

Temas pediátricos: Neuroendocrinología

Juan Pablo Hayes Dorado

2025


Línea
PEDIÁTRICA
ifa
PREDNISOX® 20 mg
Prednisona 20 mg / 5 mL
¡TU ALIADO PERFECTO!
Sin Azúcar
Sin Gluten
PREDNISOX® 20 mg
CORTICOSTEROIDE
VÍA ORAL
Prednisona 20 mg
Suspensión
Cereza
60 mL
MÚLTIPLES INDICACIONES CON EL MEJOR SABOR
Laboratorios IFA S.A.
Dirección:
Av. Beni 2do anillo
Calle Achachairú # 19
Teléfono:
(+591) 721 54302
Lo hecho en Bolivia no tiene límites...
GMP BPM
FARMACO VIGILANCIA
NB/ISO 9001
IBNORCA

Claudia, Johannes y Vanessa …

Amor y Fe …

Bondad e Inteligencia …

Belleza y Fortaleza ...

Temas pediátricos: Neuroendocrinología
Dr. Juan Pablo Hayes Dorado
Pediatra - Endocrinología pediátrica
https://drjuanpablohayesdorado.com/

USO EXCLUSIVO PARA MÉDICOS PEDIATRAS

Laboratorios IFA S.A.
Carretera al Norte Km 8 ½.
1ra. edición.
500 ejemplares.
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.
2025.

Línea PEDIÁTRICA

ifa

DIPROFEN®

FUERTE

Ibuprofeno 200 mg / 5 mL

Deliciosa y diferente forma de controlar la fiebre y la inflamación



Laboratorios IFA S.A.®
Dirección:
Av. Beni 2do anillo
Calle Achachairú # 19
Teléfono:
(+591) 721 54302

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

CERTIFICACIÓN GMP BPM

FARMACO VIGILANCIA

NB/ISO 9001 IBNORCA

¡Expertos en sabor!

Índice

Prólogo 7
Prefacio 9

1.- Eje hipotalámico pituitario 10
2.- Hormona de crecimiento (GH) 15
3.- Hormona estimulante de la tiroides (TSH) 18
4.- Gonadotropinas (LH y FSH) 20
5.- Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) 24
6.- Prolactina (PRL) 26
7.- Hiperprolactinemia 27
8.- Panhipopituitarismo 30
9.- Trastornos del desarrollo 36
10.- Tumor en la región hipotalámica - pituitaria 37
11.- Craneofaringioma 40
12.- Tumores neuroendocrinos pituitarios (PitNETs) 42
13.- Prolactinoma 43
14.- Lesiones inflamatorias, anomalías vasculares y traumatismos craneoencefálicos 45
15.- Trastornos hereditarios 48
16.- Anomalías del eje GH / IGF-1 51
17.- Tratamiento con rhGH 55
18.- Deficiencia de arginina vasopresina (diabetes insípida central) 58
19.- Síndrome de antidiuresis inadecuada 61
20.- Enfermedades neuroendocrinas: 64
Etiología de la enfermedad hipotalámica por edad
Síndrome de interrupción del tallo pituitario 65
Deficiencia de hormonas pituitarias 66
Hipersecreción de hormonas pituitarias 69
Trastornos neuroendocrinos de la regulación de las gonadotropinas 70
Manifestaciones no endocrinas de las enfermedades hipotalámicas 74

Referencias bibliográficas 75
Otras obras del autor 77

Línea PEDIÁTRICA

REDUTEM®

Metamizol Sódico 500 mg / mL

Rapidez y potencia contra el dolor y la fiebre

Delicioso sabor a banana



Laboratorios IFA S.A.®
Dirección:
Av. Beni 2do anillo
Calle Achachairú # 19
Teléfono:
(+591) 721 54302

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

CERTIFICACIÓN GMP BPM

FARMACO VIGILANCIA

NB/ISO 9001 IBNORCA

¡Expertos en sabor!

Prólogo

"Temas pediátricos: Neuroendocrinología" es el séptimo libro médico que escribe el Dr. Juan Pablo Hayes, en estos últimos siete años.

Al igual que los anteriores, es muy útil para todos nosotros, médicos que atendemos niños y adolescentes.

Fiel a su estilo, Juan Pablo nos brinda una obra didáctica, actualizada y concreta.

La lectura de los diferentes capítulos es ágil, presentando una temática muy importante.

Además del trabajo que realizamos, como equipo médico, en el Departamento de Pediatría del "Hospital Santa Cruz" de la Caja Petrolera de Salud, Juan Pablo organizó su tiempo para presentarnos una nueva obra, después de sus libros previos, "Apuntes Pediátricos", "Temas Pediátricos", "Temas Neonatales", "Temas de Endocrinología Pediátrica" y "Temas de la Adolescencia" y "Apuntes sobre Obesidad", además del poemario "Una Pausa".

Podemos también acceder, de manera gratuita, a las versiones electrónicas de estos libros, como documentos PDF, en el sitio web: https://drjuanpablohayesdorado.com/

Al tiempo de agradecerle por el gran esfuerzo que significa continuar escribiendo, en los tiempos difíciles que vivimos, felicito a nuestro querido colega y gran amigo, Juan Pablo.

Dr. Marco Antonio Rossell López
JEFE SERVICIO DE PEDIATRÍA
"HOSPITAL SANTA CRUZ" - C.P.S.

Línea PEDIÁTRICA

ifa

MUCOLITIC®

Hedera Helix 36,5 mg / 5 mL

Delicioso sabor a miel y limón

Elimina la tos naturalmente



Laboratorios IFA S.A.®
Dirección:
Av. Beni 2do anillo
Calle Achachairú # 19
Teléfono:
(+591) 721 54302

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

CERTIFICACIÓN GMP BPM

FARMACO VIGILANCIA

NB/ISO 9001 IBNORCA

¡Expertos en sabor!

Prefacio

Es un privilegio escribir el Prefacio de *"Apuntes Pediátricos: Neuroendocrinología".*

Para nosotros, como médicos pediatras, los conceptos muy actualizados vertidos en esta obra, son de gran utilidad.

Se presenta una temática importante en la atención de niños y adolescentes.

Juan Pablo, querido colega y gran amigo hace años, nos presenta otro libro, que fue escrito como los anteriores, de manera didáctica, sencilla y actualizada.

Realizar actividad científica significa un gran esfuerzo en nuestro medio y más aún en este tiempo; felicito a Juan Pablo por la nueva obra y le agradezco por compartir sus conocimientos, no sólo en el "Hospital Santa Cruz" de la Caja Petrolera de Salud, donde trabajamos, sino también de esta manera, publicando libros, sin fines de lucro.

Asimismo, agradezco a nombre de todos los lectores, a Laboratorios IFA S.A., por su gran colaboración al Dr. Juan Pablo Hayes, permitiéndole que escriba este séptimo libro médico; sin su apoyo, no podría haber sido posible la edición de los mismos.

Dr. Gerben Justiniano Vargas
JEFE DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
"HOSPITAL SANTA CRUZ" - C.P.S.

1.- EJE HIPOTALÁMICO PITUITARIO

Introducción:

El eje hipotalámico pituitario es el traductor de la función de la actividad del sistema nervioso central superior en la actividad endocrina a través de la secreción hormonal pituitaria.

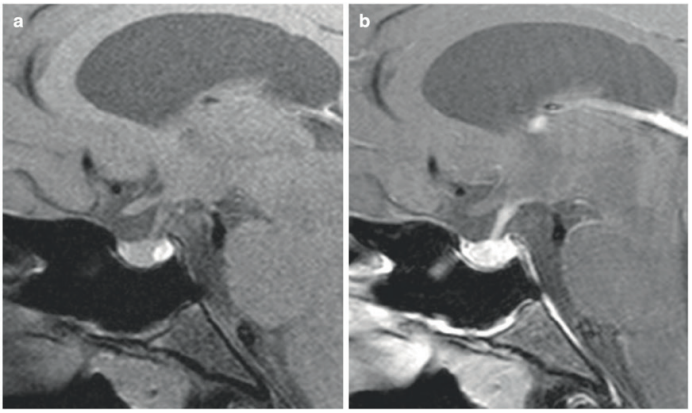
Glándula pituitaria o hipófisis:

La glándula pituitaria es responsable de producir y secretar varias hormonas que desempeñan un papel vital en la regulación de la función endocrina corporal.

La pituitaria consta de un lóbulo anterior y otro posterior.

Las hormonas producidas por el lóbulo anterior de la glándula pituitaria incluyen:
1) Hormona del crecimiento (GH).
2) Hormona estimulante de la tiroides (TSH).
3) Gonadotropinas: Hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH).
4) Hormona adrenocorticotrópica (ACTH).
5) Prolactina.

Las hormonas almacenadas y liberadas por el lóbulo posterior de la glándula pituitaria son la arginina vasopresina (AVP) y la oxitocina.
La AVP y la oxitocina son producidas por células neurosecretoras en el hipotálamo.



Resonancia magnética (RM) - Glándula pituitaria normal:
a) RM - T1. b) RM contrastada - T1.

Fisiología:

El hipotálamo se encuentra en el cerebro anterior, debajo del tálamo. Bajo la influencia de los centros del sistema nervioso central superior, el hipotálamo ejerce efectos endocrinos, ya sea directamente, por la producción y liberación de AVP y oxitocina de la pituitaria posterior, o indirectamente, a través de factores hipotalámicos de liberación o de inhibición, que llegan a la glándula pituitaria anterior, desde la eminencia media del hipotálamo a través del sistema porta hipofisario. Las alteraciones de cualquiera de estas regiones interconectadas, el sistema nervioso central, el hipotálamo o la glándula pituitaria, pueden causar enfermedad endocrina.

La pituitaria anterior (o adenohipófisis) tiene un origen embrionario diferente al de la pituitaria posterior (o neurohipófisis); esta última deriva del ectodermo neural, siendo una continuación del tejido cerebral, mientras que la pituitaria anterior deriva del ectodermo bucal. Durante el período fetal, hay un lóbulo intermedio de la glándula pituitaria que involuciona al nacer. El ectodermo bucal se invagina para formar la bolsa de Rathke,

situada cerca del diencéfalo, la cual desarrollará la glándula pituitaria.

Los factores hipotalámicos, péptidos que regulan la función pituitaria anterior, incluyen:
1) Factor liberador de la hormona del crecimiento (GRF) que estimula la liberación de la hormona del crecimiento (GH).
2) Factor liberador de tirotropina (TRF) que estimula la liberación de tirotropina (TSH).
3) Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que estimula la liberación de gonadotropinas: hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH).
4) Factor liberador de corticotropina (CRF) que estimula la liberación de adrenocorticotropina (ACTH).
5) Factor inhibidor de la prolactina (PIF o dopamina) que suprime la liberación de prolactina. 6) Somatostatina que suprime la secreción de la hormona del crecimiento (GH); tiene muchas funciones corporales, incluyendo efectos sobre el tracto gastrointestinal.

Después de la secreción en la circulación periférica, las hormonas pituitarias ejercen sus efectos sobre glándulas y órganos específicos. Las glándulas endocrinas producen sus propias hormonas, las cuales provocan retroalimentación para suprimir las hormonas hipotalámicas y pituitarias controladoras.

Control neural de la secreción endocrina:

Las células endocrinas y las neuronas son células secretoras que tienen membranas plasmáticas eléctricamente excitables y conductancias específicas que regulan la exocitosis de sus moléculas de señalización a partir de vesículas de almacenamiento.
1) Las células endocrinas secretan su contenido directamente en el torrente sanguíneo, lo que permite que estas sustancias actúen globalmente como hormonas.
2) Las células clasificadas como paracrinas secretan su contenido en el espacio extracelular y afectan predominantemente la función de las células cercanas.
3) Las células secretoras autocrinas afectan su propia función por las acciones locales de sus secreciones.

Neurosecreción:

Las neuronas son células excitables que envían sus axones por todo el sistema nervioso para liberar sus neurotransmisores y neuromoduladores, predominantemente en sinapsis químicas especializadas.
Las células neurohumorales o neurosecretoras constituyen un subconjunto único de neuronas cuyos terminales axonales no están asociados con las sinapsis clásicas.

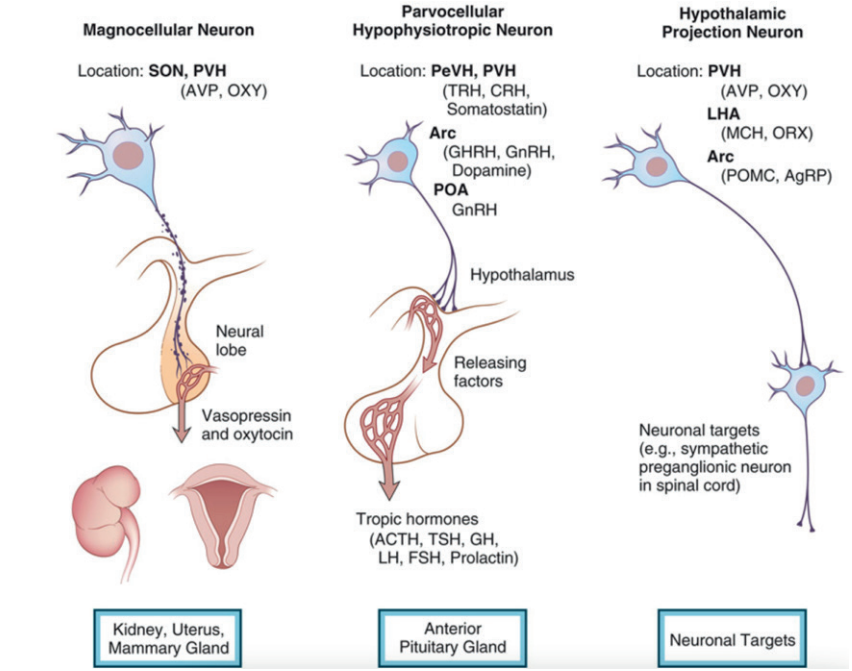
Dos ejemplos de células neurosecretoras en el hipotálamo son las células neurohipofisarias e hipofisotrópicas.
* Las células neurohipofisarias prototípicas son las neuronas magnocelulares del núcleo hipotalámico paraventricular (PVH) y del núcleo supraóptico (SON).
* Las células hipofisotrópicas abarcan todas las neuronas que secretan sus productos en el sistema porta hipofisario.

Tipos de células neurosecretoras hipotalámicas:

1) Neurona magnocelular.- Secreta arginina vasopresina (AVP) y oxitocina (OXY). El cuerpo celular se encuentra en el núcleo supraóptico (SON) o en el núcleo hipotalámico paraventricular (PVH); la neurohormona se libera de las terminaciones nerviosas.

2) Neurona parvocelular.- En el hipotálamo basal y dorsal medial, en grupos nucleares, incluidos el núcleo hipotalámico periventricular (PeVH), el PVH, el núcleo infundibular o arqueado del hipotálamo (Arc) y el área preóptica (POA). Los neuropéptidos se liberan en el suministro de sangre especializado a la pituitaria para regular su secreción.

3) Una tercera categoría de neuronas hipotalámicas termina en sinapsis químicas en otras neuronas. Estas neuronas de proyección se encuentran en diversos sitios, incluyendo el PVH, el Arc y el área hipotalámica lateral (LHA), que inervan múltiples núcleos del sistema nervioso central, incluidas las neuronas preganglionares autónomas en el tronco cerebral y la médula espinal. Tales sustancias actúan como neurotransmisores o neuromoduladores.



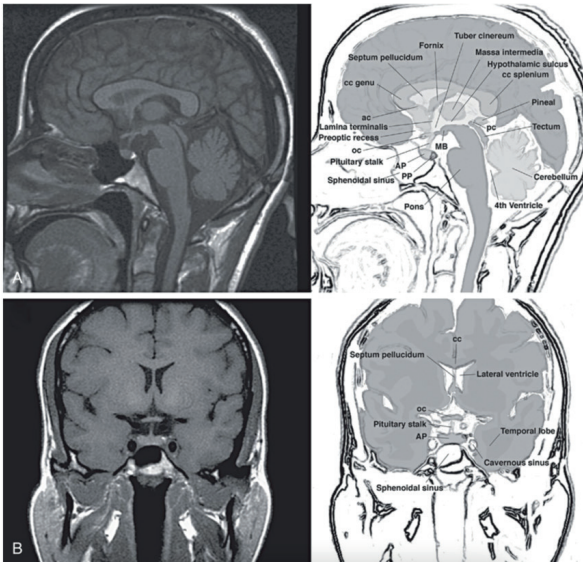
Células neurosecretoras hipotalámicas.

Unidad hipotalámica-pituitaria:

La glándula pituitaria está regulada por tres elementos interactivos:
1) Entradas hipotalámicas (factores de liberación u hormonas hipofisotrópicas).
2) Efectos de retroalimentación de las hormonas circulantes.
3) Secreciones paracrinas y autocrinas de la propia pituitaria.

La pituitaria anterior o adenohipófisis se subdivide en tres lóbulos distintos:
* Pars distalis (lóbulo anterior).
* Pars intermedia (lóbulo intermedio).
* Pars tuberalis, que junto con el pars distalis constituyen la mayor parte de la pituitaria anterior, conteniendo todas las células secretoras de hormonas adenohipofisarias.
El lóbulo intermedio, bien desarrollado en la mayoría de los mamíferos, sólo son rudimentos en el humano, con la mayor parte de las células dispersas en el lóbulo anterior.

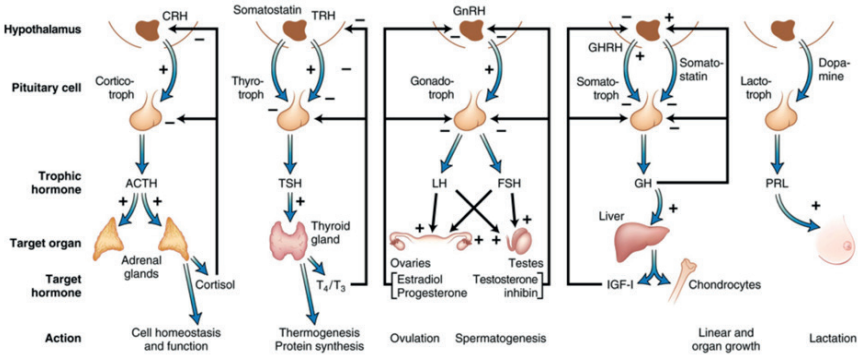
La pituitaria posterior o neurohipófisis está compuesta por:
* Pars nervioso (también conocido como lóbulo neural o posterior).
* Tallo infundibular.
* Eminencia media, que forma un montículo en la base del hipotálamo.
El tallo infundibular está rodeado por el pars tuberalis y juntos constituyen el tallo pituitario.



Anatomía de la unidad hipotalámica-pituitaria humana en planos sagital (A) y coronal (B): Las estructuras que son visibles en las imágenes de RM - T1 (paneles izquierdos) se identifican en los diagramas correspondientes (paneles derechos): El hipotálamo está limitado anteriormente por el quiasma óptico, lateralmente por los surcos formados con los lóbulos temporales y posteriormente por los cuerpos mamilares. Dorsalmente el hipotálamo está delineado desde el tálamo por el surco hipotalámico. El tallo pituitario desciende de la región central de la base del hipotálamo, que se denomina eminencia media, la cual destaca del resto del tuber cinereum debido a su densa vascularidad, que está formada por el plexo primario del sistema porta hipotalámico-hipofisario. Las venas portales largas corren a lo largo de la superficie ventral del tallo pituitario.

Fisiología pituitaria:

* La glándula pituitaria orquesta la integridad del sistema endocrino a través de señales hormonales hipotalámicas centrales y periféricas.
* Las células de la glándula pituitaria se organizan en redes estructurales y funcionales formadas durante el desarrollo embrionario, pero modificadas a lo largo de la vida.
* Las células lactotropas, somatotropas, gonadotropas, corticotropas y tirotropas están reguladas por factores específicos del sistema.
* El eje de la hormona del crecimiento (GH) controla el crecimiento en la infancia mientras regula la energía y el metabolismo a lo largo de la vida.
* El eje hipotalámico pituitario tiroideo juega un papel crítico en el desarrollo, crecimiento y metabolismo celular, mediado por las hormonas tiroideas.
* El eje hipotalámico pituitario gonadal juega un papel fundamental en la pubertad, la función reproductiva y la fertilidad, controlando tanto la gametogénesis como la producción de hormonas esteroides sexuales.
* El eje hipotalámico pituitario adrenal es un sistema fundamental contra el estrés y para la supervivencia, a través de los efectos sobre el suministro de energía, el metabolismo, la inmunidad y la función cardiovascular.
* La prolactina, responsable principalmente de la producción de leche durante el embarazo y la lactancia, está exclusivamente bajo el control hipotalámico inhibidor por la dopamina.



Ejes: Hipotálamo - Pituitaria - Órgano diana.

2.- HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

Células somatotróficas:

Las células mamosomatotróficas que expresan tanto PRL como GH derivan de la célula madre acidófila. Las células somatotróficas se encuentran predominantemente en las alas laterales de la glándula pituitaria anterior y comprenden del 35% al 45% de las células pituitarias.

Regulación:

Neuropéptidos, neurotransmisores y opiáceos interactúan en el hipotálamo, modulando la liberación de GHRH y somatostatina (factor inhibidor de la liberación de somatotropina o SRIF). Los efectos integrados de estas influencias neurogénicas complejas determinan el patrón secretor final de GH.
La célula somatotrófica expresa receptores específicos para GHRH, secretagogos de GH y subtipos de receptores SRIF 2 y 5, que median en la secreción de GH.

Grelina:

La grelina del estómago, que constituye un sistema de control adicional para la GH, es un péptido de 28 aminoácidos que se une al receptor de secretagogos de la GH (GHS), induciendo la GHRH hipotalámica y la liberación de GH pituitaria.
La grelina se sintetiza en los tejidos periféricos, especialmente en las células neuroendocrinas de la mucosa gástrica, así como en el hipotálamo.
El control de la secreción de GH requiere GHRH/SRIF hipotalámicos, así como grelina.
Hay evidencia que la grelina es una hormona pleotrópica que regula el apetito, el equilibrio energético, el ritmo sueño-vigilia, la motilidad gástrica, la homeostasis de la glucosa, el crecimiento celular y la función cardíaca.

Secreción:

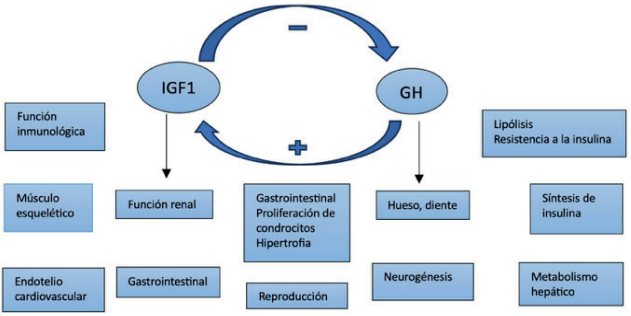
La secreción de GH es episódica y exhibe un ritmo diurno, con aproximadamente dos tercios de la secreción diaria total de GH producida por la noche, desencadenada por el inicio del sueño de onda lenta. Los niveles de nadir de la GH ocurren principalmente durante el día, cuando en su mayoría son niveles indetectables.
Los niveles neonatales son más bajos posiblemente reflejando el control de la retroalimentación negativa por el aumento de los niveles de IGF-1 circulante.
La producción de GH se mantiene en un nivel estable durante la infancia, aumentando en la pubertad. En promedio, la producción diaria de GH en el estado prepúber es de 200 a 600 µg/día, aumentando a 1.000 a 1.800 µg/día en la pubertad. En la edad adulta, las tasas de producción oscilan entre 200 y 600 µg/día.
El ejercicio aumenta los niveles de GH.
La privación emocional y la depresión endógena suprimen la secreción de GH.
La nutrición juega un papel importante en la regulación de la GH, en parte mediada por las acciones inhibitorias de la insulina. La desnutrición aumenta la secreción de GH, mientras que la obesidad tiene el efecto contrario. Estos efectos nutricionales ocurren de forma aguda, como lo ejemplifica el ayuno, que aumenta la secreción de GH; la ingestión de glucosa, suprime la secreción de GH.
La leptina actúa como una señal metabólica al estimular la secreción de GH mediante interacciones con la somatostatina, la GHRH y el neuropéptido Y (NPY).

GHRH y SRIF:

La GHRH y la SRIF interactúan a nivel hipotalámico, secretándose en ondas independientes, para generar la liberación pulsátil de GH.
La secreción de GH está regulada también por el IGF-1, que participa en un sistema de retroalimentación reguladora periférica hipotalámica-pituitaria, estimulando la liberación de SRIF hipotalámico e inhibiendo la secreción de GH.

Acciones de la GH:

La GH ejerce sus efectos pleiotrópicos directa e indirectamente a través de las acciones del IGF-1. Las acciones directas y mediadas por IGF-1 estimulan el crecimiento y una serie de acciones en varios tejidos, órganos y sistemas.



Acciones de la GH/IGF-1.

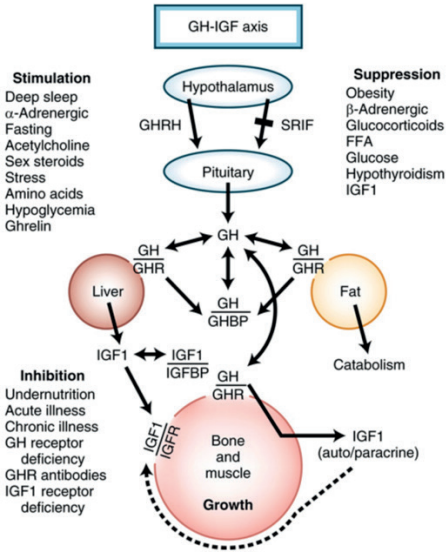
Acciones de la GH/IGF-1.

Hay varias poblaciones neuronales sensibles a la GH, distribuidas en distintas áreas del cerebro. Por lo tanto, además de sus efectos en los tejidos periféricos, la GH también regula varias funciones cerebrales. La GH muestra efectos neurotrópicos, ya que se requiere la señalización de GHR para la formación de proyecciones axonales neuronales, desde el núcleo arqueado del hipotálamo hasta los objetivos postsinápticos.

Además, la acción central de la GH controla algunos aspectos del metabolismo. Por ejemplo, la señalización de GHR en diferentes neuronas hipotalámicas puede controlar la ingesta de alimentos, la sensibilidad a la insulina hepática, el metabolismo lipídico periférico y la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia.
La GH también tiene acciones neuroprotectoras y neuroregenerativas. La expresión local de GH está asociada con la neuroprotección y la supervivencia celular en respuesta al daño neuronal. Además, la acción central de la GH es relevante para algunos aspectos cognitivos, como el aprendizaje, la formación de la memoria y la resiliencia al estrés. La GH también modula la formación de la memoria del miedo en la amígdala.
El IGF-1 también presenta efectos similares, regulando las funciones cognitivas y presentando efectos neuroprotectores.

Interacción con otros ejes hormonales:

Los glucocorticoides estimulan de forma aguda la secreción de GH, mientras que el tratamiento crónico con esas hormonas inhibe la GH.
Las hormonas tiroideas son necesarias para la función de la GH.
Los esteroides gonadales regulan la secreción de GH y su acción en hombres y mujeres.
La testosterona estimula la secreción de GH, efecto mediado centralmente.
En las mujeres, los estrógenos estimulan la secreción de GH, impulsada centralmente por la aromatización de los andrógenos.



Eje de la hormona del crecimiento/factor de crecimiento similar a la insulina (GH-IGF): Diagrama simplificado del eje GH-IGF que involucra a las hormonas hipofisotrópicas que controlan la liberación de GH, la proteína de unión a GH circulante (GHBP), el receptor de GH (GHR), el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y sus proteínas de unión dependientes de GH (IGFBP) y la capacidad de respuesta celular a la GH e IGF-1, que interactúan con sus receptores específicos.

3.- HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH)

Fisiología:

El sistema hipotalámico pituitario tiroideo juega un papel crítico en el desarrollo, el crecimiento y el metabolismo celular a través de la acción de las hormonas tiroideas.

Células tirotróficas:

Las células tirotróficas comprenden aproximadamente el 5% de las células pituitarias anteriores funcionales y están situadas predominantemente en las áreas anteromediales de la glándula. Son más pequeñas que los otros tipos de células y tienen una forma irregular, con núcleos aplanados y gránulos secretores relativamente pequeños, que contienen TSH que se libera bajo la estimulación de TRH.

Regulación:

Las transcripciones de los genes de las subunidades alfa y beta de la TSH son inhibidas por el receptor de hormonas tiroideas (TR), en conjunto con otros represores nucleares.
La TRH juega un papel central en la determinación del punto de ajuste del eje hipotalámico pituitario tiroideo, regulando la liberación de TSH pituitaria. La síntesis de TRH hipotalámica está regulada a su vez por las hormonas tiroideas.

Tres grupos neuronales principales median los efectos de otros estímulos fisiológicos en las neuronas TRH hipotalámicas, que se encuentran en el núcleo paraventricular:
1) La primera es la entrada adrenérgica de la médula que media los efectos estimulantes de la exposición al frío en la neurona TRH.
2) En segundo lugar, las neuronas TRH reciben proyecciones del núcleo arqueado que contienen dos grupos sensibles a la leptina, que regulan la homeostasis energética:
El sistema POMC que promueve la pérdida de peso se activa, mientras que el sistema de proteínas relacionadas con NPY/proteína relacionada con Agouti (AgRP), que promueve el aumento de peso, inhibe las neuronas TRH.
3) En tercer lugar, el núcleo dorsomedial hipotalámico se proyecta hacia el núcleo paraventricular como una vía alternativa por la cual la leptina regula las neuronas TRH.

La regulación de la retroalimentación por las hormonas tiroideas se determina principalmente por la entrada de T4 circulante en la barrera hematoencefálica, a través de un complejo sistema de control paracrino en el hipotálamo y la posterior liberación de TRH.

El eje hipotálamo pituitario tiroideo (HPT) mantiene el equilibrio metabólico normal y la homeostasis en el cuerpo humano a través de la regulación de la retroalimentación positiva y negativa. Su principal modo regulador es la secreción de tirotropina (TSH), hormonas tiroideas (TH) y hormona liberadora de tirotropina (TRH).
Los receptores relacionados con el eje HPT incluyen el receptor de tirotropina (TSHR), el receptor de la hormona tiroidea (TR) y el receptor de la hormona liberadora de tirotropina (TRHR).

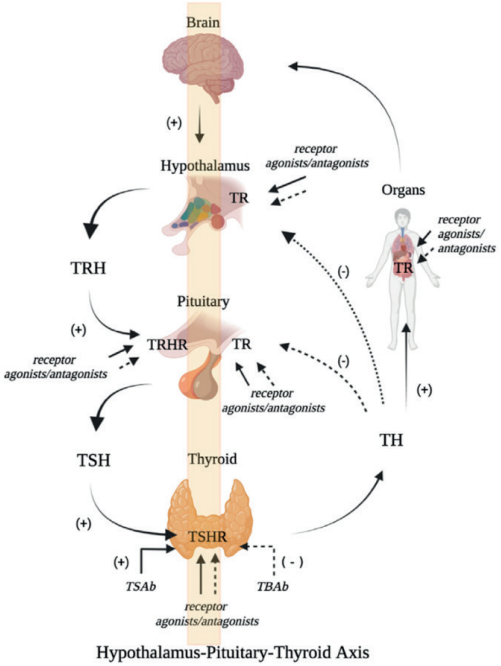


Diagrama esquemático de la regulación del receptor relacionado con el eje HPT. Los moduladores de los receptores pueden actuar sobre TRHR, TSHR y TR; estimular o antagonizar las actividades biológicas de TRH, TSH y TH.

Secreción:

La producción diaria de TSH es de aproximadamente 100 a 400 mU, con una vida media circulante de 50 minutos. Las tasas de secreción incrementan hasta 15 veces en el hipotiroidismo y se suprimen en el hipertiroidismo.

Después del parto a término, hay un significativo aumento en la TSH, que permanece elevada hasta por 5 días antes de estabilizarse. La secreción de TSH es pulsátil; sin embargo, las bajas amplitudes de pulso y la larga vida media de la TSH dan como resultado variaciones circulantes modestas. Los pulsos secretores cada 2 o 3 horas se intercalan con períodos de secreción de TSH tónica y no pulsátil. La secreción circadiana de la TSH alcanza su punto máximo entre las 11 p.m. y las 5 a.m.

Factores regulatorios:

Varios factores y medicamentos afectan la secreción de TSH:
* Estimulantes: Antagonistas del receptor de dopamina, TRH, leptina, opioides.
* Inhibidores: Hormona tiroidea, análogos de la somatostatina, agonistas de dopamina, citocinas proinflamatorias, glucocorticoides.

Acción:

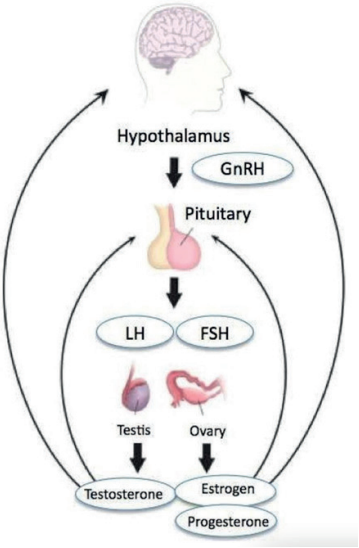
La TSH induce la síntesis y liberación de hormonas tiroideas y mantiene la integridad de las células tiroideas tróficas.

4.- GONADOTROPINAS (LH Y FSH)

Fisiología:

Las gonadotropinas, LH y FSH, son producidas por gonadotrofos de la pituitaria anterior. Estas hormonas juegan un papel esencial en el proceso reproductivo.
La LH y la FSH actúan sobre los ovarios y los testículos para dirigir la gametogénesis y la síntesis de hormonas esteroides sexuales.
La reproducción es una función estrechamente regulada, influenciada por factores genéticos, nutricionales y ambientales.

La síntesis y secreción de LH y FSH están bajo una regulación compleja:
* Por entrada hipotalámica (por ejemplo, GnRH).
* Por retroalimentación positiva y negativa de las hormonas esteroides y peptídicas sexuales gonadales.
* Por modulación paracrina a partir de factores locales producidos dentro de la propia glándula pituitaria (por ejemplo, activinas, inhibinas, folistatina).



El eje hipotalámico pituitario gonadal (HPG) - en hombres y mujeres -:
Interacciones involucradas en la regulación de las funciones reproductivas.
El hipotálamo libera la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que estimula la glándula pituitaria anterior para liberar la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

Células gonadotróficas:

Las células gonadotróficas comprenden alrededor del 10 al 15% de las células pituitarias anteriores funcionales. La FSH y la LH funcionan para regular la biosíntesis de las hormonas esteroides gonadales e iniciar y mantener el desarrollo de las células germinales en acción conjunta con hormonas periféricas y factores paracrinos.

Regulación:

Los patrones de secreción de LH y FSH reflejan la integración de señales hipotalámicas sensibles y complejas (mediadas principalmente a través de GnRH), factores intrapituitarios paracrinos (principalmente activina y folistatina) y retroalimentación periférica (tanto esteroides sexuales gonadales como hormonas peptídicas gonadales).

Después del nacimiento, los niveles séricos de LH y FSH aumentan alcanzando su punto máximo alrededor de los 2 a 3 meses de edad y luego disminuyendo a los niveles prepuberales a la edad de 6 meses en niños y de 1 a 2 años en niñas.

Hay tres ondas fisiológicas de actividad central del eje hipotalámico pituitario gonadal (HPG) durante la vida:
* La primera ocurre durante la vida fetal.
* La segunda denominada "minipubertad", en los primeros meses después del nacimiento.
* La tercera en la pubertad.
Después de la adolescencia, el eje permanece activo durante toda la edad adulta.

La "minipubertad" se refiere a la segunda onda fisiológica de activación del eje hipotalámico pituitario gonadal; es un período particularmente importante en los hombres, donde el crecimiento y el desarrollo de los testículos ocurre con un consecuente aumento de la capacidad de producción de esperma en la vida adulta.

La pubertad se caracteriza por el desarrollo de características sexuales primarias y secundarias, lo que en última instancia resulta en el logro de la capacidad reproductiva.
El proceso puberal surge como resultado de la activación del eje hipotalámico pituitario gonadal (HPG), debido al aumento de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que conduce al aumento de la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) por la pituitaria anterior y el aumento de la producción de esteroides gonadales (estrógenos en mujeres, testosterona en hombres).

Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH):

El control hipotalámico de la secreción de gonadotropina ocurre principalmente a través de las acciones de GnRH. Las neuronas GnRH hipotalámicas representan los integradores fundamentales de las señales periféricas en la regulación del eje pituitario gonadal.
Muchos neurotransmisores modulan directa o indirectamente la secreción de GnRH, incluyendo norepinefrina, dopamina, serotonina, GABA, glutamato, opiáceos, NPY y galanina, entre otros.
El glutamato y la norepinefrina proporcionan impulsos estimulantes, mientras que el GABA y los péptidos opioides son inhibidores.
Las kisspeptinas, codificadas por el gen KISS1, y su receptor KISS1R, fueron identificados como secretagogos clave de GnRH.
La neuroquinina B (NKB) se coexpresa con kisspeptina en el hipotálamo y parece actuar a través del control de la secreción de kisspeptina, para modular la liberación de GnRH.
El MKRN3 actúa en las neuronas de kisspeptina para restringir la neuroquinina B y la producción de kisspeptina.
La sustancia P, otro miembro de la familia de las taquiquininas, modula la secreción de GnRH.

La leptina, un producto del tejido adiposo periférico, es un regulador positivo del eje HPG; esta adipocina permite un vínculo fundamental entre la grasa corporal y la reproducción.
La melanocortina, con señalización a través del receptor de la melanocortina 3, es otro vínculo importante entre la disponibilidad de energía y la activación del eje HPG.
Factores nutricionales, metabólicos, de estrés y circadianos parecen actuar a través de las neuronas de kisspeptina para modular la GnRH, la secreción de gonadotropina y la actividad del eje HPG.

Inhibinas y activinas:

Los péptidos relacionados con la inhibina, miembros de la familia del factor de crecimiento transformador-β, son proteínas diméricas unidas covalentemente por un puente disulfuro y consisten en una subunidad α común y una de dos subunidades β altamente homólogas, βA o βB. Las subunidades β pueden formar dímeros, llamados activinas, para estimular la síntesis y secreción de FSH. También se identificó un polipéptido monomérico estructuralmente no relacionado, la folistatina, basado en su capacidad para inhibir la FSH.
Estos tres péptidos (inhibinas, activinas y folistatina) son relativamente selectivos para la FSH en términos de sus efectos sobre las gonadotropinas y sirven como un mecanismo adicional para el control diferencial de FSH y LH.

Esteroides sexuales:

Las hormonas esteroides gonadales incluyen estrógenos, progesterona y andrógenos.

Los efectos sobre las gonadotropinas ocurren tanto directamente a nivel del gonadotrofo como indirectamente a través de efectos en el hipotálamo que modulan la secreción de GnRH.

Se han identificado receptores de estrógenos, andrógenos y progesterona en los gonadotrofos, consistentes con las acciones directas de estas hormonas esteroides sexuales periféricas. Dentro del hipotálamo, estos receptores se han identificado en múltiples tipos de células neuronales, lo que sugiere que las alteraciones en la liberación de GnRH ocurren en gran medida indirectamente a través de la modulación de los sistemas neuronales que se imponen en las neuronas de GnRH, particularmente a través de las neuronas de kisspeptina.

En las mujeres, los estrógenos pueden ejercer efectos de doble retroalimentación en la secreción de gonadotropina, dependiendo del estado reproductivo. Los efectos de retroalimentación negativa de los estrógenos se observan a nivel de subunidad α y en los niveles de ARNm de LHα y FSHα, a través de efectos en la transcripción de genes, además de los efectos en la secreción de LH y FSH, mediados directamente a nivel de la pituitaria.
Los estrógenos también tienen efectos de retroalimentación negativa a nivel del hipotálamo, mediados en gran parte a través de efectos en las neuronas de kisspeptina.
Por otro lado, durante la fase folicular tardía del ciclo menstrual, los efectos de retroalimentación de los estrógenos cambian de negativos a positivos, desencadenando el aumento de la secreción de LH y FSH.

La progesterona tiene como efecto principal el disminuir la frecuencia de los pulsos de gonadotropina, mediado por las acciones en la frecuencia de los pulsos de GnRH. Durante la fase luteal del ciclo menstrual, cuando las concentraciones de progesterona son las más altas, la frecuencia de los pulsos de LH se ralentiza notablemente.

La testosterona y su derivado aromatizado estradiol son las dos hormonas esteroides que ejercen efectos de retroalimentación negativos en la secreción de gonadotropina en el hombre.

Acción:

Los órganos diana principales de la FSH y la LH son las gónadas y, por lo tanto, los efectos difieren en el hombre y en la mujer.

Sexo femenino:

La FSH actúa sobre los receptores de FSH en las células de la granulosa para facilitar el crecimiento folicular y la biosíntesis de estradiol.
La FSH también controla la producción de inhibina de las células de la granulosa durante la fase folicular e induce la expresión del receptor de LH en las células de folículos grandes preovulatorios. Al mismo tiempo que la FSH promueve el desarrollo del folículo dominante, también inicia el reclutamiento de la próxima generación de folículos que se agrandarán durante los ciclos posteriores.

La LH que actúa sobre los receptores de LH en las células ováricas de la teca; es un importante regulador de la síntesis de esteroides ováricos. La LH estimula la producción de estrógenos al promover la síntesis de precursores de andrógenos en las células de la teca, que luego se difunden en las células vecinas de la granulosa, donde se aromatizan en estrógenos bajo el control de FSH.
El aumento de la LH a mitad del ciclo estimula la reanudación de la meiosis y la maduración de los ovocitos en el folículo preovulatorio, inicia la ruptura del folículo ovulatorio y la ovulación e induce la conversión de la pared del folículo en el cuerpo lúteo (luteinización).
La LH estimula la expresión de los receptores de progesterona en las células granulosas del folículo dominante, que promueve la luteinización. Además, la LH ayuda a mantener la luteinización al estimular la síntesis de progesterona.

Sexo masculino:

La LH actúa sobre los receptores de LH en las células de Leydig para inducir la síntesis de testosterona intratesticular, mediada por una mayor producción de AMPc.

La FSH, junto con los altos niveles de testosterona intratesticular inducidos por la LH, es importante para la espermatogénesis. La FSH se une a los receptores de FSH en las células de Sertoli y estimula la producción de inhibinas, proteína de unión a andrógenos y AR (receptor de andrógenos), entre otras proteínas, mediando la maduración de espermátides en espermatozoides maduros, en acción conjunta con la testosterona.

5.- HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA (ACTH)

Fisiología:

El eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA) es el principal sistema de respuesta al estrés e importante en la supervivencia. Los componentes clave de la respuesta al estrés tienen como finalidad proporcionar cantidades adecuadas de glucocorticoides, que ejercen efectos pleiotrópicos vitales en el suministro de energía, el metabolismo, la inmunidad y la función cardiovascular.

Células corticotróficas:

Las células corticotróficas comprenden alrededor del 20% de las células pituitarias anteriores funcionales, constituyendo el tipo de célula pituitaria fetal humana más temprana detectable, que aparece en la octava semana de gestación.

Regulación:

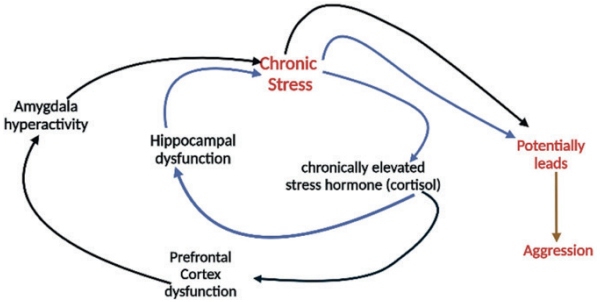
La expresión pituitaria de POMC (proopiomelanocortina) está principalmente bajo la regulación positiva de la CRH y la regulación negativa de los glucocorticoides.
Sin embargo, otras señales también regulan la expresión del gen POMC pituitario: Activan la AVP (arginina vasopresina), citocinas, catecolaminas y VIP. Inhiben la somatostatina y el péptido natriurético auricular (ANP).

Secreción de ACTH:

El control complejo de la secreción de ACTH refleja el control neuroendocrino integrado de la respuesta al estrés. Son tres los niveles de control de la regulación de ACTH:
1) En primer lugar, el cerebro y el hipotálamo liberan moléculas reguladoras (incluyendo CRH, vasopresina y dopamina) que atraviesan el sistema porta y regulan directamente la función corticotrófica.
2) En segundo lugar, las citoquinas intrapituitarias y los factores de crecimiento actúan localmente para regular la ACTH, mediante factores hipotalámicos o de forma independiente.
3) En tercer lugar, los glucocorticoides mantienen el control de retroalimentación regulatoria de la secreción de corticosteroides al inhibir rápidamente la CRH hipotalámica y la secreción de ACTH pituitaria.

Respuesta al estrés:

El eje HPA responde a una serie de factores estresantes, incluyendo dolor, infección, inflamación, hemorragia, hipovolemia, trauma, estrés psicológico, hipoglucemia y enfermedad crítica. La adaptación al estrés implica la activación vasovagal, de catecolaminas y la secreción de citocinas. Una interfaz inmuno-neuroendocrina estrechamente controlada regula la respuesta de ACTH a los factores estresantes periféricos, que incluyen dolor, infección, inflamación, hemorragia, hipovolemia, trauma, estrés psicológico e hipoglucemia. Estas señales varían en su capacidad para generar la secreción de ACTH y sensibilizar la respuesta de los glucocorticoides a la ACTH. Además de la CRH, las citocinas proinflamatorias inducen potentemente la transcripción de POMC y la secreción de ACTH.



La interacción entre el estrés crónico, el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA), la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo en sus funciones en la agresión.

Periodicidad circadiana:

La ACTH se secreta tanto con periodicidad circadiana como con pulsatilidad ultradiana, bajo el control del núcleo supraquiasmático. La secreción de cortisol está estrechamente vinculada y sigue a la de ACTH, de 5 a 10 minutos.
El patrón circadiano de la secreción de ACTH generalmente comienza alrededor de las 4 a.m., alcanzando su punto máximo antes de las 7 a.m., con los niveles de ACTH y esteroides adrenales alcanzando su punto más alto entre las 11 p.m. y las 3 a.m. Dentro de este ciclo diurno general de 24 horas, las ráfagas secretoras periódicas de ACTH ocurren a una frecuencia de 40 pulsos por día.
El eje HPA es un componente crítico de un sistema circadiano que regula el metabolismo, la inmunidad, la cognición y la adaptación al estrés, a través de las acciones de los glucocorticoides.

El eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA) es la vía de respuesta al estrés más importante del cuerpo; su actividad rítmica regula con precisión la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y los glucocorticoides (GC). Esta actividad rítmica del eje HPA también está fuertemente asociada con las respuestas metabólicas, inflamatorias, cognitivas y de estrés del cuerpo.

Por otro lado, se ha descrito que el eje HPA juega un papel importante en el desarrollo de la epilepsia; la secreción de CRH, ACTH y GC afecta la actividad anormal de las neuronas, y las convulsiones también causan la secreción anormal de estas hormonas.

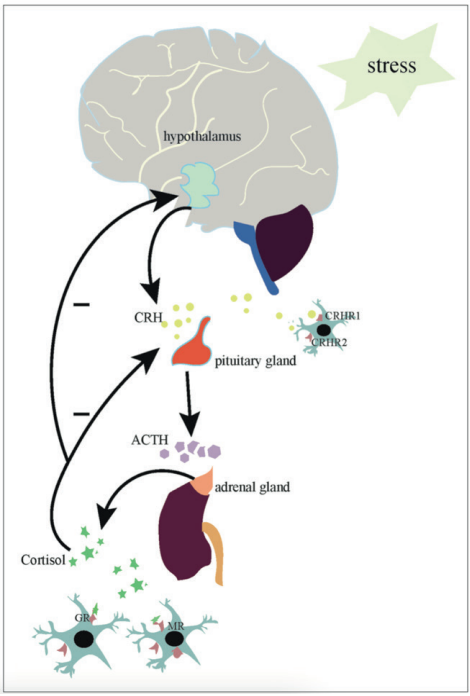


Diagrama del eje HPA y el mecanismo de la epilepsia.

6.- PROLACTINA (PRL)

La prolactina (PRL) es producida principalmente por lactotrofos pituitarios y es inhibida tónicamente por la dopamina hipotalámica.
La PRL es esencial para la supervivencia de la especie humana porque es responsable de la producción de leche durante el embarazo y la lactancia.
Las funciones biológicas adicionales atribuidas a la PRL incluyen efectos reproductivos, metabólicos e inmunológicos.

Desarrollo mamario:

La PRL no es esencial para el desarrollo mamario puberal, que en cambio requiere GH, cuya acción está mediada por el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).
En la pubertad, una oleada de estrógenos comienza el proceso de desarrollo.

Lactancia:

La lactancia activa se debe en parte a la atenuación de los niveles de estrógenos y progesterona y a la elevación de los niveles de PRL después del parto.
La lactancia también aumenta la producción de leche después del parto y es esencial para la lactancia continua, debido a su efecto en la producción de hormonas pituitarias y porque vacía la leche de la glándula mamaria.
En ausencia de la lactancia, las concentraciones de PRL que aumentan durante la gestación, vuelven a la normalidad 7 días después del parto.
La lactancia también estimula la liberación de oxitocina de la pituitaria posterior y, a diferencia de la PRL, la respuesta de la oxitocina a la lactancia no disminuye hasta por 6 meses.
La oxitocina induce la contracción de las células mioepiteliales, causando así la expulsión de leche.

Función reproductiva:

La lactancia provoca amenorrea e infertilidad secundaria; esta forma natural de anticoncepción depende de la frecuencia y duración de la lactancia.
La amenorrea y la infertilidad son el resultado de los efectos inhibitorios mediados por PRL, en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH) y en la pituitaria para reducir la secreción de gonadotropinas, LH y FSH, lo que resulta en una disminución tanto en la amplitud como en la frecuencia de los pulsos de LH.

Otras acciones:

Probablemente la PRL regula la función inmune; se ha demostrado que tiene efectos protectores contra la apoptosis de condrocitos inducida por la inflamación, con el potencial de reducir el daño articular y la inflamación en la artritis reumatoide.

La PRL tiene otras funciones en el cuerpo, influyendo no solo en el sistema reproductivo sino también en el crecimiento y desarrollo, el metabolismo, el transporte de electrolitos, el sistema tegumentario, el comportamiento, el sistema inmunológico y la carcinogénesis.
La PRL ejerce estas acciones actuando sobre su receptor (PRLR), que es un miembro arquetípico de la familia de receptores de citocinas de clase I.

7.- HIPERPROLACTINEMIA

La hiperprolactinemia está definida por valores séricos de prolactina superiores a 20 ng/mL.

La síntesis y secreción de prolactina (PRL) por las células lactotropas de la pituitaria anterior son suprimidas por la dopamina procedente del sistema venoso porta pituitario, tras su unión con los receptores D2, mientras que sus estímulos principales son los estrógenos, la TRH, el factor de crecimiento epidérmico y los antagonistas del receptor de dopamina. Estos estímulos y otros muchos como causa de hiperprolactinemia obligan a descartar, en un primer momento, situaciones fisiológicas y el consumo de fármacos, siendo el origen patológico una causa improbable de hiperprolactinemia durante la infancia.

Clasificación etiológica de la hiperprolactinemia:

1. Fisiológica:
a. Embarazo.
b. Lactancia.
c. Estrés, sueño, ejercicio físico, respuesta a la hipoglucemia.

2. Farmacológica:
a. Antipsicóticos (neurolépticos):
   i. Antipsicóticos atípicos o convencionales (risperidona, sulpirida y amisulprida, etc.).
   ii. Fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina, etc.).
   iii. Tioxantenos (clorprotixeno, tiotixeno, etc.).
   iv. Butirofenonas (haloperidol, etc.).
b. Antidepresivos (AD):
   i. AD tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, etc.).
   ii. Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (pargilina, clorgilina, etc.).
   iii. Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (paroxetina, citalopran, etc.).
   iv. Otros fármacos.
c. Opiáceos.
d. Antihipertensivos: metildopa, reserpina y verapamil.
e. Medicaciones gastrointestinales: metoclopramida, domperidona y algunos antiH2.
f. Inhibidores de la proteasa.
g. Otros: cannabis, cocaína, papaverina, estrógenos, antiandrógenos, fisostigmina, labetalol, anestésicos, agonistas colinérgicos y algunos antiepilépticos (fenitoina).

3. Patológica:
a. Adenoma pituitario productor de PRL (prolactinoma).
b. Desconexión hipotálamo - pituitaria:
   i. Tumor compresivo sobre el tallo (craneofaringioma, germinoma, quiste de la bolsa de Rathke, adenoma con extensión supraselar, infundíbulo-hipofisitis o histiocitosis, como causas más frecuentes en la infancia).
   ii. Traumatismo craneoencefálico grave.
   iii. Irradiación craneal.
c. Hipotiroidismo primario severo (por aumento compensatorio de TRH).
d. Síndrome de ovarios poliquísticos (30% de los casos).
e. Insuficiencia hepática grave.
f. Insuficiencia renal crónica.
g. Crisis convulsiva.
h. Lesión de la pared torácica:
   i. Herpes-zoster torácico.
   ii. Traumatismo costal.
   iii. Quemaduras graves.
   iv. Cirugía.
   v. Lesiones pulmonares.
   vi. Lesión de médula espinal torácica.
i. Algunas mutaciones en STAT5B (insensibilidad a la GH).
j. Síndrome de McCune-Albright.

k. Síndrome de ROHHAD y ROHHADNET.
l. Enfermedades autoinmunes activas (enfermedad celiaca, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica).
m. Macroprolactinemia.

4. Idiopática.
Causa frecuente (diagnóstico de exclusión).

Clínica de la hiperprolactinemia:

La prolactina inhibe, generalmente con niveles superiores a 40 ng/mL, tanto la secreción pulsátil de GnRH como la secreción de LH/FSH y la esteroidogénesis gonadal, mientras estimula la secreción de leche de una mama estrogenizada.
De estos hechos deriva la clínica conocida de la hiperprolactinemia, aunque su presentación es ciertamente heterogénea, ya que depende de la causa, los niveles de prolactina, la edad y el sexo del paciente: durante la época prepuberal éstos suelen estar ausentes y predominar aquellos signos y síntomas que dependen de la causa (cefalea y trastornos visuales, en caso de tumor hipotalámico - pituitario), mientras que durante el periodo puberal predominan los trastornos menstruales y la galactorrea en la niña, y el retraso puberal en el varón.

La secreción inapropiada del pezón de sustancias similares a la leche puede persistir después del parto o la interrupción de la lactancia durante 6 meses, a pesar de la normalización de los niveles de PRL. A partir de entonces, la producción continua de leche se considera anormal y se deben investigar otras causas de galactorrea. La galactorrea puede ocurrir tanto en mujeres como en hombres y puede ser unilateral o bilateral, profusa o escasa. Si está presente sangre en el líquido, podría ser el presagio de un proceso patológico subyacente, como un papiloma ductal o carcinoma.

Signos y síntomas asociados a hiperprolactinemia:

1. Clínica dependiente del exceso de prolactina (> 40 ng/mL):
a. Hipogonadismo hipogonadotropo: retraso puberal, amenorrea, infertilidad, impotencia y, menos frecuentemente, osteopenia secundaria.
b. Galactorrea en la mujer con desarrollo mamario, en el 50-75% de los casos; en el varón con ginecomastia puede aparecer hasta en el 10-30%.

2. Clínica dependiente de la causa:
a. Tumor selar/supraselar (prolactinoma o no prolactinoma): cefalea, pérdida de visión (desde cuadrantanopsia o defectos temporales superiores hasta hemianopsia
bitemporal; a veces escotomas y excepcionalmente ceguera) o signos/síntomas de hipopituitarismo. Excepcionalmente parálisis de pares craneales por invasión del seno
cavernoso, y apoplejía hipofisaria.
b. Otra: hipotiroidismo, etc.

Indicaciones de evaluación de los niveles de prolactina:
- Retraso puberal.
- Amenorrea 1ª y 2ª.
- Galactorrea.
- Tumor pituitario.
- Disfunción hipotálamo-pituitaria.

Niveles normales de prolactina según sexo y edad (ng/mL):

Edad	*Varones*	*Mujeres*
5 dias de vida	102-496*	
2-12 meses	5,30-63,3*	
2-3 años	4,40-29,7	
4-11 años	2,63-21,0	
12-13 años	2,84-24	2,52-16,9
14-18 años	2,76-16,1	4,20-39,0

* En recién nacidos prematuros los valores son menores durante el primer mes de vida.

Tratamiento de la hiperprolactinemia:

El tratamiento inicial de los pacientes con hiperprolactinemia causada por prolactinomas o hiperprolactinemia idiopática, es farmacológico; los agonistas de la dopa son los medicamentos de elección.
La cabergolina es más efectiva y mejor tolerada que la bromocriptina y es la primera opción terapéutica. El tratamiento debe comenzar con dosis bajas, siendo gradual la progresión de la dosis, para una mejor tolerabilidad.

	Cabergolina	Bromocriptina
Dosis medias recomendadas	0,5 – mg	2,5 – 7,5 mg
Eficacia bioquímica	Hasta 95 %	Hasta 80 %
Vida media	63 – 69 horas	6 – 20 horas
Dosis habitual	Una a dos veces por semana	Dos a tres veces por día

Tratamiento farmacológico de la hiperprolactinemia.

8.- PANHIPOPITUITARISMO

Trastornos hipotalámicos - pituitarios:

Los trastornos del hipotálamo o de la glándula pituitaria afectan la función endocrina; otros trastornos del sistema nervioso central (SNC) o la radioterapia a ese nivel, también pueden causar efectos endocrinos significativos.

Aunque las lesiones destructivas del eje hipotalámico pituitario generalmente disminuyen la actividad endocrina (por ejemplo, hipogonadismo hipogonadotrópico por trastornos hipotalámicos anteriores), dependiendo de la ubicación, algunas enfermedades del eje hipotalámico-pituitario pueden causar un aumento de la función (por ejemplo, pubertad precoz por trastornos localizados en las regiones posteriores).

Las lesiones funcionales pueden causar efectos endocrinos debido a sus secreciones, en lugar de ejercer efectos debido a la destrucción del tejido por su tamaño o ubicación (por ejemplo, pinealomas que secretan la gonadotropina coriónica humana - hCG -, causando pubertad precoz niños niños, mientras que los adenomas no funcionantes de la glándula pituitaria destruyen la estructura celular, pudiendo causar una disminución de la secreción pituitaria).

La terminología específica se relaciona con el nivel de la lesión endocrina:
* Un trastorno de la glándula diana (por ejemplo, tiroides, glándulas adrenales) se considera una enfermedad primaria.
* Una lesión de la glándula pituitaria se considera un defecto secundario.
* Una lesión del hipotálamo es una condición terciaria.

El hipopituitarismo o insuficiencia pituitaria es un síndrome clínico que se desarrolla como resultado de la hiposecreción de una o más hormonas de la pituitaria anterior, con o sin afectación de la pituitaria posterior.

La deficiencia hormonal puede afectar un solo eje o ser combinada, afectando a varios ejes.
El término panhipopituitarismo se utiliza cuando hay una deficiencia global que afecta a todos los ejes hormonales.

Etiología del panhipopituitarismo:

Se denomina panhipopituitarismo al déficit global de todos los ejes pituitarios.

Según su etiología, éste puede ser:

* De origen hipotalámico, por deficiencia en la producción de factores hipotalámicos.
* De origen pituitario, por enfermedades intrínsecas de la glándula pituitaria.

También se puede clasificar:
* De causas congénitas.
* De causas adquiridas.

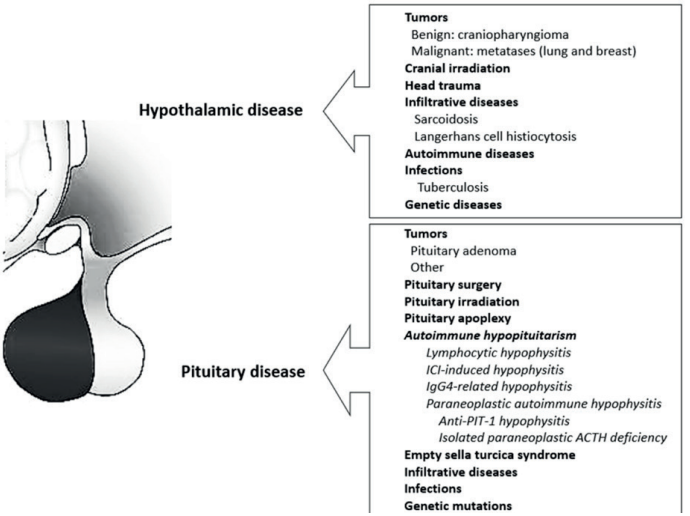
Causas congénitas del panhipopituitarismo:

Anomalías estructurales y otros defectos craneofaciales y de la línea media, como úvula bífida, labio y/o paladar hendido, aplasia o hipoplasia pituitaria, displasia septo-óptica, síndrome de interrupción del tallo pituitario, silla turca vacía y mutaciones de factores de transcripción pituitarios (ej. HESX1, PROP-1, LHX3).
Si no existe malformación, se debe investigar hipopituitarismo familiar (PROP-1, POU1F1).

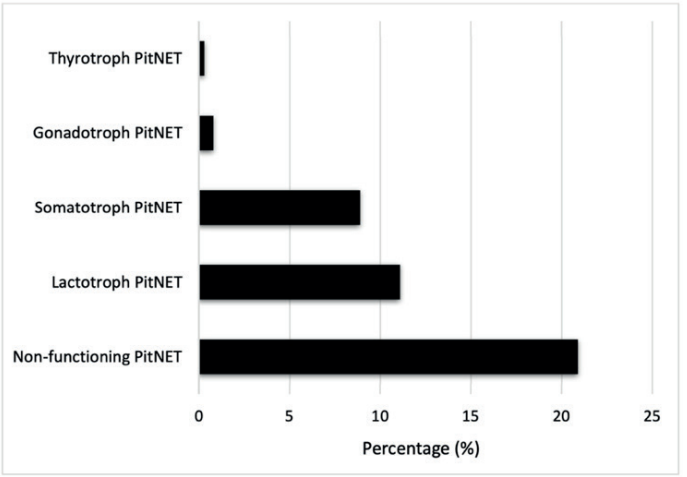
Causas adquiridas del panhipopituitarismo:

El panhipopituitarismo adquirido puede resultar de cualquier daño a la pituitaria, incluido el efecto de masa tumoral, infección, enfermedad autoinmune, enfermedad infiltrativa, quimioterapia y exposición a la radiación, hidrocefalia, anormalidades vasculares de la región hipotalámica pituitaria, así como traumatismos.

Etiologías principales del hipopituitarismo:



Tumores neuroendocrinos pituitarios (PitNETs) asociados con el hipopituitarismo:



En los adultos, el hipopituitarismo debido a tumores neuroendocrinos pituitarios (PitNET) o su tratamiento representa aproximadamente la mitad de los casos, mientras que las etiologías no tumorales y los tumores no PitNET son menos comunes.

En los niños los PitNET son raros; las principales causas de hipopituitarismo son las enfermedades congénitas debidas al desarrollo pituitario anormal, mutaciones genéticas (como PROP1 y PIT1), anomalías cromosómicas como las delecciones en el cromosoma 18 y factores adquiridos como tumores (principalmente tumores relacionados con alteraciones en la embriogénesis, como craneofaringiomas y disgerminomas) o irradiación craneal.

Por otro lado, el traumatismo cerebral, las enfermedades autoinmunes e inflamatorias y el uso de ciertos fármacos contra el cáncer también pueden causar hipopituitarismo en niños.

Una variedad de lesiones hipotalámicas pueden afectar la secreción de una o más de las hormonas hipotalámicas que regulan las hormonas pituitarias.

A diferencia de las lesiones exclusivamente pituitarias, las lesiones hipotalámicas pueden estar asociadas con una secreción alterada de AVP e hiperprolactinemia debido a la falta de control inhibidor de la PRL.

Varias lesiones hipotalámicas asociadas con diferentes enfermedades y/o sus tratamientos pueden conducir al síndrome hipotalámico, el cual se caracteriza por diferentes grados de hipopituitarismo, obesidad mórbida, deterioro de la memoria, disminución del control de impulsos, alteraciones en la termorregulación y control de la sed, y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica.

Deficiencia hormonal y sintomatología clínica:

1) Deficiencia de GH:
* Neonatos: Hipoglucemia, micropene, ictericia prolongada, síndrome colestásico.
* Niños: Talla baja, baja velocidad de crecimiento, retraso en la edad ósea, disminución de la masa corporal magra y exceso de tejido adiposo.

2) Deficiencia de TSH:
* Neonatos: Rasgos faciales toscos, hipotonía, hipotermia, distensión abdominal, hernia umbilical, llanto ronco, fontanela anterior grande y fontanela posterior abierta.
* Niños: Talla baja, fatiga, estreñimiento, aumento de peso, bradicardia, piel seca, anemia.

3) Deficiencia de LH y FSH:
* Neonatos: Micropene, criptorquidia.
* Adolescentes: Desarrollo puberal ausente, falta de desarrollo de la glándula mamaria en niñas, amenorrea; falta de agrandamiento testicular en los niños; no se presenta el estirón de crecimiento puberal.

4) Deficiencia de ACTH:
* Neonatos: Retraso en el crecimiento, hipoglucemia, convulsiones, ictericia colestásica.
* Niños: Fatiga, pérdida de peso, hipotensión arterial, náuseas, vómitos, hipoglucemia.
* Alto riesgo de crisis adrenal: Hipotensión, inestabilidad cardíaca, acidosis metabólica, hipoglucemia, hiponatremia e hiperkalemia.

5) Deficiencia de vasopresina:
* Neonatos: Llanto excesivo, irritabilidad, succión vigorosa, vómitos, fiebre recurrente sin causa aparente, hipernatremia, pérdida de peso, estreñimiento, pañales mojados en exceso.
* Niños pequeños: Enuresis, dificultad para aprender a ir al baño, poliuria y polidipsia.
* Niños mayores: Fácil fatigabilidad, poliuria, nicturia y polidipsia.

Características clínicas del hipopituitarismo:

Los pacientes con insuficiencia pituitaria, independientemente de la causa, tienen altas tasas de mortalidad.
El espectro de características clínicas de la insuficiencia pituitaria depende de varios factores. En la insuficiencia pituitaria adquirida, el espectro clínico depende del grado de deficiencia hormonal, del número de hormonas deterioradas y la rapidez de inicio del cuadro.
En las formas congénitas, cuanto más temprana es la edad de inicio, mayor es la gravedad de las alteraciones tiroideas, gonadales, adrenales, del crecimiento o del agua.
Los trastornos genéticos hereditarios invariablemente exhiben los cambios fenotípicos más graves, aunque también pueden ocurrir cambios posteriores en estos trastornos, como se evidencia con las mutaciones PROP1.

El orden de la función de reserva hormonal trófica disminuida por compresión pituitaria suele ser el siguiente:

GH > FSH > LH > TSH > ACTH

La célula corticotrófica parece particularmente resistente y suele ser la última célula en perder función.
Las manifestaciones fenotípicas cualitativas de la insuficiencia pituitaria están determinadas por las hormonas tróficas específicas que se pierden.

La célula lactotrófica a menudo es hiperfuncional como resultado de la disminución de las señales inhibidoras tónicas. Por lo tanto, la deficiencia de PRL es extremadamente rara, excepto por la destrucción completa de la pituitaria o los síndromes genéticos.

Diagnóstico de hipopituitarismo:

Para establecer el diagnóstico de panhipopituitarismo deben determinarse los niveles basales de las hormonas pituitarias y sus correspondientes hormonas periféricas:
* GH y factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1).
* TSH y tiroxina libre.
* LH, FSH y testosterona/estradiol.
* ACTH y cortisol.
* Prolactina.

Ante la sospecha clínica o en pacientes que presenten alguna condición que produzca panhipopituitarismo (adenomas pituitarios, silla turca vacía, entre otros) y ante una deficiencia hormonal, debe evaluarse el resto de las hormonas pituitarias, ya que es frecuente que más de una esté afectada.

Las pruebas dinámicas deben referirse a un centro de tercer nivel de atención:

* Estudio de la reserva de GH (niveles de IGF-1): Los niveles basales de GH no son útiles para determinar la deficiencia de GH, ya que es una hormona que presenta secreción pulsátil. Se determinarán los niveles de IGF-1, cuyos valores estarán por debajo de lo normal para la edad y sexo del paciente.

* Estudio de la reserva de TSH: Se basa en la demostración de niveles bajos de tiroxina libre con niveles descendidos o inapropiadamente normales de TSH.

* Estudio de la secreción de ACTH: Si el valor de cortisol es ≤ 3 µg/dL con valores no elevados de ACTH (9-52 pg/mL), es diagnóstico de insuficiencia adrenal secundaria.

* Estudio de la reserva de gonadotropinas (LH y FSH): Se debe evaluar el eje gonadal cuando existe falla en el desarrollo sexual; en niñas, falta de desarrollo mamario, vello pubiano y menstruación a los 13 años; en niños, ausencia en el aumento de volumen testicular, crecimiento del pene y ausencia de vello pubiano a los 14 años.

* Estudio de la reserva de AVP: Una vez corroborada la poliuria, 4 mL/kg/hora en niños y 6 mL/kg/hora en neonatos, se deben realizar estudios para corroborar la deshidratación con densidad urinaria < 1,010 g/mL, osmolaridad urinaria < 300 mOsm/kg, osmolaridad sérica > 300 mOsm/kg y natremia > 145 mEq/L.

Establecido el diagnóstico clínico y bioquímico de hipopituitarismo, debe procederse al estudio morfológico de la región hipotalámica pituitaria. La técnica de imagen de mayor utilidad es la resonancia magnética con gadolinio.

El diagnóstico etiológico definitivo de los tumores pituitarios se establece por técnicas inmunohistoquímicas.

Tratamiento de las deficiencias hormonales en pacientes con hipopituitarismo:

1) Deficiencia de GH:

La hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), administrada por vía subcutánea, se adapta a las necesidades del individuo, con dosis ajustadas en función a la respuesta del crecimiento en niños o cambios en la composición corporal en adultos. Es necesario el control regular de los niveles de IGF-1 para garantizar la eficacia y la seguridad de la terapia.

La dosis inicial recomendada de rhGH en niños con deficiencia de GH es de 0,16 a 0,24 mg/kg/semana (22-35 µg/kg/día) dividida en siete inyecciones (diarias, vía subcutánea), con ajuste individualizado de la dosis, según los niveles séricos de IGF-1.

La dosis de rhGH requerida durante el período de transición de la adolescencia a la edad adulta puede variar,

dependiendo de factores individuales como el género y los tratamientos concurrentes.

2) Deficiencia de TSH:

La levotiroxina (LT4) administrada por vía oral es el tratamiento estándar. La dosis se individualiza en función de los niveles plasmáticos de T4 libre, con el objetivo de mantenerse en la mitad superior del rango normal. El monitoreo regular es esencial para ajustar la dosis según sea necesario.

En los cuadros congénitos es esencial comenzar con dosis altas de LT4, lo antes posible (preferiblemente dentro de las dos semanas posteriores al nacimiento), a dosis similares a las utilizadas en el hipotiroidismo congénito primario (10-12 µg/kg/día), para normalizar rápidamente las concentraciones de T4 libre y garantizar un desarrollo neurocognitivo óptimo.

En los pacientes con deficiencia leve de TSH, el tratamiento puede iniciarse con dosis más bajas de LT4 (5-10 µg/kg/día), para evitar el riesgo de sobretratamiento.

3) Deficiencia de FSH / LH:

* Mujeres: Terapia con estrógenos y progesterona para mantener las características sexuales secundarias.

* Hombres: Tratamiento con gonadotropina durante el período neonatal, para inducir un aumento en la longitud del pene y el tamaño de los testículos. En algunos casos, la terapia con gonadotropina puede ayudar a inducir el descenso testicular antes de la cirugía.
El tratamiento con gonadotropina o testosterona, para inducir la pubertad y promover el desarrollo de características sexuales secundarias.

4) Deficiencia de ACTH:

La hidrocortisona es el tratamiento preferido; generalmente se administra en dosis divididas, para imitar el ritmo circadiano natural del cortisol, con ajustes realizados durante períodos de estrés (como infección o cirugía), cuando los requisitos pueden aumentar significativamente.
Para imitar el ritmo circadiano del cortisol, se sugiere que la dosis diaria total se divida en dos o tres dosis, con la mayor cantidad administrada por la mañana. En situaciones estresantes (como infección o cirugía), la dosis puede aumentarse, como un bolo intravenoso, seguido de una infusión continua o bolos frecuentes cada 6 horas.

La terapia de reemplazo hormonal con glucocorticoides como la prednisona o la dexametasona generalmente no se recomienda. Esto se debe a su incapacidad para simular el ritmo circadiano del cortisol, su considerable variabilidad metabólica intra e interindividual y el alto riesgo de sobredosis. Sin embargo, la prednisona podría considerarse en ciertas situaciones, como en casos de mala adherencia al tratamiento con hidrocortisona debido a la necesidad de múltiples dosis diarias o cuando la hidrocortisona no está disponible.

Se han desarrollado formulaciones de liberación prolongada de hidrocortisona para optimizar el tratamiento de la insuficiencia adrenal proporcionando un perfil de liberación de cortisol más consistente y fisiológico a lo largo del día. Estas formulaciones permiten una menor variabilidad en los niveles de cortisol, una mejor calidad de vida, el bienestar general del paciente y potencialmente reducen los efectos secundarios asociados con las fluctuaciones en los niveles de cortisol. Se han desarrollado dos formulaciones de hidrocortisona de liberación modificada: Plenadren y Chronocort.

5) Deficiencia de PRL:

No hay terapia de reemplazo hormonal disponible.

6) Deficiencia de AVP:

La desmopresina (DDAVP), análogo sintético de la AVP, puede administrarse por vía intranasal, oral o por vía intravenosa, dependiendo de las necesidades del paciente.
La dosis se individualiza en función de la respuesta y la producción de orina.

En general se prefiere la vía oral a la vía intranasal porque ofrece mayor biodisponibilidad y menor variabilidad. Las dosis diarias de tabletas oscilan entre 100-400 µg (oral) y 60-240 µg (sublingual), respectivamente, divididas en dosis y administradas cada 8 a 12 horas.

La titulación de la dosis de DDAVP debe realizarse sobre la base de su efecto clínico (control de la sed y la poliuria), la osmolalidad del plasma y la orina, y la natremia.

La DDAVP intranasal tiene una amplia variabilidad intra e interindividual en biodisponibilidad y vida media, lo que afecta su eficacia; además, disminuye en presencia de congestión, inflamación o cicatrización de la mucosa nasal. Por otro lado, el uso de formulaciones nasales se asocia con un mayor riesgo de errores de administración y tasas más altas de hiponatremia iatrogénica. La dosis de DDAVP intranasal varía de 10 a 20 µg/día, una o dos veces al día según sea necesario.

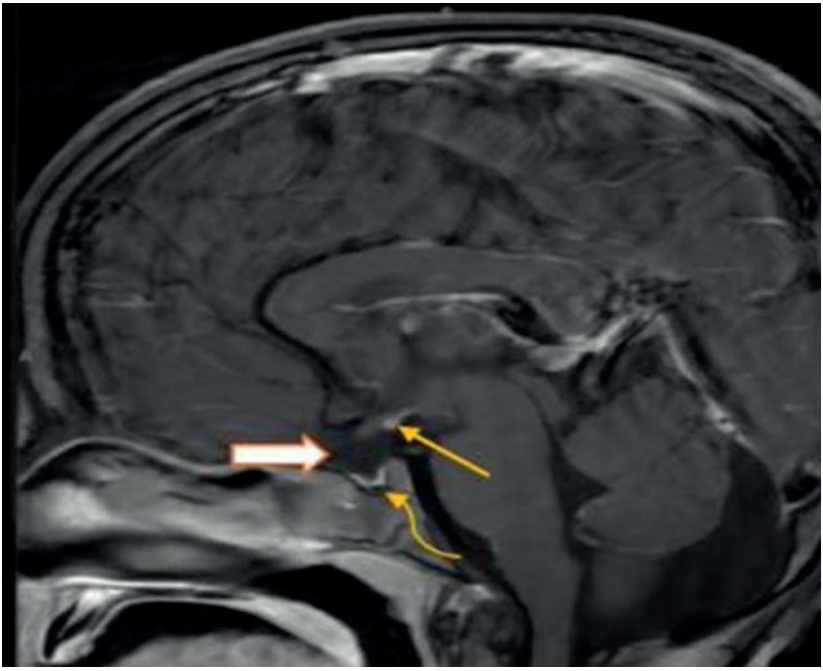
9.- TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Rara vez se encuentran la ausencia congénita de la glándula pituitaria (aplasia), la hipoplasia parcial o los rudimentos del tejido ectópico.

El desarrollo de la glándula pituitaria sigue a la migración de las células de la línea media desde la bolsa de Rathke; las anomalías de la línea media, incluida la escisión fallida del encéfalo anterior y los defectos del cuerpo calloso, conducen a anomalías estructurales de la glándula pituitaria.

Las anomalías craneofaciales del desarrollo, incluida la anencefalia, resultan en labio y paladar hendido, encefalocele basal, hipertelorismo e hipoplasia del nervio óptico, con diversos grados de displasia pituitaria y aplasia. Si los pacientes sobreviven, se requiere un reemplazo hormonal pituitario apropiado de por vida.

La evidencia de daño o destrucción de la pituitaria es visible en la resonancia magnética (RM); los pacientes que presentan hipopituitarismo de causa indeterminada pueden exhibir disminución del volumen de la glándula, silla turca vacía (parcial o completa), arquitectura alterada de la silla turca, tallo pituitario ausente, interrupción del tallo pituitario y una señal de intensidad brillante de la pituitaria posterior ausente o ectópica (en la RM).
Las lesiones del tallo pituitario pueden surgir de un desarrollo congénito alterado que causa la interrupción del tallo o de enfermedades adquiridas que involucran el infundíbulo.



RM con contraste - T1 sagital: Pituitaria posterior ectópica (flecha naranja), pituitaria anterior hipoplásica (flecha naranja curva) y tallo pituitario ausente (flecha blanca).

10.- TUMOR EN LA REGIÓN HIPOTALÁMICA - PITUITARIA

Entidad referida al hallazgo en imagen de alta resolución de una tumoración en el área selar / supraselar.

Localizaciones de las tumoraciones de esta área:

A. Tumor hipotalámico:
El craneofaringioma es la entidad más frecuente en pediatría.

B. Tumor infundibular o engrosamiento del tallo pituitario:
Definido por un ensanchamiento del infundíbulo >2 mm en la resonancia magnética (RM). La histiocitosis de células de Langerhans y los tumores germinales constituyen las causas más frecuentes. Existen formas idiopáticas / variantes de la normalidad.

C. Tumor pituitario:
Las posibilidades más habituales son el adenoma (prolactinoma, adenoma productor de ACTH), la hiperplasia pituitaria y el craneofaringioma.

D. Tumor selar / supraselar:
Origen indeterminado debido a su gran tamaño; habitualmente un craneofaringioma.

E. Tumor de localización próxima:
Puede comprimir la pituitaria, el tallo pituitario o el hipotálamo, como el glioma del nervio óptico, causa más habitual.

Estos tumores representan el 10% del total de tumores intracraneales pediátricos.
El más frecuente (55-90% de esta área) es el craneofaringioma, que representa el 6 a 13% de todos los tumores intracraneales en la infancia.

Tipos de masas:

*** Tumores benignos:** craneofaringioma, adenomas pituitarios, etc.

*** Tumores malignos:** primarios (de células germinales, sarcoma, carcinoma) o metástasis.

*** No neoplásicas:** hiperplasia pituitaria, quistes - de la bolsa de Rathke, aracnoideo, dermoide o de la pars intermedia - o abscesos.

Aunque la mayoría de estas masas son benignas, muchas se asocian con una alta morbilidad por su proximidad a estructuras vitales.

Clínica:

* Suelen diagnosticarse por alteraciones visuales o neurológicas, por efecto de masa.

* Menos frecuentemente, por asociarse a disfunciones hipotalámicas o pituitarias.

I. Clínica neurológica por efecto masa:
Dilatación del diafragma selar, compresión de estructuras vecinas u oclusión del agujero de Monro, con hidrocefalia.

a) Alteraciones visuales por compresión o invasión del quiasma óptico:
Papiledema, hemianopsias o cuadrantanopsias, amaurosis.

b) Signos y síntomas dependiente de la dilatación del diafragma selar y/o hidrocefalia:
Cefalea, náuseas, vómitos (dilatación ventricular).

II. Clínica endocrinológica:

a. Déficit hormonal:

1. Déficit hormonal secundario a lesión compresiva de la pituitaria, el tallo o el hipotálamo:
   Déficit de GH, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, pubertad retrasada, deficiencia de AVP (diabetes insípida central).
2. Déficit hormonal primario como causa de hiperplasia pituitaria compensatoria:
   Hipotiroidismo primario, fallo gonadal.

b. Hiperproducción hormonal:
Adenoma pituitario y otros tumores inductores de la secreción de AVP (ADH):

1. Síndrome de Cushing en el adenoma productor de ACTH:
   Ganancia ponderal asociada a enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, facies de luna llena, giba cervical, estrías, etc.
2. Síntomas dependientes de la hiperprolactinemia en prolactinoma:
   Retraso puberal o amenorrea primaria/secundaria y galactorrea en la edad puberal.
   En niños en edad prepuberal no existen síntomas dependientes de este exceso hormonal.
3. Hipercrecimiento (gigantismo) con o sin signos de hiperinsulinismo:
   Adenoma productor de GH.
4. Hipertiroidismo en el adenoma productor de TSH (TSHoma):
   Taquicardia, nerviosismo, temblor, etc.
5. La pubertad precoz como expresión clínica de un adenoma productor de FSH/LH:
   Es excepcional ya que suelen ser tumores no secretores (adenoma no funcionante).
   Lo habitual son tumores de otra estirpe que induzcan una maduración del eje gonadotropo o, en varones, la producción de α-hCG.
6. Secreción inadecuada de AVP (ADH) en algunos raros tumores hipotalámicos:
   Hiponatremia con diuresis normal o reducida.

c. Disfunción hipotalámica:

1. Alteraciones de la temperatura: hipertermia central o hipotermia.
2. Alteraciones del apetito y control del metabolismo basal: anorexia, fallo de medro (caquexia diencefálica) o lo contrario, obesidad e incremento del apetito.
3. Alteraciones del metabolismo hídrico: hipodipsia, adipsia.

d. Asintomático (incidentaloma):

La mayoría de los tumores del sistema nervioso central que afectan al eje hipotalámico-pituitario causarán múltiples defectos pituitarios. Un tumor hipotalámico puede, por ejemplo, detectarse por la presencia de galactorrea, debido al aumento de la secreción de prolactina de la glándula pituitaria en ausencia del factor hipotalámico inhibidor de la prolactina, que ocurre junto con deficiencias de otras hormonas pituitarias.

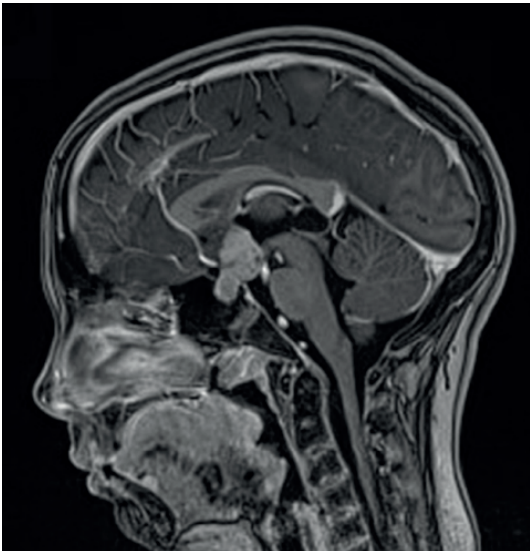
La GH es la hormona más frecuentemente afectada en la enfermedad hipotalámica; la deficiencia de GH es el resultado más común.
La deficiencia de GH puede al principio parecer un hallazgo aislado, hasta que una evaluación endocrina más cuidadosa revele otros defectos pituitarios.

Germinomas:

Los germinomas (es decir, pinealomas, pinealomas ectópicos, teratomas atípicos o disgerminomas) y otros tumores de células germinales del sistema nervioso central son los tumores extraselares más comunes que surgen en la región hipotalámica supraselar y en la región pineal, que comúnmente causan infantilismo sexual.

Los germinomas constituyen el 66% de todos los tumores de células germinales intracraneales; comprenden entre el 3 y el 11 % de los tumores cerebrales pediátricos. Alrededor del 84% se encuentra en las regiones pineal y neurohipófisis.

La polidipsia y la poliuria son los síntomas más comunes, seguidos de dificultades visuales y anomalías del crecimiento y la pubertad o trastornos del movimiento.



RM - T1 con contraste: Germinoma supraselar (niña de 12 años).

11.- CRANEOFARINGIOMA

El craneofaringioma es una malformación embrionaria rara de origen no glial. Constituye el tumor cerebral más frecuentemente relacionado con disfunción hipotalámica pituitaria e infantilismo sexual. Comprende entre el 80 y el 90 % de los neoplasias diagnosticadas en la pituitaria y hasta el 15 % de todos los tumores intracraneales en la infancia.

La sintomatología suele presentarse antes de los 20 años de edad, con una incidencia máxima entre los 6 y 14 años; alrededor del 30 a 50% se observa en el rango de edad pediátrica.

Los síntomas del craneofaringioma incluyen cefalea, alteraciones visuales, disminución del crecimiento o talla baja, síntomas de deficiencia de AVP (diabetes insípida central), vómitos y debilidad de una o más extremidades. Las alteraciones visuales, incluidos el déficit bilateral del campo temporal debido al impacto en el quiasma óptico, la atrofia óptica o el edema papilar y los signos de deficiencia de GH, pubertad tardía e hipotiroidismo central, son características de los craneofaringiomas.

El síndrome hipotalámico se compone de obesidad, fatiga, cambios de comportamiento, irregularidades del ritmo circadiano, patrones anormales de sueño, desregulación de la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como anomalías en la sed, se encuentra en aproximadamente un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico de craneofaringioma en la infancia.

Los craneofaringiomas, aunque histológicamente benignos, son conocidos por su desafiante curso clínico y el potencial de morbilidad significativa. Estos tumores a menudo se infiltran en estructuras críticas en el eje hipotalámico pituitario, lo que lleva a profundas consecuencias endocrinas y neurológicas.

El craneofaringioma es un tumor que surge de los restos epiteliales de la bolsa de Rathke, que se originan con mayor frecuencia en la región sellar/paraselar. Histológicamente es un tumor benigno de bajo grado (grado 1 de la OMS) con dos fenotipos distintos: adamantinomatoso y papilar.

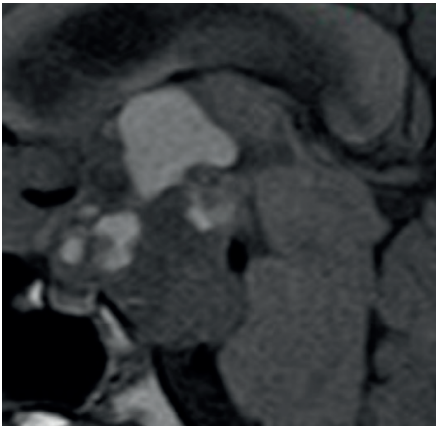
El subtipo papilar es más común en los adultos, mientras que el subtipo adamantinomatoso predomina en el grupo pediátrico.

El craneofaringioma adamantinomatoso es causado por una mutación activante del gen CTNNB1, que codifica para una forma mutante de α-catenina. El craneofaringioma papilar se asocia a mutaciones en el oncogen BRAF y activación de la vía de señalización MAPK.
Los síntomas de ambos tipos tumorales son secundarios al déficit hormonal, a hidrocefalia o alteración visual.

El tumor puede afectar las estructuras neuronales adyacentes y la producción de GH de la glándula pituitaria debido a sus efectos de compresión, tratamiento postquirúrgico o radioterapia recibida. La deficiencia de GH es el trastorno endocrinológico más frecuente asociado con el craneofaringioma.

Los síntomas del tumor se desarrollan insidiosamente; generalmente hay un retraso en el diagnóstico debido al lento crecimiento tumoral, siendo las manifestaciones clínicas reportadas con mayor frecuencia la cefalea, discapacidad visual, náuseas / vómitos y deficiencias endocrinas que resultan en insuficiencia del crecimiento en los niños.

Las anomalías endocrinas son causadas por el efecto directo del tumor y/o por la compresión del eje hipotalámico pituitario, afectando la secreción de la hormona de crecimiento (GH), gonadotropinas (LH y FSH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Por otro lado, la deficiencia de AVP (diabetes insípida central) también es común si el infundibulum está involucrado. Otras características menos comunes incluyen déficits motores, mono o hemiparesia, convulsiones, depresión, alucinaciones y trastornos autónomos



RM: Craneofaringioma adamantinomatoso, predominantemente quístico, multilocular, con pequeño componente sólido selar y supraselar, retroquiasmático, con invasión del tercer ventrículo y con compromiso hipotalámico anterior y posterior.

12.- TUMORES NEUROENDOCRINOS PITUITARIOS (PITNETS)

La glándula pituitaria está compuesta por tres tipos de células:

1) Adenohipofisarias: células neuroendocrinas secretoras de hormonas del lóbulo anterior.

2) Neurohipofisarias: pituicitos del lóbulo posterior que están compuestas por glia modificada, extensiones axonales de neuronas hipotalámicas que secretan hormonas en el torrente sanguíneo.

3) Células estromales: incluyen meninges, vasos sanguíneos, huesos, nervios y otros tejidos conectivos.

La nueva nomenclatura de tumores pituitarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) demarca claramente el lóbulo anterior (adenohipófisis), el lóbulo posterior (neurohipófisis) y los tumores hipotalámicos. También hay un enfoque en otros tumores que surgen en la región selar.

La nomenclatura también ha abogado por el uso rutinario de la inmunohistoquímica para describir los factores de transcripción hipofisaria que desempeñan un papel fundamental en la distinción del linaje celular de estos tumores.

Clasificación.- tipos y subtipos:

1. Adenohipófisis:
   * Linaje PIT-1 PitNETs.
   * Linaje TPit PitNETs.
   * Linaje SF1 PitNETs.
   * PitNETs sin linaje celular distinto.

2. Blastoma pituitario.

3. Dos tipos de craneofaringioma.

Adición de la anterior clasificación:

1. Mamosomatotrofos.
2. Tumor de célula madre acidófila.
3. Tumores de linaje plurihormonal PIT-1 maduros e inmaduros.

Términos reemplazados:

* Tumores neuroendocrinos pituitarios (en lugar de adenomas pituitarios).
* Tumores de linaje plurihormonal PIT-1 maduros e inmaduros (en lugar de tumor plurihormonal positivo PIT-1).
* PitNET metastásico (en lugar de carcinoma pituitario).

Los adenomas pituitarios pediátricos no son frecuentes.
Entre los pacientes pediátricos con adenomas cerebrales, un máximo del 10% puede tener adenomas pituitarios.

La mayoría de los adenomas pituitarios pediátricos son predominantemente benignos.
Estos adenomas se asocian principalmente con la hipersecreción hormonal, lo que conduce a efectos endocrinos y trastornos neurológicos en los niños.

* Los microadenomas pituitarios presentan un tamaño < 10 mm.
* Los macroadenomas pituitarios tienen un tamaño ≥ 10 mm.

13.- PROLACTINOMA

Los prolactinomas son adenomas pituitarios que expresan y secretan prolactina (PRL) en cantidad variable. Se consideran muy raros en la infancia (el caso más joven es de dos años de edad) e infrecuentes en la adolescencia (2% de los tumores intracraneales), aunque representan la segunda causa más frecuente de tumor pituitario en niños y la primera (un 50%) en la pubertad, donde predominan en el sexo femenino.

Se clasifican en microprolactinomas (< 1cm) y macroprolactinomas (> 1cm).

Aunque son benignos, pueden tener un comportamiento agresivo cuando invaden localmente y comprimen estructuras adyacentes (nervios ópticos).

Los microprolactinomas no progresan en tamaño en el 90 a 95% de los casos, mientras
que esta tendencia es una constante en los macroprolactinomas. Este hecho señala que se trata de tumores con distinto origen.

La inmensa mayoría de estos adenomas producen prolactina (PRL) exclusivamente; rara vez cosecretan GH (microadenomas) o, excepcionalmente, ACTH o TSH.
Por otro lado, aunque se traten de formas esporádicas en su mayoría, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

La clínica es heterogénea por ser dependiente de la edad, sexo y tamaño.
Durante la época prepuberal predominan los macroprolactinomas y, por tanto, los síntomas
compresivos (cefalea y trastornos visuales); los signos/síntomas derivados de la hiperprolactinemia (trastornos menstruales y galactorrea en la mujer, o retraso puberal con o sin galactorrea en el varón) y la cefalea (menos frecuentemente, trastornos visuales) son propios del periodo peri y postpuberal.
Con respecto al sexo, existe mayor prevalencia de macroprolactinomas en varones.

El diagnóstico de sospecha debe establecerse ante una elevación de prolactina (PRL) por encima de unos niveles no explicados por otra causa, junto con la existencia de una tumoración del área selar.

La resonancia magnética (RM) del área paraselar es la técnica de elección en el estudio de imagen del tumor, aunque no sirve para confirmar el diagnóstico de prolactinoma; por otro lado, pequeños microprolactinomas pueden no ser detectados.

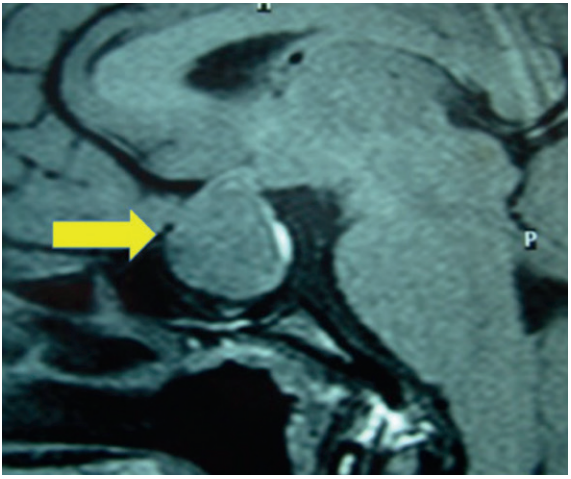
Los prolactinomas pueden ser parte de un síndrome familiar, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1). Se pueden encontrar adenomas pituitarios en el complejo de Carney, el síndrome de McCune Albright, la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa.

Los prolactinomas se encuentran más frecuentemente en las niñas, pero si un niño presenta este adenoma, puede ser más significativo, ya que crece más rápido y se vuelve invasivo, pudiendo no responder a la dopamina. Estos tumores pueden conducir a hipopituitarismo y ginecomastia; la hiperprolactinemia puede retrasar la pubertad y perjudicar el crecimiento tanto en niños como en niñas, mientras que en las niñas pueden causar amenorrea y galactorrea.

Un estudio reportó que 61% de los prolactinomas fueron macroadenomas (más frecuentes en niños; siendo comunes el hipopituitarismo y la disminución del crecimiento) y 39%, microadenomas (frecuentes en niñas; siendo común la pubertad tardía).

La amenorrea primaria se evidenció en más del 50% de las mujeres púberes.
La oligomenorrea y la galactorrea se presentaron en las niñas.
En los niños fue común la cefalea, entre los síntomas reportados.

El grado de elevación de la prolactina puede indicar el tamaño del prolactinoma:
* Los microadenomas pueden demostrar niveles de PRL > 100 ng/mL.
* Los valores de PRL > 500 ng/mL son sugestivos de macroprolactinoma.

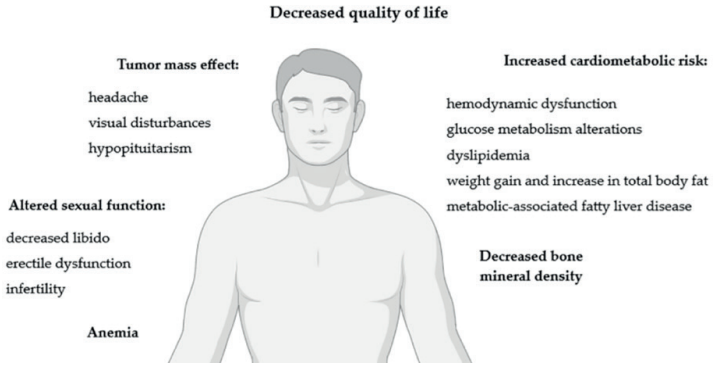


RM: Macroprolactinoma en adolescente (PRL: 343 ng/mL).

El aumento de la secreción de PRL también puede ocurrir con tumores hipotalámicos, ya que pueden eliminar el factor inhibidor de la prolactina, que normalmente suprime la PRL; por otro lado, un tumor pituitario que no sea un prolactinoma puede provocar hipoprolactinemia, debido a la compresión o destrucción de lactotrofos (células lactotropas).

La presentación clínica de los prolactinomas es resultado de la acción directa de la prolactina (PRL), la duración y gravedad de la hiperprolactinemia y el efecto de masa tumoral.
Los prolactinomas en niños, en comparación con los observados en niñas, tienden a ser más grandes e invasivos, están asociados con una mayor concentración de PRL en el diagnóstico, presentan un mayor potencial proliferativo y son más resistentes al tratamiento farmacológico estándar.

Por otro lado, la hiperprolactinemia se asocia con un impacto negativo significativo en la salud de los hombres, incluyendo la función sexual y el potencial de fertilidad, la salud ósea, las complicaciones cardiovasculares y metabólicas, lo que lleva a una disminución de la calidad de vida.



Impacto de los tumores lactotróficos en la salud de los hombres.

14.- LESIONES INFLAMATORIAS, ANOMALÍAS VASCULARES Y TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

Las lesiones post-infecciosas u otras lesiones inflamatorias del sistema nervioso central, la enfermedad granulomatosa del área, las anomalías vasculares y el traumatismo craneoencefálico pueden causar una función pituitaria anormal.
Los granulomas tuberculosos o sarcoideos del sistema nervioso central están asociados con pubertad tardía.

La hidrocefalia puede causar hipopituitarismo, aunque la pubertad precoz también es un posible resultado. Dependiendo de la intensidad de presión ejercida en diversas ubicaciones del sistema nervioso central, los hallazgos clínicos incluirán signos de aumento de la presión intracraneal.

Se recomienda el seguimiento a largo plazo de los pacientes con quistes subaracnoideos y con hidrocefalia, ya que las complicaciones endocrinas pueden desarrollarse más adelante.

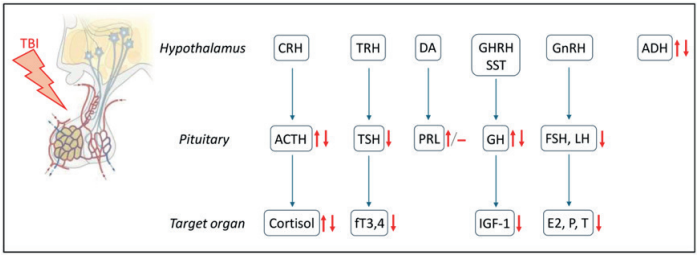
Traumatismo craneoencefálico:

El traumatismo craneoencefálico puede alterar la función hipotalámica o pituitaria.
La transección del tallo de la glándula pituitaria puede ocurrir con un traumatismo craneoencefálico, así como con una cirugía.
La incapacidad de los factores estimulantes o inhibitorios hipotalámicos para llegar a la pituitaria alterará su función. En la mayoría de los casos se desarrollarán deficiencias hormonales, pero sin factores inhibidores de la prolactina que lleguen a la pituitaria, la prolactina aumenta si la pituitaria permanece activa.

La lesión traumática en la glándula pituitaria puede ocurrir en cualquier etapa de la vida.
En el recién nacido, el trauma de nacimiento puede causar sección del tallo pituitario, vasoespasmo o infarto isquémico.
La causa traumática más común de hipopituitarismo en el adulto es el trauma neuroquirúrgico, por resección del adenoma.

El traumatismo craneoencefálico causado por colisiones de vehículos y deportes de contacto es cada vez más frecuente. Los deportes de contacto de alto impacto, como el boxeo y el kickboxing tienen un alto riesgo de hipopituitarismo.

Un estudio grande, prospectivo, de 87 niños, con una edad media de 6,7 años, reportó una prevalencia de 7% para la deficiencia de GH, 2% para la insuficiencia tiroidea y 1% de insuficiencia adrenal, evaluadas 5 meses después del traumatismo craneoencefálico.



Cambios endocrinos en la fase aguda de la lesión cerebral traumática, cuyos efectos conducen a varias alteraciones en cada eje del sistema hipotálamo pituitario

Los cambios en el eje hipotálamo pituitario adrenal pueden presentarse como hipocortisolemia secundaria, así como niveles compensatoriamente elevados de glucocorticoides. El cortisol alcanza su punto máximo en 24 horas, mientras que la insuficiencia adrenal se presenta durante los 10 días posteriores a la lesión.

El hipotiroidismo también es una característica común; se asocia a un mal pronóstico.
Si está involucrada, la producción de prolactina muestra un aumento debido a la desinhibición; este fenómeno

puede manifestarse a los pocos días de la lesión, pudiendo persistir hasta varios meses en casos graves.

El eje somatotrófico a menudo muestra supresión en los primeros días, seguido de resistencia periférica a la GH, demostrada por la elevación de la GH y la disminución de los niveles de IGF-1, a los 3 meses de seguimiento.

Como parte de la respuesta al estrés, las gonadotropinas generalmente se suprimen durante los primeros 10 días posteriores a la lesión y tienden a normalizarse lentamente después.

La producción y liberación disminuida o aumentada de la AVP conduce a desequilibrios de la homeostasis del sodio y el agua, sea deficiencia de AVP (diabetes insípida central) o síndrome de antidiuresis inadecuada (secreción inapropiada de ADH), respectivamente. Estos trastornos suelen ser transitorios y confinados al período hospitalario.

Hemorragia subaracnoidea:

La hemorragia subaracnoidea es una causa reconocida pero subestimada de disfunción pituitaria, que contribuye a los síntomas residuales durante la recuperación.

En un metaanálisis de 20 estudios, la prevalencia de disfunción pituitaria en la fase aguda fue de 46 %, disminuyendo al 25 % después de 6 meses.
La deficiencia de GH fue el trastorno endocrino diagnosticado con mayor frecuencia.

Hipofisitis linfocítica:

En pocas ocasiones la disfunción pituitaria es causada por hipofisitis linfocítica u otros tipos de hipofisitis, más raras aún, como la hipofisitis xantomatosa, relacionada a IgG4 y necrotizante.

La hipofisitis puede ser primaria, conocida como hipofisitis linfocítica o autoinmune, representando una inflamación aislada en la glándula pituitaria.

Por otro lado, la hipofisitis secundaria describe la inflamación pituitaria asociada con afecciones sistémicas (ejemplo, sarcoidosis, granulomatosis, hemocromatosis, amiloidosis o histiocitosis), infecciones (tuberculosis, sífilis, infecciones fúngicas) o medicamentos.

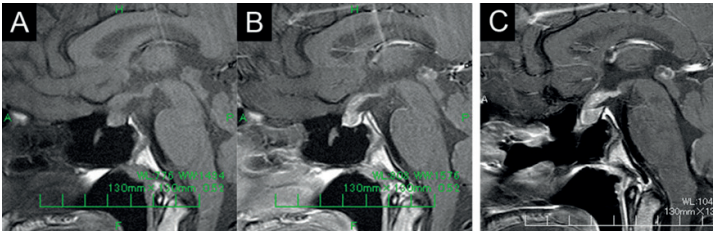
La hipofisitis linfocítica es un fenómeno autoinmune, ya que se demuestran anticuerpos contra la pituitaria, pudiendo asociarse a diabetes insípida central y con frecuencia, a deficiencia de hormona del crecimiento.

La hipofisitis linfocítica (LYH) es una enfermedad inflamatoria crónica rara con infiltración predominantemente linfocítica de la pituitaria anterior o posterior y la región infundibular hipotalámica, asociada a un mecanismo autoinmune.

Dependiendo del sitio primario de afectación, la enfermedad se clasifica en adenohipofisitis linfocítica (LAH), infundíbulo-neurohipofisitis linfocítica (LINH) y panhipofisitis linfocítica (LPH).

La mayoría de los casos de LYH se ha reportado en adultos; sin embargo, también se han informado algunos pacientes pediátricos, con diversos grados de hipopituitarismo anterior y deficiencia de AVP (diabetes insípida central).

La disfunción pituitaria anterior es mayor en niños, pudiendo empeorar durante la adolescencia.



A) Imagen de RM - T1: No muestra un área hiperintensa en la pituitaria posterior.
B) RM con contraste: Tallo pituitario agrandado; lesión quística en la glándula pineal.
C) RM con contraste (20 meses después): No mostró una tendencia creciente de las lesiones.

Irradiación del sistema nervioso central para el tratamiento del cáncer infantil:

La irradiación de la cabeza para el tratamiento de tumores del sistema nervioso central, leucemia o neoplasias de la cabeza y la cara, en las que el campo de radiación involucra el hipotálamo o el campo pituitario, puede resultar en el inicio gradual de la insuficiencia hipotalámica pituitaria, durante un período de meses a pocos años. Esto ocurre principalmente debido al daño hipotalámico por la irradiación, asociándose con la dosis utilizada.

Entre el 40 y el 50% de los niños con cáncer desarrolla secuelas endocrinas, por lo que se recomienda la evaluación de por vida para la deficiencia de GH, el hipotiroidismo central, el hipogonadismo hipogonadotrópico y, muy importante, la deficiencia de ACTH, ya que la insuficiencia adrenal secundaria y terciaria puede desarrollarse después de la radioterapia. Un riesgo adicional es el desarrollo de pubertad precoz central, después de la terapia contra el cáncer.

La progresión y el grado de hipopituitarismo dependen de la dosis y el tiempo con la exposición de la pituitaria a la irradiación.
La susceptibilidad también depende de la edad en el momento de la irradiación.

El eje GH es el más radiosensible, seguido por los ejes de gonadotropinas, ACTH y TSH.

Histiocitosis de células de Langerhans:

La histiocitosis de células de Langerhans es un trastorno proliferativo clonal de los histiocitos de Langerhans o sus precursores caracterizado por la infiltración de la piel, órganos y hueso con células histiocíticas cargadas de lípidos o células espumosas. La causa no está clara, pero hay características de una neoplasia y de un trastorno inmunológico reactivo.

La deficiencia de AVP (diabetes insípida central), causada por la infiltración del hipotálamo o del tallo pituitario, es la manifestación endocrina más común, siguiendo en frecuencia la deficiencia de GH y la pubertad retrasada.

Los pulmones, el hígado y el bazo pueden estar involucrados en este trastorno proliferativo, observándose exoftalmos debido a la infiltración de la órbita. Otros hallazgos incluyen áreas similares a quistes en los huesos planos y largos del cráneo, las costillas, la pelvis, la escápula, los huesos largos de los brazos, piernas y en la columna dorsolumbar.

15.- TRASTORNOS HEREDITARIOS

Las mutaciones en cada nivel de la función pituitaria, incluidas las hormonas, los receptores y los factores de transcripción que determinan el desarrollo de la pituitaria anterior, pueden conducir a síndromes de deficiencia pituitaria.

Las mutaciones en genes pituitarios específicos, incluidos los que codifican GH, POMC, TSHβ, LHβ y FSHβ, conducen a deficiencias hormonales aisladas.

Los pacientes diagnosticados con insuficiencia pituitaria idiopática aislada o polihormonal pueden albergar una mutación.

Síndrome de interrupción del tallo pituitario:

El síndrome de interrupción del tallo pituitario es un defecto congénito de la glándula pituitaria caracterizado por un tallo pituitario delgado o interrumpido, hipoplasia pituitaria anterior y una pituitaria posterior ectópica. Los pacientes pueden presentar una deficiencia aislada de una hormona pituitaria o deficiencias combinadas de hormonas pituitarias.

Los defectos de la línea media y las anomalías oculares sugieren la participación de los procesos de desarrollo. Las mutaciones o variantes de un solo nucleótido en HESX1, LHX4, OTX2, SOX3 y PROKR2 se han asociado con el síndrome de interrupción del tallo pituitario.

También se han reportado deficiencias pituitarias en pacientes con otros trastornos sindrómicos, incluidos pacientes con síndrome de CHARGE y mutaciones CHD7; pacientes con mutaciones PAX6, un regulador bien conocido del desarrollo ocular; pacientes con displasia septo-óptica o síndrome de Kallmann y variantes PROKR2, FGF8 y FGFR1; pacientes con holoprosencefalia y variantes en SHH, GLI2 o TGIF.

Defectos del desarrollo de la línea media:

Los defectos congénitos de la secreción pituitaria también pueden ser el resultado de malformaciones anatómicas del hipotálamo, de hipoplasia o aplasia pituitaria, o de defectos más sutiles de la secreción hormonal.

Los defectos congénitos de la línea media asociados con hipopituitarismo incluyen la holoprosencefalia (ciclopía, cebocefalia, hipotelorismo orbital), el síndrome incisivo maxilar único, el paladar hendido (el 4% de los casos de labio leporino y/o paladar hendido están asociados con deficiencia de GH).

Las personas con mielomeningocele (mielodisplasia) tienen una mayor frecuencia de anomalías endocrinas, incluyendo hipotiroidismo central (hipotalámico), hiperprolactinemia y concentraciones de gonadotropinas disminuidas, mientras que algunos pacientes demuestran pubertad precoz central.

Displasia septo-óptica y óptica:

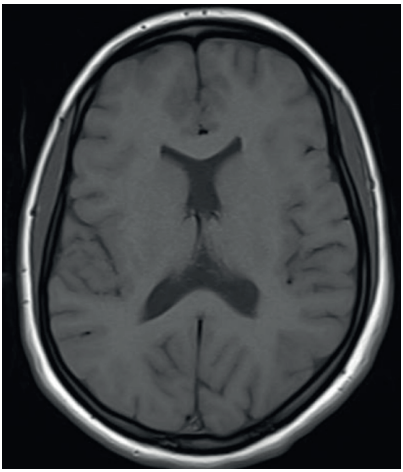
La displasia septo-óptica es una afección neurológica congénita de etiología multifactorial
caracterizada por agenesia del septum pellucidum, disgenesia del cuerpo calloso o
ambas, hipoplasia del quiasma o nervios ópticos y disfunción hormonal con alteraciones pituitarias o hipotalámicas.

La displasia septo-óptica (hipoplasia del nervio óptico, septum pellucidum ausente o variaciones de ambos) es causada por el desarrollo anormal del prosencéfalo.
La displasia septo-óptica es debida a una mutación en 3p21.2- p21.1.
Los genes homeobox HESX1 o SOX2, SOX3 y OTX2 pueden estar asociados con una discapacidad visual significativa, lo que a menudo conduce a nistagmo pendular.

Un defecto hipotalámico de la línea media puede conducir a la combinación de deficiencia de GH y deficiencia de AVP (diabetes insípida central), pudiendo estar asociado con una secreción deficiente de ACTH, TSH y gonadotropinas.

La talla baja y la pubertad retrasada pueden ser los resultados más obvios, aunque la pubertad precoz es un resultado alternativo en casos raros de este defecto de la línea media.

El septum pellucidum está ausente en aproximadamente 50% de los casos de hipoplasia óptica o displasia; este defecto es fácilmente demostrable por las técnicas de imagen del sistema nervioso central, más a menudo por la resonancia magnética (RM).



RM - T1 axial: Septum pellucidum ausente.

Síndrome de la silla turca vacía:

El daño al diafragma selar puede conducir a una hernia aracnoidea en el espacio selar.
Una silla turca vacía puede desarrollarse como consecuencia de una debilidad congénita primaria del diafragma, en aquellos pacientes en los que no es evidente una causa secundaria.
Hasta el 50 % de los casos de silla turca vacía están asociados con hipertensión intracraneal benigna.
Una silla turca vacía secundaria puede desarrollarse después de un infarto de un adenoma pituitario, daño quirúrgico o inducido por irradiación en el diafragma selar.

La silla turca vacía puede estar ocupada por líquido cefalorraquídeo, ya sea parcial o totalmente.



RM: Adolescente con silla turca parcialmente vacía.

El síndrome del incisivo maxilar mediano solitario:

El incisivo maxilar mediano solitario está asociado con el defecto de la línea media del mismo nombre, con una cresta palatina media prominente (torus palatinus) y el hipopituitarismo.

El defecto en esta condición autosómica dominante está en el gen SHH en 7q3.

Holoprosencefalia:

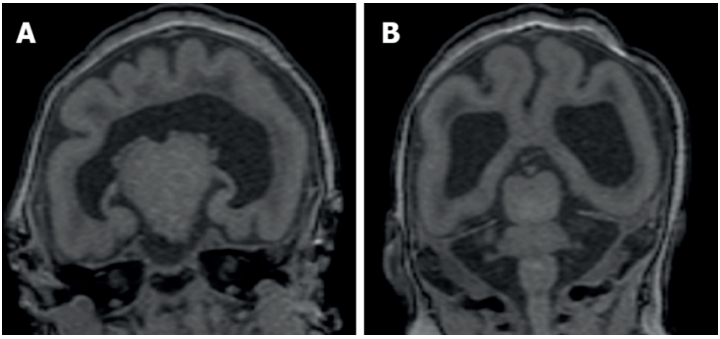
La holoprosencefalia es una anomalía congénita resultante de la separación incompleta del prosencéfalo en desarrollo. Mientras que los casos más graves conducen a la muerte fetal o neonatal, algunos casos sobreviven hasta la edad adulta con defectos intelectuales.

Los subtipos de holoprosencefalia son: alobar, semilobar, lobar, interhemisférico medio y el subtipo septopreóptico.

La holoprosencefalia puede incluirse en varios síndromes, siendo causada por varias anomalías cromosómicas.

La deficiencia de AVP (diabetes insípida central) se encuentra en la mayoría de los casos; en algunos están ausentes los mecanismos de sed. Otras alteraciones hormonales incluyen la deficiencia de GH, el hipotiroidismo y la deficiencia de ACTH potencialmente mortal.

La holoprosencefalia causa malformaciones en los hemisferios cerebrales, estructuras cerebrales profundas, bulbos olfativos y bulbos visuales; malformaciones faciales en forma de estrechamiento interocular, puente nasal plano, una sola fosa nasal, labio y paladar hendido y un solo incisivo central maxilar. Además puede asociarse con varios grados de disfunción hipotalámica pituitaria.



RM de cabeza - Imagen ponderada en T1: Hemisferios cerebrales incompletos, cuerpo calloso ausente, encefalocele semilobar.

16.- ANOMALÍAS DEL EJE GH / IGF-1

Deficiencia de GH (GHD):

La GHD resulta de la falta de secreción normal de GH por parte de la glándula pituitaria.
Puede ser aislada o asociada a deficiencias de otras hormonas pituitarias.
A su vez, puede ser idiopática u orgánica; congénita o adquirida.

Durante la etapa neonatal y la lactancia, la etiología responde, en la mayoría de los casos, a trastornos genéticos. En ocasiones, puede estar asociada a malformaciones craneofaciales de la línea media y a diversos síndromes. Las patologías adquiridas pueden ser secundarias a enfermedades infiltrativas, infecciones encefálicas, tumores de la región hipotalámica pituitaria, secuela de radioterapia craneal o traumatismos.

El diagnóstico de GHD requiere criterios que incluyen parámetros clínicos, auxológicos, bioquímicos e imágenes del sistema nervioso central.

Dentro de la evaluación clínica en la etapa neonatal, los criterios auxológicos son poco específicos, siendo la hipoglucemia asociada a colestasis, una forma típica de presentación clínica. En el niño mayor, la talla baja y/o la baja velocidad de crecimiento son signos cardinales, los cuales, dependiendo de la duración de la GHD, se asocian a otros signos clínicos, como manos y pies pequeños, tono de voz agudo, aumento de la grasa abdominal, retraso en la dentición e hipotonía.

El crecimiento lineal puede verse afectado por numerosos factores, incluyendo la nutrición, la genética, el metabolismo y las hormonas. El eje GH / IGF-1, la homeostasis de calcio - fósforo y el sistema endocrino hueso-riñón mediado por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) desempeñan un papel fundamental en la mineralización adecuada de los huesos y la placas de crecimiento.

Los niños con deficiencia de hormona del crecimiento (GHD) tienen una talla más pequeña y un crecimiento óseo longitudinal reducido, una composición corporal alterada y un perfil metabólico, con una densidad mineral ósea más baja y una maduración esquelética retrasada, un mayor porcentaje de grasa corporal con deposición central de grasa y una reducción de masa magra.

La GHD de larga duración aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con el sobrepeso u obesidad, trastornos lipídicos, resistencia a la insulina y alteraciones en el perfil de adipocinas y niveles de grelina sérica. Según estudios recientes, GH / IGF-1 puede desempeñar un papel crucial en la regulación de la secreción de adipocinas y grelina

El diagnóstico hormonal se realiza en el recién nacido con la determinación basal de GH asociada a la clínica e imágenes. En la infancia y adolescencia se realiza mediante pruebas farmacológicas dinámicas de secreción de GH con diferentes secretagogos (arginina, clonidina, insulina, L-DOPA, glucagón) junto con la determinación de biomarcadores de la acción de la GH, IGF-1 e IGFBP3 (proteína transportadora de IGF-1 tipo 3) y la valoración de la maduración esquelética.
La resonancia magnética (RM) cerebral, con evaluación de la región selar y supraselar, permite descartar patología orgánica y aporta al diagnóstico de las causas genéticas.

Frecuentemente la GHD se asocia a insuficiencia pituitaria anterior multihormonal y, en ocasiones, también a disfunción pituitaria posterior.

Hipocrecimiento patológico:

Definición de hipocrecimiento patológico:

* Talla inferior a < -2 DE o inferior al percentil 3 (< p3) para la edad, sexo y etnia.
* Velocidad de crecimiento, durante un año o más, inferior a < -1 DE o inferior al percentil 25 (< p25) para la edad cronológica.
* Talla normal, pero velocidad de crecimiento < -2 DE durante 1 año o más, o < -1 DE durante al menos 2 años.
* Talla baja armónica grave definida como < -3 DE para la edad, sexo y etnia.

* Signos de lesión intracraneal.
  - Evidencia sugestiva de disfunción hipotalámica pituitaria en el periodo neonatal (ej: hipoglucemia, ictericia prolongada, microcefalia, micropene, anomalías craneofaciales de la línea media).
  - Evidencia de otros déficits hormonales del eje hipotalámico pituitario.

Indicaciones para evaluar posible déficit de GH y otras anomalías del eje GH / IGF-1:

La sospecha en las anomalías del eje GH / IGF-1 debe estar presente en presencia de una talla baja asociada a una de las siguientes situaciones:

1. Niveles de IGF-1 / BP3 disminuidos. La respuesta de la GH a pruebas de estímulo puede estar disminuida (criterio de déficit de GH) o normal/incrementada (indicativo de posibles anomalías en la sensibilidad a la GH).

2. Niveles de IGF-1 / BP3 normales o aumentados asociados a:
a. Un hipocrecimiento severo de inicio prenatal asociado a anomalías neurológicas (microcefalia, retraso psicomotor, hipoacusia, etc), indicativo de fallo en la IGF-1 o su receptor.
b. Niveles de IGF-1 libre reducidos, indicativo de un fallo en el desacoplamiento de la IGF-1 del complejo ternario (PAPP-A2).

Resonancia magnética (RM):

Su objetivo es detectar defectos anatómicos de la región hipotalámica pituitaria, tumores cerebrales u otros trastornos del sistema nervioso central, permitiendo predecir la probabilidad de otras deficiencias hormonales. Es especialmente útil en la evaluación inicial de recién nacidos con defectos de la línea media, micropene e hipoglicemia.
Se debe solicitar en todo paciente luego de confirmar el diagnostico de déficit de GH asociado a otros déficits, o antes, cuando exista un alto índice de sospecha para una lesión hipotalámica o pituitaria. Asimismo, si presenta síntomas neurológicos focales o signos que sugieren una lesión de masa en la región hipotalámica pituitaria.

Los hallazgos de la RM que orientan a déficit de GH incluyen la ausencia de la glándula pituitaria anterior, una glándula pituitaria posterior ectópica e hipoplasia del tallo pituitario.

Estudios genéticos:

Se han reportado varias causas genéticas de talla baja que afectan la placa de crecimiento y el eje pituitario. Hacer el diagnóstico de una condición genética puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento con GH.

Se ha consensuado que no se requieren pruebas genéticas para todos los niños con talla baja; hay que basarse en los hallazgos fenotípicos específicos o patrón dominante familiar, que sugieran una alta probabilidad de una causa genética.

Síndrome de insensibilidad a GH:

El síndrome de insensibilidad a GH corresponde a un grupo de trastornos genéticos caracterizados por la reducción de los efectos biológicos de la GH en presencia de niveles circulantes de GH normales o elevados.

El síndrome incluye alteraciones de diversos componentes del sistema GH / IGF-1, a nivel de receptores, ligandos, factores de transcripción intracelulares, de proteínas transportadoras de IGFs (IGFBPs) y de proteasas de IGFBPs. Dependiendo del defecto genético, los signos y síntomas clínicos demuestran una gran heterogeneidad en la presentación clínica y bioquímica de los pacientes afectados.

La evaluación clínica detallada, historia clínica familiar e individual, las pruebas endocrinas clásicas y el análisis apropiado de posibles genes involucrados han permitido en su conjunto identificar la causa subyacente de alteraciones en el sistema GH / IGF-1 en forma precisa.

Estudios genéticos permiten diferenciar entre niños con deficiencia de GH, defectos de GHR o defectos en la vía de transducción de la señal de GH (STAT-5B), quienes presentan un crecimiento prenatal generalmente

normal y un retraso del crecimiento posnatal severo. En contraste, los niños con defectos en los genes para IGF-1, ALS (subunidad ácido lábil), receptor de IGF-1 y defectos de IGF-2 presentan retraso del crecimiento prenatal y posnatal.

También se ha demostrado que la ausencia del gen que codifica para IGF-1 tiene efectos marcados en el crecimiento lineal prenatal y posnatal, y consecuencias metabólicas sobre la sensibilidad a la insulina, metabolismo óseo, entre otros.

Alteraciones genéticas asociadas a anomalías del eje GH / IGF-1

I) Déficit de GH

a. Clasificación:

* Déficit aislado de GH.
  - Congénito.
  - Adquirido (1º o 2º a lesión selar).
* Déficit combinado de hormonas pituitarias.

b. Clínica:

Hipocrecimiento posnatal con descenso de velocidad de crecimiento y proporciones corporales normales. De forma progresiva, acúmulo de grasa subcutánea de predominio troncular y, si es grave y comienzo precoz, cara redondeada: frente prominente, raíz nasal aplanada, voz aguda.

* Si tiene un origen genético y es severo: episodios de hipoglucemia neonatal, ictericia, micropene, escroto escasamente desarrollado y criptorquidia en el varón (posible deficiencia combinada de hormonas hipofisarias). El hipocrecimiento es evidenciable a partir del año de edad.
* Si es un déficit adquirido, el hipocrecimiento puede ser el único signo.

c. Laboratorio:

Test de estímulo de GH: Disminuido o indetectable.
IGF-1 / IGF-BP3: Bajas.

d. Genes implicados:

* Deficiencia aislada: GH1, GHRH-R, GHSR, BTK.
* Deficiencia combinada: POUF1 (PIT1), PROP-1, HESX-1, LHX3, LHX4, PITX1, PITX2, etc.

II) Anomalías de la sensibilidad a la GH

a. Clasificación:

* Anomalías del receptor de GH (síndrome de Laron y variantes).
* Defectos de señalización de GH (STAT5b).
* Deficiencia de ALS (subunidad ácido lábil), que forma parte del complejo ternario que integra la IGF-1 y la IGF-BP3.

b. Clínica:

Hipocrecimiento de comienzo variable según la anomalía:

* En las anomalías del receptor de GH el hipocrecimiento es postnatal y variable en intensidad (severo y precoz en el síndrome de Laron, con episodios de hipoglucemia o ictericia neonatal y un comportamiento similar al déficit de GH).
* En los defectos de señalización de GH (STAT5b) el hipocrecimiento es prenatal leve y postnatal severo. Asocia otras características propias (patología infecciosa crónica por disfunción autoinmune, frente prominente, raíz nasal aplanada, voz aguda, eccema atópico e hiperprolactinemia).
* En la deficiencia de ALS el hipocrecimiento es postnatal moderado sin rasgos dismórficos. Asocia pubertad retrasada, hiperinsulinemia e insulinorresistencia.

c. Laboratorio:

Test de estímulo de GH: Normal o elevado.
IGF-1 / IGF-BP3: Bajas.

d. Genes implicados:
* Anomalías del receptor de GH: GHR.
* Defectos de señalización de GH: STAT5b.
* Deficiencia de ALS: IGFALS.

III) Anomalías de la IGF-1

a. Clínica:
Hipocrecimiento severo de inicio prenatal. Suele asociar otras características propias: ictericia e hipoglucemia neonatal. Microcefalia con micrognatia y ptosis palpebral. Osteopenia. Déficit de atención e hiperactividad. Hipoacusia neurosensorial.
b. Laboratorio:
Test de estímulo de GH: Normal o elevado.
IGF-1 / IGF-BP3: Bajas o normales.
c. Gen implicado:
IGF-1.

IV) Anomalías en el desacoplamiento de IGF-1

a. Clínica:
Variable, con hipocrecimiento leve a moderado progresivo (postnatal). Puede asociar leve
reducción del perímetro cefálico y anomalías menores (mentón pequeño, dedos largos de los pies, etc). La edad ósea suele ser acorde a cronológica.
b. Laboratorio:
Test de estímulo de GH: Normal o elevado.
IGF-1 / IGF-BP3: Elevadas.
c. Gen implicado:
PAPPA2.

V) Anomalías del receptor de IGF-1

a. Clínica:
Hipocrecimiento severo de inicio prenatal. Suele asociar otras características propias: retraso psicomotor, microcefalia. Alteraciones psiquiátricas posibles.
b. Laboratorio:
Test de estímulo de GH: Normal o elevado.
IGF-1 / IGF-BP3: Elevadas o normales.
c. Gen implicado:
IGF-1R.

17.- TRATAMIENTO CON RHGH

El desarrollo de biotecnología logró la biosíntesis de hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) mediante ingeniería genética, utilizándola inicialmente en niños con:

* Deficiencia de hormona de crecimiento (GH).

Después se amplió su indicación a otras patologías con retardo de crecimiento sin compromiso primario en la secreción de GH:

* Síndrome de Turner.
* Restricción de crecimiento intrauterino sin crecimiento de recuperación.
* Síndrome de Prader Willi.
* Enfermedad renal crónica.
* Deficiencia del gen SHOX.
* Síndrome de Noonan.
* Talla baja idiopática.

Las dosis son diferentes de acuerdo con la patología y su aplicación es subcutánea en sitios específicos de los miembros superiores, muslos, glúteos y abdomen.

La frecuencia de aplicación es diaria y nocturna, con el fin de simular el aumento fisiológico de la secreción de GH durante el sueño.

Finalización del tratamiento: El tratamiento se finaliza al alcanzar una talla casi final (crecimiento inferior a 2 cm/año) y/o con maduración esquelética (edad ósea) ≥ 14 años en niñas y ≥ 16 años en niños.

Monitoreo del tratamiento:

El monitoreo del tratamiento tiene como objetivo evaluar la eficacia y prevenir y detectar la ocurrencia de efectos adversos serios.

* Control clínico: evaluación de velocidad de crecimiento y estadios de desarrollo puberal cada 3 a 4 meses durante el primer año de tratamiento y posteriormente cada 4 a 6 meses.
* Control bioquímico: dosaje de IGF1, IGFBP3, glucemia e insulina semestral.
* Radiografía: evaluar la maduración esquelética anual (edad ósea).

Criterios de discontinuidad del tratamiento:

* Alcance de talla casi final.
* Aparición de eventos adversos serios que contraindiquen la terapia.
* Falta de respuesta esperable.

Contraindicaciones al tratamiento con rhGH:

* Patología oncológica activa.
* Síndromes con potencial riesgo neoplásico.
* Obesidad severa.
* Diabetes mellitus mal controlada.
* Apneas.
* Miocardiopatía hipertrófica.

rhGH de acción prolongada (LAGH):

Las formulaciones de hormona de crecimiento de acción prolongada (LAGH) surgieron como una alternativa a las inyecciones diarias de rhGH.
Son cinco LAGH disponibles y aprobadas hasta la fecha para el tratamiento en niños:

* “Jintrolong” (China). Uso: Deficiencia de GH. Dosis: 0,2 mg/kg/semana.

* “Eutropin Plus” (Corea). Usos: - Deficiencia de GH. Dosis: 0,5 mg/kg/semana.
  - Talla baja idiopática. Dosis: 0,7 mg/kg/semana.

* “Lonapegsomatropina-tcgd” (Dinamarca). Uso: Deficiencia de GH. Dosis: 0,24 mg/kg/sem.

* “Somapacitan” (Dinamarca). Uso: Deficiencia de GH. Dosis: 0,04-0,16 mg/kg/semana.

* “Somatrogon” (USA). Uso: Deficiencia de GH. Dosis: 0,66 mg/kg/semana.

Seguridad del tratamiento con rhGH:

La rhGH es un medicamento seguro para las patologías descriptas.
Se han descrito los siguientes eventos adversos: cefalea, hipertensión endocraneal benigna, epifisiolisis de cadera, retención hídrica, artralgias, progresión de escoliosis y desarrollo de anticuerpos.
Usualmente ocurren con una frecuencia baja, de 2,3% evento/paciente/año.

Conclusiones:

Es recomendable que la decisión de usar rhGH se adopte en conjunto con el paciente, padres y otros colegas involucrados en la salud del paciente, entregando a las familias información actualizada sobre el beneficio y sus potenciales efectos asociados.

Adicionalmente, se recomienda que sólo sea utilizada en condiciones que han sido aprobadas por las grandes agencias de seguridad (FDA - Administración de Alimentos y Medicamentos - y EMEA - Agencia Europea de Medicamentos -), ya que existe un beneficio objetivado.

La premisa fundamental para el uso apropiado de cualquier medicamento es que beneficie y no dañe al paciente que lo recibe. Esta ecuación se cumple a cabalidad con el tratamiento de rhGH para pacientes que exhiben una deficiencia de GH, pero es menos clara para pacientes con talla baja causada por otras etiologías.

Por otro lado, los numerosos estudios de pacientes tratados con rhGH indican que los riesgos relacionados con este tratamiento son relativamente bajos, pero los pacientes deben ser evaluados por el especialista a intervalos regulares para controlar su evolución.

La rhGH puede ser un medicamento muy útil para estimular el crecimiento de algunos pacientes que han sido estrictamente individualizados, pero este tratamiento no debe ser considerado como una panacea para mejorar la estatura de cualquier niño con talla baja.

Línea PEDIÁTRICA

ifa

CEFABIOTIC® 200 mg

Cefixima 200 mg / 5 mL

Potencia bactericida contra la resistencia

Delicioso sabor frutilla



Sistema dosificador con diluyente propio

Laboratorios IFA S.A.®
Dirección:
Av. Beni 2do anillo
Calle Achachairú # 19
Teléfono:
(+591) 721 54302

Lo hecho en Bolivia, no tiene límites...

CERTIFICACION GMP BPM

FARMACO VIGILANCIA

NB/ISO 9001 IBNORCA

¡Expertos en sabor!

18.- DEFICIENCIA DE ARGININA VASOPRESINA (DIABETES INSÍPIDA CENTRAL)

La diabetes insípida (DI) es una alteración caracterizada por la inhabilidad del riñón para concentrar la orina, manifestada por poliuria hipotónica y polidipsia.

Etiología:

1. Deficiencia de arginina vasopresina o diabetes insípida central (DIC):
   Defecto en la síntesis de la arginina vasopresina (AVP).

La DIC se clasifica en:
* Adquirida: debida a lesiones que destruyen aproximadamente el 90% de las neuronas magnocelulares: procesos neoplásicos, infiltrativos (histiocitosis, autoinmunidad, granulomatosis), cirugía del área hipotálamo-hipofisaria, traumatismo craneoencefálico.
* Hereditaria: por mutaciones en el gen AVP o asociada a síndromes genéticos (Wolfram).

2. Resistencia a la arginina vasopresina o diabetes insípida nefrogénica (DIN):
   Por resistencia a la AVP en el riñón.

La DIN se divide en:
* Adquirida por efectos adversos de fármacos, hipercalcemia e hipokalemia, entre otros.
* Hereditaria por mutaciones en el gen del receptor V2 (ligada a Xq28, aproximadamente el 90% de los casos) o de acuaporina 2 (autosómico recesiva [AR] < 10%).

Cuadro clínico:

Se caracteriza por polidipsia (> 2 L/m2/día) y nicturia, que ocurren cuando la síntesis de AVP disminuye a un 10-15%.

La poliuria es la manifestación cardinal y se define por un volumen urinario elevado de acuerdo a la etapa pediátrica:

* Neonatos > 150 mL/kg/día.
* < 2 años > 100 mL/kg/día.
* > 2 años y adultos > 50 mL/kg/día.

La deshidratación se presenta en neonatos y lactantes, pues en otras etapas, si el paciente conserva la conciencia, la movilidad, el mecanismo de la sed y tiene acceso al agua, este signo no se presenta.

Diagnóstico:

Se sustenta en la historia clínica. Se debe confirmar la presencia de poliuria y descartar diuresis osmótica (diabetes mellitus, hipercalcemia o hipokalemia), además de realizar la determinación del sodio sérico.

Es importante diferenciarla de la polidipsia primaria (polidipsia psicógena), que se caracteriza por ingesta excesiva de líquidos, que causa poliuria a pesar de una secreción adecuada de AVP.

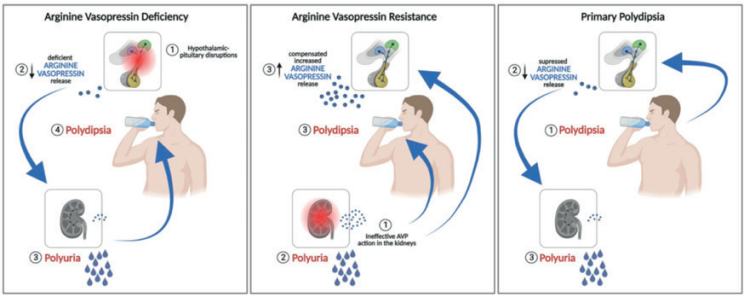
PARÁMETRO	DEFICIENCIA DE DE AVP	POLIDIPSIA PSICOGÉNICA
Volumen plasmático	Disminuido	Normal
Hipovolemia/ Deshidratacíon	SÍ	NO
Osm urinaria/ Osm plasmática	≥ 300	280-295
Osmolalidad urinaria (mOsm/ kg)	≤ 300	≤ 300
Osm urinaria/ Osm plasmática	≤ 1.5	–
Densidad urinaria	≤ 1,005	≤ 1,005
Diuresis (ml/kg/h)	> 4	> 4
Na^+ plasmático (mmol/L)	> 145	Límite inferior normal
Na^+ urinario	≤ 40	≤ 40
Hormona antidiúretica	Baja	Normal

La deficiencia de arginina vasopresina (AVP-D, anteriormente conocida como diabetes insípida central) es el principal trastorno que se desarrolla a partir de la interrupción del eje hipotalámico pituitario posterior.

La AVP-D es una de las principales entidades del síndrome de polidipsia poliuria, que se caracteriza por una alta producción de orina hipotónica acompañada de una ingesta elevada de líquidos. Las otras dos etiologías principales de este trastorno son:

* La resistencia a la AVP (AVP-R, anteriormente conocida como diabetes insípida nefrogénica), caracterizada por la insensibilidad renal a la AVP.

* La polidipsia primaria (PP), donde los pacientes afectados tienen una ingesta elevada de líquidos a pesar de la secreción adecuada de AVP y la respuesta renal a ella.



Esquema: Trastornos causantes del síndrome de polidipsia poliuria.

Criterios de referencia - Tratamiento:

En caso de corroborar poliuria y polidipsia se requiere el envío del paciente al endocrinólogo pediatra para realizar la prueba de deprivación de agua (piedra angular del diagnóstico).

Al confirmarse el diagnóstico, es necesario determinar su etiología a la brevedad a través de estudios complementarios e iniciar el tratamiento.

El tratamiento de la deficiencia de AVP, por lo tanto, se basa en la restauración de las pérdidas de líquidos en casos de hipovolemia, así como en la administración crónica de un análogo sintético del péptido humano, conocido como dDAVP o desmopresina. Este medicamento es exclusivamente selectivo para el receptor renal V2, sin los otros efectos mediados por la interacción con el receptor V1a, expresado principalmente a nivel vascular, y el receptor V1b, localizado en las células corticotrópicas de la pituitaria anterior.

La terapia crónica con desmopresina se puede administrar por vía oral (tabletas), sublingual (liofilizado oral) o intranasal (spray o gotas); la dosis diaria de medicación a menudo varía entre los diferentes pacientes.

19.- SÍNDROME DE ANTIDIURESIS INADECUADA
(síndrome de secreción inadecuada de arginina-vasopresina)

El síndrome de antidiuresis inadecuada (SIAD) es la causa más frecuente de hiponatremia hipotónica, producida por una secreción no osmótica de arginina vasopresina (AVP, anteriormente conocida como hormona antidiurética - ADH -).

La acción de la AVP sobre los receptores renales V2 favorece la retención de agua, por lo que la volemia es normal, mientras que los niveles de sodio permanecen reducidos. Se desarrolla un conjunto de manifestaciones causadas por niveles de AVP inapropiadamente elevados para la osmolalidad plasmática.

El SIAD se debe a la secreción excesiva de la hormona AVP por el hipotálamo, siendo variada su etiología. Se caracteriza por una alteración de la excreción de agua que conduce a hiponatremia con hipervolemia o euvolemia, con volúmenes urinarios bajos.

Debido a que el valor normal de sodio sérico varía con la edad, la hiponatremia se define en la población pediátrica durante los primeros años de vida como un Na+ ≤ 130 mEq/L, y en escolares y adolescentes, < 135 mEq/L.

Las manifestaciones de hiponatremia son inespecíficas, incluyendo cefalea, náuseas, letargia, confusión e irritabilidad, y pueden presentarse crisis convulsivas cuando el Na+ plasmático es < 120 mmol/L.

Causas de SIAD en niños:

Condiciones agudas	Enfermedades pulmonares	Enfermedades neurológicas	Medicamentos	Enfermedades malignas	Causas hereditarias
Anestesia general Estrés Náusea Dolor	Presión positiva ventilatoria Bronquiolitis Neumonía Asma Fibrosis quística	Meningitis Encefalitis Tumores Trauma Hidrocefalia Absceso cerebral Trombosis de seno cavernoso Accidente cerebrovascular Hematoma subdural	Carbamacepina Vincristina Ciclofosfamida Antidepresivos tricíclicos Narcóticos AINE Éxtasis Inhibidores de recaptura de serotonina Ciprofloxacino Amiodarona	Linfoma Sarcoma de Ewing	Ganancia de función de V2R

Valores normales de sodio sérico acorde a la edad:

Recién nacido	132-147 mmol/l
Lactantes < 6 meses	129-143 mmol/l
> 6 meses	132-145 mmol/l

La incidencia de hiponatremia en niños hospitalizados es del 1.4-4.5%, aunque varía según la definición (< 130-135 mmol/L) y en el momento de la presentación, inicial o posterior a la administración de terapia hídrica.

En general, la hiponatremia es causada por pérdida de soluto (sodio) o exceso de agua.

Cuando se presenta hiponatremia con volumen extracelular normal, se deberá considerar el SIAD como causa principal, pero se debe descartar insuficiencia adrenal o hipotiroidismo.

Para el abordaje diagnóstico del SIAD se deben descartar agentes osmóticos que favorezcan la seudohiponatremia y clasificarla según el volumen extracelular. Después, en caso de ser normal o bajo, se debe medir el sodio urinario y, de acuerdo a los resultados, considerar la etiología.

El síndrome de antidiuresis inadecuada (SIAD) debido al exceso de arginina vasopresina (AVP), a pesar de la

baja tonicidad sérica, es la principal causa de hiponatremia no leve.
La hiponatremia sintomática grave que se manifiesta con vómitos, convulsiones y alteración del estado consciente, es una emergencia médica.

Criterios para el diagnóstico del síndrome de antidiuresis inadecuada:

* Baja osmolalidad sérica: pOsm < 275 mOsmol/kg H2O.
* Concentración inadecuada de orina: osmolalidad urinaria > 100 mOsmol/kg H2O.
* Euvolemia clínica (ausencia de signos de hipovolemia o hipervolemia).
* Excreción urinaria elevada de sodio > 30 mmol/L, con ingesta normal de sal y agua.
* Ausencia de otras causas de osmolidad euvolémica (insuficiencia adrenal, hipotiroidismo).
* Función renal normal y ausencia de uso de diuréticos (particularmente tiazídicos).

Síndrome cerebral perdedor de sal:

El síndrome cerebral perdedor de sal (SCPS) suele presentarse posterior a daño neurológico, como hemorragia subaracnoidea o cirugía intracraneana. Se considera que está relacionado con la secreción de péptidos natriuréticos, como el cerebral y el atrial.

Se caracteriza por:
– Hiponatremia, con un volumen extracelular bajo (debido a poliuria).
– Sodio urinario alto.

El síndrome cerebral perdedor de sal (SCPS) puede ser secundario a cualquier daño en el sistema nervioso central, como hemorragias subaracnoideas, cirugías cerebrales, infecciones, trauma cerebral, tumores cerebrales, hidrocefalia y eventos cerebrovasculares.

También se han reportado casos de SCPS secundarios al síndrome de encefalopatía reversible posterior, enfermedad de Kawasaki, y encefalopatía de Wernicke.

Diagnóstico diferencial entre SIAD y SCPS

PARÁMETRO	SIAD	SCPS
Volumen plasmático	Aumentado	Disminuido
Hipovolemia/ Deshidratacíon	NO	SI
Osm urinaria/ Osm plasmática	≤ 270	≤ 270
Osmolalidad urinaria (mOsm/ kg)	≥ 500	≥ 300
Osm urinaria/ Osm plasmática	>1	>1
Densidad urinaria	≥ 1,020	≥ 1,010
Diuresis (ml/kg/h)	< 1	> 3
Na^+ plasmático (mmol/L)	< 135	≤ 135
Na^+ urinario	≥ 60	≥ 120
Hormona antidiúretica	Alta	Normal o baja

Se cree que el SCPS es el resultado de niveles elevados de péptidos natriuréticos, especialmente péptidos natriuréticos cerebrales, o debido a una señal simpática deficiente a los riñones. Por lo tanto, los riñones no

pueden mantener el sodio, lo que lleva a una reducción en el volumen extracelular, cuya disminución induce un estímulo más alto para la secreción de AVP que la osmolalidad, por lo que el paciente permanece hiponatrémico a pesar de la hipoosmolalidad.

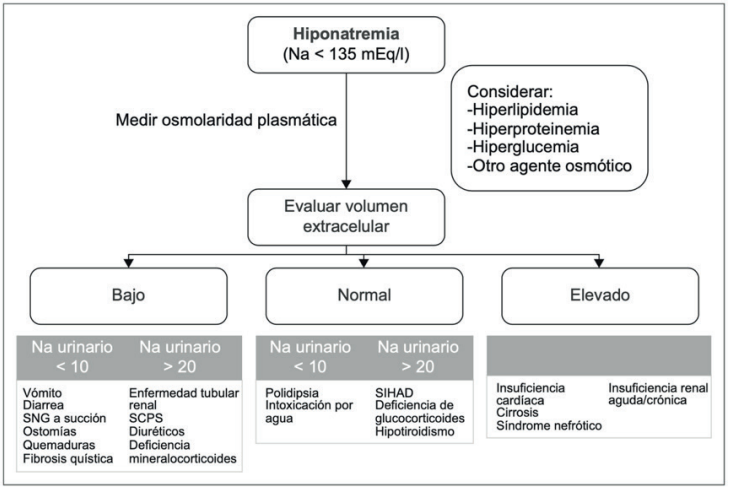
Los criterios diagnósticos para el SCPS en niños incluyen:

* Alta excreción urinaria de sodio (>120 mEq/L).
* Osmolaridad en orina (>300 mOsm/kg).
* Poliuria (>3 mL/kg/h).
* Hiponatremia (<130 mEq/L).
* Balance líquido negativo de 24 horas.

El tratamiento del SCPS consiste en compensar la deficiencia de líquidos con solución isotónica (NaCl 0,9%) o hipertónica (NaCl 3%). También se suplementa sodio por vía oral.

La fludrocortisona, 0,05-0,2 mg/día es útil para normalizar los niveles de sodio en pacientes pediátricos con SCPS que presentan hiponatremia a pesar de recibir solución isotónica o hipertónica o incluso recibir grandes cantidades de suplementos orales de sodio.

Abordaje de la hiponatremia:



20.- ENFERMEDADES NEUROENDOCRINAS:

I.- Etiología de la enfermedad hipotalámica por edad

Introducción:

La enfermedad hipotalámica puede causar disfunción pituitaria, trastornos neuropsiquiátricos, del comportamiento, alteraciones de la regulación autonómica y metabólica. En el diagnóstico y tratamiento de la sospecha de enfermedad hipotalámica o pituitaria, cuatro cuestiones deben ser consideradas: la extensión de la lesión, el impacto fisiológico, la causa específica y el entorno psicosocial.

Las manifestaciones de insuficiencia pituitaria secundaria a daño hipotalámico o del tallo pituitario no son idénticas a las de la insuficiencia pituitaria primaria.

La lesión hipotalámica causa una disminución de la secreción de la mayoría de las hormonas pituitarias, pero puede causar hipersecreción de hormonas normalmente bajo control inhibidor hipotalámico, como en la hipersecreción de PRL después del daño en el tallo pituitario y la pubertad precoz causada por la pérdida de la inhibición normal sobre la maduración de las gonadotropinas. El deterioro del control inhibitorio de la pituitaria posterior puede conducir al síndrome de antidiuresis inadecuada (SIAD).

Etiología de la enfermedad hipotalámica por edad:

*** Prematuros y recién nacidos:**
Hemorragia intraventricular, meningitis bacteriana, tumores: glioma, hemangioma, trauma, hidrocefalia, kernicterus.

*** De 1 mes a 2 años:**
Tumores: glioma óptico, histiocitosis, hemangioma, hidrocefalia, meningitis, trastornos congénitos: síndrome de Kallmann, de Laurence-Moon-Biedl, síndrome de Prader-Willi.

*** De 2 a 10 años:**
Tumores: craneofaringioma, glioma, germinoma, hamartoma, leucemia, histiocitosis, ganglioneuroma, ependimoma, meduloblastoma, meningitis bacteriana, tuberculosa, encefalitis viral (desmielinizante), deficiencia de arginina vasopresina, radioterapia, cetoacidosis diabética, enfermedad de Moyamoya.

*** Mayores de 10 años:**
Tumores: craneofaringioma, glioma, hamartoma, germinoma, histiocitosis, leucemia, dermoide, lipoma, neuroblastoma, trauma vascular: aneurisma, hemorragia subaracnoidea, malformación arteriovenosa, enfermedad inflamatoria: meningitis, encefalitis, sarcoidosis, hipofisitis, tuberculosis, defectos cerebrales estructurales: hidrocefalia crónica, aumento de la presión intracraneal.

20.- ENFERMEDADES NEUROENDOCRINAS:

II.- Síndrome de interrupción del tallo pituitario

Las lesiones destructivas del tallo pituitario, como ocurren con la lesión craneal, la transección quirúrgica, el tumor, el granuloma o la enfermedad infiltrante asociada con la histiocitosis y la sarcoidosis, producen un patrón característico de disfunción pituitaria.

La deficiencia de arginina vasopresina o diabetes insípida central se desarrolla en un gran porcentaje de pacientes, dependiendo del nivel en el que el tallo esté involucrado.
Si el tallo se corta cerca del hipotálamo, casi siempre se produce deficiencia de arginina vasopresina, pero si la sección es baja en el tallo, la incidencia es menor.

Con la sección del tallo pituitario, el clásico síndrome trifásico de poliuria inicial seguida de control normal del agua y luego por deficiencia de AVP, durante un período de 7 a 10 días, ocurre en menos de la mitad de los pacientes.

Se considera a la secreción disminuida de GH como el marcador más sensible de daño del tallo pituitario.

En adolescentes, los ciclos menstruales cesan después de la sección del tallo, aunque las gonadotropinas aún pueden ser detectables.

Después de la sección del tallo se han reportado niveles disminuidos de glucocorticoides en plasma y una menor excreción urinaria de cortisol.

La reducción de la función tiroidea después de la sección del tallo pituitario es similar a la observada con la hipofisectomía.

Los pacientes con secciones de tallo pituitario tienen niveles variables de hiperprolactinemia y pueden presentar galactorrea. Las respuestas de la PRL a los agonistas y antagonistas de la dopamina en pacientes con síndrome de interrupción del tallo pituitario son similares a las de pacientes con prolactinomas.

Un síndrome de interrupción del tallo pituitario incompleto puede ocurrir con el síndrome de silla vacío, quistes intraselares o adenomas pituitarios.

20.- ENFERMEDADES NEUROENDOCRINAS:
III.- Deficiencia de hormonas pituitarias

La insuficiencia pituitaria selectiva puede ser causada por una deficiencia de tipos específicos de células pituitarias o una deficiencia de una o más hormonas hipotalámicas.

1) Deficiencia De GnRH:

La deficiencia aislada de GnRH es la deficiencia hormonal hipofisotrópica más común.
En el síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X (deficiencia de gonadotropina comúnmente asociada con hiposmia), la agenesia hereditaria del lóbulo olfatorio puede ser demostrable por resonancia magnética (RM).
Otras malformaciones de la línea media craneal, como la ausencia del septum pellucidum en la displasia septoóptica (síndrome de De Morsier), pueden causar hipogonadismo hipogonadotrópico.

Hipogonadismo neurogénico en los hombres:
El síndrome de Fröhlich (distrofia adiposogenital) originalmente fue caracterizado por pubertad tardía, hipogonadismo y obesidad asociada con un tumor que afecta al hipotálamo.
Posteriormente se reconoció que la disfunción hipotalámica o pituitaria puede inducir hipogonadismo y que la presencia de obesidad indica que las regiones que regulan el apetito del hipotálamo se han dañado.
Varias lesiones orgánicas del hipotálamo pueden causar este síndrome, incluyendo tumores, encefalitis, microcefalia, ataxia de Friedreich y enfermedades desmielinizantes.
Otras causas importantes del hipogonadismo hipogonadotrópico son el síndrome de Kallmann y el síndrome de Prader-Willi.

2) Deficiencia de TRH:

La deficiencia de la secreción de TRH da lugar a hipotiroidismo hipotalámico, también llamado hipotiroidismo terciario, que puede ocurrir en la enfermedad hipotalámica, en asociación con el síndrome de enfermedad no tiroidea o más raramente como un defecto aislado.
Los análisis genéticos moleculares han revelado mutaciones autosómicas recesivas infrecuentes en los genes de los receptores de TRH y de TRH, entre las causas de hipotiroidismo central.
Las causas hipotalámicas y pituitarias de la deficiencia de TSH se distinguen más fácilmente por los métodos de imagen.

Síndrome de enfermedad no tiroidea:
Varios mecanismos contribuyen a la disminución de los niveles de hormonas tiroideas circulantes, asociados con el síndrome de enfermedad no tiroidea, incluidas las alteraciones en la actividad de la deiodinasa, en los receptores de la hormona tiroidea en el músculo y el hígado y los efectos directos de las citocinas en la pituitaria anterior, la tiroides y el hígado; sin embargo, la expresión y secreción reducidas de TRH hipotalámica parecen tener un papel predominante en este síndrome.

3) Deficiencia de GHRH:

La deficiencia de GHRH parece ser la principal causa de deficiencia de GH en niños con enanismo idiopático. Esta condición se asocia frecuentemente con electroencefalogramas anormales, antecedentes de trauma de nacimiento y parto, aunque no se ha establecido una relación de causa y efecto.
Las resonancias magnéticas (RM) muestran que la mayoría de los niños con deficiencia de GH aislada e idiopática tienen una pituitaria anterior de tamaño normal o ligeramente reducida; los hallazgos menos comunes son la pituitaria posterior ectópica, la hipoplasia pituitaria anterior o la silla turca vacía.

Por el contrario, los niños con deficiencia combinada idiopática de hormonas pituitarias son significativamente más propensos a presentar hipoplasia pituitaria anterior moderada a grave, pituitaria posterior ectópica, agenesia completa del tallo pituitario (tanto de componentes nerviosos como vasculares) y una variedad de malformaciones cerebrales asociadas en la línea media.

Fallo del crecimiento hipotalámico:

La pérdida del aumento nocturno normal en la secreción de GH y la pérdida de respuestas secretoras de GH a estímulos provocados ocurren tempranamente en el curso de la enfermedad hipotalámica y puede ser el indicador endocrino más sensible de la disfunción hipotalámica.
Las malformaciones anatómicas de las estructuras cerebrales de la línea media están asociadas con la secreción anormal de GH, presumiblemente relacionada con el fracaso del desarrollo de mecanismos reguladores normales de GH. Tales trastornos incluyen displasia del nervio óptico y malformaciones prosencefálicas de la línea media (ausencia del septum pellucidum, tercer ventrículo anormal). Ciertos trastornos genéticos complejos, incluido el síndrome de Prader-Willi, también implican comúnmente una capacidad secretora reducida de GH.

4) Insuficiencia adrenal:

La insuficiencia adrenal es otra manifestación de la enfermedad hipotalámica y rara vez es causada por la deficiencia de CRH.
La deficiencia aislada de ACTH es poco común, pero hay evidencia de vinculación genética con el locus del gen CRH.

El síndrome de privación materna y el enanismo psicosocial:

La negligencia o el abuso infantil pueden perjudicar el crecimiento, causar el síndrome de privación materna. Los niños mayores con crecimiento insuficiente en un entorno de abuso o trastorno emocional severo (denominado enanismo psicosocial) pueden tener ritmos circadianos anormales y liberación deficiente de GH, ACTH y gonadotropinas.

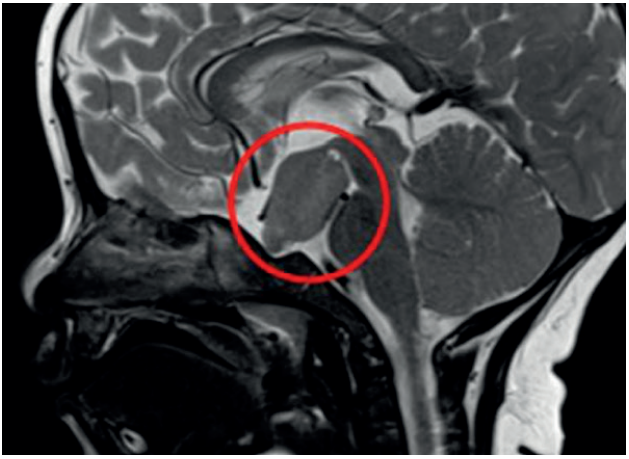
20.- ENFERMEDADES NEUROENDOCRINAS:
IV.- Hipersecreción de hormonas pituitarias

La hipersecreción pituitaria es causada ocasionalmente por tumores del hipotálamo.

* Los hamartomas secretores de GnRH pueden causar pubertad precoz.

* Los gangliocitos, tumores neuronales que contienen elementos gangliocíticos, que a menudo ocurren en combinación con un adenoma pituitario, comúnmente dan lugar a hipersecreción hormonal.
Se incluyen:
- Gangliocitomas segretores de CRH que pueden causar el síndrome de Cushing.
- Gangliocitomas secretores de GHRH que pueden causar acromegalia.
- Gangliocitomas secretores de TRH, raros, que pueden causar tirotoxicosis.

Los síndromes paraneoplásicos no surgen del hipotálamo; también pueden causar hipersecreción pituitaria, como los tumores carcinoides de células bronquiales y pancreáticas, que secretan CRH o GHRH.



RM - T2 sagital: Hamartoma hipotalámico.

Los hamartomas hipotalámicos son tumores raros y benignos del sistema nervioso central que se desarrollan durante el período fetal; su prevalencia varía de 1/50.000 a 1/200.000 individuos, con un ligero predominio entre los niños. La epilepsia, particularmente la crisis gelástica, es la manifestación neurológica más común (90%), seguida de trastornos cognitivos y psiquiátricos. La pubertad precoz central representa el 40% de las manifestaciones endocrinas, seguida del hipotiroidismo central (20%).

ENFERMEDADES NEUROENDOCRINAS:

V.- Trastornos neuroendocrinos de la regulación de las gonadotropinas

1) Pubertad precoz:

El término pubertad precoz se utiliza cuando la función pituitaria gonadal fisiológicamente normal aparece a una edad temprana; se define como el inicio de la secreción de andrógenos antes de los 9 años en los niños y el inicio de la secreción de estrógenos antes de los 8 años en las niñas.

La pubertad precoz central es el resultado de una función alterada del sistema nervioso central, que puede o no tener una base estructural identificable.

Precocidad sexual idiopática:

Se han reportado ocasionalmente electroencefalogramas anormales y trastornos del comportamiento, que sugieren la presencia de daño cerebral, en niñas con pubertad precoz idiopática. La patogénesis puede estar relacionada con alteraciones del desarrollo hipotalámico u otros factores nutricionales, ambientales o psicosociales aún no determinados. Muchos casos que se consideraban idiopáticos son causados por pequeños hamartomas hipotalámicos.

Pubertad precoz neurogénica:

Aproximadamente dos tercios de las lesiones hipotalámicas que influyen en el inicio de la pubertad se encuentran en el hipotálamo posterior.
Las lesiones específicas que causan precocidad sexual incluyen craneofaringioma (aunque la pubertad tardía es mucho más común con estas lesiones), astrocitoma, tumores pineales, quistes subaracnoideos, encefalitis, tuberculosis miliar, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Sturge Weber, porencefalia, craneosinostosis, microcefalia, hidrocefalia, síndrome de silla turca vacía y enfermedad de Tay-Sachs.

El hamartoma hipotalámico puede causar pubertad precoz, cuyas manifestaciones son similares a las asociadas con otras causas centrales de precocidad. Los hamartomas ocurren en ambos sexos y pueden estar presentes a los tres meses de edad. Al principio de la enfermedad, la epilepsia manifestada por convulsiones gelásticas, “ataques breves, repetitivos y estereotipados de risa”, puede proporcionar una pista de la enfermedad. Posteriormente el hamartoma puede causar daño hipotalámico, defectos neurológicos graves y convulsiones intratables.

Hipotiroidismo:

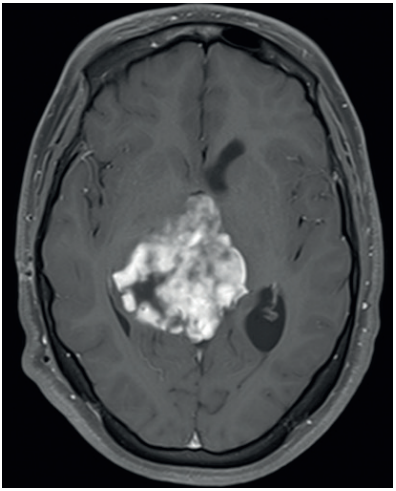
El hipotiroidismo puede causar pubertad precoz en niñas, siendo reversible con el tratamiento de la alteración tiroidea. La hiperprolactinemia y la galactorrea pueden estar presentes. Los niveles elevados de TSH reaccionan de forma cruzada con el receptor de FSH; además, los niveles bajos de hormonas tiroideas podrían activar simultáneamente la liberación de LH, FSH y TSH; por otro lado, es probable que el hipotiroidismo cause una encefalopatía hipotalámica que perjudique la supresión tónica normal de la liberación de gonadotropinas.

Tumores de la glándula pineal:

Los tumores de la glándula pineal representan solo un pequeño porcentaje (aproximadamente 1%) de las neoplasias intracraneales. Se presentan como una masa central de la línea media, frecuentemente acompañada de hidrocefalia.
Los pinealomas causan una variedad de anomalías neurológicas.
El síndrome de Parinaud que consiste en parálisis de la mirada hacia arriba, nistagmo de retracción de convergencia, hiporreflexia pupilar y una marcha de base amplia, ocurre en la mitad de los pacientes con pinealomas.
Las alteraciones de la marcha también pueden ocurrir debido a la compresión del tronco cerebral. Otros signos neurológicos que ocurren con frecuencia moderada incluyen espasticidad, ataxia, nistagmo, síncope, vértigo, parálisis de nervios craneales, temblor de intención, escotomas y tinnitus.

Los tumores más comunes de la glándula pineal son germinomas, que también pueden observarse en el hipotálamo anterior o en el piso del tercer ventrículo, donde a menudo se asocian con la tríada clínica de deficiencia de AVP (diabetes insípida central), insuficiencia pituitaria y anomalías visuales; también pueden presentarse de forma sincrónica en la región pineal y en el área supraselar.

La pubertad precoz es una manifestación relativamente inusual de los trastornos de la glándula pineal. La mayoría de los pacientes tienen evidencia de otra afectación hipotalámica, deficiencia de AVP (diabetes insípida central), polifagia, somnolencia, obesidad o trastornos del comportamiento.



RM con contraste - T1 axial: Masa grande y heterogénea en la región pineal, con extensión en el tercer ventrículo y ventrículo lateral derecho.

Clasificación de los tumores de la región pineal:

Tumores de células germinales:
Germinoma, teratoma, quiste dermoide y epidermoide.
Tumores parenquimales pineales:
Pinealocitos: Pineocitoma, pineoblastoma, ganglioglioma, quimiodectoma y formas mixtas.
Tumores de estructuras de soporte o adyacentes:
Meningioma, hemangiopericitoma.
Afecciones no neoplásicas de importancia neuroquirúrgica:
Quistes degenerativos de la glándula pineal: Quiste aracnoideo, hemangioma cavernoso.

2) Trastornos neurogénicos de la regulación de la prolactina:

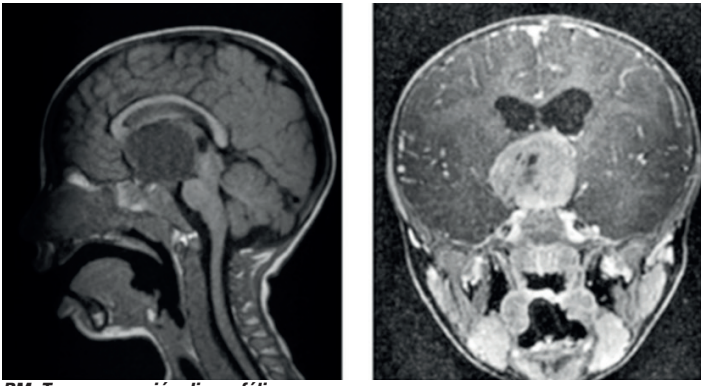
Las causas neurogénicas de la hiperprolactinemia incluyen lesiones irritativas de la pared torácica (por ejemplo, herpes zóster, toracotomía), estimulación táctil excesiva del pezón y lesiones dentro de la médula espinal (ejemplo, ependimoma). La estimulación mecánica prolongada de los pezones por lactancia o el uso de un extractor de leche puede iniciar la lactancia en algunas mujeres que no están embarazadas; las lesiones neurológicas que interrumpen la conexión hipotalámica pituitaria pueden causar hiperprolactinemia.
La hiperprolactinemia también ocurre después de ciertas formas de convulsiones epilépticas. Debido a que el sistema nervioso ejerce efectos en la secreción de PRL, los pacientes con hiperprolactinemia (incluidos aquellos con adenomas) pueden tener un déficit del factor inhibidor de la liberación de prolactina o un exceso de actividad del péptido liberador de prolactina.

3) Hipersecreción de la hormona del crecimiento:

*** Síndrome diencefálico:**

Los lactantes y niños con tumores en y alrededor del tercer ventrículo frecuentemente se vuelven caquécticos, lo que se asocia con niveles elevados de GH. La hipersecreción de GH puede ser el resultado de una anomalía hipotalámica o de desnutrición. Las alteraciones de la regulación pituitaria adrenal son menos comunes. Una característica llamativa es la apariencia alerta y eufórica, a pesar de la profunda demacración. Pueden estar presentes varias anomalías neurológicas asociadas, incluyendo nistagmo, irritabilidad, hidrocefalia, atrofia óptica, temblor y sudoración excesiva. La mayoría de los casos son causados por gliomas quiasmáticos - hipotalámicos, clasificados como astrocitomas.

El síndrome diencefálico (de Russell) es un conjunto de signos y síntomas caracterizados por una pérdida extrema de peso, sin deterioro de la talla ni del perímetro cefálico, sin cambios en la ingesta o el apetito. Se debe a la disfunción hipotalámica asociada con lesiones que ocupan el espacio en esta región.
Fisiológicamente, este síndrome se basa en la disfunción hipotalámica debido a la presencia de tumores en esta región, principalmente en el hipotálamo anterior o en el nervio óptico, aunque también pueden estar ubicados en la fosa posterior o aparecer como craneofaringiomas. El diagnóstico se basa en la neuroimagen (RM) y una biopsia posterior. El síndrome diencefálico generalmente se asocia con gliomas de bajo grado; el tipo histológico más frecuente es el astrocitoma pilocítico, seguido del astrocitoma pilomixoide.



RM: Tumor en región diencefálica.

*** Hipersecreción de GH asociada con trastornos metabólicos:**

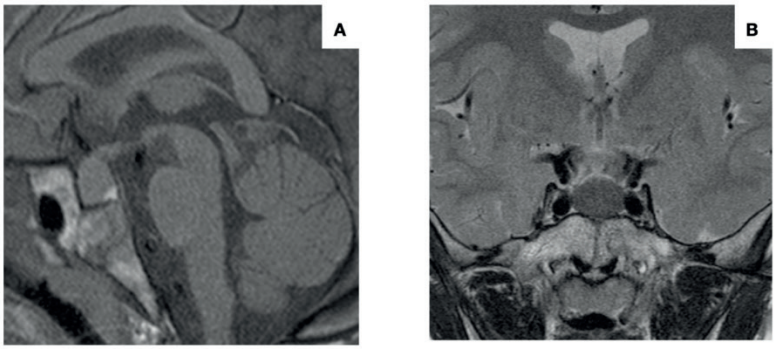
La hipersecreción de GH puede ocurrir en la diabetes mellitus no controlada, insuficiencia hepática, uremia, anorexia nerviosa y desnutrición proteico calórica.
Los factores nutricionales son importantes; la obesidad inhibe y el ayuno estimula la hipersecreción episódica de GH.

La GHRH también se produce en tejidos periféricos, al igual que su receptor, GHRHR, expresado en tejidos como la hipófisis, el páncreas, el tejido adiposo, el intestino y el hígado. Varios estudios han demostrado que la GHRH y sus análogos mejoran la supervivencia de las células α pancreáticas productoras de insulina.

*** Gigantismo pituitario asociado a X:**

El exceso de secreción de GH, que resulta en gigantismo, se asocia con tumores de la pituitaria anterior y ocasionalmente con la secreción ectópica de GHRH por tumores carcinoides, tumores de células de los islotes pancreáticos, carcinoma pulmonar de células pequeñas, adenomas adrenales y feocromocitomas. Las anomalías genéticas que resultan en gigantismo se han asociado con MEN1, MEN4, complejo de Carney, síndrome de McCune-Albright y mutaciones del gen AIP. El acrogigantismo relacionado con X (X-LAG) es un trastorno por exceso de GH de inicio temprano, asociado con el gigantismo resultante de microduplicaciones del gen GPR101 en el cromosoma X.

El acrogigantismo relacionado con X (X-LAG) es una forma rara de gigantismo pituitario que se asocia con la GH y los adenomas pituitarios secretores de prolactina / tumores neuroendocrinos pituitarios (PitNET), que se desarrollan en la infancia. Es causado por una duplicación en el cromosoma Xq26.3 que conduce a la expresión alterada del gen GPR101, un estimulador activo de la GH y la secreción de prolactina.



RM: Macroadenoma pituitario. A) Imagen T1 sagital. B) Imagen T2 coronal.

4) Trastornos neurogénicos de la regulación de la corticotropina:

La hipersecreción hipotalámica de CRH es la causa probable de la hiperfunción pituitaria adrenal sostenida en al menos dos situaciones:
* Síndrome de Cushing causado por los raros gangliocitos secretores de CRH del hipotálamo.
* Depresión severa, que se asocia con trastornos pituitarios - adrenales, incluidos niveles inapropiadamente elevados de ACTH y ritmos circadianos anormales de cortisol.

ENFERMEDADES NEUROENDOCRINAS:

VI.- Manifestaciones no endocrinas de las enfermedades hipotalámicas

El hipotálamo está involucrado en la regulación de diversas funciones y comportamientos.

Manifestaciones no endocrinas de las enfermedades hipotalámicas:

*** Trastornos de la regulación de la temperatura:**
Hipertermia, hipotermia, poiquilotermia.

*** Trastornos de la ingesta de alimentos:**
Hiperfagia (bulimia), anorexia nerviosa, afagia, caquexia.

*** Trastornos de la ingesta de agua:**
Consumo compulsivo de agua, adipsia, hipernatremia esencial.

*** Trastornos del sueño y de la conciencia:**
Narcolepsia/cataplejía, somnolencia, reversión del ritmo del sueño, mutismo acinético, coma, delirio.

*** Enfermedad periódica de origen hipotalámico:**
Tormentas simpáticas paroxísticas (epilepsia diencéfálica), síndrome de Kleine-Levin, síndrome de descarga periódica de Wolff.

*** Trastornos de la función psíquica:**
Comportamiento de la ira, alucinaciones, hipersexualidad.

*** Trastornos del sistema nervioso autónomo:**
Edema pulmonar, arritmias cardíacas, trastornos de esfínteres.

*** Enfermedad hipotalámica congénita:**
Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl.

*** Misceláneo:**
Síndrome dienfálico de la infancia, gigantismo cerebral.

Los rasgos de personalidad están vinculados a las redes neuroendocrinas distribuidas, particularmente el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA), en lugar de áreas cerebrales localizadas. También se han identificado correlaciones entre los rasgos de personalidad y las hormonas tiroideas. Las funciones interrumpidas del eje hipotalámico pituitario tiroideo (HPT) pueden estar asociadas con la gravedad de la enfermedad, la depresión y la angustia, destacando la necesidad de evaluaciones endocrinológicas y psicopatológicas integrales.

El hipotálamo integra estímulos externos (ejemplo, ambientales) e internos (ejemplo, fisiológicos/hormonales). Esta integración gobierna varios procesos fisiológicos e influye en los resultados cognitivos, emocionales y conductuales. Sirve como un puente funcional entre los sistemas nervioso y endocrino, manteniendo la homeostasis y coordinando las funciones corporales.

Se ha establecido la relación causal entre la respiración, el sueño, el estrés y varios procesos fisiológicos. El hipotálamo facilita y coordina estos fenómenos complejos procesando diversos estímulos, lo que permite al cuerpo mantener el equilibrio interno y responder eficazmente a las demandas externas.

El hipotálamo tiene un papel multifacético en la integración de señales, el mantenimiento de la homeostasis e influencia en la cognición, la emoción y la fisiología.

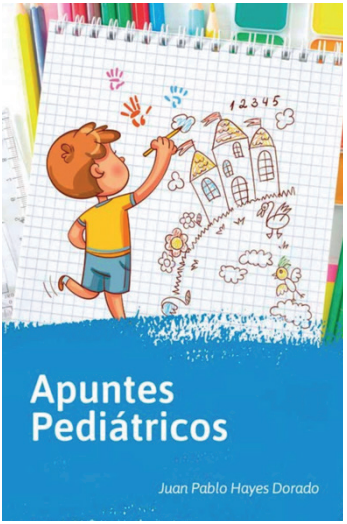
Referencias bibliográficas

1) Kucharczyk W, Loevner L. Diseases of the Sella Turcica and Parasellar Region. In: Hodler J, Kubik R, Roos J. (eds) Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2024-2027. IDKD Springer Series. Springer, Cham.
2) Cheng X, Zhang H, Guan S. Receptor modulators associated with the hypothalamus -pituitary-thyroid axis. Front Pharmacol 2023 Dec 4; 14:1291856.
3) Mbiydzenyuy N, Qulu L. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. Metab Brain Dis 2024; 39(8):1613-1636.
4) Rohayem J, Alexander E, Heger S. Mini-Puberty, Physiological and Disordered: Consequences, and Potential for Therapeutic Replacement. Endocr Rev 2024; 45(4):460-492.
5) Tzounakou A, Stathori G, Paltoglou G. Childhood Obesity, Hypothalamic Inflammation, and the Onset of Puberty. Nutrients 2024; 16(11):1720.
6) Bian X, Yang W, Lin J. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Epilepsy. J Clin Neurol 2024; 20(2):131-139.
7) Szukiewicz D. Current Insights in Prolactin Signaling and Ovulatory Function. Int J Mol Sci 2024; 25(4):1976.
8) Benetti C, Prestes A, Rosa A. Treatment of hyperprolactinemia in women: A Position Statement from the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (Febrasgo) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). Arch Endocrinol Metab 2024; 68: e230504.
9) Iglesias, P. An Update on Advances in Hypopituitarism: Etiology, Diagnosis, and Current Management. J Clin Med 2024; 13, 6161.
10) Ali Alqarni A, Abdalla K, Alqarni M. Pituitary stalk interruption syndrome: a case report and literature review. Ann Med Surg (Lond) 2024; 86(9):5486-5488.
11) Roganovic J, Saric L, Segulja S. Panhypopituitarism caused by a suprasellar germinoma: A case report. World J Clin Cases 2024; 12(10):1844-1850.
12) Agosti E, Zeppieri M, Antonietti S. Advancing Craniopharyngioma Management. Int J Mol Sci 2024; 25(2):723.
13) Alboqami M, Khalid S, Bukhari B. Craniopharyngioma: A comprehensive review of the clinical presentation, radiological findings, management, and future Perspective. Heliyon 2024; 10(11): e32112.
14) Hernández M, Ibeas C, Gómez M. What do we know about craniopharyngioma? Updated review of the main advances and local experience. Rev Med Chil 2024; 152(2):211-224.
15) Srivastava A, Singh M, Yadav A. Does New WHO 2022 Nomenclature of Pituitary Neuroendocrine Tumors Offer an Extra Edge to the Neurosurgeons for Its Management? Asian J Neurosurg 2024; 19(2):107-111.
16) Maiter D, Chanson P, Constantinescu S. Diagnosis and management of pituitary adenomas in children and adolescents. Eur J Endocrinol 2024; 191(4):55-69.
17) Li X, Tian C, Yao J. Clinical parameters and postoperative outcomes of pituitary adenomas in children: Analysis according to size of adenomas and adopted surgical procedures. Mol Clin Oncol. 2024; 21(6):94.
18) Dzialach L, Sobolewska J, Zak Z. Prolactin-secreting pituitary adenomas: male-specific differences in pathogenesis, clinical presentation and treatment. Front Endocrinol (Lausanne) 2024; 15:1338345.
19) Vilar L, Vilar C, Lyra R. Usefulness of prolactin levels in predicting the etiology of hyperprolactinemia in a cohort of 770 patients. Arch Endocrinol Metab 2024; 68: e230391.
20) Magyar Z, Stankovics L, Lendvai D. Acute neuroendocrine changes after traumatic brain injury. Brain Spine 2024; 4:102830.
21) Murai A, Shinojima N, Ikuta G. Two children with lymphocytic hypophysitis presenting with positive anti-rabphilin-3A antibody. Endocr J 2023 Jul 28; 70(7):703-709.
22) Reyes A, Galvis J, Estupiñán Y. Septo-optic dysplasia plus: A case report for reviewing and recognizing this condition. Biomedica 2024; 44(4): 451-459.
23) Sheibani A, Hashemi N, Beizaei B. A narrative review of magnetic resonance imaging findings in pediatric idiopathic intracranial hypertension. Health Sci Rep 2024; 7(10): e70111.
24) Mori M, Takeshita S, Nakamura N. Efficacy of tolvaptan in an infant with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with holoprosencephaly. World J Clin Cases. 2023 Sep 16; 11(26):6262-6267.
25) Suwal S, Khatiwada A, Lamichhane S. Exploring the diverse imaging spectrum of Septo-optic dysplasia: A case series. Radiol Case Rep 2024;20(1):384-390.
26) Belay K, Jemal R, Kebede A. Arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus) with partial empty sella: a case report. BMC Endocr Disord 2024; 24(1):211.
27) Belceanu A, Bîlha Ş, Leuştean L. Changes in body composition, adipokines, ghrelin, and FGF23 in growth hormone-deficient children during rhGH therapy. Endokrynol Pol 2024; 75(3):291-299.
28) Tavares M, Wasinski F, Metzger M. Impact of Growth Hormone on Microglial and Astrocytic Function. J Integr Neurosci 2024; 23(2):32.
29) Mendonca B, Arnhold I. GH Treatment in Children of Normal Height. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(10): e1955-e1958.

30) Griffero M, Gonzalez D, Tolosa F et al. Growth Hormone treatment in children with Growth Hormone deficiency, idiopathic short stature, SHOX gene mutation, small for gestational age and Turner syndrome. Andes pediatr. 2024; 95(2):151-158.
31) Ma Y, Sheng J, Wang L. Therapeutic efficacy of recombinant human growth hormone in children with different etiologies of dwarfism from a pharmacoeconomic point of view. Medicine (Baltimore). 2024; 103(25): e38350.
32) Geffner M, Ranke M, Wajnrajch M. An overview of growth hormone therapy in pediatric cases documented in the Kabi International Growth Study. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2024; 29(1):3-11.
33) Kamoun C, Largent E, Grimberg A. Heightism, growth hormone treatment, and social functioning: a holistic approach to a persistent clinical challenge. Curr Opin Pediatr. 2024; 36(4):442-448.
34) Boguszewski M, Boguszewski C. Update on the use of long-acting growth hormone in children. Curr Opin Pediatr. 2024, 36:437-441.
35) Refardt J, Atila C, Christ-Crain M. New insights on diagnosis and treatment of AVP deficiency. Rev Endocr Metab Disord 2024; 25(3):639-649.
36) Varaldo E, Sibilla M, Prencipe N. Desmopressin dose requirements in patients with permanent arginine vasopressin deficiency: a tertiary center experience. Pituitary 2024; 27(5):714-722.
37) Warren A, Grossmann M, Christ-Crain M. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management. Endocr Rev 2023 Sep 15; 44(5):819-861.
38) Virú M. Cerebral salt wasting syndrome in a child with central diabetes insipidus following surgery for recurrent craniopharyngioma. SAGE Open Med Case Rep 2024; 12:2050313X241275445.
39) Tsumori M, Itonaga T, Oyake M. Infantile Hypothalamic Hamartoma: A Rare Presentation of Isolated Obesity. JCEM Case Rep 2024; 2(3): luae033.
40) Robinson L, Goold E, Anderson D. A mass in the pineal region of a young woman. Brain Pathol 2024; 34(3): e13258.
41) Steenblock C, Bornstein S. GHRH in diabetes and metabolism. Rev Endocr Metab Disord 2024. doi: 10.1007/s11154-024-09930-9.
42) Dingevan J, Rodríguez D, Rostagno G. Diencephalic syndrome in a child with chronic malnutrition. Arch Argent Pediatr 2024; e202410452.
43) Caruso M, Mazzatenta D, Asioli S. Management of pediatric gigantism caused by the TADopathy, X-linked acrogigantism. Front Endocrinol (Lausanne) 2024; 15:1345363.
44) Yan Q. Personality and Psychoneuroimmunology: A Systems Biology Perspective. Methods Mol Biol 2025; 2868:15-36.
45) Goel M, Mittal A, Jain V. Integrative Functions of the Hypothalamus: Linking Cognition, Emotion and Physiology for Well-being and Adaptability. Ann Neurosci 2024: 09727531241255492.

ANEXO:
OTRAS OBRAS DEL AUTOR

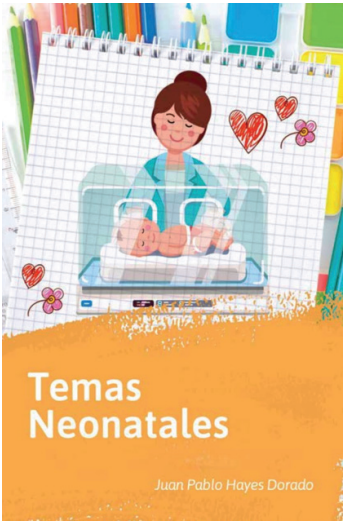
Laboratorios IFA S.A. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia



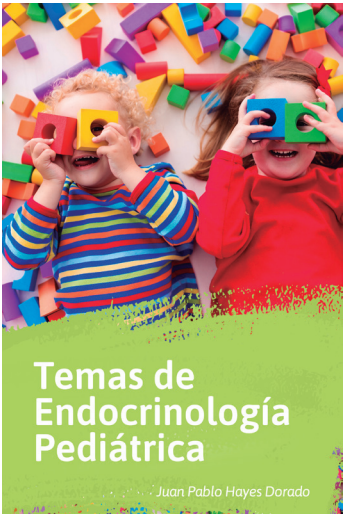
"Apuntes Pediátricos" (2019).



"Temas Pediátricos" (2020).



"Temas Neonatales" (2020).



"Temas de Endocrinología Pediátrica" (2021).



“Temas de la Adolescencia” (2022).



“Apuntes sobre Obesidad” (2024)



“Una Pausa” (2023).

La igualdad de género es un asunto de ***justicia,*** pero también de ***progreso.***

EMPRESA COMPROMETIDA CON LA IGUALDAD DE GÉNERO



Great Place To Work. Certificada ABR 2023-ABR 2024 BOLIVIA

Laboratorios IFA S.A.
laboratoriosifa
Laboratorios IFA S.A.
Laboratorios IFA S.A.
www.laboratoriosifa.com