, en los fibroblastos y en otros tipos de células. Los IGFS se hallan en el plasma, circulando unidos a proteínas específicas, pero no poseen formas libres.

Factores como la edad, la nutrición y la hormona de crecimiento, determinan los niveles plasmáticos de IGFS. De allí, que se incrementan de manera lenta durante la infancia y aún más aceleradamente durante la pubertad, pero luego van descendiendo paulatinamente sobre todo pasados los 50 años de edad. Asimismo, los niveles de IGF-1 se encuentran disminuidos en el estado de desnutrición, pero se encuentran elevados en obesos¹⁴. Por otra parte, los niveles de IGFS-2 están bajos en el hipopituitarismo, mientras que no se incrementan en la acromegalia y su concentración durante toda la vida es generalmente constante.

La deficiencia de hormona de crecimiento puede ser ocasionada por diferentes causas, hipofisaria primaria, suprahipofisaria secundaria o por resistencia periférica a la GH o IGFS. Entonces, en las deficiencias primarias, está disminuida de forma cuantitativa, o bien, se encuentra alterada cualitativamente

espontáneamente o posterior a la estimulación de diferentes agentes. Sin embargo, en las deficiencias secundarias, la liberación espontánea de GH es anormal y puede normalizarse tras estimulación con fármacos. Por otro lado, la producción de hormona de crecimiento es normal o incluso elevada en los trastornos periféricos. Pero los IGFS no son sintetizados por alteración a nivel del receptor, como en el hipocrecimiento tipo Laron, porque existe una alteración a nivel post receptor como en la raza pigmea o porque simplemente existe una resistencia periférica a los IGFS.

Figura 3



Fuente: *Crecimiento y Desarrollo. Rosa Quintanilla. Universidad de Managua.*

La deficiencia de hormona de crecimiento o GH puede ser total o parcial, si luego de la estimulación, el pico de GH se encuentra por debajo de 5 ng/ml el déficit es total. Pero, si el pico de secreción oscila entre 5 y 10 ngr/ml el déficit es parcial. Mientras, que la deficiencia clásica es debida a una falta de respuesta a dos pruebas de estimulación de GH. También, hay formas transitorias de deficiencia de GH como la que se da en el retraso constitucional del crecimiento que se relaciona con una secreción retrasada de hormonas sexuales.

Etiología del defecto de GH

El hipocrecimiento, tiene diversas etiologías, en los niños con talla baja, la mayoría de las veces no es posible la identificación de un trastorno hipofisario específico, pese a que las alteraciones endocrinas representan una minoría entre las causas de baja talla, se hacen de importante detección para poderlas tratar. Los tumores hipofisarios suelen estar presente en los niños con hipopituitarismo, por ejemplo el craneofaringioma o si se trata de una etiología no demostrable se denomina hipopituitarismo idiopático. Asimismo, el déficit aislado de hormona de crecimiento o GH se puede asociar a defectos fenotípicos de la línea media, como por ejemplo la fisura palatina o la ausencia del septum pellucidum. De modo tal, que el 10% de los casos de déficit aislado y el relacionado a otras anomalías son hereditarios.

Manifestaciones clínicas

El retraso del crecimiento es la característica principal del hipopituitarismo que se presenta durante la infancia. Allí, se hallan proporciones corporales normales, luego irán apareciendo otras alteraciones como fallo en el comienzo de la pubertad. La pubertad es el periodo de transición desde la infancia a la vida adulta y las alteraciones endocrinológicas tienen un especial interés durante esta época de la vida¹⁵.

Por ello, en los problemas de crecimiento es indispensable determinar la edad ósea por medio de radiografía de la mano izquierda del niño, al mismo tiempo que se debe llevar meticulosamente el registro de la talla y el peso. Asimismo, está indicada la valoración de la silla turca para descartar calcificaciones y tumores, a través de TAC o RMN. Ya que, la silla turca es anormalmente pequeña en un 10 a 20% de los niños con deficiencia hipofisaria de hormona de crecimiento.

Hipocrecimiento hipofisario por déficit aislado idiopático o hereditario de Hormona de Crecimiento (HG)

En esta condición patológica, el niño posee un peso y una longitud normales al momento del nacimiento. Pero, su velocidad de crecimiento es muy lenta durante los primeros tres años de su vida, aproximadamente menos de 7 cm por año. Luego, decrece a menos de 4,5 cm por año hasta la edad puberal.

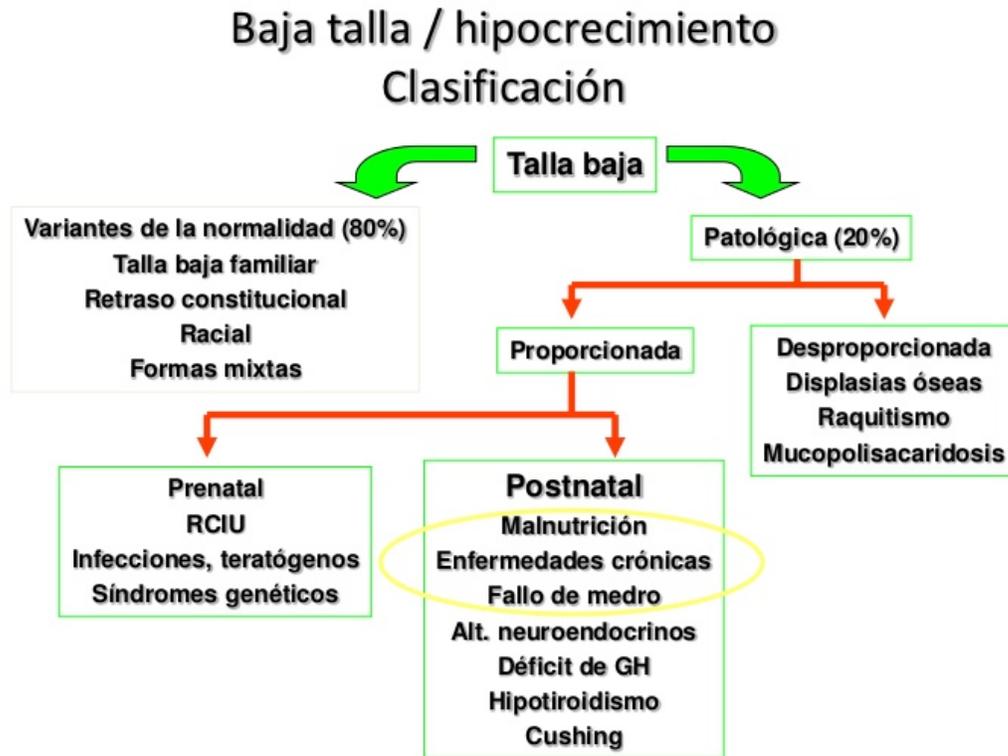
Su percentil de crecimiento suele estar por debajo del percentil 3, la maduración ósea está retrasada, así como su desarrollo puberal, fenotípicamente presenta aumento de la grasa abdominal y de pectorales, extremidades delgadas, facies más infantil de lo que le corresponde para su edad, sus manos y pies son pequeños, tienen voz chillona y aguda. En cuanto a sus caracteres sexuales, los varones suelen presentar micropene y criptorquidia y las hembras hipoplasia de clítoris y de labios menores. En cuanto a su capacidad mental, no existe retardo, pero pueden aparecer con frecuencia crisis de hipoglucemia durante la lactancia que pueden llegar a lesionar el sistema nervioso.

Diagnóstico

La determinación basal de GH posee un valor escaso, si es mayor de 10 ngr/ml descarta el origen hipofisario del hipocrecimiento.

Pruebas de estímulo de liberación de GH, para las que se usan estímulos fisiológicos como el sueño, el ejercicio, la alimentación proteica, estímulos farmacológicos como insulina, arginina, glucagón, clonidina y L- dopa. Es necesario realizar dos de estas pruebas a excepción de la etapa neonatal, en donde es suficiente solo una. En los niños púberes, si la primera prueba presenta respuesta escasa de GH, es recomendable dar hormonas sexuales, en varones testosterona y en hembras estrógenos durante tres días para valorar la respuesta de secreción de GH.

Figura 4



Fuente: *BR Lab Genomics 2017.*

Monitorización de los picos de GH durante 24 horas.

En condiciones normales el número de picos es de 6 a 8 y se debe valorar su amplitud. Pese a ello, es una técnica que cada vez está resultando menos útil, porque los picos pueden variar de un día a otro.

Determinación de GH después de 20 minutos de ejercicio físico.

Una alternativa es la de propanolol, donde se administra el medicamento 2 horas antes del ejercicio y se hace la valoración de GH una vez que se termina de realizar el ejercicio. La prueba confirmatoria se puede hacer con el test de insulina, administrando 0,1 UI/Kg de ésta por vía endovenosa para posteriormente determinar la GH.

Determinación de edad ósea.

Es de utilidad en la evaluación y diagnóstico del hipocrecimiento hipofisario por déficit aislado idiopático o hereditario de Hormona de Crecimiento. La evaluación de la maduración esquelética o edad ósea (EO) es un procedimiento utilizado no sólo en el ámbito médico forense tanto en la estimación de la edad en el sujeto vivo como en el cadáver sino en otros muchos campos, desde la Medicina Deportiva, la Ortodoncia y Cirugía Maxilo-Facial, Logopedia, Nutrición, Traumatología Pediátrica, Pediatría y la Endocrinología Pediátrica. Es un procedimiento de rutina en todos los departamentos de radiología pediátricos^{16, 17, 18, 19, 20.}

Tratamiento

• En el déficit aislado idiopático o hereditario de GH

El crecimiento en pacientes con deficiencia aislada de GH es irregular a pesar del tratamiento, secundario a la baja especificidad de las pruebas diagnósticas, por lo que son necesarios estudios observacionales de las variables de eficacia²¹.

Se administra GH biosintética precozmente. La dosis utilizada es de 0,5 a 0,7 UI/Kg/semana en niños prepúberes y 0,7 a 1 UI/Kg/semana en púberes en dosis diaria, subcutánea y nocturna. Luego, a los tres meses se estudia la función tiroidea porque el tratamiento puede desencadenar hipotiroidismo subclínico. Después, se debe realizar un control de hemograma, bioquímica, sedimento, anticuerpos anti GH e IGF-1 cada 6 meses. Además, debe valorarse la respuesta al tratamiento, tomando en cuenta la velocidad de crecimiento, maduración ósea y pronóstico de talla.

Este tratamiento debe ser mantenido hasta el cierre del cartílago epifisario correspondiente con una edad ósea de 15 años en las niñas y de 16 años en los niños. Sin embargo, el tratamiento será abandonado si se observa que el pronóstico de talla no mejora o si la velocidad de crecimiento no incrementa más de 2 cms por año respecto a la velocidad de crecimiento previa. Si no es tardío el tratamiento cabe una talla final no muy alterada. Pero, si no hay respuesta debe valorarse la probabilidad de un diagnóstico erróneo, la deficiencia de otras hormonas hipofisarias, hipocrecimiento tipo A o hipocrecimientos periféricos.

CAPÍTULO III

DIABETES INSIPIDA



www.mawil.us

3. Diabetes insípida

La diabetes insípida es una alteración temporal, aguda o crónica que se debe a un defecto en la síntesis, liberación (denominada diabetes insípida central) o acción de la ADH (conocida como diabetes nefrogénica) que clínicamente se caracterizan por poliuria y polidipsia. Asimismo, la diabetes insípida puede ser parcial, completa, permanente o temporal.

Se describen dos tipos de diabetes insípida, la central o sensible a la vasopresina (ADH) que es un trastorno hipotálamo hipofisario, para distinguirla de la diabetes insípida nefrógica (DIN) entidad en la cual el riñón es resistente a la ADH. La poliuria puede deberse a una diabetes insípida (déficit de ADH), una DIN o una ingesta compulsiva o psicógena de agua que ocasiona supresión fisiológica de la ADH²².

Figura 5

Diabetes insípida

Excreción de un gran volumen de orina

- Hipotónica
- Diluida
- Insípida

Diabetes neurógena/ insípida hipofisaria, central, craneal o hipotalámica.



Fuente: *Diabetes insípida. Ana Moreno 2017.*

La diferenciación entre la diabetes insípida central y nefrogénica, se ha basado en la clínica, los estudios imagenológicos y el control de la osmolaridad urinaria ^{23, 24, 25, 26, 27.}

CAPÍTULO IV

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL O NEUROGÉNICA



www.mawil.us

Diabetes Insípida Central o Neurogénica

Puede ser idiopática, con reducción de los núcleos hipotalámicos del sistema neurohipofisario. O bien, adquirida o secundaria como consecuencia de diversas lesiones anatomopatológicas.

Causas

- Tumores. Craneofaringiomas, disgerminomas y gliomas del nervio óptico.
- Enfermedades infiltrativas. La histiocitosis de células de Langerhans es por lo general una infiltración histiocitaria de tipo granulomatosa que produce diabetes insípida con exoftalmos, alteración lítica de los huesos del cráneo, hepatoesplenomegalia que en su conjunto conforman el síndrome de Hand-Schüller-Christian.
- Leucosis.
- Traumatismos craneales. Provocados espontáneamente o por intervenciones quirúrgicas en el área. Esta última se denomina diabetes insípida post quirúrgica y es reversible en semanas.
- Autoinmunes. Se presentan anticuerpos circulantes frente a la ADH.
- Familiares. Representan menos del 1%, son autosómicas dominantes o recesivas ligadas al sexo, específicamente al cromosoma X.
- Idiopáticas. Representan más del 50% y son las que suelen aparecer con mayor frecuencia. En estos casos deben buscarse tumores craneales mediante estudio de RMN y TAC. Mientras en recién nacidos, se debe pensar en diagnóstico de sepsis, hemorragia intraventricular, listeriosis con coagulopatía de consumo y tratamiento materno con litio durante el periodo de embarazo.

CAPÍTULO V

DIABETES INSÍPIDA

NEFROGÉNICA



www.mawil.us

Diabetes insípida nefrogénica

Esta se debe a una alteración en la respuesta renal a la ADH.

Causas

- Idiopáticas. Son esporádica o familiar, de tipo autosómica dominante o recesiva ligada al sexo, específicamente al cromosoma X.
- Secundaria a insuficiencia renal. Suele ser la forma de presentación más frecuente.

Manifestaciones Clínicas

La tríada característica de la diabetes insípida es:

1. Poliuria.
2. Polidipsia.
3. Hipostenúria.

El cuadro clínico que se presenta es de inicio brusco y con frecuencia de aparición progresiva. Se caracteriza porque el niño elimina gran cantidad de orina constantemente sin diferenciación circadiana, en el día y en la noche. Presenta polaquiuria, nicturia y enuresis. Además, puede haber signos de deshidratación grave intracelular.

Cuando la diabetes insípida es de origen central se puede acompañar de sintomatología característica de la deficiencia de hormonas hipofisarias.

Por otro lado, en las formas neonatales debe pensarse el diagnóstico de diabetes insípida si el niño presenta pérdida de peso y deshidratación hipertónica sin alguna causa aparente que lo justifique. Ya que, lo importante de su detección temprana, es prevenir y evitar el retraso psicomotor de aparición secundaria a la deshidratación grave.

Diagnóstico

El diagnóstico se lleva a cabo mediante la clínica, el laboratorio, la prueba de deshidratación, distinguiendo de otros síndromes poliúricos; y los estudios por imagen de resonancia magnética nuclear (RMN) del hipotálamo e hipófisis^{28, 29}.

Se deben considerar aspectos bien importantes para el diagnóstico diferencial de los síndromes poliúricos – polidípsicos. Consisten fundamentalmente en la medición de:

- La densidad de la orina. Cuando está baja es orientativa de procesos patológicos como diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica o diabetes insípida psicógena. Pero, cuando está alta debe pensarse en el diagnóstico de hipercalcemia y diabetes mellitus.
- La prueba de la sed o del suero salino hipertónico. Es de utilidad para el diagnóstico de diabetes insípida central o nefrogénica, donde no se observa el típico aumento de la densidad urinaria tras la prueba. Pero, si por el contrario aumenta la densidad de la orina, debe pensarse en diabetes insípida psicógena o potomanía.

Esta prueba no es útil en pacientes que no toleran la sobrecarga salina, razón por la cual casi no es utilizada.

Cuando se hace la prueba de la sed, se mide la natremia, la osmolaridad plasmática, la diuresis por minuto y la densidad de la orina.

Cuando la natremia se encuentra por encima de 148 mEq/L se excluye la polidipsia primaria o potomanía y no se debe realizar ésta prueba sino la de la ADH.

Para realizar la prueba se suprime la ingesta de agua y cada hora se pesa al paciente. Mientras que en la orina se mide la densidad, la osmolaridad y el volumen. Asimismo, en el plasma se hace ionograma, se mide osmolaridad, hemoglobina y el hematocrito durante seis horas. Pero, debe tenerse en cuenta y suspender la prueba en los siguientes casos:

- Pérdida de peso corporal mayor al 5% con respecto al peso inicial.
- Una natremia sanguínea por encima de 148 mEq/L.
- Cuando la osmolaridad plasmática supera los 305 mOsm/Kg.
- Si la osmolaridad urinaria estacionaria o asciende menos de 30 mOsm/Kg nos está indicando que el riñón no tiene capacidad suficiente para concentrar la orina.

Se puede considerar una respuesta normal a la prueba, cuando la osmolalidad urinaria máxima posterior a la deshidratación que a menudo es 1020 de densidad o 700 mOsm/L, supera la osmolalidad plasmática y no aumenta más de un 5% adicional luego de la inyección de vasopresina. Dado que los pacientes con diabetes insípida no son capaces de concentrar la orina hasta una osmolalidad por encima del plasma y presentan un incremento de la osmolalidad urinaria por encima del 50% luego de que se les administra vasopresina. Mientras que los pacientes con diabetes insípida parcial pueden concentrar la orina por encima de la osmolalidad plasmática, pero tienen un incremento de la osmolalidad urinaria de más del 9% una vez que se les administra la vasopresina.

- La prueba de la vasopresina.

Tiene utilidad para diferenciar la diabetes insípida central de la diabetes insípida nefrogénica. Ya que, en la primera hay una respuesta al aporte exógeno de vasopresina, donde se aprecia la normalización de la osmolaridad plasmática y urinaria, lo que no se ve en la diabetes insípida nefrogénica. Por ello, antes de comenzar la prueba, es importante hidratar al paciente bien. Para ello, debe beber 20 ml de agua por cada Kg de peso. Luego, se debe medir la densidad de la diuresis y la osmolaridad urinaria cada media hora durante un periodo de tiempo de tres horas. Se debe administrar una unidad de lisina – vasopresina/m² por vía endovenosa.

Entonces, la prueba es positiva y se diagnostica la diabetes insípida central cuando la diuresis disminuye y se incrementa la osmolaridad de la orina. Pero, si la prueba es negativa, el diagnóstico es de diabetes insípida nefrogénica, porque no se modifican ni la diuresis ni la osmolaridad urinaria.

Tratamiento

1. Diabetes insípida central

Desmopresina o 1-desamino-8-D-arginina vasopresina. La diabetes insípida es subsidiaria del tratamiento hormonal sustitutivo. Por ello, este es el fármaco de elección, se administra por vía nasal 2,5 a 5 microgramos distribuidos 1 a 2 veces al día. Además, puede usarse durante el embarazo y su empleo puede producir rinitis crónica. Por lo que es indispensable ajustar las dosis de manera individual, debido a que existen variaciones individuales y deben vigilarse las posibles intoxicaciones acuosas.

2. Diabetes insípida central parcial

Clorpropamida.

Puede utilizarse a dosis de 4mg/Kg/día cada 12 horas. Ya que, incrementa la secreción de ADH y su respuesta renal aunque puede provocar hipoglucemias sobre todo si la diabetes insípida se encuentra asociada a insuficiencia de la hipófisis anterior³⁰.

Clofibrato y carbamacepina.

También pueden utilizarse porque pueden estimular la liberación hipofisaria de ADH. Sin embargo, tienen efectos secundarios que limitan su empleo, como el hecho de que puede haber sinergismo cuando se utilizan.

3. Diabetes insípida renal

Hay que mantener la ingesta de agua con especial atención para evitar la deshidratación. Asimismo, la dieta debe ser hipoproteica e hiposódica, se deben indicar diuréticos del ASA y ahorradores de potasio que producen mayor reabsorción de agua libre por efecto paradójico. Por otra parte, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas que inhiben la activación de la adenil – ciclasa por la ADH y potencian la acción de esta misma. Por último, los corticoides y dosis suprafisiológicas de ADH exógena pueden ser en ocasiones de mucha utilidad.

CAPÍTULO VI

SECRECIÓN

INADECUADA DE

HORMONA ANTIDIURÉTICA

(ADH)



www.mawil.us

Secreción inadecuada de Hormona Antidiurética (ADH)

Se trata de un síndrome clínico caracterizado por un nivel inadecuado de ADH para la osmolaridad plasmática, más que de un exceso de la misma. Lo que ocasiona la retención de agua con hiponatremia e hipoosmolaridad plasmática junto a un incremento de la natriuresis. En consecuencia, se produce la liberación en cantidades excesivas de ADH para la osmolaridad del plasma, por parte de la neurohipófisis. Entonces, se provoca la hipoosmolaridad en las células y por ende el edema celular.

Etiología

1. Agresiones al sistema nervioso central que producen una estimulación a nivel de hipotálamo que eleva los niveles de ADH, esto puede ocurrir a consecuencia de:

- Meningitis.
- Encefalitis.
- Hemorragias.
- Hipoxia e isquemia.
- Síndrome de Guilláin Barré.
- Traumatismos.

2. Variaciones de la volemia ocasionadas por lesiones pulmonares que incrementan la ADH:

- Neumonía.
- Tuberculosis.
- Ventilación mecánica prolongada.
- Tumores.

3. Intervenciones quirúrgicas. Fundamentalmente de cavidad abdominal.

4. Fármacos:

- Hipoglucemiantes.
- Diuréticos.

- Antineoplásicos o quimioterápicos.

La principal causa de hiponatremia luego del uso de cisplatino, por ejemplo, se caracteriza por hipovolemia y pérdida de grandes cantidades de sodio en orina. Algunas veces, por un mecanismo no claramente establecido, este quimioterápico estimula la secreción de hormona antidiurética llevando a la presentación del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Varios agentes antineoplásicos han sido vinculados con el desarrollo de Secreción inapropiada de hormona antidiurética, los más frecuentes son los alcaloides de la vinca y ciclofosfamida, y rara vez cisplatino³¹.

- Otros.

Figura 6

Tabla 1. Fármacos causantes de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIAH)	
Clorpropamida	Vasopresina
Inhibidores recaptación de serotonina	Oxitocina
Antidepresivos tricíclicos	Vincristina
Inhibidores monoaminoxidasa	Ciclofosfamida
Haloperidol	Cisplatino
Fenotiacinas	Clofibrato
Carbamacepina	Tiacidas

Fuente: *Secreción inadecuada de Hormona Antidiurética (ADH)*. Elsevier. Repiso Moreno M. 2018.

5. Enfermedades endocrino – metabólicas:

- Hipotiroidismo.
- Hipopituitarismo.
- Hipocorticismo.
- **Porfiria aguda intermitente.**

Es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por dolor abdominal acompañado en muchas ocasiones de síntomas inespecíficos³². El retraso en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad puede resultar catastrófico o incluso fatal, provocando daño neurológico a largo plazo o permanente^{33, 34}.

6. Enfermedades capaces de producir estímulos no osmolares que se sobrepongan a los osmolares:

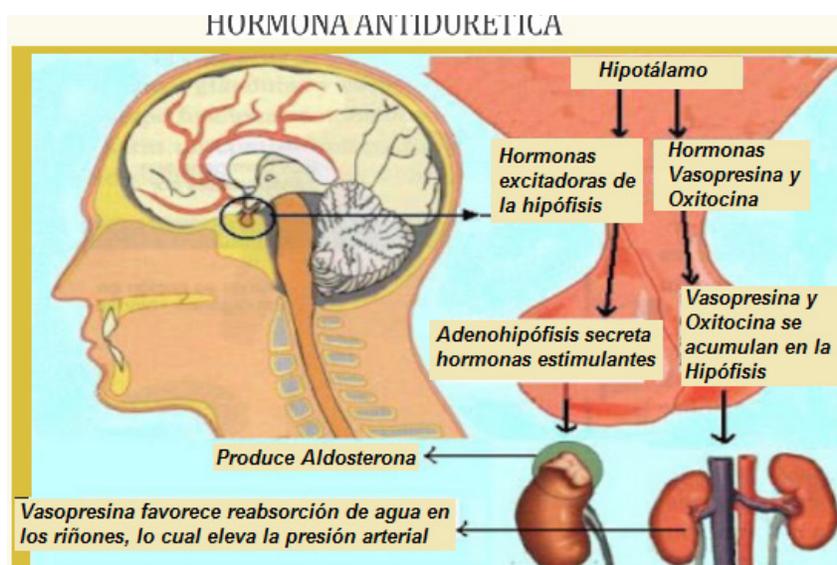
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Cirrosis hepática con ascitis³⁵.
- Manifestaciones clínicas

Dependen de dos factores principalmente:

1. De la intensidad de la retención acuosa.
2. De la rapidez con la que se instaura.

Ya que, si la instauración es rápida hay una peor tolerancia.

Figura 7



Fuente: Durand Castillo. Neurofisiología. Julio 2017.

En cuanto a los síntomas, estos son inespecíficos y van a depender de la intensidad de la hiponatremia. Generalmente, se inician con anorexia, apatía e hipotonía muscular. Luego, aparecen las náuseas, vómitos y distensión abdominal. Finalmente, cuando la afectación es más grave, ya aparecen trastornos neurológicos como la irritabilidad, las alteraciones de los reflejos osteotendinosos, alteraciones de la conducta, convulsiones y coma. Asimismo, puede haber un aumento de peso pero sin presencia de edema. Además, pueden verse solapados los síntomas de la enfermedad de base^{36, 37, 38}.

Diagnóstico

Es importante realizar el diagnóstico diferencial con todas las entidades que cursan con hiponatremia:

- Gastroenteritis aguda.
- Aporte inadecuado de sodio en la dieta.
- Nefropatía con pérdida salina.
- Diuréticos.
- Defectos de mineralcorticoides.

Para ello, el sodio, la urea, el potasio y la osmolaridad del plasma y de la orina representan las claves del diagnóstico en cada uno de los casos. De allí, que los criterios para el diagnóstico de secreción inadecuada de Hormona Antidiurética (ADH) son:

- Síndrome de retención hídrica y pérdida salina.
- Hiponatremia e hipoosmolaridad del plasma.
- Funcionamiento renal, adrenal y tiroideo normal.
- Hipernatriuria.

Tratamiento

Consiste en el tratamiento de la hiponatremia aguda como urgencia médica de abordaje inmediato, y es de aplicación al tratamiento de la hiponatremia grave tanto de tipo euvolémico como hipovolémico³⁹. Por ello, el objetivo de este consenso es el desarrollo de dos algoritmos de tratamiento de la hiponatremia secundaria al SIADH en el paciente inicialmente hospitalizado. El primero

(Algoritmo 1) se dirige al tratamiento de la hiponatremia aguda como urgencia médica de abordaje inmediato. El segundo (Algoritmo 2) aborda el tratamiento de la hiponatremia no aguda leve o moderada asociada al SIADH. Debe definirse según la etiología y tratarse en primer lugar la hiponatremia⁴⁰.

1. Restricción hídrica 40 ml/Kg/día en lactantes y 30 a 40 ml/Kg/día en niños mayores.

Se deben procurar balances hídricos negativos para recuperar la natremia lentamente.

2. Diuréticos del ASA como la furosemida.

3. Solución de suero salino 1/3 que aporte 40 mEq/L de sodio.

CAPÍTULO VII

HIPOTIROIDISMO

ADQUIRIDO



www.mawil.us

Hipotiroidismo Adquirido

El hipotiroidismo adquirido a diferencia del congénito, no es causante de retardo mental y puede aparecer en cualquier edad.

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel muy importante en el sano crecimiento y desarrollo durante la infancia, afectando el metabolismo, el sistema nervioso y las funciones orgánicas⁴¹. Por lo tanto, es vital que los padres comprendan los signos y síntomas de los trastornos tiroideos⁴². También, es importante recordar que se tienen disponibles diversos tratamientos y que la intervención temprana ayudará a evitar problemas o complicaciones a largo plazo⁴³.

Los niños diagnosticados con trastornos de la tiroides necesitan el apoyo de sus familias para asegurarse de que tomen su medicamento regularmente y entiendan su condición. También, se recomienda que las escuelas/guarderías estén informadas para que conozcan el diagnóstico del niño y los requerimientos de medicación⁴⁴.

Etiología

Lesión de la glándula tiroides.

La más frecuente es la tiroiditis de Hashimoto. Pero también puede ser causada por ablación, radioterapia, infiltración por tumores, especialmente la histiocitosis X.

Ateraciones hipotálamo hipofisarias.

Ocasionadas por infecciones, traumatismos, tumores, accidentes vasculares y radioterapia.

Sustancias bociógenas.

Contenidas en alimentos o fármacos que tienen la capacidad de inhibir las vías metabólicas para la biosíntesis de hormonas tiroideas. Entonces, al ser insuficiente la producción de estas hormonas aparece el bocio como mecanismo

compensador que al tornarse insuficiente, desencadena el hipotiroidismo. Algunas de estas sustancias son los alimentos como las coles, los nabos y las zanahorias y medicamentos como los antitiroideos, hipoglucemiantes y AINE, entre otros.

Deficiencia de Yodo.

Da origen a bocio endémico. Muchas veces, es frecuente el eutiroidismo que solo da lugar a problemas de tipo estético o molestos síntomas provocados por la compresión de la tráquea o el esófago.

- Disgenesia tiroidea y defectos de la biosíntesis de hormonas tiroideas compensadas.

Manifestaciones Clínicas

En el hipotiroidismo leve no siempre aparecen síntomas, de hecho pudiera presentarse asintomático. Posteriormente, de forma progresiva los síntomas se van haciendo más importantes a medida que la enfermedad avanza y se asocian generalmente a una reducción del metabolismo del cuerpo. De allí, que los síntomas que suelen presentarse son:

- Cansancio.
- Debilidad.
- Estreñimiento.
- Intolerancia al frío.

Posteriormente, aparecen otros síntomas que van indicando mayor complejidad de la patología:

- Aumento de peso y obesidad, que se deben en gran parte a la presencia de mixedema.
- Somnolencia.
- Torpeza y estupor mental.
- Alopecia.
- Depresión.
- Incremento de las cifras de colesterol.

- Retraso del crecimiento.
- La maduración ósea se detiene.
- Retraso del desarrollo sexual, aunque a veces puede ocurrir pubertad precoz.
- Alteraciones de la filtración renal.

Se han comunicado pocos pacientes con acidosis tubular renal distal asociada a hipotiroidismo clásico o a enfermedad tiroidea de causa autoinmune^{45, 46}. Estudios han mostrado la presencia de acidosis metabólica, hipercloremia, hipopotasemia y nefrocalcinosis asociados a hipotiroidismo adquirido en el niño^{47,48}.

Figura 8

- **Mirada triste.**
- **Cara hinchada.**
- **Lengua larga que sobresale.**
- **Esta apariencia generalmente se desarrolla a medida que progresa la enfermedad.**



Fuente: *Hipotiroidismo en pediatría. Universidad de Guayaquil 2017.*

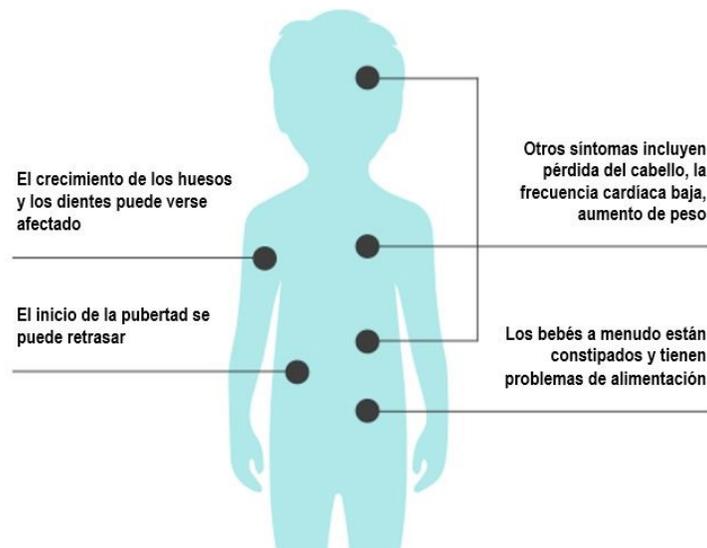
Diagnóstico

Para realizar un adecuado diagnóstico es importante la evaluación clínica integral del afectado. Por ejemplo, de entrada la anamnesis puede aportarnos información acerca de la ingesta de sustancias bociógenas en la alimentación.

- **Hipotiroidismo primario** si están T4 disminuida y TSH aumentada.

- **Hipotiroidismo secundario o terciario** si la T4 y la TSH están disminuidas simultáneamente.
- **Tiroiditis autoinmune** se caracteriza por la presencia de anticuerpos autoinmunes positivos. Los niños y adolescentes con tiroiditis autoinmune que debutan en estado eutiroides o hipotiroides subclínico tienen riesgo alto de evolucionar a hipotiroidismo establecido, siendo importante monitorizar periódicamente la función tiroidea para iniciar oportunamente la terapia de reemplazo hormonal⁴⁹.
- **Disgenesias tiroideas y los trastornos de la síntesis de hormonas tiroideas** se diagnostican por medio de la gammagrafía.

Figura 9



Fuente: *Child Growth foundation 2016.*

Tratamiento

L- Tiroxina o levotiroxina. Es una hormona sintética que va a reponer la carencia en el organismo. Su administración contribuye a la aceleración de la velocidad de crecimiento, a la desaparición del mixedema y la recuperación física y mental del niño. Por lo que es indispensable tratar el hipotiroidismo con éxito para evitar otras enfermedades graves como consecuencia de ello, como

cardiomiopatías o insuficiencia cardíaca, coma mixedematoso⁵⁰.

La dosis diaria es de 100 a 150 microgramos (0,1 a 0,15 miligramos).

Luego de seis semanas de tratamiento es necesario medir las cifras de hormonas tiroideas y TSH en sangre. Lo importante es mantener un nivel normal de TSH como prioridad y secundariamente el de las hormonas tiroideas⁵¹.

CAPÍTULO VIII

HIPOTIROIDISMO



www.mawil.us

Hipertiroidismo

La causa y/o enfermedad que más comúnmente produce hipertiroidismo es la enfermedad de Graves Basedow. El hipertiroidismo en la infancia es infrecuente, sin embargo, produce gran impacto en el bienestar del niño y del adolescente^{52, 53}.

El médico de cabecera es el que suele descubrir las perturbaciones de las pruebas tiroideas en el niño. Los signos que conducen a estas pruebas son muy heterogéneos (dificultades de concentración, trastornos digestivos, trastornos del apetito, etc.), pero los trastornos del crecimiento son una puerta de entrada frecuente hacia el diagnóstico en la población pediátrica. En el niño, el análisis de un estudio tiroideo anormal requiere un buen conocimiento de la fisiología y la regulación de las hormonas tiroideas, pero también de las especificidades de las enfermedades con respecto al adulto. Ante las importantes consecuencias en términos de desarrollo neurocognitivo, de crecimiento y de repercusión cardíaca, estas enfermedades deben reconocerse precozmente y tratarse de manera adecuada, y suelen requerir una consulta especializada. Además, la vigilancia de los tratamientos y del equilibrio terapéutico debe dominarse bien, para asegurar una buena evolución sin imponer a los pacientes unos seguimientos demasiado pesados. Finalmente, gracias a la detección neonatal, a la precisión de las determinaciones de laboratorio, a los diagnósticos y los tratamientos precoces, la mayoría de estas enfermedades, aunque no son curables, permiten una calidad de vida perfectamente satisfactoria para los pacientes⁵⁴.

El Hipertiroidismo

En edades pediátricas el hipertiroidismo se presenta con menos frecuencia que el hipotiroidismo. Aproximadamente un 5% de los casos tiene una edad por debajo de los 16 años. Asimismo, en menores de 5 años de edad se presenta muy raramente, a excepción de aquellos casos en los que se presentan durante la etapa neonatal. Suele predominar en el sexo femenino.

Causas

1. Hipertiroidismo congénito.

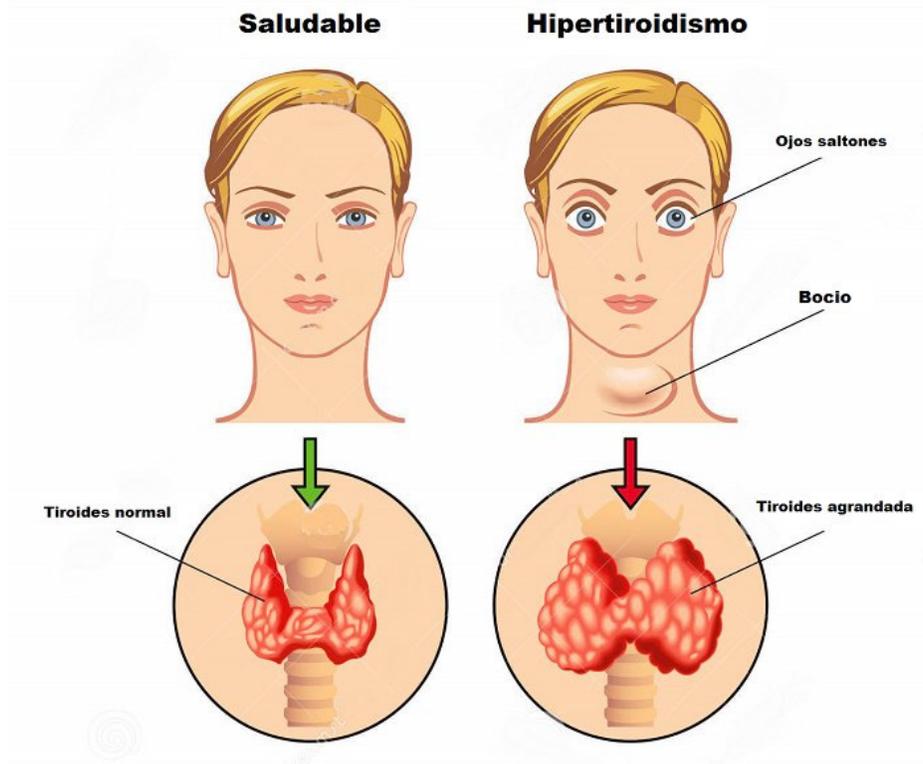
2. Hipertiroidismo adquirido:

- Bocio tóxico difuso o enfermedad de Graves Basedow.
- Bocio multinodular tóxico.
- Tiroiditis en fase hipertiroidica.
- Carcinoma tiroideo hiperfuncionante.
- Hipertiroidismo tiroideo por yodo.
- Hipertiroidismo tiroideo por TSH.

Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas:

Síndrome de McCune Albright e hipertiroidismo facticio.

Figura 10



Fuente: Portal vida lúcida – Hipertiroidismo (2017)

Enfermedad de Graves Basedow

Es la causa más frecuente de hipertiroidismo. Suele aparecer más comunmente en niñas que se encuentran sobre todo en edad adolescente. Esta es una patología autoinmune que se produce por anticuerpos circulantes contra antígenos que se encuentran en la glándula tiroidea, dermis y tejidos oculares. Dichos anticuerpos circulantes TRAB, son inmunoglobulinas IgG que son capaces de unirse al receptor para la TSH y estimulan la síntesis de AMPc que se encuentra en las células foliculares tiroideas. Lo que a su vez activa la producción y la liberación de hormonas tiroideas.

Un elevado número de afectados con enfermedad de Graves Basedow, tienen antecedentes de familiares con enfermedad tiroidea. Asimismo, el padecimiento se halla asociado en la raza blanca al HLA B8 y HLA DR5, teniendo estos pacientes mayor probabilidad de padecer otras patologías de carácter autoinmune.

El cuadro clínico puede presentarse de forma insidiosa al principio. Desde el inicio de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico tarda 6 a 12 meses en hacerse. De manera precoz, aparece la labilidad emocional, la irritabilidad, el llanto fácil, temblores y paulatinamente se va estableciendo la triada típica que define a la enfermedad propiamente dicha, que es bocio difuso, exoftalmos y dermatopatía.

Síntomas

- Nerviosismo.
- Irritabilidad.
- Trastornos del sueño.
- Intolerancia al calor.
- Hiperhidrosis.
- Polifagia.
- Palpitaciones.
- Fatiga.
- Disminución del peso.
- Trastornos intestinales.
- Trastornos menstruales.
- Enuresis.

Signos evidenciables

- Astenia y palpitaciones.
- Aumento de la frecuencia cardíaca o taquicardia.
- Incremento de la tensión arterial sistólica.
- Piel húmeda y tibia.
- Oftalmopatía.
- Aceleración del crecimiento.
- Temblores.
- Debilidad muscular.
- Reflejos osteotendinosos exaltados^{55, 56}.

Diagnóstico

Se puede apreciar el aumento difuso del tamaño de la glándula tiroidea. Histológicamente, el tejido glandular tiroideo posee folículos de variables tamaños con unos muy pequeños y carentes de coloide, mientras que otros son grandes, revestidos de epitelio cilíndrico, de contorno irregular, coloide acidófilo y pálido, cuando se observan microscópicamente teñidos con tinciones como la de Van Gieson. Entonces, este estudio anatomopatológico es significativo y sugestivo del diagnóstico, cuando además se correlaciona con hallazgos positivos en la clínica del paciente, como:

- Existencia de signos y síntomas positivos característicos de hipertiroidismo, más T3 y T4 aumentadas con una TSH indetectable.
- Si son positivos los anticuerpos antitiroideos y se encuentran aumentados específicamente los anticuerpos antitiroglobulina⁵⁷.
- Existe incremento de captación al realizar la gammagrafía en la tiroidea que además está aumentada de tamaño. La determinación de la evolución temporal de la actividad tiroidea, dependerá de la disponibilidad de los equipos GC o sonda de captación para hacer un número de medidas suficiente para obtener un ajuste mono o bi exponencial con suficiente exactitud. Si esto no es posible, por la presión asistencial o por otros motivos, se presenta una forma de estimar dicha evolución a partir de medidas ambientales de exposición externa efectuadas en torno al paciente en los diferentes instantes

de tiempo de interés^{58, 59}.

- El tiroides es insensible a la TSH – TRH.

El hipertiroidismo subclínico (HS) se asocia a efectos deletereos sobre el sistema cardiovascular, el metabolismo óseo y puede progresar a hipertiroidismo clínico⁶⁰.

Todo recién nacido hijo de madre con enfermedad tiroidea autoinmune requiere una valoración por endocrinología pediátrica para la detección de posibles alteraciones de la función tiroidea⁶¹.

Tratamiento

1. Tireostáticos.

- Propiltouracilo 1 a 4 dosis de 5 a 15 mg/Kg/día.
- Carbamizol (Se utiliza en algunos países de América pero no es comercializado en Europa).
- Metimazol 1 a 4 dosis de 0,5 a 1,5 mg/Kg/día.

Son el método de tratamiento inicial y se utilizan para lograr un eutiroidismo. Se mantiene hasta que el proceso autoinmune quede en remisión. Generalmente, se mantiene durante 1 a 2 años, hasta que se halla suprimido la función tiroidea y se administra junto a la L- tiroxina como tratamiento sustitutivo para evitar el hipotiroidismo.

Efectos Secundarios

- Prurito o picor.
- Fiebre.
- Rash cutáneo.
- Artralgias o dolor en las articulaciones.
- Hepatitis o aumento de volumen del hígado.
- Ictericia o tinte amarillento de piel y mucosas.
- Síndrome Lúpico-like.

- Agranulocitosis que aparece en casos más graves en el 2/1000 de los afectados por la enfermedad hipertiroidea a las 6 - 8 semanas de iniciado el tratamiento médico. Cuando se presenta, el tratamiento antitiroideo debe suspenderse de inmediato.
- Recidivas en un 40 a 70% de los casos.

2. Beta bloqueantes.

Pueden utilizarse al comienzo de la enfermedad y se mantiene mientras las determinaciones de los anticuerpos antireceptor TSH sean positivas. Puesto, que su desaparición indica remisión.

3. Tiroidectomía subtotal electiva en aquellas recidivas,

En casos de toxicidad a los antitiroideos o en falta de tratamiento médico. Su porcentaje de recidivas suele ser menor entre un 5 y 10% con secuelas de hipotiroidismo.

4. Iodo131 no se indica en niños.

CAPÍTULO IX

FACTORES REGULADORES DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO



www.mawil.us

Factores reguladores del metabolismo fosfocálcico

Vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroidea fundamental para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del esqueleto⁶², esencial de igual manera para la homeostasis del metabolismo fosfocálcico, del sistema inmunológico y de los múltiples tejidos que conforman el organismo. Sus niveles adecuados se obtienen principalmente de la exposición a la luz solar y seguidamente de los aportes de la dieta.

La Vitamina D tiene un papel importante en el mantenimiento de órganos y sistemas a través de múltiples funciones como la regulación de los niveles de calcio y fósforo en la sangre, promueve la absorción intestinal de los mismos a partir de los alimentos y la reabsorción de calcio a nivel renal, contribuyendo a la formación y mineralización ósea, por lo que es vital para el desarrollo del esqueleto. También inhibe la secreción de la Parathormona (PTH) desde la glándula paratiroides, afecta el sistema inmune por su papel inmunosupresor, promueve la fagocitosis y actividad antitumoral. El déficit de Vitamina D ocasiona disminución de la mineralización ósea llevando a enfermedades óseas como el raquitismo en niños, osteomalacia en adultos, la osteoporosis y aumenta el riesgo de otra gran cantidad de enfermedades autoinmunes, metabólicas entre otras⁶³.

Reseña Histórica

La primera descripción científica de la deficiencia de vitamina D a través de estudios del raquitismo, se proporcionó en 1645 por los médicos Británicos Daniel Whistler y Francis Glisson (1650). El gran avance en la comprensión de los factores causales de raquitismo fue el desarrollo en el período 1910 – 1930 de la nutrición como una ciencia experimental y el reconocimiento de la existencia de vitamina.

En 1918 la vitamina D fue identificada por primera vez como una vitamina por Edward Mellanby un médico Británico que estudiaba el raquitismo y aspectos de la nutrición, indujo el raquitismo en perros y luego les cura la enfermedad dando a los animales aceite de hígado de bacalao, siendo de esta manera como

descubre accidentalmente un factor presente en la dieta al que llamó vitamina soluble en grasa.

En 1919 K. Huldschinsky un científico Alemán cura el raquitismo de niños utilizando luz ultravioleta producida artificialmente.

En 1922 Elmer McCollum un bioquímico americano destruye la molécula de vitamina A en el aceite de hígado de bacalao y observa que la sustancia antirraquítica permanece presente denominándola vitamina D. En ésta misma década de los 20 otros investigadores como Goldblatt, Steenbock y Hess sostienen en estudios independientes que la irradiación de ciertos alimentos con luz ultravioleta los convierte en atirraquíticos^{64,65}.

En 1968 Hector F. Peluca y sus colegas en la Universidad de Wisconsin aíslan un metabolito activo de la vitamina D, lo identifican como 25-hidroxivitamina D3 y más adelante demuestran que la sustancia es producida en el hígado.

En 1980 un equipo japonés de investigación e independientemente Michael F. Holick y sus colaboradores muestran que la hormona vitamina D inhibe el crecimiento de las células de la piel, demuestran que las aplicaciones tópicas son un tratamiento extremadamente eficaz para la psoriasis. A mediados de la misma década de los 80 los investigadores encuentran que la hormona de la vitamina D aparenta tomar parte en la modulación del sistema inmunológico.

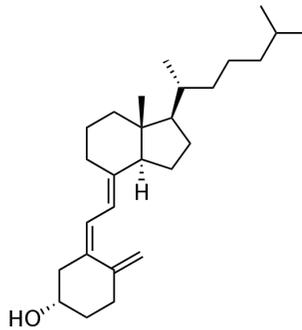
En 1994 la Administración de Medicinas y Alimentos (FDA) de EE.UU. aprueba un tratamiento tópico local para la psoriasis basada en vitamina D, llamado calcipotriol⁶⁶.

Estructura Bioquímica y Fuentes de Vitamina D

1. 60 a 85% Aportados por la exposición a la luz solar UVB.

Síntesis de vitamina D en la piel.

Figura 1



D3 Colecalciferol (obtenido del 7-dehidrocolesterol)



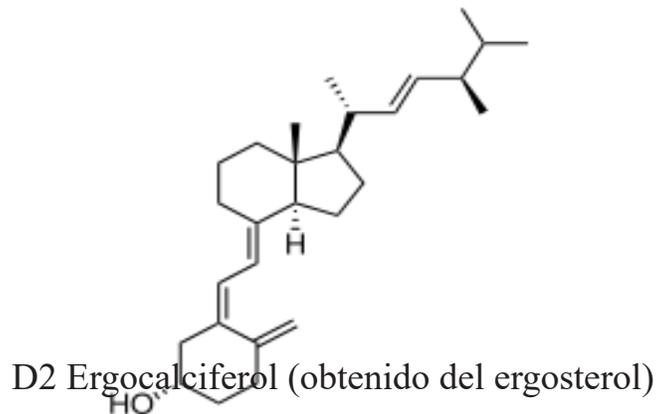
Exposición solar a UVB 15 minutos al mediodía, en verano = 10.000 UI D3.

Fuente: *Herrera E. Y. Niveles de vitamina D. UCA. Buenos Aires – Argentina.*

2. 15 a 40% Por ingesta de alimentos.

Los alimentos fortificados representan la mayor fuente dietética de Vitamina D, ya que muy pocos alimentos naturalmente que contienen cantidades significativas de vitamina D⁶⁷.

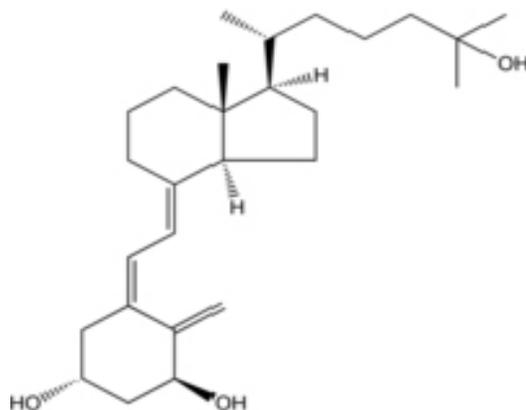
Figura 2



Fuente: *Herrera E. Y. Niveles de vitamina D. UCA. Buenos Aires – Argentina.*

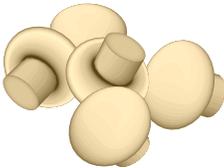
3. El calcitriol o 1 alfa 25-dihidroxicolecalciferol es la forma activa de la vitamina D, es sintetizado tanto de vitamina D2 como D3 a nivel renal donde se hidroliza del 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD, o calcifediol) el cual es previamente hidrolizado en el hígado y regula los niveles de calcio, incrementando la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal, su actuación produce el mantenimiento de niveles de calcio y fósforo en huesos y sangre con la asistencia de la hormona paratiroidea y la calcitonina⁶⁸.

Figura 3



Fuente: *Herrera E. Y. Niveles de vitamina D. UCA. Buenos Aires – Argentina.*

Figura 4

FUENTES ALIMENTICIAS																								
<p>Aceite de hígado de bacalao 1.360 UI D3 (equivalentes a 1 cucharada al día):</p> 	 <p>Pescados Frescos:</p> <table border="0"> <tr><td>Sardinas</td><td>800 UI</td></tr> <tr><td>Atún cocido</td><td>225 UI</td></tr> <tr><td>Arenques</td><td>600 UI</td></tr> <tr><td>Salmón</td><td>600 UI</td></tr> <tr><td>Caballa</td><td>280 UI</td></tr> <tr><td>Truchas</td><td>80 UI</td></tr> </table>	Sardinas	800 UI	Atún cocido	225 UI	Arenques	600 UI	Salmón	600 UI	Caballa	280 UI	Truchas	80 UI	<p>Pescados Conservados:</p> <table border="0"> <tr><td>Anchoa</td><td>560 UI</td></tr> <tr><td>Arenque</td><td>480 UI</td></tr> <tr><td>Sardina</td><td>400 UI</td></tr> <tr><td>Caballa</td><td>170 UI</td></tr> <tr><td>Atún</td><td>120 UI</td></tr> </table> 	Anchoa	560 UI	Arenque	480 UI	Sardina	400 UI	Caballa	170 UI	Atún	120 UI
Sardinas	800 UI																							
Atún cocido	225 UI																							
Arenques	600 UI																							
Salmón	600 UI																							
Caballa	280 UI																							
Truchas	80 UI																							
Anchoa	560 UI																							
Arenque	480 UI																							
Sardina	400 UI																							
Caballa	170 UI																							
Atún	120 UI																							
<p>Hongos y Champiñones secos 1.600 UI (equivalentes a 100 gramos)</p>	<p>Hongos y Champiñones frescos 100 UI (equivalente a 100 gramos)</p> 	<p>Productos lácteos enriquecidos, zumo de naranja o cereales (una ración): 60-100 UI</p> 																						
<p>Huevos y otros derivados lácteos:</p> <table border="0"> <tr><td>Yema de huevo</td><td>68 UI</td></tr> <tr><td>Pastelería</td><td>36 UI</td></tr> <tr><td>Mantequilla</td><td>35 UI</td></tr> <tr><td>Tortas</td><td>28 UI</td></tr> <tr><td>Queso</td><td>15 UI</td></tr> <tr><td>Margarina</td><td>15 UI</td></tr> </table> 	Yema de huevo	68 UI	Pastelería	36 UI	Mantequilla	35 UI	Tortas	28 UI	Queso	15 UI	Margarina	15 UI	<p>Carne de cerdo 20 UI</p> 											
Yema de huevo	68 UI																							
Pastelería	36 UI																							
Mantequilla	35 UI																							
Tortas	28 UI																							
Queso	15 UI																							
Margarina	15 UI																							

*1 mg = 40 UI (UI Vitamina D/ 100 gr o 100 ml) 100 UI = 2,5 mg
200 UI = 5 mg
400 UI = 10 mg
600 UI = 15 mg
800 UI = 20 mg
1000 UI = 25 mg
2000 UI = 50 mg

Fuente: *Herrera E. Y. Niveles de vitamina D. UCA. Buenos Aires – Argentina*

Metabolismo

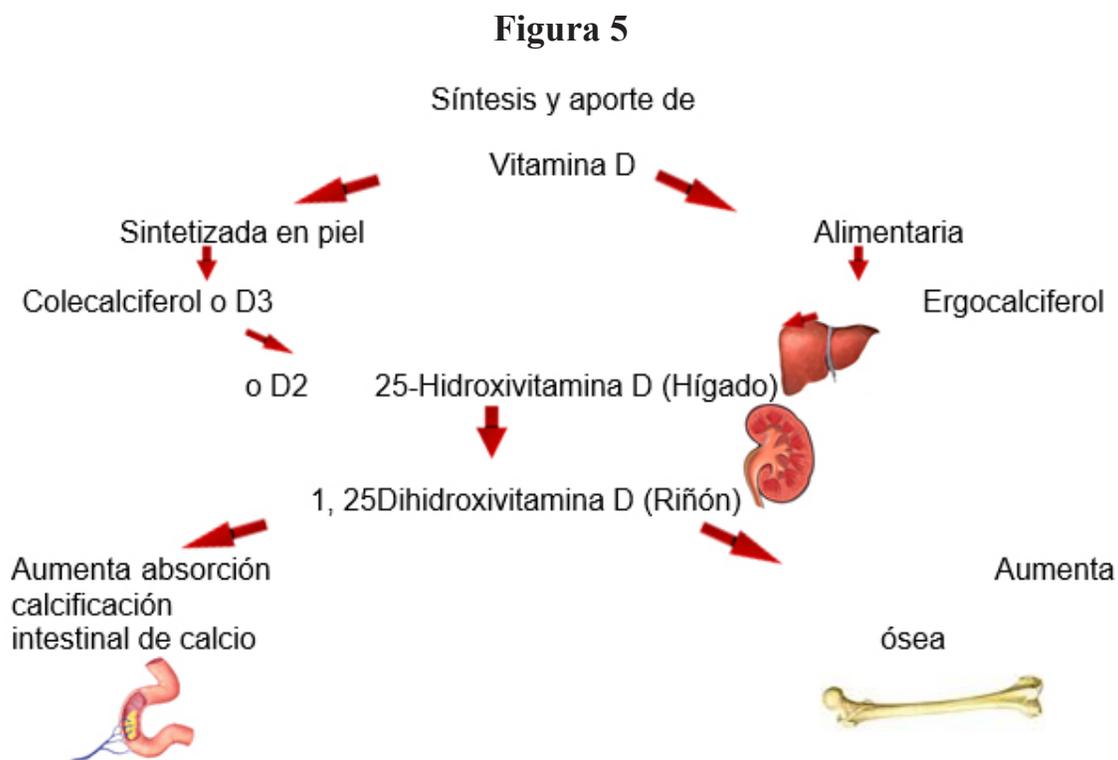
- Estimula la absorción del calcio en el intestino delgado, por lo que ante niveles insuficientes de vitamina D sólo se absorbe del 10 al 15% del calcio y el 60% del fósforo ingerido.
- Estimula la resorción ósea. La 1,25(OH)₂-D recupera la calcemia.
- Favorece la mineralización ósea 24,25(OH)₂-D contribuye a la captación ósea de calcio.
- Mantiene los niveles de calcio y de fósforo adecuados junto con la paratohormona.
- Aumenta la absorción renal de calcio y fosfato.

Existen estudios que correlacionan la medida de la densidad ósea y los niveles de vitamina D encontrando relación directa de niveles de vitamina D en 40 ng/ml con un máximo de densidad ósea. Niveles inferiores a 30 ng/ml generan un importante descenso de la absorción intestinal del calcio, asociado al aumento de la paratohormona^{69, 70,71}.

Mecanismo de Acción

La principal fuente de vitamina D se debe a la reacción fotosintética que ocurre cuando el 7-dehidrocolesterol de las células de la piel se expone a la

luz ultravioleta, éste precursor inactivo va al hígado donde se convierte en 25-hidroxivitamina D3 que es la forma circulante principal de la vitamina D3. A su vez, los riñones convierten esta forma intermedia de la vitamina a 1,25-dihidroxivitamina D3 que es una hormona que no sólo controla el metabolismo del calcio aumentando la absorción del calcio intestinal y la movilización del calcio óseo, sino que también tiene muchos otros efectos en todo el organismo en diferentes órganos y tejidos.



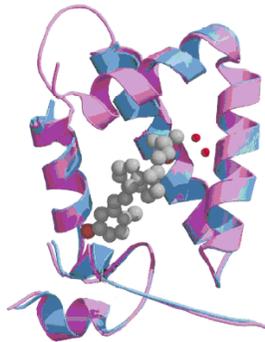
Fuente: Herrera E. Y. *Niveles de vitamina D*. UCA. Buenos Aires – Argentina

Los seres humanos pueden obtener una forma precursora inactiva de la vitamina D de los alimentos que en forma liposoluble es absorbida a nivel de intestino delgado, principalmente en yeyuno en presencia de sales biliares por difusión a través de micelas, posteriormente es inactivada en los microsomas hepáticos.

Ambas formas de vitamina D pueden atravesar la barrera placentaria y su eliminación es por vía renal fundamentalmente y por heces de manera inactiva⁷².

Por otra parte el transporte de vitamina D a los tejidos periféricos a través de la sangre es llevado a cabo por una proteína transportadora llamada VDBP (Vitamin D – Binding – Protein) que es una glicoproteína (globulina específica) presente en el plasma principal portadora de vitamina D y sus metabolitos hidroxilados, almacenándose en los lípidos de muchos tejidos^{73, 74}.

Figura 6



Proteína transportadora de Vitamina D

VDBP

Fuente: *Herrera E. Y. Niveles de vitamina D. UCA. Buenos Aires – Argentina*

La vitamina D es transportada desde los centros de almacenamiento hasta las células que la necesitan, uniéndose a receptores nucleares para la vitamina D llamados nVDr de manera muy específica. El nVDr se encuentra en muchas células y tejidos como células del músculo estriado, músculo cardíaco, linfocitos, páncreas, piel, gónadas, células nerviosas, etc⁷⁵.

La vitamina D cumple un rol fisiológico al regular de manera positiva la homeostasis del calcio, afecta el metabolismo del fosfato paralelamente al calcio y tiene demostrada importancia en otros procesos. Mantiene la concentración normal de calcio y fosfato en el plasma porque facilita su absorción en el intestino delgado, estimula su movilización a partir del hueso y disminuye su excreción por el riñón, lo que permite mantener el calcio y el fosfato plasmático en concentraciones adecuadas para la actividad neuromuscular, mineralización del hueso y otras funciones que dependen del calcio. Se piensa que la formación de hueso es normal cuando las concentraciones de calcio y fosfato en plasma son adecuadas porque la vitamina D tiene efectos directos e indirectos sobre las células responsables de la remodelación ósea.

Para la absorción adecuada de la vitamina D2 en el intestino delgado es esencial la participación de las sales biliares, para así circular a la sangre asociada con la proteína transportadora, desaparece del plasma con una vida media de 19 a 25 horas, pero es almacenada en el organismo durante períodos prolongados, aparentemente en los depósitos de grasa. La conversión de la vitamina D en su 25-hidroxi derivado se lleva a cabo en el hígado, éste metabolito también circula asociado con la proteína transportadora de vitamina D⁷⁶.

Figura 7

ALGUNOS DE LOS GENES QUE REGULA LA 1,25 – HIDROXIVITAMINA D

- Receptor nVDr.
- Calbindina – D28K.
- Calbindina – D9K.
- Anhidrasa Carbónica.
- Fosfatasa Alcalina.
- Metalotioneína.
- Osteocalcina.
- Colágeno Tipo I.
- Fibronectina.
- Interleukina – 1.
- Factor estimulante del Crecimiento de Colonias.
- Interferon Gamma.
- Receptor ECG.
- TGF – beta.
- TNF – alfa.
- Proteína kinasa C.
- Hormona esteroidea.
- Prolactina.
- Calcitonina.
- TSH.
- Spermidina-N-acetil-transferasa.
- Histona – H4.
- Ornitina Descarboxilasa.

Fuente: *Herrera E. Y. Niveles de vitamina D. UCA. Buenos Aires – Argentina*

Aplicaciones Clínicas

Como ya se ha venido mencionando, la vitamina D actúa sobre la mineralización ósea y mantiene el calcio sérico, interviene en la actividad músculo esquelética, en la regulación de la diferenciación y proliferación de varias líneas celulares en órganos y tejidos (sistema hematopoyético, sistema inmunológico, piel, páncreas y células tumorales).

La 25hidroxivitaminaD es una molécula muy hidrófoba, repele el agua, muy liposoluble. Para la dosificación existen varias clasificaciones^{77,78}.

Clasificación de Mc Kenna y Freaney, utilizada durante muchos años, define:

- Valores deseables mayores de 40 ng/ml.
- Hipovitaminosis menor de 40 ng/ml.
- Insuficiencia menor de 20 ng/ml.
- Deficiencia menor de 10 ng/ml.

Clasificación de Zitterman que considera de acuerdo a sus experiencias e independientemente de los métodos utilizados:

- Toxicidad a partir de 100 ng/ml.
- Suficiencia entre 40 y 100 ng/ml.
- Hipovitaminosis entre 20 y 40 ng/ml.
- Insuficiencia entre 5 y 20 ng/ml.
- Deficiencia menos de 5 ng/ml.

Clasificación de Holick que establece los siguientes valores:

- Intoxicación mayor de 150 ng/ml.
- Exceso mayor de 100 ng/ml.
- Sujetos o individuos normales 54 – 90 ng/ml.
- Suficiencia entre 32 y 100 ng/ml.
- Insuficiencia entre 20 y 32 ng/ml.
- Deficiencia menor de 20 ng/ml.

Las moléculas de interés clínico actualmente son la 1,25-Dihidroxivitamina

D o calcitriol que es la forma biológicamente activa que se cuantifica en concentraciones picomolares, posee una vida media corta de 3 a 5 días y su producción se encuentra alterada en insuficiencia renal. La otra molécula es la 25-Dihidroxitamina D o calcidiol cuya forma es cuantificada en concentraciones nanomolares, su vida media es más larga de unos 21 días, siendo el índice de mayor confianza para evaluar el estado global de la vitamina D. Actualmente los métodos de cuantificación disponibles para determinarla son el radioinmunoanálisis (RIA), ELISA o inmunoensayos quimioluminiscentes.

Los inconvenientes que se presentan para su medición, se deben a que es una molécula muy hidrofóbica, lipofílica con elevada insolubilidad acuosa que además se une fuertemente a la globulina transportadora de vitamina D, por lo que es vulnerable a efectos de matriz en los métodos inmunoquímicos^{79, 80}.

La importancia de la vitamina D es vital también para otros tejidos como próstata, mamas, cerebro, colon y sistema inmunológico poseen receptores para la vitamina D que responden a la 1,25 – Hidroxivitamina D. Más de 200 genes se encuentran controlados por la vitamina D, implicados en la regulación de la proliferación celular, en la diferenciación celular, en la apoptosis y en la angiogénesis^{81, 82}.

Estudios muestran que la población que vive en grandes altitudes tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de colon, mama, próstata, ovario, páncreas y linfoma de Hodgkin entre otros, con más elevada mortalidad que poblaciones de latitudes menores. Además que los niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml se asocian a un 30 a 50% de mayor riesgo de cáncer de colon, mama y próstata^{83, 84}.

Estos tejidos (colon, próstata, mama, etc.) expresan la 25-Hidroxivitamina D-1alfa-Hidroxilasa y tienen la capacidad de convertir la 25-Hidroxivitamina D en hormona activa que controla genes que frenan a nivel local la progresión tumoral, iniciando procesos apoptóticos y evitan la angiogénesis. La vitamina D después de haber cumplido su función se inactiva para evitar que pase a la sangre y evitar efectos indeseados en el control del metabolismo fosfocálcico.

En osteoartritis, diabetes I y II, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, dolor músculo – esquelético inespecífico,

hipertensión arterial, albuminuria, obesidad, hipertrigliceridemia, entre otras también se mostró que las grandes altitudes incrementa el riesgo de padecerlas. Mujeres que fueron suplementadas con vitamina D observaron una disminución de aproximadamente 42% del riesgo de padecer esclerosis múltiple, estudios semejantes se mostraron para osteoartritis y artritis reumatoidea.

La vitamina D es un potente inmunomodulador, en su presencia monocitos y macrófagos sintetizan un péptido llamado cathelicidin que destruye al *Mycobacterium tuberculosis* y otras bacterias^{85, 86, 87}.

Hormona Paratiroidea

Las glándulas paratiroides se encuentran ubicadas en la cara posterolateral de los lóbulos de la tiroides. Por lo general, dos de cada lado, por encima y por debajo de las arterias tiroideas inferiores. Contienen dos tipos de células epiteliales secretoras, las células principales, el tipo que predomina y es responsable de la producción de PTH y una proteína paratiroidea secretora de la cual no se conoce función (SP-I) y las células oxifílicas que podrían representar una forma degenerativa de las anteriores.

La parathormona está constituida por una cadena polipeptídica simple que contiene 84 aminoácidos, cuyo tercio terminal se une a receptores específicos. El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 11 y produce una molécula precursora de 115 aminoácidos, la pre pro PTH que origina la pro PTH de 90 aminoácidos y sin actividad biológica. A partir de aquí se forma la PTH madura de 84 aminoácidos que se almacena en los gránulos de las células principales y se secreta intacta, principalmente ante la disminución del calcio iónico de una manera muy rápida. Asimismo, la deficiencia de magnesio reduce la secreción de PTH, la 1,25(OH)2D3 inhibe la transcripción del gen de PTH reduciendo así su secreción^{88, 89, 90}. En la circulación sanguínea, se puede detectar la PTH intacta, el fragmento carboxiterminal y el fragmento amino terminal con actividad biológica.

Los valores normales de PTH intacta son 15 a 60 ng/ml.

Acciones Biológicas

La reabsorción de fósforo disminuye rápidamente en el riñón, incrementando la fosfaturia y reduciendo de forma secundaria la fosforemia, lo que representa el efecto principal de la PTH sobre el fósforo. También, posee un efecto de elevación de la fosforemia por medio de la estimulación de la reabsorción ósea, que puede dominar si la función renal está deteriorada. Asimismo, provoca incremento de la reabsorción de calcio en el túbulo distal que incrementa la calcemia junto a la movilización de calcio del hueso. Por ello, reduce la calciuria que posteriormente vuelve a aumentar por elevación del calcio sérico.

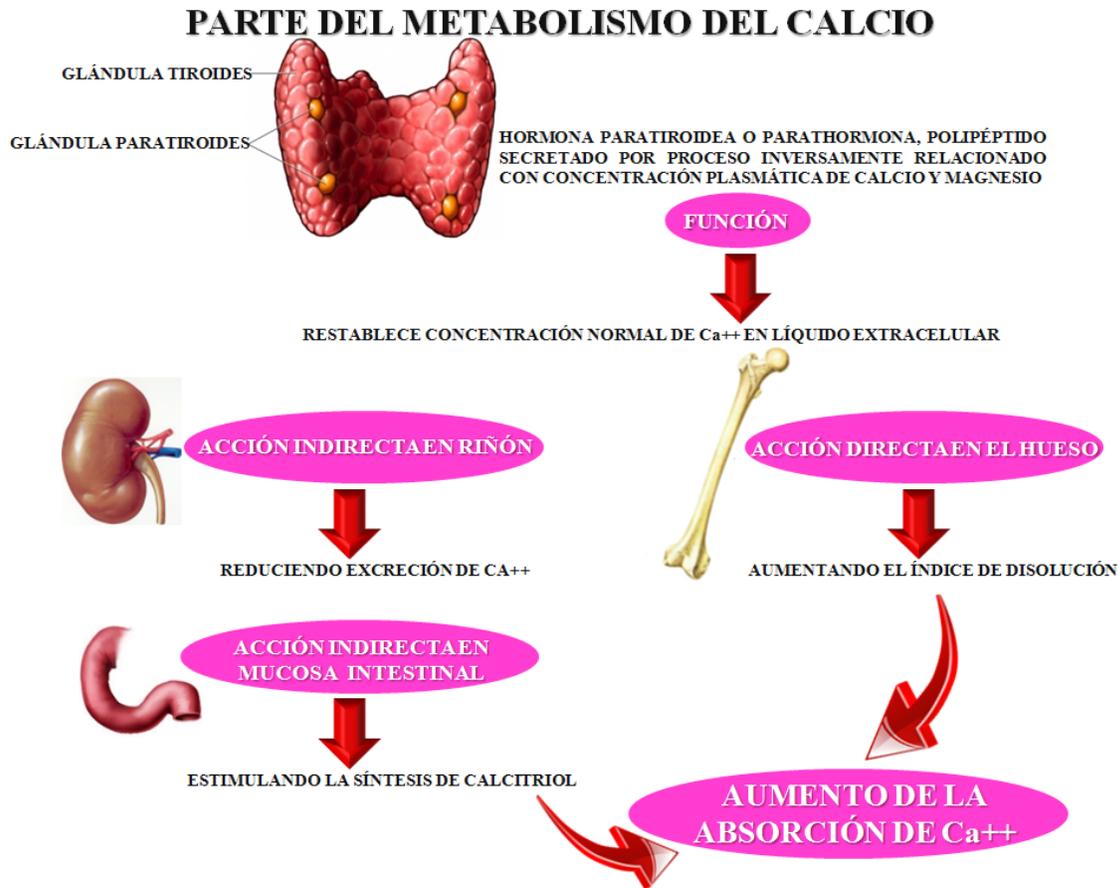
Así, que la PTH lleva a la estimulación de la hidroxilación renal de 25(OH) D3, elevando de forma indirecta la absorción intestinal del calcio. Por otra parte, el 50% del AMPc urinario proviene del plasma por lo que no se reabsorbe y la otra mitad se genera a partir del riñón y se denomina AMPc nefrogénico, básicamente por la actividad de la PTH. Pero, sus valores están aumentados en el hiperparatiroidismo y reducidos cuando la secreción o acción de la PTH están disminuidas por lo que deben ser expresados en función de la creatinina o el filtrado glomerular.

Actúa sobre el sistema homeostático mineral donde interviene el hueso, integrado por los osteocitos de la superficie y de los espacios lagunares que actúan a su vez como un sistema de actividad inmediata para que se movilice el calcio y el fósforo. También, sobre el sistema de remodelación ósea formado por osteoblastos y osteoclastos que tienen como responsabilidad reabsorber y reemplazar respectivamente el tejido del hueso. Por lo tanto, la PTH sirve para estimular tanto los procesos de formación como de reabsorción ósea.

También, hay un péptido que está asociado con la PTH llamado PTHrp que normalmente se produce en el organismo por la paratiroides, las glándulas suprarrenales, las células osteoblasticas, el tejido mamario lactante, las gónadas, el músculo liso, los queratinocitos, la placenta y varios tejidos del feto del cual se desconoce su papel fisiológico, pero, posiblemente sea vital en el metabolismo fosfocálcico durante el embarazo y la lactancia. Las acciones biológicas son iguales a las de la PTH con la excepción de que ésta no estimula la formación ósea.

El gen de PTHrp se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 12, es un polipéptido más largo que la PTH (141 aminoácidos) y en la región amino terminal 8 de los primeros 13 aminoácidos son idénticos para ambas moléculas que actúan sobre el mismo receptor.

Figura 8



Fuente: Herrera De Alvarado E. Y. Niveles de vitamina D. UCA. Buenos Aires – Argentina

Calcitonina

Es un polipéptido de 32 aminoácidos que tiene un puente disulfuro que se forma en las células C de la tiroides. El gen que codifica su síntesis está en el brazo corto del cromosoma 11. Además, es una hormona capaz de disminuir la calcemia porque actúa sobre receptores de membrana ligados al sistema adenilciclase que se encuentran en diferentes tejidos del organismo, pero se hallan en mayor cantidad en el riñón y en el hueso. Su secreción se estimula por medio del aumento de la calcemia y por la acción de varias hormonas gastrointestinales, como la gastrina, la colecistoquinina y el glucágon, como respuesta a una dieta rica en calcio.

Acciones Biológicas

El fundamental efecto lo ejerce en el hueso por la inhibición de la actividad reabsortiva inducida por la PTH y el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la actividad reabsortiva espontánea de los osteoclastos, traduciéndose en un efecto hipocalcemiante e hipofosforemiante. Asimismo, a nivel intestinal se considera una hormona favorecedora de la absorción del calcio de la dieta y en el riñón, incrementa la calciuria y la fosfaturia, así como la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Otras Hormonas

Representan los otros factores, con importantes efectos para el crecimiento y la mineralización ósea. Estas son las hormonas tiroideas, esteroides gonadales, hormona de crecimiento y glucocorticoides.

CAPÍTULO X

SISTEMA RENAL, SUPRARRENAL Y PATOLOGÍAS



www.mawil.us

Sistema renal, suprarrenal y patologías

El concepto de homeostasis ha estado estrechamente vinculada a la función de los riñones durante más de un siglo, cuando se reconoció que los riñones tienen la capacidad de mantener el “medio interno” y permitir que los organismos de la “libertad fisiológica” a moverse en diferentes ambientes y tomar en diferentes dietas y fluidos. Además, sobre los mecanismos implicados en la formación de la orina y el manejo renal de la gama de electrolitos, así como la del agua, ácido y proteína⁹¹.

El sistema urinario para su correcto funcionamiento requiere de la perfusión y flujo adecuados de sangre junto con un tejido renal estructural y funcionalmente sano. De esta forma el riñón puede realizar funciones vitales para mantener la regulación del medio interno⁹².

Los riñones son los dos órganos fundamentales del sistema urinario o renal que tienen morfología similar a la forma de una judía, porque tienen un área cóncava que se halla mirando hacia adentro y posee el hilio por donde llega la arteria renal proveniente de la aorta abdominal y que adentro del riñón se divide en arterias interlobulares, sale la vena renal y el uréter. Mientras, la otra área es convexa. Anatómicamente, se encuentran ubicados en abdomen posterior, ubicados cada uno a los laterales de la columna lumbar. Sus dimensiones aproximadas son 12 cms de largo y 6 cms de ancho, con un peso que oscila entre 150 y 170 gramos en una persona adulta. Tienen como función encargarse de la excreción de los compuestos de desecho de nuestro organismo que salen al exterior por medio de la orina. Por lo que, regula el equilibrio u homeostasis del medio interno, controla los líquidos extracelulares y su volumen, la osmolaridad plasmática en el sistema circulatorio, los electrolitos, su balance y pH interno. Asimismo, los riñones son capaces de producir hormonas, como por ejemplo, la eritropoyetina que es reguladora de la producción de eritrocitos en el torrente sanguíneo y la renina que es reguladora de la presión arterial.

El riñón del lado derecho se encuentra por detrás del hígado lo que hace que se ubique levemente más bajo con respecto al izquierdo que está por debajo del músculo diafragma muy cerca del bazo. Pero, ambos se encuentran separados por el peritoneo posterior parietal. Además cada uno de ellos en su superficie superior posee una glándula suprarrenal.

Histológicamente se diferencian dos zonas, una externa de 1 cm de grueso aproximadamente que se llama corteza donde se encuentra un 75% de los glomérulos, los túbulos proximales y los distales, para llevar a cabo el filtrado, reabsorción y secreción, posee un color más claro. Mientras, que la otra zona más interna es la médula renal que posee de 8 a 18 estructuras cónicas o pirámides renales que contienen en cada uno de sus vértices contiene una papila renal cercana al hilio.

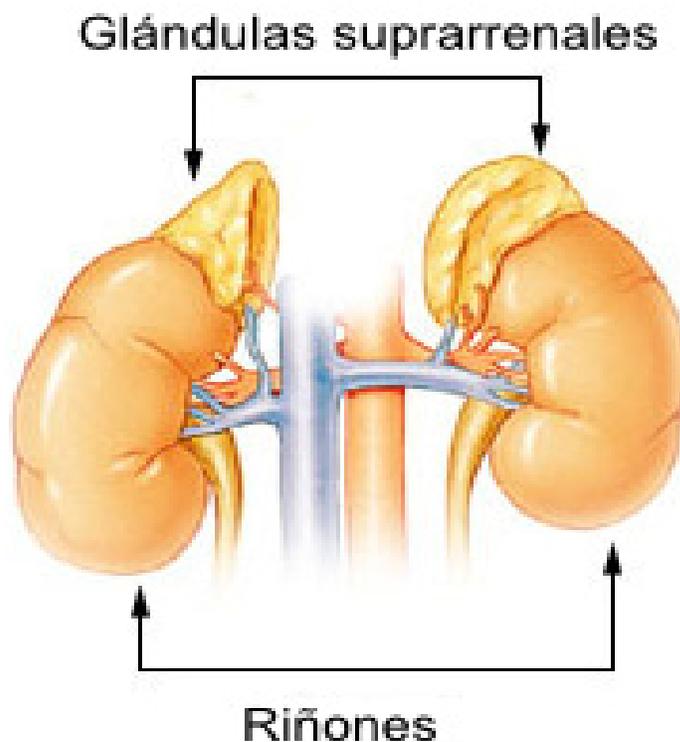
Además, en la corteza renal, se encuentra ubicada la unidad funcional del riñón llamada nefrona. Cada riñón contiene más de 1.000.000 de ellas, las cuales, tienen como fundamental función purificar la sangre, filtrando y regulando el agua y los solutos, reabsorbiendo los necesarios y excretando por la orina el resto, para depurar el organismo. A su vez cada nefrona, contiene una estructura que se llama aparato yuxtaglomerular que segrega la hormona renina y a su lado está cada túbulo contorneado distal que conforman el sistema de conductos colectores donde actúa la hormona antidiurética ADH que tiene la capacidad de incrementar la permeabilidad al agua, favorece su reabsorción y si es necesario concentra la orina.

Funciones de los riñones

- Filtrar sangre proveniente del sistema circulatorio y regula su composición iónica.
- Mantiene la osmolaridad y el pH de la sangre.
- Eliminar por orina desechos metabólicos del organismo. Por ejemplo, ácido úrico, urea, creatinina, amoníaco, fósforo y potasio.
- Activa tres mecanismos principales de funcionamiento que son la filtración, la reabsorción y la secreción.
- Producción de 1 a 2 litros diarios de orina que representa de filtrado glomerular unos 180 litros.
- Son reguladores de la presión arterial y el equilibrio ácido - base.
- Produce la secreción de hormonas, como renina, eritropoyetina, calcitriol y calcitriol. Este último, a partir de la vitamina D, indispensables en el metabolismo fosfo cálcico, particularmente especial para el mantenimiento de calcio en el sistema óseo.
- Interviene en el metabolismo, dando lugar al 10% de la gluconeogénesis o síntesis de glucosa a partir de aminoácidos.

A partir de estos momentos iniciales, y como ha ocurrido en otros campos de la medicina, el estudio histopatológico ha permitido hacer una clasificación de las enfermedades renales cuyo resultado ha mejorado la calidad de la comunicación entre expertos en la Nefrología, y a la vez proveer una estructura lógica para la categorización de pacientes de cara a estudios epidemiológicos, pronósticos y terapéuticos⁹³. El índice proteína/creatinina calculada en muestra única de orina es eficaz como instrumento de diagnóstico de disfunción renal⁹⁴. Para valorar la morfología renal es muy útil comparar las imágenes de ambos riñones en prono con la aplicación de doble imagen del ecógrafo; también si existe alguna duda y sobre todo en lactantes puede intentarse una visualización en prono con sonda lineal de alta frecuencia^{95, 96, 97, 98}.

Figura 9



Fuente: *Wikipedia 2018.*

Glándulas Suprarrenales

Son dos estructuras situadas encima de los riñones, la derecha tiene forma piramidal y la izquierda tiene forma semilunar por su ubicación más medial y sus principales funciones son la regulación de las respuestas frente al estrés, sintetizando corticosteroides como el cortisol y catecolaminas como la adrenalina.

Poseen dos zonas diferenciadas, una externa que se llama corteza y una interna que se llama médula. En la médula se lleva a cabo la síntesis de adrenalina y noradrenalina que se almacenan en gránulos y se liberan mediante exocitosis a la sangre, son vasoactivas y tienen influencia sobre el control de la glicemia a través de la neoglucogénesis y de la glucogenólisis. Asimismo, las células cromafines de la médula suprarrenal son controladas por el sistema nervioso, a través de la sinapsis con sus fibras, lo que hace que se consideren neuronas sin axones postganglionares.

La corteza tiene tres tipos celulares bien diferenciadas y con diferente función. La zona glomerular conforma la capa más externa y está encargada de sintetizar aldosterona regulada por el sistema renina angiotensina fundamentalmente y por el nivel de potasio en plasma. Asimismo, la aldosterona es el mineralocorticoide más potente que produce la glándula suprarrenal con la implicación de otras hormonas, el sistema nervioso, el balance de sodio y la presión sanguínea.

La zona fascicular y la zona reticular sintetizan cortisol y andrógenos de forma respectiva. Su actividad es controlada por la secreción de ACTH en la hipófisis que interactúa con la proteína G ligada a receptores de superficie celular, estimulando la producción de cortisol, lo que aumenta la escisión de la cadena lateral de colesterol para producir pregnenolona que es el primer paso en la síntesis de cortisol que actúa directamente inhibiendo el eje hipotálamo hipófisis para suprimir a la hormona estimulante de ACTH (CRH) y de la ACTH. También, la CRH se estimula con el estrés. Hay un ritmo circadiano de la acción hipotálamo hipófisis que se da durante el ciclo sueño - vigilia, lo que hace que la concentración plasmática de cortisol sea mínima a la medianoche y se encuentre al máximo de 6 a 8 de la mañana.

La producción de andrógenos se da principalmente en la zona reticular y uno de

los principales andrógenos suprarrenales es DHEA-S o dehidroepiandrosterona sulfato que se eleva al inicio de la pubertad de manera brusca, al mismo tiempo que se produce la maduración reticular, proceso que se llama adrenarquía e influye moderadamente sobre la aceleración del crecimiento, aproximadamente a mediados de la infancia. Muchas veces, influye en el desarrollo del vello púbico, axilar y la aparición de la perspiración similar a la de los adultos.

Las enfermedades de la glándula suprarrenal son infrecuentes, pero constituyen un reto para el endocrinólogo. Uno de los objetivos del diagnóstico y conducta precoz de estas, es evitar, en lo posible, la repercusión desfavorable bio-psico-social sobre el paciente y su familia. Lo anterior fortalece la necesidad de actualizar estos tópicos y desarrollar la investigación en este sentido, todo lo cual ayudará en la capacitación y la adquisición de una mayor experiencia de nuestros endocrinólogos y médicos en general⁹⁹.

CAPÍTULO XI

ENFERMEDADES CAUSADAS POR DISFUNCIÓN DE LA MÉDULA SUPRARRENAL



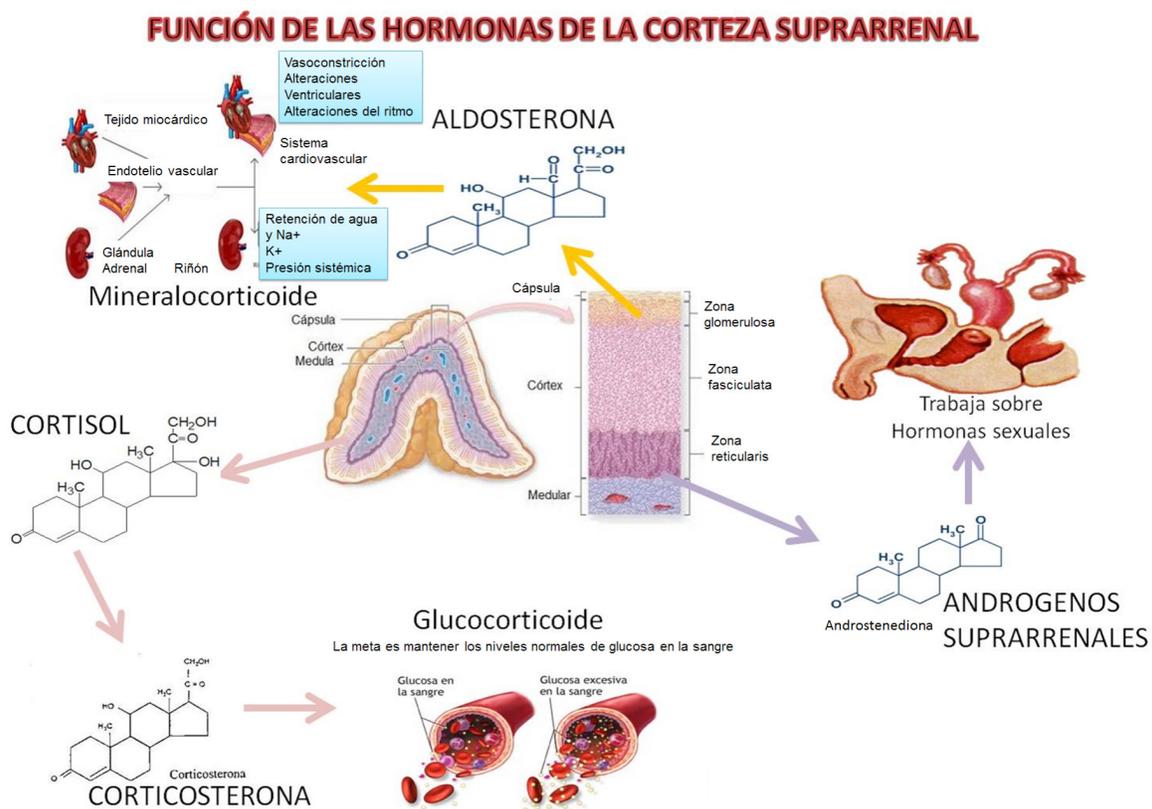
www.mawil.us

Enfermedades causadas por disfunción de la médula suprarrenal

Patologías de la corteza suprarrenal

Las alteraciones clínicas causadas por enfermedad de la corteza suprarrenal se pueden deber a hiperproducción de esteroides suprarrenales, de síntesis insuficiente de los mismos o de resistencia de los órganos diana a la actividad hormonal.

Figura 10



Fuente: A.D.A.M. Suite of Healthcare Products

La insuficiencia adrenal primaria o enfermedad de Addison se caracteriza por el déficit en la producción de las hormonas de la corteza suprarrenal, es decir, mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos¹⁰⁰.

1. Hiperadrenocorticismo

Las manifestaciones clínicas que se originan por la hiperproducción de esteroides suprarrenales son de cuatro tipos y dependen del esteroide del que predomina el exceso, hipercortisolismo, síndrome adrenogenital secundario a hiperproducción de estrógenos e hiperaldosterismo.

Hipercortisolismo:

Se trata de una patología rara de la infancia, excepción hecha del originado por la exógena administración de glucocorticoides, a dosis suprafisiológica y prolongada.

Ante un paciente con sospecha clínica de síndrome de Cushing, y una vez descartadas las causas exógenas, se debe confirmar bioquímicamente la presencia de hipercortisolismo, identificar si se trata de un cuadro ACTH dependiente o independiente y, por último, localizar la fuente de exceso hormonal¹⁰¹.

Los tumores de la corteza suprarrenal son excepcionales en niños y adolescentes. De todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año en Estados Unidos y Europa, alrededor de 0.2% son tumores de la corteza suprarrenal. La incidencia internacional no está debidamente definida porque existen diferencias demográficas importantes. Como consecuencia de la rareza de estos tumores en niños, poco se sabe de su historia natural¹⁰².

El nombre de enfermedad de Cushing se usa para definir el hipercortisolismo de origen en la hipófisis por hiperproducción de ACTH, que fue el primer cuadro descrito por Harvey Cushing, secundario a adenoma de tipo basófilo hipofisario. Pero, la designación síndrome de Cushing se aplica de forma mucho más amplia a todo el cuadro clínico típico ocasionado por la excesiva exposición a los glucocorticoides, ya sean, de origen endógeno o exógeno. La secreción endógena excesiva de cortisol, puede deberse a producción ectópica de ACTH, a una hiperplasia adrenal bilateral nodular o a tumor adrenal funcionante.

Asimismo, han sido descrito los tumores que producen CRH y que dan origen a hipercortisolismo por secreción aumentada de ACTH. El exceso de cortisol trae consecuencias para el organismo, tales como la obesidad central, la piel

fina y frágil con estrías, aparición de equimosis y hematomas ante traumatismos mínimos, debido a fragilidad capilar. Asimismo, en edades pediátricas es característico el retraso del crecimiento, la ganancia de peso y la obesidad.

Si el hipercortisolismo es provocado por el aumento de la secreción de ACTH, simultáneamente ocurre la elevación de los niveles de andrógenos, por lo que el afectado presentará también signos de hiperandrogenismo, inestabilidad emocional que oscila entre la depresión y la euforia.

Efectos de la actividad aumentada de los glucocorticoides

Normalmente los glucocorticoides contribuyen en:

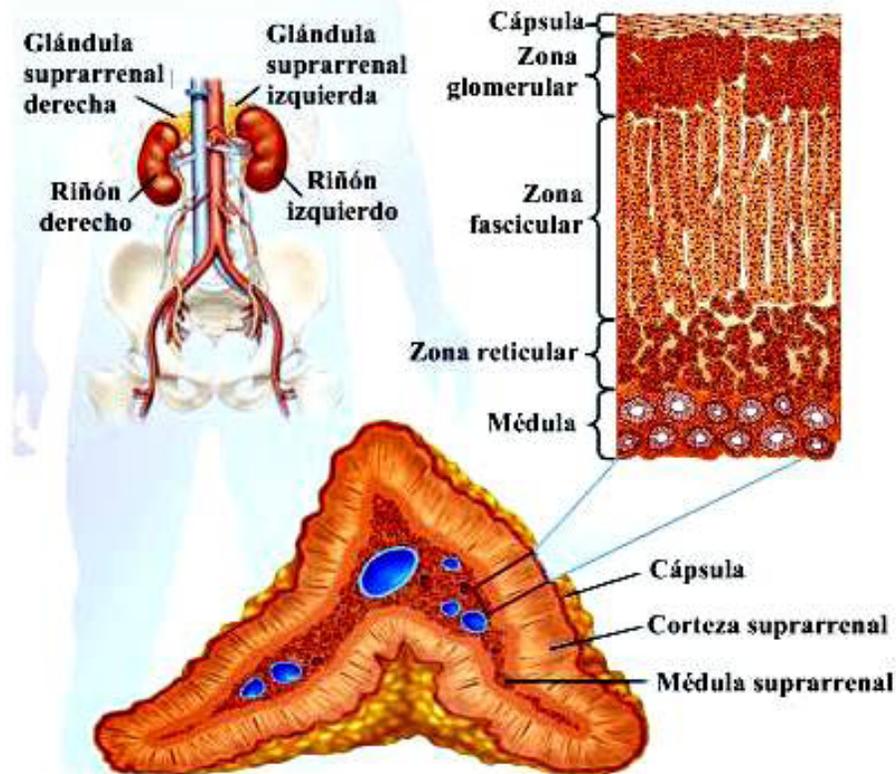
- Aumento de la neoglucogénesis y de catabolismo de las proteínas.
- Elevan y redistribuyen la grasa del cuerpo.
- La evolución del tejido linfático y del timo. Además, de la reducida respuesta inflamatoria.
- Aumento de la secreción de ácidos gástricos.
- Suprimir la liberación de ACTH, excepto de la ACTH ectópica.
- Redistribuir los líquidos corporales por retención de sodio.
-

De allí, que cuando hay un exceso de glucocorticoides las consecuencias son las siguientes:

- Diabetes mellitus, debilidad muscular, osteoporosis, piel frágil y fina.
- Obesidad central con cara de luna llena y miembros delgados.
- Vulnerabilidad a contraer infecciones.
- Predisposición a padecer úlceras gástricas que suele aparecer con mayor frecuencia en los adultos.
- Supresión persistente de la ACTH excepto de la ACTH ectópica.
- Hipertensión.

Figura 11

Enfermedades de las glándulas suprarrenales



Fuente: *Bioquímica y fisiología humana.com* 2017

Así, que si estamos en presencia de sospecha de hipercortisolismo, se debe confirmar el diagnóstico. Entonces, debe recogerse la orina de 24 horas para hacer la cuantificación del cortisol urinario libre, un valor menor de $75\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{horas}$ sirve para descartar el hipercortisolismo. Mientras que la característica más común asociada al cortisol plasmático es la pérdida del ritmo circadiano.

Cuando se hace el diagnóstico de hipercortisolismo se debe identificar la etiología del problema. Niveles basales elevados de ACTH plasmático, o bien, que se encuentran dentro de un rango normal – alto son orientativos de una alteración hipofisaria. Por el contrario, cuando el cuadro clínico suprarrenal es de origen primario, la secreción hipofisaria de ACTH se encontrará suprimida y sus niveles permanecerán bajos de manera constante. Casi siempre, los tumores

que producen ACTH ectópica, suelen acompañarse de niveles sumamente elevados de ACTH (>200pg/ml).

El test de desmopresina o de CRH junto a un test largo de supresión con dexametasona (3,75mg/m²/24horas) durante dos días, pueden ser de gran ayuda para hacer la delimitación del origen del hipercortisolismo. Asimismo, una respuesta evidente de ACTH a la desmopresina o a la CRH y la supresión con la dexametasona están sugiriendo el origen hipofisario del problema. Pero, la ausencia de respuesta es poderosamente orientativa de tumor suprarrenal o tumor productor de ACTH ectópica.

La resonancia magnética (RMN) puede mostrar la presencia de adenoma hipofisario, sin embargo, este puede ser de tamaño reducido o no ser visible. De igual forma, los tumores suprarrenales, de un centímetro de diámetro o la hiperplasia suprarrenal bilateral por hipersecreción de ACTH se pueden observar con este estudio y con la TAC.

Cateterismo de los senos petrosos es una exploración que se usa para localizar microadenomas hipofisarios no identificados con la RMN. Se hacen tomas de muestra de sangre venosa simultánea del seno petroso inferior derecho e izquierdo, antes y después de estimular con desmopresina o con CRH, eso permite encontrar un gradiente de secreción de ACTH entre los dos senos que contribuye a ubicar al tumor en la hipófisis.

La etiología del hipercortisolismo define su tratamiento. Por ejemplo, la técnica de elección en la enfermedad de Cushing es la microneurocirugía transesfenoidal, porque remite la patología entre un 85 a 95% en niños y en adultos. Asimismo tiene un alto porcentaje de éxito, la irradiación de la silla turca, pero con riesgo de ocasionar hipopituitarismo y posterior falla del crecimiento en la infancia. Por otra parte, la extirpación del tumor que produce las manifestaciones clínicas en el síndrome de Cushing es el tratamiento de elección en estos casos o la retirada de las dosis suprafisiológicas de glucocorticoides si el síndrome es de causa iatrogénica.

También, pueden administrarse algunos fármacos en aquellas situaciones donde no puede utilizarse el tratamiento quirúrgico para el hipercortisolismo. Estos, interfieren la actividad de los neurotransmisores que regulan la secreción

de ACTH (ciproheptadina, bromocriptina), pero con resultados que no son alentadores. Así, en tumores malignos que no son extirpables o que tienen metástasis, se recurre a agentes adrenolíticos como el metotane. Para controlar los síntomas secundarios al hipercortisolismo antes de realizar el tratamiento de la enfermedad de Cushing con cirugía o del síndrome de Cushing dependiente de ACTH, es recomendable utilizar drogas que inhiban la síntesis de cortisol, como por ejemplo, la metopirona, la aminoglutetimida y fundamentalmente el ketoconazol, que deben emplearse con mucha precaución debido a sus efectos secundarios.

- **Síndrome Adrenogenital:**

Es caracterizado por el incremento anormal de la secreción de andrógenos de origen suprarrenal. Esto puede deberse a la hiperplasia suprarrenal congénita, principalmente por deficiencia de 21-hidroxilasa y 11beta-hidroxilasa en su forma virilizante. O bien, por tumores virilizantes suprarrenales que son de rara aparición durante la infancia, generalmente, son carcinomas con poco grado de malignidad, pero en ocasiones son adenomas, de los cuales es difícil poder establecer el pronóstico. Sin embargo, suele ser bueno para los tumores encapsulados que pese a la secreción excesiva concomitante de cortisol por parte del tumor suele complicarlo.

El hiperandrogenismo prepuberal en los niños, se hace presente en forma de pseudopubertad precoz en la que los testes mantienen un volumen prepuberal y en las niñas hay presencia de clitorimegalia, vello púbico y axilar. Asimismo, en los dos sexos ocurre una aceleración del crecimiento y de la edad ósea.

Los niveles elevados de andrógenos suprarrenales, donde la DHEA y la DHEA-S son los típicos marcadores del tumor suprarrenal virilizante, se pueden evidenciar de igual forma en orina y en plasma. Igualmente, hay aumento de la secreción de androstendiona. Al contrario de la HCS, el test de supresión con dexametasona no conduce a la reducción de la hipersecreción de andrógenos y son indispensables la TAC y/o la RMN para ubicar el tumor. Se debe hacer la extirpación del tumor en bloque evitando siempre dañar la cápsula. Si ha metástasis se puede usar la radioterapia o la quimioterapia. Ante la posible secreción de cortisol por parte del tumor que suprima a la glándula contralateral, se debe colocar tratamiento sustitutivo con glucocorticoides durante y después

de la intervención quirúrgica.

- **Síndrome Feminizante:**

Resulta de la hiperproducción de estrógenos por parte de tumores suprarrenales. Son extremadamente raros en las edades pediátricas, muchas veces producen andrógenos y estrógenos al mismo tiempo.

El motivo de consulta más frecuente en los niños es debido a la aparición de ginecomastia. Asimismo, son normales los genitales externos que en relación con la simultánea secreción de andrógenos, pueden estar aumentados de tamaño y aparecer vello púbico. Puede manifestarse como un cuadro de pseudopubertad precoz en las niñas, cuyo signo más orientador es el desarrollo mamario, que también puede acompañarse de aparición de vello púbico y sangrado vaginal. Hay aumento de la velocidad del crecimiento y de la maduración ósea que se hace presente en los dos sexos.

Los niveles de estrógenos elevados en orina y en plasma son respaldo diagnóstico. Ya que la producción excesiva de andrógenos por parte del tumor hace que éstos se incrementen en la orina (17-cetosteroides) y en el plasma (DHEA, DHEA-S, androstendiona). Los niveles altos de esteroides suprarrenales no se pueden suprimir con dexametasona. Finalmente, las imágenes de la RMN y/o de la TAC dan el diagnóstico definitivo. Pero, es fundamental que el tumor sea extirpado inmediatamente después de ser diagnosticado.

- **Hiperaldosteronismo:**

Los síndromes producidos por el exceso de mineralocorticoides son raros durante la niñez y pueden dividirse en dos grupos, los que se originan de los niveles altos de aldosterona y los que evidencian manifestaciones clínicas de hiperaldosteronismo sin incremento de aldosterona.

Hiperaldosteronismo verdadero:

- Hiperaldosteronismo primario: tumor suprarrenal, hiperplasia nodular bilateral.

- Hiperaldosteronismo secundario: respuesta fisiológica ante diferentes situaciones patológicas.
- Hiperaldosteronismo hiperreninémico: isquemia renal, tumor del aparato yuxttaglomerular.
- Síndrome de Bartter.
- Hiperaldosteronismo suprimible con dexametasona.

Hiperaldosteronismo aparente:

- Deficiencia de 11-Beta-dehidrogenasa.
- Inhibición de la actividad de la 11-Beta-dehidrogenasa.

Hiperaldosteronismo primario:

Resulta de la hipersecreción adrenocortical autónoma de aldosterona que puede originarse de un tumor, ya sea adenoma o carcinoma, o bien, por hiperplasia suprarrenal nodular bilateral llamada hiperaldosteronismo idiopático donde la glándula tiene una hiperplasia focal de su zona glomerular.

Las manifestaciones clínicas se asocian directamente con el hiperaldosteronismo, hay hipokalemia debido a la acentuada pérdida de potasio, lo que hace que se hagan presentes debilidad muscular, parestesias y parálisis periódica, poliuria y polidipsia. Al mismo tiempo, hay retención de sodio que genera retención de agua e hipertensión arterial. Los niveles elevados de aldosterona y de baja actividad de renina plasmática (ARP) son característicos del hiperaldosteronismo. Mientras que la masa tumoral puede hacerse manifiesta por medio de la TAC y la RMN. Pero, si es muy pequeña y no se puede visualizar por medio de estas imágenes, puede ponerse de manifiesto la hipersecreción en uno de los dos lados por medio de la cateterización selectiva de las venas renales para poder medir los niveles de aldosterona.

Si lo que ocasiona la patología es un tumor, el tratamiento es la extirpación. La administración de un inhibidor de la síntesis de aldosterona como la

espironolactona es el tratamiento electivo para controlar la hipersecreción de la hiperplasia nodular bilateral.

Hiperaldosteronismo secundario:

El organismo activa mecanismos fisiológicos para intentar mantener las concentraciones de electrolitos y el volumen de líquido, por lo que se produce aumento de ARP con elevación de la aldosterona cuando aparecen diversas situaciones patológicas como la diarrea, la sudoración excesiva, los edemas por síndrome nefrótico, la ascitis por cirrosis, la nefritis con pérdida salina, entre otras. Lo que hace que se genere el hiperaldosteronismo secundario.

Hiperreninemia primaria:

Aquí hay un hiperaldosteronismo secundario a una producción excesiva de renina, lo que representa la causa más frecuente de isquemia renal unilateral o bilateral. Rara vez, se han descrito tumores benignos del aparato yuxtaglomerular como causa de la renina excesiva.

Síndrome de Bartter:

Es una alteración asociada a la reabsorción tubular defectuosa de cloruro que hace que se pierda sodio de forma pasiva y activa al sistema renina – angiotensina – aldosterona. Lo que genera una alcalosis metabólica hipoclorémica con hipokalemia y por lo general está normal el sodio plasmático. No posee un tratamiento específico, salvo la corrección de los desequilibrios electrolíticos. Sin embargo, algunos afectados pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas como la indometacina y los salicilatos.

Hiperaldosteronismo suprimible con dexametasona:

Es una forma hereditaria familiar autosómica dominante, cuyas manifestaciones clínicas son similares a las del hiperaldosteronismo primario pero con la singular característica de que se normaliza después de la administración de dexametasona. Su fundamento patológico es la presencia de un gen híbrido entre el CYP11B2 y el CYP11B1 que es expresado en las tres áreas de la corteza suprarrenal, se estimula por la ACTH y es capaz de codificar una proteína con

acción 18-hidroxilasa y 18-oxidasa, lo que provoca la producción ectópica de aldosterona bajo influencia de la ACTH. Su tratamiento de primera elección es la administración de dexametasona u otro corticoide que frene la ACTH.

Deficiencia de 11Beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa (11B-HSD):

Se trata de un trastorno congénito y familiar caracterizado por una clínica de exceso aparente de mineralocorticoide, es decir, de hiperaldosteronismo con niveles bajos plasmáticos de aldosterona y ARP. Allí, han sido descritas dos isoenzimas de la 11B-HSD, la tipo I que cataliza la conversión de cortisol a cortisona que es su metabolito inactivo y la reacción inversa. Mientras, que la tipo II se encuentra fundamentalmente presente en el riñón e interviene de forma exclusiva en la conversión del cortisol en cortisona. La deficiencia de la isoenzima tipo II produce incremento de cortisol que tiene igual afinidad por los receptores de los mineralocorticoides que la aldosterona, entonces, se une a ellos y desencadena el cuadro clínico de exceso de mineralocorticoides. Por lo que la hipertensión arterial causada por este proceso suele ser resistente a todos los tratamientos.

La ingesta prolongada de regaliz puede causar un cuadro clínico semejante, debido a que tiene la capacidad de inhibir la enzima 11B-HSD por medio del metabolito, ácido glicirritínico, de su componente activo, el ácido glicirrónico.

Hipoadrenocorticismo:

Debido a una anomalía de las glándulas suprarrenales o insuficiencia suprarrenal primaria, deficiente secreción de ACTH o CRH llamada también insuficiencia suprarrenal central o secundaria se puede producir la insuficiencia suprarrenal causante de esta patología. También, se ha descrito muy rara vez la insuficiencia suprarrenal puede ser causada por los órganos diana que son incapaces de responder a los esteroides suprarrenales.

Clasificación de los síndromes de hipoadrenocorticismo

Insuficiencia suprarrenal primaria:

1. Formas congénitas:

- Hipoplasia suprarrenal enlazado al cromosoma X.
- Insensibilidad suprarrenal a la ACTH.
- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Adrenoleucodistrofia/ adrenomieloneuropatía.
- Enfermedad de Wolman.
- Déficit aislado de mineralcorticoides (CMO I o II).
- Déficit aislado de andrógenos (17-20 hidroxilasa).

2. Formas adquiridas:

- Insuficiencia suprarrenal crónica (enfermedades infecciosas invasivas, autoinmune).
- Enfermedades hemorrágicas.
- Traumatismos.

Insuficiencia suprarrenal secundaria:

- Aplasia.
- Tumores.
- Hipofisitis Autoinmune.
- Traumatismos.
- Cese de glucocorticoterapia.
- Insensibilidad periférica.

- Resistencia a la aldosterona.
- Resistencia al cortisol.

Insuficiencia suprarrenal primaria (ISP):

Es producida por muchas causas que pueden generar el fallo en el funcionamiento de la corteza suprarrenal.

Sus formas congénitas están relacionadas con un fallo en la diferenciación de la glándula que origina la aplasia o hipoplasia suprarrenal congénita (HipoSC) de la que se han descrito dos formas, una donde las glándulas son de reducido tamaño, pero conservan su estructura normal llamada hipoplasia miniatura hereditaria autosómica recesiva. Y la otra forma que se relaciona a otras

enfermedades por contigüidad genética, que se llama hipoplasia citomegálica, ligada al cromosoma X. En el cromosoma Xp21 se ha ubicado el gen de la HipoSC, identificado con el gen DAX-1.

Otra variante congénita es la que se origina por insensibilidad de la glándula suprarrenal a la ACTH como consecuencia de una alteración genética en el receptor de la misma y es una patología hereditaria autosómica recesiva.

Generalmente, se presentan síntomas clásicos de forma precoz de insuficiencia suprarrenal pero sin manifestaciones de deficiencia de mineralocorticoides. Ocasionalmente, se le llama síndrome de la triple A o de Allgrove, por el autor que la describió y porque se relaciona con achalasia, alacrimia y neuropatía autonómica motora. La ISP producidas por otras causas, se deben a anomalías de la biosíntesis del cortisol o por anomalías en la biodisponibilidad del colesterol que es de donde derivan los esteroides suprarrenales. En estas alteraciones se encuentran incluidas las debidas a un trastorno familiar ligado al cromosoma X que se denomina adrenoleucodistrofia (ALD), se trata de una patología progresiva que suele presentarse después de la primera década de la vida con desmielinización de la sustancia blanca, sordera, ceguera, tetraparesia, demencia y muerte. Es la enfermedad peroxisomal más común. A veces, la insuficiencia suprarrenal es la única manifestación de la patología. Se trata del aumento del plasma y algunos tejidos de ácidos grasos de cadena muy extensa (C24, C25 y C26), una alteración bioquímica ocasionada por una deficiencia en la Beta-oxidación de los lípidos a nivel peroxisomal. Asimismo, hay otras dos formas clínicas de ALD, llamadas adrenomieloneuropatía que es menos grave y que afecta al sistema nervioso periférico con una polineuropatía del adolescente o del adulto joven y la forma ALD neonatal que es diferente hereditaria autosómica recesiva que aparece con hipotonía en el primer año de vida, retraso del desarrollo psicomotor y convulsiones. Pero, las tres formas que se han descrito pueden presentarse en una misma familia.

Otra anomalía limitante de la disponibilidad del colesterol es la enfermedad de Wolman que es muy rara, durante las primeras semanas de vida y es autosómica recesiva. Allí, hay un acumulo lisosomal de lípidos esterificados por la deficiencia de lipasa ácida, una estearasa que hidroliza los ésteres de colesterol y los triglicéridos, manifestándose con insuficiencia suprarrenal grave, xantomatosis cutánea y calcificaciones suprarrenales.

Finalmente, existen otras alteraciones por deficiencia de mineralocorticoides o de esteroides sexuales que son parte de las formas congénitas de la enfermedad.

El primero es ocasionado por una deficiencia de la enzima aldosterona sintetasa producto de una mutación del gen CYP11B2 que la codifica. Aquella lleva a cabo la transformación de la deoxicorticosterona (DOC) en aldosterona en tres fases enzimáticas, 11β-hidroxilación de la DOC para producir corticosterona, una 18-hidroxilación o corticosterona metiloxidasas y la 18-dehidrogenación o corticosterona metiloxidasas tipo II para formar aldosterona. La enfermedad puede debutar precozmente en un lactante con insuficiencia aislada de mineralocorticoide, con bajos niveles de aldosterona, niveles elevados de ARP, del esteroide y sus metabolitos, previamente al bloqueo enzimático.

La deficiencia aislada de esteroides sexuales es una alteración muy rara por déficit de la enzima 17-hidroxilasa en su actividad 17-20 desmolasa, que afecta simultáneamente a las glándulas suprarrenales y a las gónadas. Por lo que produce ambigüedad sexual en el niño y en la niña provoca retraso del desarrollo puberal.

En cuanto a las formas adquiridas pueden darse en el periodo postnatal por destrucción de las suprarrenales debido a factores extrínsecos que no necesariamente se limitan a la corteza, sino que pueden generar una deficiencia grave de la función medular. El modelo de ISP adquirida es la enfermedad de Addison, que muchas veces se genera de procesos autoinmunes o adrenalitis inmune o es de origen idiopático. Suele aparecer relacionada a patologías autoinmunes de otras glándulas, produciendo síndromes pluriglandulares. Otras veces, se debe a enfermedades invasivas, como tuberculosis, micosis y virus como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida que desencadenan la insuficiencia suprarrenal. También, otras condiciones como las hemorragias suprarrenales, ya sea traumáticas o por patología hemorrágica como por ejemplo la enfermedad hemorrágica del recién nacido o la púrpura fulminante.

Insuficiencia renal central o secundaria ISS:

Puede ser producida por defectos congénitos de la hipófisis y/o del hipotálamo que pueden estar relacionados con alteraciones del cráneo, del cerebro y otras deficiencias hormonales del hipotálamo o la hipófisis. Por otro lado, pueden ser

formas adquiridas producidas por procesos autoinmunes como la hipofisitis, tumores o traumatismos. Pero la causa más común de ISS son las dosis suprafisiológicas de glucocorticoides. Por lo que todo niño expuesto a más de 7 a 10 días de tratamientos de estos tiene riesgo a desarrollar ISS.

Clínica de la insuficiencia suprarrenal

El inicio de las manifestaciones clínicas puede ser gradual o súbito. La crisis suprarrenal puede ser la primera manifestación en un infante con una hipoplasia o HSC, o bien, un recién nacido con hemorragia suprarrenal, un niño con insuficiencia suprarrenal conocida que padece una patología intercurrente o que tiene un insuficiente tratamiento sustitutivo. La forma de presentación tardía puede deberse al daño gradual del funcionamiento adrenocortical en pacientes con signos larvados que han sido desapercibidos.

A la exploración física puede hallarse hiperpigmentación anormal de la piel y mucosas, ausente en la ISS, presión sanguínea por debajo de lo normal dependiendo del estadio de la deficiencia, la talla puede estar más baja del promedio al momento del diagnóstico, sin embargo el desarrollo puberal y el crecimiento generalmente son normales en los niños que padecen enfermedad de Addison y que tienen tratamiento adecuado. Asimismo es necesario investigar otros signos y síntomas de probables alteraciones endocrinas relacionadas, como por ejemplo la que se presenta en síndromes poliglandulares autoinmunes.

Signos y síntomas de la deficiencia suprarrenal

- Hipoglicemia en ayunas.
- Aumento de la sensibilidad a la insulina.
- Reducción de la acidez gástrica.
- Sintomatología gastrointestinal como náuseas y vómitos.
- Ansiedad a la sal.
- Hipotensión.
- Hiperkalemia, hiponatremia y acidosis.
- Deficiencia androgénica, disminución del vello púbico y el axilar, reducción de la libido.
- Aumento de MSH, hiperpigmentación.
- Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal

En la analítica se puede evidenciar, la hiponatremia, la hiperpotasemia, la hipoglucemia, la neutropenia, linfocitosis, eosinofilia, que sirven para orientar las sospechas diagnósticas. Los niveles plasmáticos basales de ACTH permiten orientar el diagnóstico hacia ISP o ISS. Ya que, en la primera la ACTH está elevada, generalmente por encima de 200 pg/ml, mientras que en la segunda está baja y los niveles de cortisol también están disminuidos. Un test corto de ACTH (0.250 mg de Synacthen IV) es muy sensible para la valoración de la reserva suprarrenal y ayuda a asegurar el diagnóstico y su respuesta dependerá del nivel de destrucción de las suprarrenales. Así, una respuesta de cortisol <18ug/dl a la hora es confirmatoria del diagnóstico de insuficiencia. A veces, la respuesta puede ser baja por una ISS prolongada que necesitará un test largo de ACTH (1mg/m² de ACTH retard IM cada 12 horas por 3 días) para elevar el cortisol plasmático lo suficiente.

El test de desmopresina o de CRH se han utilizado para diagnosticar y ubicar el déficit causante de la insuficiencia suprarrenal. En la ISP los valores de cortisol usualmente están bajos y por el contrario los de ACTH se encuentran incrementados y éstos se elevan tras desmopresina o CRH. En la ISS el nivel basal de ACTH podría verse disminuido y no incrementar después de la estimulación. En el caso de que el déficit fuera principalmente de CRH, los pequeños niveles de ACTH pueden dar extremadas respuestas tanto intensamente como en duración.

La evaluación de la ARP ayuda a determinar la amplitud de la depleción de sodio que no se evidencia por el ionograma. Las tasas elevadas orientan el diagnóstico hacia una forma completa de ISP. Las imágenes resultantes con TC o RMN pueden revelar unas glándulas suprarrenales agrandadas o con calcificaciones.

En la forma autoinmune habitualmente no son visibles

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal consiste en la administración de las hormonas de la corteza que han dejado sintetizarse a la dosis más fisiológica posible. La sustitución de los glucocorticoides se hace con hidrocortisona oral a la dosis de 15-20 mg al día, dividida en tres tomas y evitando que una dosis excesiva interfiera con el crecimiento normal.

El tratamiento con mineralocorticoides se recomienda en todas las formas de

ISP para compensar el déficit de mineralocorticoides. Se usa 9-fluorhidrocortisona a dosis de 0.05-0.1 mg al día por boca.

Ante situaciones de estrés se debe reajustar la dosis de glucocorticoides duplicando o triplicando esta. La dosis del mineralocorticoide no necesita ser aumentada. Si el paciente vomita y no tolera beber líquidos debe ser hospitalizado para instaurar tratamiento por vía endovenosa.

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda no admite la demora y consiste en el empleo de fluidos (solución salina fisiológica con dextrosa al 5%) y glucocorticoides. La cantidad de líquidos necesarios es de unos 3000 ml por día. Si el paciente está en shock se debe comenzar con expansores del plasma durante la primera hora. El glucocorticoide a usar es un éster del cortisol (hemisuccinato o fosfato) en forma de un bolo inicial (50-100 mg) y seguir con 100 mg al día. Una vez que mejore la situación clínica del paciente, la dosis se disminuirá progresivamente hasta en pocos días lograr la de mantenimiento. Cuando la dosis diaria de glucocorticoides sea menor de 100 mg se deberá agregar mineralocorticoide al tratamiento.

Insensibilidad de los órganos diana.

Las anomalías a nivel del receptor pueden causar resistencia a los esteroides suprarrenales.

Resistencia al cortisol.

Se caracteriza por una marcada elevación de los niveles plásmaticos de cortisol con ausencia de rasgos típicos de Cushing. El cortisol no cumple su acción de retrocontrol sobre la ACTH alta a causa de la resistencia de los órganos diana. Por eso, van apareciendo y ampliándose los síntomas debido a que las vías de andrógenos y de los mineralocorticoides están activadas. La pseudopubertad precoz en el niño es producida por una hiperproducción de andrógenos, sin casi repercusión en el adulto varón y causante de hiperandrogenismo en las niñas y en las mujeres adultas. Se produce un aumento de los precursores de la aldosterona, DOC y corticosterona en la vía de los mineralocorticoides, lo que hace que se produzca hipertensión arterial, hipokalemia y alcalosis metabólica. La enfermedad es familiar autosómica dominante. Debido a que la resistencia

generalmente es parcial, la administración de altas dosis de dexametasona puede contribuir a controlar la sintomatología, sin embargo, muchas veces hay que emplear antiandrógenos y/o antagonistas de los mineralocorticoides.

Resistencia a la Aldosterona:

Se trata probablemente de un grupo heterogéneo de alteraciones que clínicamente se manifiestan como una insensibilidad de parte del riñón a la aldosterona. Se trata de un síndrome de pérdida salina con tasas muy altas de aldosterona y ARP que se corrige con aporte de cloruro de sodio para suplementar, disminuye luego de los primeros años de vida progresivamente las necesidades de sal que pueden no ser necesarias en algunos. Allí, se han descrito modos de transmisión hereditaria, tanto autosómica dominante como autosómica recesiva.

Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC):

Son un conjunto de enfermedades de carácter hereditario causadas por la alteración de la esteroidogénesis suprarrenal. Cada una de ellas, resulta de la deficiencia de una de las cinco enzimas indispensables para sintetizar normalmente cortisol desde la molécula precursora de colesterol. Como consecuencia del bloqueo enzimático, el déficit en la producción de cortisol hace que la secreción de ACTH se eleve de forma crónica, lo que causa la hiperplasia de la corteza suprarrenal que se evidencia histológicamente y también incrementa los niveles de todos los esteroides que utilicen su vía, provocando un acúmulo de ello previamente al bloqueo enzimático.

Los síntomas de los distintas presentaciones de HSC es consecuencia de las hormonas que se producen en exceso y de las que se encuentran deficientes. De allí, que hay defectos autosómicos recesivos con consiguientes síndromes relacionados, como la deficiencia de 21-hidroxilasa (citocromo P450c21), deficiencia de 11Beta-hidroxilasa (citocromo P450c11), deficiencia de colesterol-desmolasa (citocromo P450scc), deficiencia de 3Beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa (3B-HSD) y deficiencia de 17-hidroxilasa (citocromo P450c17).

Deficiencia de 21-hidroxilasa:

Es la descrita y estudiada más comúnmente porque representa un 95% de los casos.

Sus formas clínicas son muy variables con espectro fenotípico muy amplio. Actualmente, se establecen varias categorías según la patología que se manifieste en la clínica del recién nacido que es la forma clásica que puede aparecer únicamente como un cuadro virilizante simple o con pérdida salina y de manera tardía que representa la forma no clásica.

Forma virilizante simple.

Se trata de una virilización paulatina que cursa con aceleración del desarrollo del cuerpo. La anormalidad en el desarrollo de los genitales se evidencia en la niña recién nacida, con nivel variable de ambigüedad sexual producto de las cifras elevadas de andrógenos que se detectan a la 8va semana de la gestación. En el varón recién nacido se evidencia una macrogenitosomía que puede ser desapercibida hasta que sean más evidentes otros signos de hiperandrogenismo, como crecimiento acelerado y aparición de vello púbico.

Forma que pierde sal.

Representa un 75% de los casos, es la misma forma virilizante que se acompaña de pérdida de salina durante las primeras semanas de vida, debido a la síntesis deficiente de aldosterona, entonces, se presenta hiponatremia, hipokalemia y deshidratación, con actividad natriurética de algunos precursores al bloqueo enzimático producidos excesivamente. Esto puede mejorar con la edad, la aldosterona en plasma descenderá y los de ARP se elevarán. Por lo que el ajuste de la ingesta de sodio y la administración de tratamiento sustitutivo de mineralocorticoide debe hacerse bajo monitorización.

Forma no clásica.

Se denomina además, forma tardía, críptica o atenuada, se sospechó inicialmente y es tratada con glucocorticoides empíricamente por los ginecólogos quienes eran consultados por mujeres con signos de hiperandrogenismo, ya que,

hasta la década de 1970 no se disponía de radioinmunoanálisis con sensibilidad suficiente para hacer la detección de las cifras aumentadas de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) que es un precursor del bloqueo enzimático.

Puede aparecer a cualquier edad dado que la clínica es variable, comprende la pubarquía precoz, la aceleración de la edad ósea y de la velocidad de crecimiento, en la hembra se puede acompañar de alteraciones menstruales, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, acné rebelde, hirsutismo o calvicie masculinizante. Por lo que el test corto de ACTH es el método de elección diagnóstica, incluye la medición de niveles de 17-OHP antes y a la hora después de la administración intravenosa de 0.250 mg de ACTH sintética. En la forma clásica, los valores intermedios basales pero aumentados luego de la estimulación. Las formas heterocigotas para la enfermedad en no afectados, tienen valores normales o normales-altos en estado basal y una respuesta que es intermedia. Asimismo, hay dos genes en el genoma humano que codifican para la enzima denominada citocromo P450c21. Están ubicados en una extensión de aproximadamente 50 kb en el brazo corto del cromosoma 6 dentro del locus HLA. El gen más cercano al extremo 3' que codifica una enzima activa, funcionante, es el CYP21A2B o CYP21B y el gen más distante es CYP21A2A o CYP21A que es un pseudogen que codifica una proteína no funcionante. La homología entre la secuencia de nucleótidos de ambos genes es de un 98%, sin embargo, el CYP21A2A posee mutaciones que evitan la síntesis de una enzima funcional. Un 25 % de las presentaciones clásicas de deficiencia de 21-hidroxilasa resultan de una delección del gen CYP21, el otro 75% es consecuencia de mutaciones puntuales pequeñas, de las cuales muchas son iguales a las que tiene el pseudogen, lo que pareciera implicar en casi todos los casos un mecanismo de microversión génica. La deficiencia de 21-hidroxilasa es una alteración frecuente que se evidencia en los programas de screening, en proporción 1:14.000 por nacidos vivos. La presentación no clásica posee una mayor incidencia de 1:1.000 en la raza blanca y es todavía mayor en hispanos y judíos askenazis. El tratamiento médico es sustitutivo e indispensable en las presentaciones severas para la supervivencia del niño. Pero, siempre el objetivo terapéutico es frenar la hiperproducción de andrógenos, la corrección de la deficiencia de mineralocorticoides, la garantía de un crecimiento y desarrollo puberal normales.

La dosis que normalmente se usa de cortisona es de 10 a 20 mg/m²/día

distribuida en 2 o 3 tomas y la 9-fluorhidrocortisona de 0,05 a 0,1 mg/día que se administra una sola vez. Los rangos hormonales de 17-OHP, androstendiona, ARP y la valoración clínica de talla, edad ósea son vitales para poder seguir y controlar la patología.

En las niñas se necesita corregir con cirugía las deformidades externas de los genitales lo más pronto posible, con el objetivo de realizar la adaptación de su aspecto femenino. Esto permite la prevención de la ambigüedad sexual y sus consecuencias en las niñas, por lo que se ha establecido un protocolo de diagnóstico y tratamiento de las formas clásicas en la etapa prenatal. Las primeras manifestaciones de ambigüedad sexual aparecen antes de la 9na semana de embarazo, si una madre ha tenido un hijo previo afectado debe iniciar el tratamiento con dexametasona 20ug/Kg/día dividido en tres tomas, desde que sabe que está embarazada y se mantiene hasta que se tngan los resultados de la biopsia de las vellosidades coriales o de la amniocentesis que confirmarán el sexo genético del feto.

Deficiencia de 11Beta-hidroxilasa.

Es la causa más común de HSC, pero no excede el 5 a 8% de las alteraciones de la esteroidogénesis suprarrenal y en judíos norteafricanos su incidencia es mayor. La clínica de la deficiencia de 11Beta-hidroxilasa es idéntica a la que ocurre en la deficiencia de 21-hidroxilasa, variable y genera un espectro de expresión fenotípico amplio. Hay formas clásicas que se presentan en la etapa neonatal y formas no clásicas más raras con clínica de aparición tardía. Los síntomas son iguales a los de la deficiencia de 21-hidroxilasa, excepto en las que no se produce pérdida salina por acúmulo de DOC y sus metabolitos con efecto mineralocorticoide sino que al contrario son pacientes que en un 50% desarrollan hipertensión que se acompaña de alcalosis con hipokalemia pocos años después de su nacimiento. Para ello, el diagnóstico queda establecido con el test corto de ACTH, tasas plasmáticas, basales y/o tras estímulo de 11-desoxicortisol que se elevan, al igual que los niveles de DOC, pero los niveles de ARP generalmente están suprimidos. Existen dos genes CYP11B en el genoma humano que codifican isoenzimas mitocondriales para asegurar la etapa final de la biosíntesis del cortisol CYP11B1 y de la aldosterona CYP11B2 que se localizan en el cromosoma 8q21-22. Han sido descritas muchas mutaciones en el gen CYP11B1 que producen deficiencia de la enzima 11Beta-hidroxilasa que causa este tipo

de HSC. La cirugía y el tratamiento médico será igual que en la deficiencia de 21-hidroxilasa, excepto cuando no sea necesario mineralocorticoides.

Otras deficiencias.

Hay 2 o 3 deficiencias enzimáticas que afectan la síntesis del cortisol y que ocasionan HSC, a pesar de que su incidencia es muy escasa.

Estos son:

- **Deficiencia de colesterol – desmolasa.**

Donde el bloqueo enzimático es muy precoz en la ruta de la esteroidogénesis bloqueando la síntesis de pregnenolona, causando una deficiencia de los tres tipos de esteroides que la corteza suprarrenal sintetiza. Al nacer, suelen presentar un cuadro muy grave de insuficiencia suprarrenal y en ambos sexos un fenotipo femenino. Biológicamente, se muestran unas tasas indetectables de todos los esteroides gonadales y suprarrenales con valores elevados de ACTH, LH y ARP. Sin embargo, no han sido detectadas en el gen CYP11A que codifica el citocromo P450_{scc} anomalías. De este existe una copia única en el genoma humano que es el cromosoma 15q24-25. En hallazgos recientes se ha demostrado que el gen que tiene la posible anomalía de esta deficiencia, codifica la proteína que se llama StAR indispensable para transportar el colesterol hacia adentro de la mitocondria que es donde se convierte a pregnenolona.

- **Deficiencia de 3Beta-HSD.**

La enzima de este nombre interviene en la conversión de los esteroides 3B5 en 3B- cuya deficiencia también causa bloqueo en la síntesis de los tres tipos de esteroides suprarrenales. Hay una forma severa de la forma clásica durante las primeras semanas de vida que no puede diferenciarse clínicamente de la forma no clásica de la deficiencia de 21-hidroxilasa o 11Beta-hidroxilasa, ya que, presenta un síndrome de pérdida salina que amenaza su vida. También, se presentan genitales ambiguos en ambos sexos, en la forma severa, porque los elevados valores de DHEA son insuficientes para virilizar por completo al varón, pero si producen un cierto nivel de virilización en la hembra, ocasionando hipertrofia del clítoris. Tras ACTH de todos los precursores como pregnenolona,

17-hidroxipregnenolona, DHEA y niveles basales sirven para el establecimiento de esta alteración enzimática. Sin embargo, el diagnóstico biológico de la deficiencia de 3Beta-HSD se debe confirmar con biología molecular. Han sido aislados dos genes, el tipo I y tipo II, en el cromosoma 1p13 con la misma estructura. Aunque los estudios de los dos genes en los casos de deficiencia de 3Beta-HSD permiten que se afirme que se debe a una mutación del gen tipo II expresado en las suprarrenales y en las gónadas de forma específica. Si no hay anomalías en el gen tipo I expresado principalmente en la placenta y en los tejidos periféricos, podría explicar peculiaridades clínicas y de carácter biológico que se presentan clásicamente.

- **Deficiencia de 17-hidroxilasa.**

Las dos actividades enzimáticas diferentes, distribuida entre las gonadas y las suprarrenales, la deficiencia crea una deficiencia en cortisol y esteroides sexuales y, al mismo tiempo, provoca un exceso de mineralocorticoides, y la 17,20-desmolasa cuya deficiencia genera una deficiencia aislada de esteroides sexuales y como consecuencia no produce HSC. La deficiencia de 17-hidroxilasa origina en ambos sexos un fenotipo femenino, hipertensión arterial y falta de desarrollo puberal. El aumento acentuado de corticosterona y la elevación sérica de DOC confirman el diagnóstico. La elaboración de aldosterona no se bloquea solo decae secundariamente a la anulación de la ARP debido a la abundancia de DOC. Debido a la falta de esteroides sexuales la LH incrementa exageradamente, esto ocurre en ambos sexos.

El gen CYP17 ubicado en el cromosoma 10q24-25, codifica el citocromo P450c17. Los estudios de las mutaciones de este gen indican aparentemente que hay proporción entre la expresión fenotípica y la gravedad del problema enzimático. Siempre se necesita tratamiento sustitutivo con glucocorticoides en estas tres deficiencias enzimáticas. Por lo que es necesaria la administración de mineralocorticoides en donde haya deficiencia de P450scc y 3B-HSD. Luego, para la inducción del desarrollo puberal se deben administrar esteroides sexuales en caso de que estén deficientes por déficit de P450scc y P450c17. Asimismo, siempre que se amerite la reconstrucción de los genitales externos debe hacerse de acuerdo al sexo asignado. Por lo general, será en el sentido femenino, salvo en los casos de deficiencia de 3B-HSD con sexo genético XY en donde sea posible reconstruir los genitales masculinos.

Consideraciones importantes

Los tumores de la glándula suprarrenal se distinguen en función de su secreción de esteroides, su localización uni o bilateral y su potencial evolutivo, en particular en caso de tumores malignos. A partir de estas grandes propiedades, pueden diferenciarse clases de tumores que presentan características propias en las pruebas de diagnóstico por la imagen, la biología hormonal y la histología. Estos tumores se diferencian ante todo en función de la zona de la que proceden: feocromocitoma para los tumores desarrollados a partir de la médula y tumores corticosuprarrenales para los procedentes de la corteza suprarrenal. Los tumores corticosuprarrenales pueden dividirse esquemáticamente en tumores unilaterales (benignos: adenoma, y malignos: corticosuprarrenaloma) y tumores bilaterales (hiperplasia macronodular bilateral primitiva de las glándulas suprarrenales y displasia micronodular pigmentada de las glándulas suprarrenales). Los adenomas se dividen en adenomas cortisólicos, los adenomas de Conn y los adenomas no secretores. Entre los adenomas cortisólicos y los adenomas no secretores existe una continuidad de numerosos tumores cuya secreción de cortisol es todavía modesta pero ya autónoma, y cuyo impacto clínico se discute. Los avances en las pruebas de imagen y el desarrollo de un análisis hormonal e histológico riguroso de estos tumores permiten diagnosticarlos, clasificarlos y valorar mejor el riesgo hormonal y tumoral. En función de estos datos, se toman las decisiones terapéuticas según las situaciones: cirugía, tratamiento médico o control¹⁰³.

Patología de médula suprarrenal

Las patologías ocasionadas por disfunción en la médula suprarrenal se pueden deber a su hiperfuncionamiento o a su insuficiencia.

Insuficiencia de la médula suprarrenal.

Las alteraciones que se derivan de la función deficiente de la médula suprarrenal no son muy comunes en la infancia. En algunos casos, en los niños con hipoglucemia se hace presente la deficiencia de epinefrina. Sin embargo, posiblemente se deba a otra causa porque no se necesita de la médula suprarrenal para mantener la normoglucemia y se puede confirmar porque en la suprarrenalectomía bilateral los pacientes tienen una respuesta a la hipoglucemia

insulínica semejante a la de pacientes control.

- **Hiperfunción de la médula suprarrenal.**

Los problemas más importantes de la médula suprarrenal en la infancia son los producidos por tumores que segregan catecolaminas. El neuroblastoma es un tumor maligno que se presenta fundamentalmente en la infancia y deriva del tejido nervioso simpático intra o extra adrenal.

El Feocromocitoma:

Se trata de un tumor que pocas veces es maligno, puede presentarse en cualquier edad, pero es muy raro durante la infancia y la adolescencia. SE deriva de las células cromafines, suele asentarse en la médula suprarrenal, pero, también puede hacerlo en otra ubicación cualquiera de la cadena simpática. Aunque, con frecuencia es esporádico puede tener una incidencia familiar y presentarse relacionado a otras neoplasias de tipo endocrino. Sus manifestaciones clínicas son muy variables, la sintomatología puede estar ausente o pasar desapercibida durante la primera fase de la enfermedad, razón por la cual muchos se identifican en la necropsia. La cefalea es el síntoma característico durante la niñez, luego le sigue la sudoración en dos tercios de los afectados y en la mitad de los pacientes se presentan las náuseas y los vómitos. La hipertensión arterial suele ser el signo clave que se presenta siempre y de forma constante, muchas veces en crisis hipertensivas debido a que el tumor libera catecolaminas. La poliuria es una forma de presentación infrecuente, aunque existen algunos casos publicados en la literatura^{104, 105, 106, 107}.

Cuando se comprueba la secreción elevada de catecolaminas en la orina de 24 horas, se establece el diagnóstico. Antes, se utilizaban test farmacológicos como apoyo diagnóstico, sin embargo, en la actualidad se indican rara vez. Los test de estimulación no son necesarios y pueden ser peligrosos, el test de supresión con clonidina es un método seguro y preciso para confirmar la existencia del feocromocitoma. El diagnóstico por imagen con TAC y/o RMN son de utilidad para ubicar al feocromocitoma y la gammagrafía con I125 o I131 metaiodobencilguanidina MIBG es muy específica para este tumor. El tratamiento consiste en extirpar el tumor con cirugía bajo el efecto de drogas bloqueantes de la acción de las catecolaminas.

CAPÍTULO XII

SÍNDROME DE KLINELFELTER



www.mawil.us

Síndrome de Klinefelter

Este síndrome, originalmente observado en 1812 y descrito en 1942 por Klinefelter, Reifenstein y Albright, se caracteriza por esterilidad, testículos pequeños y atróficos con cambios histológicos específicos, gonadotropina pituitaria elevada en la orina y a veces por algún grado de eunucoidismo. Generalmente el pene es de tamaño normal, los 17 cetosteroides son usualmente normales¹⁰⁸.

Fue descrito en 1942 por Klinefelter en nueve pacientes que presentaban ginecomastia, atrofia testicular, hialinización de los tubos seminíferos, azoospermia, ausencia de caracteres sexuales secundarios y aumento de la secreción urinaria de gonadotropinas. Luego, otros investigadores hallaron una gran cantidad de afectados con estas manifestaciones clínicas que eran cromatín – X positivos y con cariotipo 47 XXY, pese a que pueden generarse muchas combinaciones y han sido descritas más de 20 formas distintas de mosaicismo.

Es la cromosomopatía más común después del síndrome de Down, se presenta aproximadamente en 1 de cada 400 a 600 varones. Se debe a errores de la separación de los cromosomas cuando ocurre la división celular. Ha sido asociado con la edad de la madre, de manera muy semejante a lo que sucede en el síndrome de Down.

Antes del desarrollo puberal se puede manifestar sin síntomas y se puede sospechar por el fenotipo eunucoide y alta talla. También, puede presentarse dentro de un cuadro de hiperactividad infantil con trastornos del comportamiento y la conducta, retardo del lenguaje y cociente intelectual por debajo de lo normal en forma leve. Asimismo, puede aparecer con mucho menos frecuencia con alteraciones en los genitales externos, que debe conllevar al estudio genético.

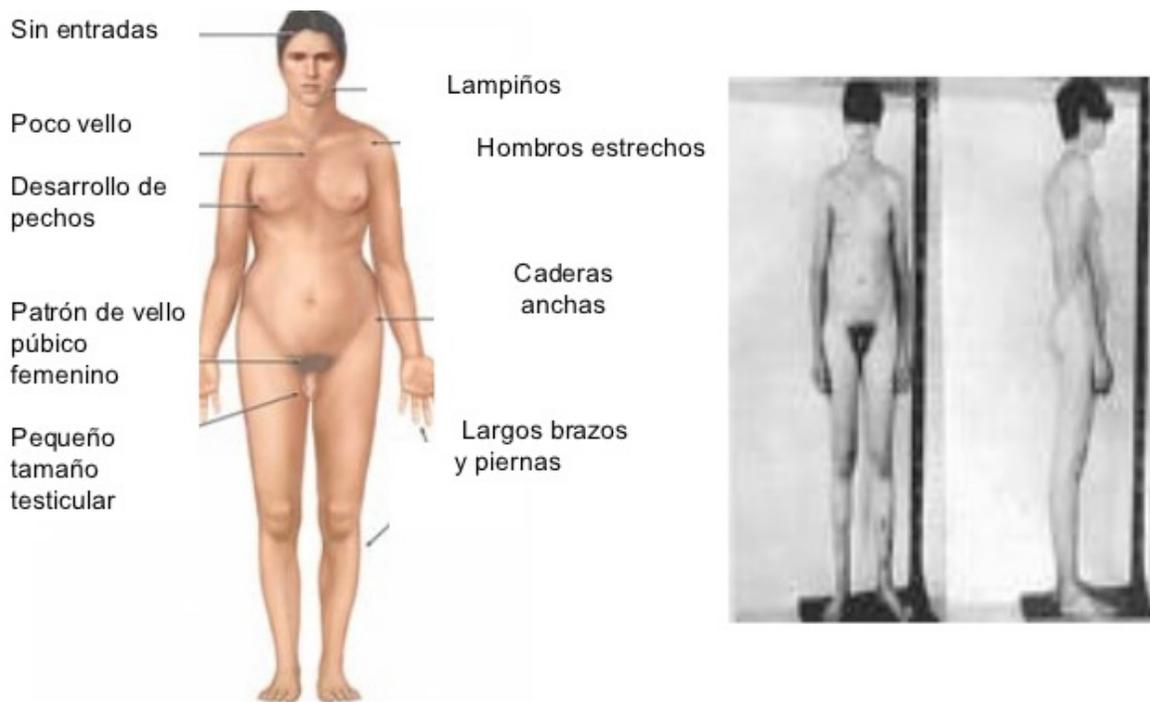
Al presentarse la etapa de la pubertad se puede manifestar con hipogonadismo primario que se convierte en la constante expresión. Entonces, los testículos son pequeños, sin espermatozoides en el semen y la testosterona se produce por debajo de lo normal. La esclerosis de los tubos seminíferos con pérdida de epitelio germinal de las células de Sertoli, con aumento de las de Leydig que acompaña a la atrofia testicular.

El síndrome de Klinefelter es una forma de hipogonadismo masculino, caracterizado por la presencia de un cromosoma X extra, testículos pequeños, disgenesia de los túbulos seminíferos, niveles elevados de gonadotropina, bajo nivel sérico de testosterona, caracteres sexuales^{109, 110, 111, 112}.

Representa una de las pocas cromosopatías donde la talla es alta, lo que no puede atribuirse exclusivamente a la carencia de producción de testosterona. Pero, puede relacionarse a un cierto grado de obesidad, así como de afectación de los genitales, del sistema esquelético y a otra sintomatología de debilidad muscular.

Probablemente, algunas enfermedades como el cáncer mamario y tumores del mediastino se presenten más comúnmente en los afectados con Klinefelter que en la población general.

Figura 12



Principales características de (47,XXY)

El cariotipo es el medio de diagnóstico. En los primeros años de vida su diagnóstico es escaso debido a los pocos síntomas que se presentan. Luego, en la pubertad, se presenta la ginecomastia, relacionada a una talla alta y proporciones eunucoideas que con frecuencia se acompañan de cierto grado de retardo mental, lo que ayuda a diagnosticarlo. Después, la infertilidad o la hipoplasia de testículos es el motivo de consulta cuando ya ha pasado la pubertad, además, se alteran los valores de gonadotrofinas, FSH están aumentados y LH pueden permanecer normales. Mientras que la testosterona está en el límite inferior de la normalidad y los estrógenos se incrementan.

Cuando la producción de testosterona es reducida, se recomienda el tratamiento sustitutivo para contribuir a la presencia de signos sexuales secundarios de pubertad y una menor velocidad de crecimiento. Algunos afectados deben realizarse cirugía de la ginecomastia o de las alteraciones en genitales externos como la criptorquidia o el hipospadias.

Resulta de gran importancia tener en cuenta las manifestaciones clínicas para establecer el diagnóstico precoz de este síndrome, ofrecer asesoramiento genético oportuno a los padres, así como rehabilitar física, psíquica y socialmente a estos pacientes^{113, 114, 115}.

CAPÍTULO XIII

OBESIDAD INFANTIL



www.mawil.us

Obesidad infantil

Los rápidos cambios en la dieta y estilo de vida resultantes de la industrialización, la urbanización, el desarrollo económico y la globalización del mercado durante el último siglo, han desencadenado profundas consecuencias sobre la salud y el estado nutricional de las poblaciones. La transición económica que siguió a la industrialización vino asociada a otra serie de transiciones demográficas, epidemiológicas y nutricionales^{116, 117, 118, 119}. La transición epidemiológica se asocia a una reducción de las enfermedades infectocontagiosas reemplazadas paulatinamente por las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) como la obesidad infantil, diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular¹²⁰. Según las estadísticas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) es la 7ma. Causa de muerte en Latinoamérica por cada 100.000 habitantes comprendidos en todas las edades, para ambos sexos, sustentada en estudios anteriores^{121, 122, 123}.

En la mayoría de los países del mundo occidental, padecemos una grave epidemia de obesidad infantil. Ciertos patrones de comportamiento y hábitos constituyen en una medida importante al desarrollo de esta enfermedad¹²⁴. La adopción de dietas occidentales altas en grasas saturadas, hidratos de carbonos simples, baja en fibras y ácidos grasos poliinsaturados, acompañada en general de baja actividad física, definen la transición nutricional y son la causa más probable de la epidemia de obesidad. Los niños como los adultos están expuestos a esta situación. Asegurar el crecimiento saludable de los niños constituye no solo un imperativo sino una inversión social rentable¹²⁵.

La obesidad infantil es un predictor importante de obesidad en la vida adulta. Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que en el mundo hay más de 1000 millones de personas con sobrepeso y que esta cifra aumentará si se mantiene la incidencia actual. La promoción y protección de la salud son las herramientas más importantes para reducir estos riesgos. Implementar estas herramientas a partir de la educación, la acción gubernamental mediante una legislación específica, es necesario para mejorar la salud poblacional. En mayo de 2004, la 57ª Asamblea Mundial de la Salud aprobó la Estrategia Mundial de la OMS sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud.

Gran parte de las estrategias para reducir el riesgo incluyen un cambio de

comportamiento, cuando los hábitos están instalados, debido a que muchos se establecen en la infancia y primeros años de vida. Por lo tanto, la promoción de hábitos saludables en estos grupos etarios es fundamental para la reducción de la obesidad infantil¹²⁶.

La obesidad es una enfermedad caracterizada por el aumento del porcentaje de la grasa corporal, definido como tal desde 1997 por la OMS. La obesidad es el resultado de un balance inadecuado, entre la cantidad de energía consumida y la cantidad de energía utilizada en el metabolismo basal, el gasto de consumo de los alimentos y la actividad física, a su vez estos parámetros están fuertemente influenciados por la carga genética y los factores ambientales de cada individuo.

La obesidad y el sobrepeso no son sinónimos. La obesidad es un trastorno metabólico, que lleva a una acumulación de energía excesiva en relación con el valor esperado según edad, sexo y talla. La obesidad en la infancia es considerada como factor de riesgo para enfermedades metabólicas como Diabetes, dislipemias y enfermedades cardiovasculares como predictor de obesidad en el adulto¹²⁷. El sobrepeso expresa un peso corporal mayor al esperado con relación al sexo, talla y edad, considerado como un estado de riesgo para otros grados más graves de obesidad.

En el mundo las cifras de personas que padecen por obesidad y sobrepeso han aumentado dramáticamente en las últimas décadas. Así lo muestran datos de Estados Unidos publicados por NHANES, donde las cifras de prevalencia de obesidad se duplicaron entre los años 1976-1980 a 1999 – 2002 y continúan haciéndolo para el 2016. Más preocupante es ver datos vertidos por diferentes estudios en donde el incremento es más rápido en las generaciones más jóvenes^{128, 129}.

El incremento de la prevalencia de obesidad en las últimas décadas, toma el perfil de epidemia global (pandemia) ubicándose como la enfermedad crónica no transmisible más prevalente del mundo. Trabajos de recopilación de datos realizados, muestran claramente esta tendencia a escala mundial^{130, 131, 132}.

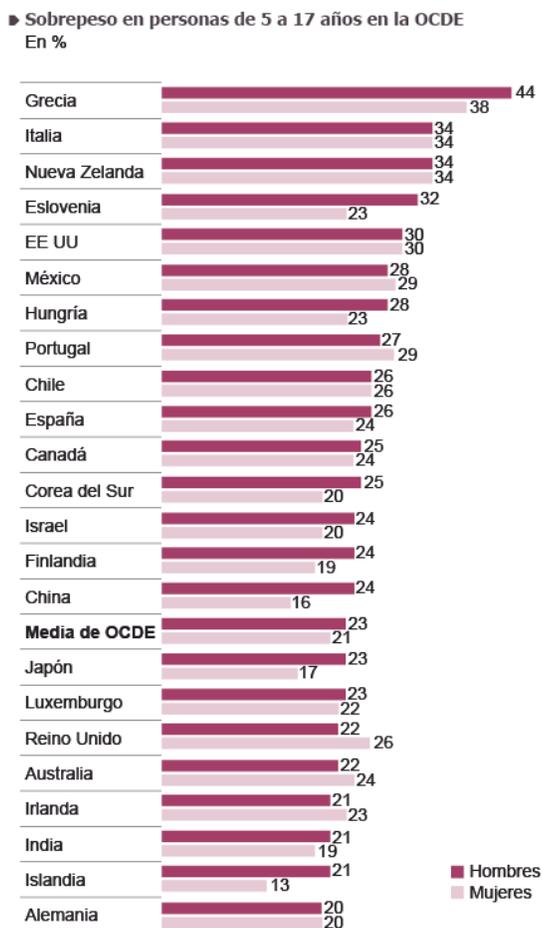
Prevalencia de obesidad en Hispanoamérica

Las condiciones de vida de la población en las distintas regiones son

claramente diferentes, así, como las características del proceso de transición nutricional. Sin embargo, al encontrarse en un punto intermedio en el proceso de transición, presenta características más heterogéneas. Las condiciones del cuidado infantil, los patrones alimentarios, la lactancia materna, la alimentación complementaria, la creciente inseguridad que disminuye las posibilidades de actividad física al aire libre, son los factores que influyen en este proceso, más que la accesibilidad o no a los alimentos.

Se ha observado que sobretodo en España y después en América Latina el incremento en las tasas de obesidad se relacionan en forma directa con las mejoras en las condiciones económicas de los países, en contraste con lo observado en países de ingresos medios, donde la obesidad tiende a descender a medida que aquellos aumentan.

Figura 13



Existen pocos estudios disponibles que aporten datos del alcance real en la infancia. Las fuentes utilizadas corresponden fundamentalmente a los análisis de autores que llenan la base de datos de la OMS e informaciones específicas de muestras o censos nacionales como España, Argentina, Chile, Brasil y México. De los 12 países que tienen información completa de sobrepeso y obesidad (España, Perú, Bolivia, Chile, Paraguay, México, República Dominicana, Brasil, Nicaragua, Colombia, Guatemala, El Salvador y Honduras) un tercio supera el 20% en ambas situaciones, destacándose la alta frecuencia encontrada en niños bolivianos, peruanos y chilenos.

Con respecto a la obesidad, los valores de 17 países (se agregan Argentina, Costa Rica, Uruguay y Panamá a los anteriores) indican un promedio de 4,5%. En la mayoría de los países se observa incremento en la prevalencia (faltaría especificar en qué tiempo varió). Cabe destacar, el descenso de Colombia y el incremento en países que presentan altos índices de pobreza, concentración de población indígena y déficit de crecimiento, como es el caso de Venezuela Guatemala, Perú y Bolivia¹³³.

Prevalencia de obesidad infantil en España

La obesidad infantil se ha convertido en una de las epidemias más preocupantes debido a su creciente prevalencia, incluso en la etapa de preescolar¹⁹. Es un motivo de preocupación, debido a las consecuencias que tiene la obesidad sobre la salud, tanto mental como física. Algunas de estas pueden presentarse en forma de problemas psicosociales como discriminación social y burlas, problemas emocionales (ansiedad, depresión y baja autoestima), restricciones escolares y funcionales (problemas con la respiración o articulaciones, entre otras), baja calidad de vida y problemas fisiológicos como hipertensión, diabetes, enfermedades del corazón, hiperandrogenismo, problemas ortopédicos, desórdenes del sueño y síndrome metabólico. Además, la obesidad en la infancia preocupa todavía más si se tiene en cuenta que los niños obesos son más propensos a serlo en la adultez¹³⁴.

Los datos presentados por Ramiro-González en el artículo que publican en Revista Española de Cardiología expresan una estabilización de la prevalencia de exceso de peso y obesidad en menores de 5-14 años entre los periodos 2006-2007 (el 30,1 y el 29,7% respectivamente) y 2011-2012 (el 9,6 y el 9,7%), a

partir del análisis del cálculo del índice de masa corporal (IMC) que toma como referencia los datos registrados en la Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE)¹³⁵. Esta meseta en la evolución de las cifras de sobrepeso y obesidad en la última década no es nuevo en la literatura española, pues ya los había descrito el estudio Aladino¹³⁶. Sin embargo, la importancia de estos resultados viene a consolidar, entre otras variables, la eficacia de las estrategias de salud gubernamentales, como es el caso del programa de Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (NAOS), cuyo principal objetivo era textualmente “invertir la tendencia de la prevalencia de la obesidad mediante el fomento de una alimentación saludable y de la práctica de actividad física”¹³⁷. De los resultados presentados por los autores, destaca particularmente el aumento con respecto a la medición previa de la errónea percepción parental del peso de los infantes respecto a su estatura. Los datos referidos son considerablemente elevados, y 2/3 padres están equivocados en la correcta percepción del peso que sus hijos deberían tener, el 71,4 y el 63,8% sobrepeso/obesidad, respectivamente. Esta variable podría considerarse un sesgo presente en los estudios que hasta el momento hayan utilizado las encuestas, ya que se podría cuestionar la validez de los datos publicados, dado que quienes proporcionan la información son los padres. Esto podría ser una limitación inherente, más que del propio estudio, de la interpretación de la base de datos de la ENSE, que se debería corregir teniendo en cuenta el incremento significativo de esta variable. Si bien los mismos autores y otros ya han señalado que las encuestas tienden a sobrestimar la estatura y subestimar el peso¹³⁸, algunos estudios realizados en población joven encuentran que las encuestas autoaplicadas serían capaces de agrupar eficazmente a los individuos en los grupos de sobrepeso y obesidad¹³⁹. Cuando menos, esta discrepancia indica que hay que ser especialmente cautos al trasladar la información del estancamiento de la prevalencia de exceso de peso en niños a la sociedad hasta que las variables involucradas, como el peso, la talla o la masa grasa, hayan sido medidas directamente por los investigadores¹⁴⁰. Además, no debemos olvidar que España presenta una de las tasas de obesidad infantil más altas del mundo^{141, 142}.

CAPÍTULO XIV

PSEUDOTHERMAFRODITISMO

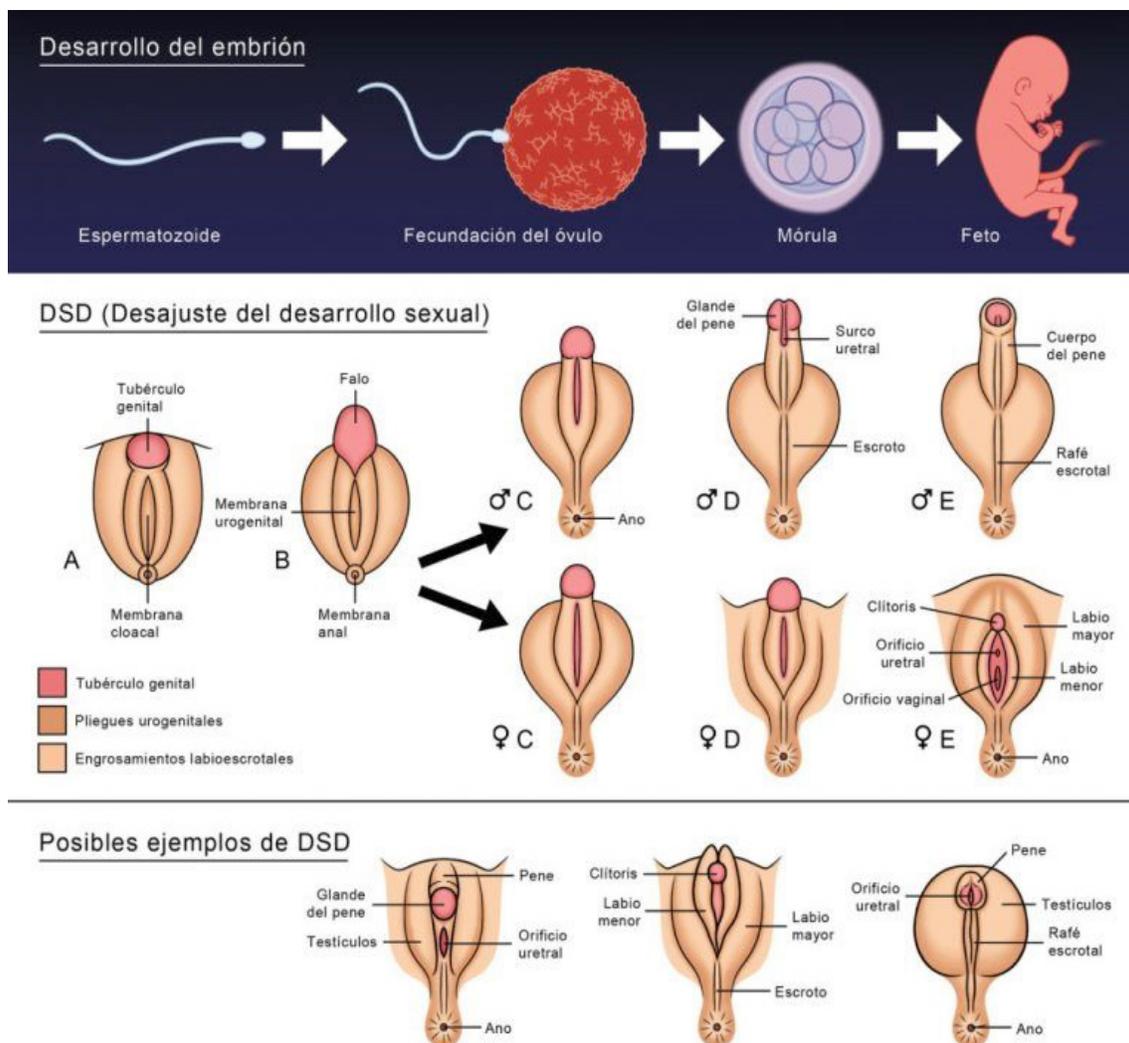


www.mawil.us

Pseudohermafroditismo

Se trata de una alteración en la diferenciación sexual, donde se tiene la constitución de un sexo genético y los órganos genitales del sexo opuesto. Asimismo, ha sido definido como un trastorno físico o clase de amenorrea primaria que puede relacionarse frecuentemente con una disforia de género o alteración del entorno psicológico que se produce por padecer confusión o contradicciones de identidad sexual.

Figura 14



Fuente: *psicologiamalagacentro.com. 2018*

El desarrollo genital normal es un fenómeno complejo que depende de diferentes actores, cuya presencia, sincronización temporal y duración de acción condicionan su realización óptima. Una modificación durante este proceso complejo y frágil puede en ocasiones dar lugar a una anomalía de la diferenciación sexual¹⁴³.

La diferenciación sexual ocurre en la etapa embrionaria del ser humano, de forma organizada y en secuencia. El sexo cromosómico es establecido desde el mismo momento de la fecundación cuando lo determina el sexo gonadal. Al mismo tiempo, se desarrolla el sexo fenotípico que es el responsable de la formación del sistema urogenital en ambos sexos, ya sea, femenino o masculino. De tal modo, que cualquier problema que ocurra durante el desarrollo embriológico, es capaz de dar origen a alteraciones de la diferenciación sexual. Así, el pseudohermafroditismo puede ser de tipo masculino o de tipo femenino.

Pseudohermafroditismo masculino

También se denomina síndrome de Morris o de feminización testicular, cursa con caracteres femeninos sexuales secundarios normales, un cariotipo masculino 46XY, mamas con buen desarrollo sin vello axilar y púbico. Cuenta con una vagina ciega que no tiene continuidad con útero ya que este no está presente. Histológicamente las gónadas son testículos normales, pese a que pueden localizarse intraabdominalmente. Aunque los valores de testosterona son semejantes a los del hombre, existe una deficiencia en los receptores androgénicos intranucleares que impiden la actividad de los andrógenos. El complejo cromosómico sexual es XY con núcleos negativos de cromatina sexual.

Estas alteraciones son ocasionadas porque las células intersticiales de los testículos o células de Leydig tienen una producción deficiente de andrógenos que se relaciona a su vez a una deficiente producción de Factor inhibidor de Müller (FMI), de lo que son responsables los testículos en etapa fetal. Sin embargo, la morfología de los testículos en los varones afectados puede oscilar, de ser rudimentario hasta la normalidad.

Todo paciente con una alteración de la diferenciación sexual (ADS) debe ser tratado por un equipo especializado (ginecoobstetras, urólogos, pediatras,

endocrinólogos, genetistas y psicólogos), que incluye el tratamiento psicológico adecuado a los padres y familiares. Al médico que examine el caso por primera vez le corresponde orientar a los padres del paciente, refiriéndoles que su bebé presenta un desarrollo incompleto de sus genitales externos. Además, que se le debe asignar un nombre común a mujer u hombre y que la asignación del género estará en dependencia de la viabilidad futura de sus genitales externos^{144, 145}.

Pseudohermafroditismo femenino

Conocido también con el nombre de síndrome adrenogenital o hiperplasia suprarrenal congénita, porque se caracteriza por una deficiencia congénita de la enzima 21- hidroxilasa en la glándula suprarrenal que provoca una falla en la formación de cortisol. La secreción de ACTH se incrementa debido al defecto de cortisona y al ser estimulada la corteza se producen grandes cantidades de andrógenos. Por lo que las manifestaciones clínicas se presentan con un fenotipo de apariencia masculina, pero con cariotipo femenino 46 XX virilización de los genitales externos con hipertrofia del clítoris, una vagina normal con útero y anexos presentes, elevados valores de 17-cetosteroides y gonadotrofinas bajas. Aquí, hay una constitución cromosómica 44 con núcleos de cromatina positivos y es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. La causa más común es la hiperplasia suprarrenal virilizante congénita, sin trastorno ovárico, pero con excesiva producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales que producen masculinización de los genitales externos en la etapa fetal, en grados variables desde hipertrofia del clítoris hasta genitales masculinos. Muchas veces, el arrenoblastoma que es un tumor masculinizante en la madre, ocasiona pseudohermafroditismo femenino en su hija.

Intersexualidad 46XX femenina masculinizante

Denominada también hermafroditismo femenino masculinizante, es una clase de intersexualidad muy poco frecuente, perteneciente a la categoría de pseudohermafroditismo femenino, con cariotipo 46XX, con o sin presencia de algunos genitales internos femeninos y por lo general con genitales masculinizados externos de manera parcial o completa en casi todos los casos de mujeres cromosómicas de aspecto físico externo muy masculino y con diagnóstico escaso, probablemente por el nivel de madurez de los órganos sexuales masculinos externos que suele diagnosticarse en la edad adulta.

Posiblemente este tipo de hermafroditismo se deba a que un feto femenino se expuso a exceso de hormonas masculinas durante el embarazo. se cree que durante el periodo de maduración de los órganos sexuales, sea porque la madre consumió testosterona, por presencia de tumores o quistes testosterónicos en la madre o por factores externos que influyen de manera androgenizante, por ejemplo, fármacos o alimentos que atraviesan la barrera placentaria y que conllevan a la patología que se produce durante el desarrollo embriológico. Las características físicas que produce son masculinas en promedio, casi siempre con buen desarrollo de genitales externos, en algunos casos testículos y en todos los casos, presencia de pene. Ambos, generalmente funcionales, sin rastros de anormalidad evidente en la etapa infantil y/o en la adolescencia, pese a que los niveles de testosterona a lo largo de la vida sean más bajos que los de un hombre XY, por lo que la pubertad se desarrolla normal, incluso con eyaculaciones normales, pero con afectación de la producción de espermatozoides, porque en un 90% son estériles, incapaces de concebir hijos sin apoyo externo. Por otro lado, algunos casos llegan a alcanzar el desarrollo de los órganos sexuales femeninos parcialmente y de forma simultánea con los masculinos, casi siempre deformados y/o incompletos. Por lo que un 40 a 60% son diagnosticados en la etapa adulta por déficit excesivo de los valores de testosterona inferior a un 20%, por insensibilidad a la misma. Lo que la diferencia de otros estados intersexuales y ayuda a hacer el diagnóstico diferencial. Para ello, no se conoce cura, sino que fundamentalmente se hace control hormonal y tratamiento quirúrgico en los genitales¹⁴⁶.

CAPÍTULO XV

INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA



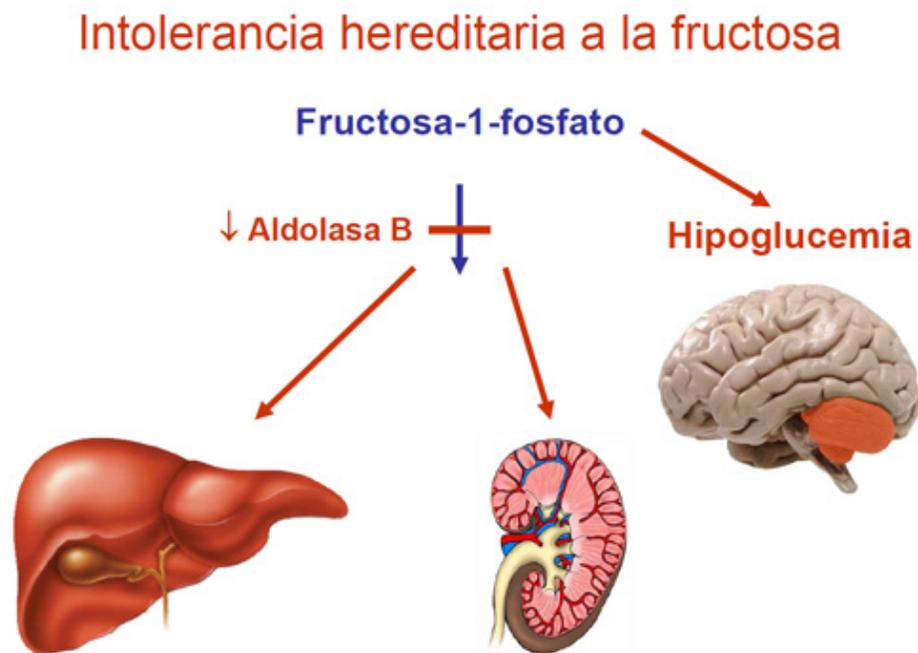
www.mawil.us

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad autosómica recesiva debida a una deficiencia en la actividad de la aldolasa B (fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa), enzima involucrada en el metabolismo de la fructosa. Actualmente, el tratamiento consiste en eliminar de la dieta todas las fuentes de fructosa^{147, 148}.

La intolerancia hereditaria a la fructosa se manifiesta clínicamente luego de la introducción de fructosa o sacarosa en la dieta, hecho que ocurre con la incorporación de alimentos sólidos en el lactante. Sin embargo, la administración de jugos o jarabes puede conducir a una presentación temprana^{149, 150, 151}.

Figura 15



Fuente: *Nutripedia 2017*

Es un trastorno metabólico de la utilización de la fructosa, que se debe a que no hay la enzima fosfofructoaldolasa que se ha localizado en el locus 9q22.3, esta condición es autosómica recesiva con una incidencia de 1/20.000 de nacidos

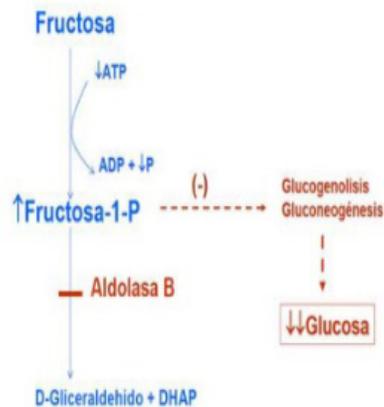
vivos. Está caracterizada porque la fructosa-1-fosfato se acumula inhibiendo la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Se presenta por lo general en lactantes que cuando se destetan y comienzan a probar alimentos con fructosa, como la sacarosa que tiene glucosa y fructosa, manifiestan hipoglucemias más o menos intensas. Luego, la ingesta continua de fructosa, produce síndrome de acidosis tubular proximal, cirrosis hepática y retardo mental.

La determinación puede sospecharse a partir de la muestra en la orina de cuerpos reductores y comprobarlo al medir la actividad de fructosa-1-fosfato-aldolasa a través de biopsia a nivel hepático. Luego, los test de provocación consistente en la demostración de la caída de glucemia 5 a 40 minutos, posteriores a la administración de glucosa intravenosa, inmediatamente después de comprobada la baja de la glucemia, parece no ser una prueba aconsejable actualmente por los riesgos que involucra. Asimismo, el tratamiento consiste en la restricción de la fructosa en la dieta diaria.

Figura 16

2.2 Intolerancia a la fructosa

- Severa hipoglucemia tras la ingesta de fructosa.
- La deficiencia de la **aldolasa B** impide la transformación de la fructosa-1-fosfato en [gliceraldehido dihidroxicetona](#)



Fuente: *Nutripedia 2017*

Existen edulcorantes que, debido a su estructura, no suponen una fuente de fructosa y son tolerados por los pacientes con IHF, como la glucosa, la dextrinomaltoza y los polímeros de glucosa, los edulcorantes artificiales (acesulfamo, alitamo, aspartamo, ciclamato, neotamo o sacarina), los peptídicos, como la taumatina, los glucoflavonoides, como la neohesperidina-dihidrochalcona, o los glucósidos diterpénicos, como los glucósidos de esteviol. Otros tampoco suponen un aporte de fructosa, ya que no son metabolizados por el cuerpo humano, como el eritritol, o se metabolizan por vías diferentes, como el xilitol. La inulina, los fructanos o la sucralosa, aunque no se metabolizan en el cuerpo humano, son edulcorantes que pueden contener pequeñas cantidades de fructosa o sacarosa, hecho que habría que tener en cuenta, al igual que los que se absorben en pequeña proporción (según su pureza, la tolerancia del paciente y la cantidad). El resto deberían evitarse, debido a que la cantidad que pueden aportar de fructosa es considerable, en función de su estructura, absorción y metabolismo¹⁵².

BIBLIOGRAFÍA



www.mawil.us

1. Awadalla Gabriel S. S. Consecuencias de la talla baja en el adulto. Rev Colombiana de Endocrinología Ped. Vol 2, número 2, Bogotá – Colombia, Abril de 2015, pag 38.
2. Pepe Jorge L. et al. Capacidades socioambientales para el crecimiento y desarrollo de niños. Cienc Docencia y tecn suplem. Vol 5, n 5, 2015.
3. Bermeo Flores et. al. Síndrome de carencia afectiva y sus repercusiones en el crecimiento y desarrollo de niños menores a cuatro años. Rep dig. Univ de Loja 2017.
4. Príncipe Arteaga C. L. Factores Biosocioculturales maternos y deserción al control de crecimiento y desarrollo del niño de 3 y 4 años. Rep Univ Priv Antenor Orrego.
5. Servicio Nacional de Menores. Primer Encuentro Ideas para la Infancia. Conferencia modalidad de acogimiento familiar de Sename, FAE PRO y FAE AADD; 2015 Oct 7; Santiago, Chile.
6. Departamento de Planificación y Control de Gestión de MINSAL. Informe de NN atendidos en ámbitos residenciales y familias de acogida menores de tres años. Santiago: SENAME; 2014.
7. Jaar H. E. et al. Prevención de la carencia afectiva crónica. Rev. chil. neuro-psiquiatr. vol.55 no.1 Santiago abr. 2017
8. Cattani Ortega A. et al. Enfoque del paciente con talla baja o con trastornos del crecimiento. Rev de Ciencias Médicas ARS. Vol 20, número 3, 2017.
9. Sánchez Bernal S. et al. Evolución nutricional de niños y niñas menores de 5 años usuarios de un Programa Alimentario Nutricional Integral en Paraguay. Pediatr. (Asunción) vol.44 número 1 Asunción Abril 2017.
10. Martínez J. W. et al. Caracterización del estado nutricional y los factores de riesgo, individuales y sociales de los jóvenes menores de 14 años. Rev Inv Andina. Vol 3 núm 8, 2015.

11. Miño Sánchez J. C. Coeficiente de inteligencia en relación a la carencia afectiva parental en niños y niñas que viven institucionalizados. Rep dig Univ Central de Ecuador, p. 96 2015.
12. Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatría Integral* 19.6:411. e1 – 411.e23. 2015.
13. Pozo Román J. et al. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatría Integral* 19.6:389-410. 2015.
14. Pombo M. et al. La tentación de jugar con la talla de los niños. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 (Suppl).
15. Roldán Martín M. B. Alteraciones endocrinológicas más frecuentes en la adolescencia. Volume 11, Issue 61, September 2014, Pag 3588 - 3604.
16. Wittschieber D, Schulz R, Vieth V, Küppers M, Bajanowski T, Ramsthaler F, et al. The value of sub-stages and thin slices for the assessment of the medial clavicular epiphysis: a prospective multi-center CT study. *Forensic Sci Med Pathol*. 2014;10(2):163-9.
17. Schulz R, Schiborr M, Pfeiffer H, Schmidt S, Schmeling A. Forensic age estimation in living subjects based on ultrasound examination of the ossification of the olecranon. *J Forensic Leg Med*. 2014;22:68-72.
18. De Sanctis V, Soliman AT, Di Maio S, Bedair S. Are the new automated methods for bone age estimation advantageous over the manual approaches? *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(2):200-5.
19. Even L, Andersson B, Kriström B, Albertsson-Wikland K, Hochberg Z. Role of growth hormone in enchondroplasia and chondral osteogenesis: evaluation by X-ray of the hand. *Pediatric RESEARCH*, Volume 76, nº 1, July 2014.
20. Mazo M. G. Análisis de parámetros de maduración ósea en población con patología del crecimiento. Estudio de radiología digital de mano y carpo. Rep Univ Complutense de Madrid 2016.

21. Ariza Jiménez A. B. Eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo en el déficit de GH aislado. Universidad de Málaga - UMA Editorial 2017.
22. Pérez P. Diabetes insípida. Archivo médico Camagüey Vol. 5, No. 1 2015.
23. Theisen-Toupal J, Mattison MLP. Hyponatremia in Adults. Hospital Medicine Clinics. 2015;4(2):230-42.
24. Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. New England Journal of Medicine. 2015;372(1):55-65.
25. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(5):852-62.
26. Knepper MA, Kwon T-H, Nielsen S. Molecular Physiology of Water Balance. New England Journal of Medicine. 2015;372(14):1349-58.
27. Merchán J. C. et al. Diabetes insípida nefrogénica. 16 de Abril. 2015; 54 (260): 56-61
28. Schroeder VJ, Rittig S, Nørgaard JP. National surveillance of central diabetes insipidus (CDI) in Denmark: results from 5 years registration of 9309 prescriptions of desmopressin to 1285 CDI patients. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2181-7.
29. Palumbo C. et al. Asociación de diabetes insípida central y diabetes mellitus tipo 2. Medicina (B. Aires) vol.78 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires abr. 2018
30. Gutiérrez Uribe A. Tratamiento de la diabetes insípida con clorpropamida. Rev Colombiana de End Vol 5 nro 2 pag 124. 2018.
31. Ovalle A. et al. Hiponatremia luego de uso de cisplatino. Rev.colomb. cancerol. vol.20 no.3 Bogotá July/Sep. 2016.
32. Valle Feijóo M. L. Dolor abdominal y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, forma de presentación de porfiria aguda intermitente. Revista Clínica Española Volume 215, Issue 6, August–September 2015, Pages

349-351.

33. Montoya M. et al. Porfiria aguda. Dilema diagnóstico y manifestaciones neuroendocrinas. *Acta Med Colomb* vol.42 no.2 Bogotá Apr./June 2017.

34. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Brit J Haemato*. 2017 feb; 176 (4): 527-38.

35. Rodríguez P. J. Síndrome de secreción inadecuada de Hormona Antidiurética (ADH). *Ars Medica Revista de Ciencias Médicas* Nro 1 2018.

36. Rojas W. et. al. Diagnóstico y manejo de la hiponatremia en adultos. Vol. 2 Núm. 3 (2015): *Revista ACE* Vol.2 No.3.

37. Harring TR, Deal NS, Kuo DC. Disorders of sodium and water balance. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;32(2):379–401.

38. Spasouski G. et al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *NEFROLOGIA*. 2017;37(4):370–80.

39. Runkle I. et al. Tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética: algoritmo multidisciplinar. *Nefrologia* 2014;34(4):439-50.

40. Lamas C. et al. Guía clínica de manejo de la diabetes insípida y del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en el postoperatorio de la cirugía hipofisaria. *Endocrinol y nut*. Vol 6, Issue 4, April 2014, Pages e15-e24.

41. Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29 (Suppl. 2): S439–S446.

42. British Thyroid Foundation. Congenital hypothyroidism. Disponible en: <http://www.btf-thyroid.org/information/leaflets/42-congenital-hypothyroidism-guide>. Último acceso: Febrero de 2017.

43. University of Rochester Medical Center. Acquired hypothyroidism in children. Disponible en: <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=160&contentid=4>. Último acceso: Febrero de 2017.

44. British Thyroid Foundation. Just for Kids. Disponible en: <http://www.btf-thyroid.org/information/for-parents-and-children/115-just-for-kids> Último acceso: Febrero de 2017.
45. L. Spahiu, H. Jashari, V. Mulliqi-Kotori, B. Elezi-Rugova, B. Merovci Hashimoto thyroiditis and nephrocalcinosis in a child with Down síndrome Acta Inform Med., 24 (2016), pp. 143-145.
46. A. Agarwal, P. Kumar, N. Gupta Pediatric Sjögren syndrome with distal renal tubular acidosis and autoimmune hypothyroidism: an uncommon association CEN Case Rep., 4 (2015), pp. 200-205.
47. N. Guerra-Hernández, M. Matos-Martínez, K.V. Ordaz-López, M.D. Camargo-Muñiz, M. Medeiros, L. Escobar-Pérez Clinical and biochemical findings in Mexican patients with distal renal tubular acidosis Rev Invest Clin., 66 (2014), pp. 386-392.
48. Guerra Hernández N. E. et al. Acidosis tubular renal distal en dos niñas diagnosticadas de hipotiroidismo adquirido. Nefrología 475 nro 5. 2017.
49. Núñez Almache O. Progresión clínica de la tiroiditis autoinmune en niños y adolescentes atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño. An. Fac. med. vol.76 no.4 Lima oct./dic. 2015.
50. Child Growth Foundation. Thyroid Disorders A Guide for Parents. Disponible en: <http://www.childgrowthfoundation.org> Febrero 2016.
51. Couceiro M. E. et al. Nacimiento de niños pequeños para la edad gestacional. Salud pública Méx vol.59 no.3 Cuernavaca may./jun. 2017
52. González de Mirena E. et al. Disfunción tiroidea y su relación con el perfil lipídico e índices aterogénicos en individuos antes y después de la tiroidectomía. Rev Venez Endocrinol Metab 2014 12(1).
53. Rosales Álvarez G. Algunas variables clínico-epidemiológicas en niños con hipertiroidismo. Rev zoilomarinello Vol 42 nro 1 2017.

54. Busiah K. et al. Hipotiroidismo e hipertiroidismo infantil. EMC - Tratado de Medicina Volume 21, Issue 4, December 2017, Pages 1-9.
55. Cappola AR, Cooper DS. Screening and Treating Subclinical Thyroid Disease: Getting Past the Impasse. *Ann Intern Med* 2015 162(9).
56. LeFevre ML, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Thyroid Dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 162: 2015.
57. Wilmar M. Wiersinga. Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *Eur Thyroid J* 2015 4(3).
58. Barquero Sanz R. Procedimientos recomendados de dosimetría de pacientes en tratamientos de hipertiroidismo con ¹³¹I. Vol 18 nro 2 2017.
59. Barquero R, Pérez-García H, G Incio M, Minguez P, Cardenas A, Martinez D, Lassmann M. ¹³¹I activity quantification of gamma camera planar images. *Phys Med Biol* 62 (2017);909-926.
60. Boj Carcekiller D. et al. Tratamiento del hipertiroidismo subclínico: efecto sobre la composición corporal. *Nutr. Hosp.* vol.32 no.5 Madrid nov. 2015.
61. Laguna Mallada P. et al. Hipertiroidismo neonatal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015; Vol 6. Nro 2.
62. David L. N. et al. Lehninger: principios de bioquímica. Barcelona: Omega, 2015. XXVIII, 1196 p, [103]: Edición; 6a. ed.
63. Ortigosa Gómez S. Concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D y parathormona en sangre de cordón umbilical. *Rev Esp de Salud Pública.* 2015.
64. Iglesias Gamarra Antonio et. al. Historia de la vitamina D. Ediciones de la Universidad Simón Bolívar 2008.
65. National Institutes of Health. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D,

on arch 2018.

66. Tavera Mendoza L. E. et al. “La vitamina solar”. *Investigación y Ciencia*, Enero: 14-21. (2008).

67. Sánchez Muro J. M. et al. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. *Anales de Pediatría* Volume 82, Issue 5, May 2015, Pages 316-324.

68. Bennett Kevin A. et al. Differential Effects of Calcitriol, FGF-23, and Klotho on Vascular Smooth Muscle Cell Calcification and Their Role in Medial Calcification. *Journal of the Mississippi Academy of Sciences* October 2017, Vol 62, No. 4.

69. Alonso Álvarez M.A. et al. Deficiencia en vitamina D: un reto diagnóstico. *Acta Pediatr Esp.* 2016; 74(8): 189-196.

70. Pinzón Tovar A. et al. Niveles de vitamina D en pacientes con osteoporosis en la ciudad de Neiva, Huila, Colombia. *Revista ACE* Vol. 2 Núm. 3 (2015).

71. Pajuelo Ramírez. Vitamina D y su relación con factores de riesgo metabólicos para enfermedad cardiovascular en mujeres adultas. *Anales de la facultad de medicina.* Vol. 79, Núm. 2 (2018).

72. Serrano Díaz N. Cuantificación de vitamina d: de la investigación a la práctica clínica. *Biosalud* 2017; 16 (1): 67-79 doi: 10.17151.

73. Albahrani AA, Greaves RF. Fat-soluble vitamins: clinical indications and current challenges for chromatographic measurement. *ClinBiochem Rev.* 2016; 37(1):27-47.

74. Black LJ, Anderson D, Clarke MW, Ponsonby AL, Lucas RM. Analytical bias in the measurement of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations impairs assessment of vitamin D status in clinical and research settings. *PLoS One.* 2015; 10(8):e0135478.

75. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical

applications. *Chem Biol.* 2014; 21(3):319-329.

76. Fleischer AB Jr, Fleischer SE. Solar radiation and the incidence and mortality of leading invasive cancers in the United States. *Dermatoendocrinol.* 2016; 8(1):e1162366.

77. Solidoro P, Bellocchia M, Facchini F. The immunobiological and clinical role of vitamin D in obstructive lung diseases. *Minerva Med.* 2016; 107(3 Suppl 1):12-19.

78. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: focus on a complex relationship: a review. *J Adv Res.* 2015; 6(6):793-804. 16.

79. Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci.* 2014; 15(4):6569-6591.

80. Van Driel M, van Leeuwen JP. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. *Bonekey Rep.* 2014; 3:493.

81. Fang H, Yu S, Cheng Q, Cheng X, Han J, Qin X, et al. Determination of 1,25-dihydroxyvitamin D₂ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human serum using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016; 1027:19-26.

82. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016 Apr; 103(4):1033-1044.

83. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014; 111(1):23-45.

84. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014; 348:g2035.

85. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a

systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(1):76-89.

86. Schottker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot L, et al. Vitamin D and mortality: metaanalysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ.* 2014; 348:g3656.

87. Muñoz Hoyos A. et al. *Endocrinología infantil. Formación Alcalá.* Vol 4. 2da Edic. 2009.

88. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22:877–87.

89. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2015;112:296–305.

90. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:748–62.

91. Hoenig M. P. Homeostasis, el medio interno, y la sabiduría de la nefrona. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1272-1281, 2014.

92. Sabbatini, M. A. et al. Insuficiencia renal aguda: un diagnóstico precoz para una resolución exitosa. *Rep Dig Ab.* 2018. Disponible en: <http://www.ridaa.unicen.edu.ar/xmlui/handle/123456789/1594>

93. Vázquez Martul E. et al. Anatomía patológica y nefrología. La necesidad de un cambio. *Nefrología* 2018;38(3):247–249.

94. Rodríguez Barboza et al. relacion proteina creatinina en orina para el diagnóstico de preeclampsia. *Rev Med de Trujillo* Vol. 11, Núm. 2 (2015)

95. Riofrío R. A. Ecografía de vías urinarias y glándulas suprarrenales *Pediatría*

Atención Primaria 2017 (26).

96. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol.* 2014;10:982-98.

97. Trinkler FB. Ultrasound of the bladder. En: Christoph F, Dietrich CF (ed.). EFSUMB Course Book [en línea] [consultado el 15/05/2017]. Disponible en http://www.kosmos-host.co.uk/efsumb-ecb/coursebook-bladder_ch12.pdf

98. Tuma J, Trinkler F, Zát'ura F, Novakova B. Genitourinary ultrasound. En: Christoph F, Dietrich CF (ed.). EFSUMB Course Book [en línea] [consultado el 15/05/2017]. Disponible en: http://www.kosmos-host.co.uk/efsumb-ecb/coursebook-genitourine_ch09.pdf

99. Turcios tristrá E. La actualización en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades suprarrenales, una necesidad para el desarrollo de la especialidad. *Revista Cubana de Endocrinología* 2014;25(2):139-140.

100. Fernández Rodríguez E et. al. Enfermedades de las glándulas adrenales. Insuficiencia suprarrenal primaria. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* Volume 12, Issue 14, June 2016, Pages 775-780.

101. Guillín C. et. al. Hiper cortisolismo de origen adrenal. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* Volume 12, Issue 14, June 2016, Pages 781-786.

102. Baro Álvarez P. et. al. Hiper cortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura *Acta Pediatr Mex* 2014; 35 (1).

103. Libé R. et al. Tumores de la glándula suprarrenal. *EMC - Urología.* Volume 48, Issue 3, September 2016, Pages 1-13.

104. Zoido Garrote E. et. al. Enuresis secundaria como presentación de feocromocitoma en una niña de 13 años. *Arch. argent. pediatr.* vol.115 no.4

Buenos Aires ago. 2017

105. Atapattu N, Imalke KA, Madarasinghe M, et al. Pheochromocytoma presenting with polyuria: an uncommon presentation of a rare tumour. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014;2014:140060.

106. Mosquera Gorostidi A, Justo Ranera A, Zakirian Denis SE, et al. Feocromocitoma y paraganglioma en la infancia: a propósito de 2 casos. *An Pediatr (Barc)* 2015;82(1):e175-80.

107. Mishra A, Mehrotra PK, Agarwal G, et al. Pediatric and adolescent pheochromocytoma: clinical presentation and outcome of surgery. *Indian Pediatr* 2014;51(4):299-302.

108. Bustamante F. et. al. Síndrome de Klinefelter. *Rev. Ec. De Med.* 2017 pag 151.

109. Gimeno Martos S, Cabero Carbonel C, López Maside A, Bosch Sánchez S, Martos Jiménez C, Zurriaga O. Anomalías cromosómicas: la experiencia del Registro de Anomalías Congénitas de la comunitat valenciana. *An Pediatr* 2016 84(4): 203-10.

110. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Klinefelter. *Sanitas* 20 Mar 2017. Disponible en: <https://www.sanitas.es/sanitas/seguros/es/particulares/biblioteca-de-salud/prevencion-salud/sindrome-klinefelter.html>.

111. Mocarbel Y. et. al. Asociación de craneofaringioma y síndrome de Klinefelter en la transición puberal: un desafío diagnóstico. *Arch Arg Pediatr* 2017 115(2)

112. Yamaquchi A, Knoblovits P. Klinefelter syndrome and cardiovascular risk. *Hipertens Riesgo Vasc* 2018 S1889-1837(17).

113. Levalle OA, Lalosa S. Implicancias fisiopatológicas del receptor androgénico: Mutaciones, polimorfismos y patologías. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2015 52(2): 79-107.

114. Smith Y. Causas del Síndrome de Klinefelter. *News Med Life Scienc.* 2016
115. López Sigueiro JP. Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter. *Rev Esp Endocrinol Pediatric* 2014 5 (Suppl).
116. Bermejo Sarmiento A. Obesidad infantil, nuevo reto mundial de malnutrición en la actualidad. *Biociencias* Vol. 11, Núm. 2 (2016).
117. Organización mundial de la salud. [Página de Internet]. New York: Comisión para acabar con la obesidad infantil. [Actualizado 2014 oct 14; citado 2016 marz 4]. Disponible en: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/es/>
118. Organización mundial de la salud. [Página de Internet]. New York: Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. [Actualizado 2014 oct 14; citado 2016 marz 4]. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>
119. Mohamed SM. Childhood Obesity: Epidemiology, Determinants, and Prevention. *J Nutr Disorders Ther.* 2015; 5: 156.
120. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States 2011-2012. *JAMA* 2014; 311:806.
121. Toro S, Falconí G. “El amor nutre, somos familia saludable campaña contra la obesidad infantil en el Ecuador.” 2014. [Consultado 10 Mar 2016]; Disponible:<http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/3782/1/112589.pdf>
122. Serassuelo Junior H, Cavazzotto TG, Paludo AC, Zambrin LF, Simões AC. The impact of obesity on the perception of self-concept in children and adolescents. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano.* 2015; 17(2), 165-174.
123. Ministerio de Protección Social, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Instituto Nacional de Salud. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 ENSIN. Bogotá: Oficina Asesora de Comunicaciones y Atención al Ciudadano ICBF; 2011. p. 1-509.

124. Estrada-Velasco B, Cruz M, García-Mena J, Salgado A, Romero J, Serrano M, et al. La obesidad infantil como consecuencia de la interacción entre firmicutes y el consumo de alimentos con alto contenido energético. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;31(3):1074-1081.
125. García E. Obesidad y síndrome metabólico en pediatría. En AEPap ed. *Curso de Actualización Pediatría 2015*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 71-84.
126. García E, Vázquez MA, Galera R, Alias E, González M, Bonillo A. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de 2 a 16 años. *Endocrinol Nutric*. 2013; 60:121-6.
127. Ortega R, Hurtado EF, López AL, Trujillo AR, Tlacuilo JA, Colunga C. Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014 [citado 23 Jul 2015];52 Suppl 1.
128. Ogden C. L. et. al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *JAMA Network*. June 7, 2016
129. Keast D. R. Associations between Yogurt, Dairy, Calcium, and Vitamin D Intake and Obesity among U.S. Children Aged 8–18 Years: NHANES, 2005–2008. *Nutrients* 2015, 7(3), 1577-1593.
130. Marette, A.; Picard-Deland, E. Yogurt consumption and impact on health: Focus on children and cardiometabolic risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014, 99, 1243S–1247S.
131. National Center for Health Statistics; Centers for Disease Control and Prevention. Welcome NHANES Participants: Is My Information Confidential? Available online: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/participant.htm> (accessed on 1 June 2014).
132. Bel-Serrat, S.; Mouratidou, T.; Jiménez-Pavón, D.; Huybrechts, I.; Cuenca-

García, M.; Mistura, L.; Gottrand, F.; González-Gross, M.; Dallongeville, J.; Kafatos, A.; HELENA Study Group; et al. Is dairy consumption associated with low cardiovascular disease risk in European adolescents? Results from the HELENA Study. *Pediatr. Obes.* 2014, 9, 401–10.

133. Duran P. y cols. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. *Obesidad. Subcomisión de Epidemiología y Comité de Nutrición. Arch. argent. pediatr.* v.103 n.3 Buenos Aires mayo/jun. 2005 rev. Nutr. 2016.

134. Vallejo, M., Cortes-Rodríguez, B. A. y Colin-Ramírez, E. Maternal underestimation of child's weight status and health behaviors as risk factors for overweight in children. *Journal of Pediatric Nursing*, 30(6), 29-33(2015).

135. León, M. P. et. al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil y su relación con factores sociodemográficos. *Journal of Sport and Health Research.* 10(supl 1):163-172(2018).

136. Ramiro-González DR, Sanz-Barbero B, Royo-Bordonada MA. Exceso de peso infantil en España 2006-2012. Determinantes y error de percepción parental. *Rev Esp Cardiol.*2017;70:656-63.

137. Wijnhoven TM, Van Raaij JM, Yngve A, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: health-risk behaviours on nutrition and physical activity in 6-9-year-old schoolchildren. *Public Health Nutr.* 2015;18:3108-24.

138. Olmedillas Hugo et. al. Estabilización en la prevalencia de niveles de sobrepeso y obesidad de la población infantil española. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:629-30

139. Ortiz-Marrón H, Cuadrado-Gamarra JI, Esteban-Vasallo M, Cortés-Rico O, Sánchez-Díaz J, Galán-Labaca I, en representación de los investigadores del estudio ELOIN. Estudio Longitudinal de Obesidad Infantil (ELOIN): diseño, participación y características de la muestra. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:521-3.

140. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013:

a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766-81.

141. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body mass index, the most widely used but also widely criticized index: would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality?. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:443-55.

142. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Encuesta de Hábitos Deportivos en España 2015 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.mecd.gob.es/servicios-al-ciudadano-mecd/estadisticas/deporte/encuesta-habitos-deportivos.html>.

143. Binet A. et. al. Desarrollo genital normal y patológico EMC - Urología. Volume 49, Issue 2, June 2017, Pages 1-10.

144. Becker KL, Kenneth L. Sex determination and development. In: Principles and practice of endocrinology and Metabolism. Philadelphia: JB Lippincott; 2014. p.788-843.

145. Vargas González D. et. al. Pseudohermafroditismo masculino. *Revzoilomar* Volumen 39, Número 8 (2014).

146. Herrera Gómez A. Hiperplasia suprarrenal congénita: origen de trastornos del desarrollo y diferenciación sexual. *Rev Médicas UIS* vol.28 no.1 Bucaramanga Jan./Apr. 2015.

147. Izquierdo-García, E. et. al. Edulcorantes en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. *Acta Pediátrica Española*; Madrid Tomo 72, N.º 1, (Jan 2014): 15-23.

148. Ciocca M. Insuficiencia hepática aguda pediátrica. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, vol. 46, núm. 1, 2016, pp. 52-70.

149. Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl*

2016;22(5):677-85.

150. Ciocca M. et. al. Insuficiencia hepática aguda neonatal: un desafío diagnóstico. Arch. argent. pediatr. vol.115 no.2 Buenos Aires abr. 2017.

151. Molleston JP, Sokol RJ, Karnsakul W, Miethke A, et al. Evaluation of the child with suspected mitochondrial liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;57(3):269-76.

152. Izquierdo-García E. et. al. Posibles consecuencias en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Anales de Pediatría 2017;87(6): 351-353.

Actualizaciones en



Endocrinología Infantil



Publicado en Ecuador
Noviembre del 2018

Edición realizada desde el mes de agosto del año 2018 hasta octubre del año 2018, en los talleres Editoriales de MAWIL publicaciones impresas y digitales de la ciudad de Quito.

Quito – Ecuador
Tiraje 200, Ejemplares, A5, 4 colores



DOI: <http://dx.doi.org/10.26820/mawil/actualizaciones-en-endocrinologia>

Actualizaciones en Endocrinología Infantil

Carla Isabel Alcívar Vera
Médico Cirujano

Luigi Alejandro Arias Delgado
Médico Cirujano

Geovanny José Cantos Jaramillo
Médico Cirujano

Leyla María Cedeño Ávila
Médico Cirujano

Diana Nathaly Chaguay Blacio
Médico

Melissa María Chong Sánchez
Médico

Karina Lisseth Mendoza Hidalgo
Médico Cirujano

Ricardo Guzmán Mero Vélez
Médico de la Universidad de Guayaquil

Bairon Andrés Sabando Farias
Médico Cirujano

Denis Rolando Zambrano Vera
Médico Cirujano


MAWIL
Publicaciones Impresas
y Digitales

www.mawil.us