

TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS POCO FRECUENTES. ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO 2024

TOMO 1



REDLIC | Red Editorial
Latinoamericana de
Investigación Contemporánea

REDLIC | Red Editorial
Latinoamericana de
Investigación Contemporánea

**TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS
POCO FRECUENTES. ALGORITMOS DE
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

2024

TOMO I

TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS POCO FRECUENTES. ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO 2024

TOMO I

María Teresa Durán, Karla Crespo Argudo, Sara Bravo Salinas

Indexaciones



AGENCIA
ISBN



Bases de datos



OMP
Open
Monograph
Press



Licencia





Título:

Trastornos endocrinológicos poco frecuentes. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento 2024. Tomo I

Autores: María Teresa Durán, Karla Crespo Argudo, Sara Bravo Salinas

Primera edición: octubre de 2024
e-ISBN: [978-9942-659-11-8](https://doi.org/10.58995/lb.redlic.45)

DOI: <https://doi.org/10.58995/lb.redlic.45>
Link: <https://redlicibros.com/index.php/publicaciones/catalog/book/45>

Obra sometida al arbitraje por pares dobles ciego

Copyright (c) 2024 María Teresa Durán, Karla Crespo Argudo, Sara Bravo Salinas



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Usted es libre para Compartir copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato y adaptar el documento remezclar, transformar y crear a partir del material para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de: Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no deforma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumendelicencia](#) - [Textocompletodela licencia](#)

Producción editorial y coordinación técnica

© Red Editorial Latinoamericana de Investigación Contemporánea REDLIC S.A.S. (978-9942-7063)

📍 Avenida 3 de noviembre y segunda Transversal

🌐 www.editorialredlic.com

✉ rev.investigacioncontemporanea@gmail.com
contactos@editorialredlic.com

☎ 098 001 0698

Coordinador editorial:

Dra. Marcia Iliana Criollo Vargas, PhD

Diseño de portada: [Creative](#)

Diseño y diagramación: [Creative](#)



DOI

Autores

Dra. María Teresa Durán Palacios

Universidad Católica de Cuenca

<https://orcid.org/0000-0002-3030-7420>

teresa.duran@ucacue.edu.ec

Dra. Karla Marcela Crespo Argudo

Universidad Católica de Cuenca

<https://orcid.org/0000-0003-1604-4588>

karla.crespo@ucacue.edu.ec

Dra. Sara Elizabeth Bravo salinas

Universidad Católica de Cuenca

<https://orcid.org/0000-0003-4878-1662>

sara.bravo@ucacue.edu.ec

COLABORADORES

Alex Geovanny Lema Ashqui
Alexander Geovanny Ruiz Espinoza
Alexis Israel Guzmán Valdiviezo
Álvaro David Méndez González
Ana Karina Pinos González
Anahí Estefanía Verdugo González
Arévalo Espinoza José Luis
Ariana Camila Navas Verdugo
Ariana Lisbeth Verdugo Luna
Bertha Yadira Peñafiel Rodríguez
Boris Jonathan Pineda Nagua
Bravo Calle Jhocelyn Nicol
Bryan Andrés Pacuruco Chacha
Carlos Iván Molina Gálvez
Christian Rodrigo Zambrano Astudillo
Cristian Yerovi Chuquirima Bravo
David Mateo Galarza Ochoa Duran
Daisy Domenica Correa Coronel
Boris Adrián Déleg
Dennis Raúl Benavides Reinoso
Diana Carolina Guillen Crespo
Diego Ismael Sarmiento Amendaño
Eduarda Federica Ávila Chacón
Edwin Alexander Loja Cuzco
Ericka Yomara Maza Balcázar
Estefanny Denisse Andrade Andrade
Froilán Segundo Méndez Vélez
Gabriel Fernando González Lituma
Gissel Dayana Verdugo Velásquez
Janeth Alexandra Morocho Quizhpilema
Jorge Mariano Lazo Pacheco
José Armando Herrera Brito
José Ignacio García Guerrero
Joseline Estefanía Morocho Yuquilema

Josselyn Estefanía Díaz Maza
Juan Carlos Zalamea Terán
Karen Alejandra Pilapaña Vivanco
Kenny Steve Lema Paguay
Manuel Fernando González Pomaquiza
Marcelo Sebastián Mantilla Aguilar
Marcos Aníbal Sanmartín Rodríguez
María Belén Cabrera Muñoz
María Emilia Criollo Esquivel
María Paula Ulloa Matovelle
Martín Sebastián Pizarro Ulloa
Mayerly Juliana Jaramillo Gallardo
Mayra Alexandra Lema Vázquez
Mendoza Calero Lehysla Anahis
Milton Andrés Peralta Cáceres
Morocho Sarango Karelis Samantha
Naldo Elian Cruz Yaguachi
Nathaly Paulina Piña Paredes
Nicole Alejandra López Galarza
Brigitte Alexandra Oyola Flores
Branicki Pastor Palma Pinargote
Pamela Anahí Ortega Izquierdo
Jenny Esthefanía Paucar Salazar
María Beatriz Pomaquiza Castro
Roberto Santiago Urdiales Córdova
Ronal Andrés Chamba Larrea
Rosa María Campoverde Peralta
Stalin Amadeo Guamán Guamán
Stevens Marco Montalvo Cusme
Verónica Cristina Moncayo Suárez
Willian Rubens Montalvo Cusme
Xavier Andrés Chocho Acuña

Como citar

Libro

Durán-Palacios MT, Crespo-Argudo K, Bravo Salinas SE., et al. Trastornos endocrinológicos poco frecuentes. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento (Internet). Editorial Latinoamericana de Investigación Contemporánea REDLIC S.A.S.; 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.58995/lb.redlic.45>

Aviso legal

Importante

Este libro ha sido elaborado con el propósito de servir como una guía educativa y de referencia para profesionales de la salud y estudiantes de medicina. Aunque los autores han hecho todo lo posible para asegurar que la información presentada sea precisa y esté actualizada, no se puede garantizar que esté libre de errores, omisiones o que sea completamente exhaustiva. La medicina es una ciencia en constante evolución, y los protocolos, tratamientos y recomendaciones pueden cambiar con el tiempo. Este libro no pretende sustituir el juicio clínico profesional, la consulta directa con un médico o la orientación de otros profesionales de la salud cualificados. Los lectores deben consultar fuentes adicionales y/o profesionales en situaciones específicas antes de tomar decisiones clínicas o terapéuticas basadas en la información contenida en este libro.

Prólogo

El sistema endocrino, una compleja red de glándulas que secretan hormonas esenciales para el mantenimiento de funciones vitales, es uno de los pilares fundamentales del equilibrio homeostático del cuerpo humano. Este sistema regula el metabolismo, el crecimiento, el desarrollo, la función reproductiva y el estado de ánimo, entre muchas otras funciones, sin embargo, cuando este delicado equilibrio se ve alterado, puede dar lugar a una amplia gama de trastornos endocrinológicos. Mientras que afecciones como la diabetes, el hipotiroidismo o el síndrome de Cushing son bien conocidas, existe un conjunto menos visible de trastornos endocrinos que, debido a su rareza, a menudo pasan desapercibidos o son mal diagnosticados. Estos trastornos poco frecuentes, aunque menos comunes, tienen un impacto significativo en la vida de quienes los padecen y plantean grandes desafíos tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud.

En este contexto, los trastornos endocrinológicos poco frecuentes se refieren a condiciones que afectan el funcionamiento hormonal, pero que son relativamente raras en la población general. Ejemplos de estas afecciones incluyen el síndrome de Kallmann, la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, el feocromocitoma, la hipoparatiroidismo idiopático y los tumores de la hipófisis menos comunes, como el craneofaringioma. A menudo, estas enfermedades se diagnostican tardíamente debido a la ambigüedad o inespecificidad de sus síntomas, lo que puede generar retrasos en el tratamiento y un deterioro en la calidad de vida del paciente. En algunos casos, las manifestaciones de estos trastornos pueden confundirse con otras patologías, lo que resalta la necesidad de un conocimiento profundo y actualizado por parte de los médicos para su diagnóstico y manejo adecuado.

Una de las principales dificultades en el estudio y tratamiento de los trastornos endocrinológicos poco frecuentes radica en su baja prevalencia, esto conlleva a una menor cantidad de investigaciones específicas, lo que limita la disponibilidad de datos sobre el curso natural de estas enfermedades, sus causas subyacentes y las mejores opciones de tratamiento. Además, los pacientes que padecen estas afecciones suelen enfrentarse a un camino solitario, ya que la rareza de sus enfermedades puede hacer que se sientan aislados o incomprendidos, incluso dentro del ámbito médico. La falta de recursos dedicados y especialistas familiarizados con estas patologías a menudo complica aún más el proceso de atención y tratamiento.

No obstante, el avance de la medicina, en particular en el campo de la endocrinología, ha comenzado a arrojar luz sobre estos trastornos raros. La creciente comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares que subyacen a muchas de estas condiciones ha abierto la puerta a terapias más específicas y personalizadas. Además, el acceso a pruebas genéticas más accesibles y precisas ha permitido diagnósticos más tempranos y correctos. También, el surgimiento de comunidades de apoyo y organizaciones especializadas ha proporcionado a los pacientes herramientas cruciales para manejar mejor su condición, al tiempo que promueven la investigación y el conocimiento sobre estas enfermedades.

En conclusión, aunque los trastornos endocrinológicos poco frecuentes no suelen ocupar el centro de atención en la práctica clínica, su impacto es profundo y real. Cada avance en el conocimiento y tratamiento de estas afecciones no solo mejora la vida de quienes las padecen, sino que también contribuye a expandir nuestra comprensión general del sistema endocrino y sus complejas interacciones. Es por ello que estudiar y dar visibilidad a estas enfermedades es una labor de importancia crítica, tanto para los profesionales de la salud como para la sociedad en su conjunto.

Sara Elizabeth Bravo Salinas

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Máster en Atención de pacientes con VIH

Especialista en Docencia Universitaria

Universidad Católica de Cuenca

Contenido

Prólogo	9
Introducción.....	19

CAPÍTULO 1. **ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO**

Hipotálamo	25
Hipófisis	30
Glándula pineal	36
Tiroides	39
Paratiroides	42
Páncreas	44
Glándulas suprarrenales	48
Timo	49
Testículos.....	52
Ovarios.....	55

CAPÍTULO 2. **ACROMEGALIA**

Epidemiología	60
Fisiopatología.....	61

Manifestaciones Clínicas	61
Diagnóstico	63
Alternativas Terapéuticas	64

CAPÍTULO 3. **SÍNDROME DE SHEEHAN**

Etiología	72
Epidemiología	73
Fisiopatología.....	74
Cuadro Clínico.....	74
Diagnóstico	75
Tratamiento	76

CAPÍTULO 4. **SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA EN PACIENTES POSTOPERATORIO**

Definición	81
Epidemiología	82
Etiología	82
Hiponatremia Posquirúrgico	82
Fisiopatología.....	83
Clínica	83
Diagnóstico diferencial.....	84
Diagnóstico	84
Tratamiento	85
Consideraciones importantes	86
Importante recordar	87

CAPÍTULO 5. **SINDROME DE WOODHOUSE SAKATI**

Etiología	90
Epidemiologia Mundial.....	91
Oriente Medio	91
Arabia Saudita	92

Turquía	92
China.....	92
Fisiopatología.....	93
Manifestaciones Clínicas	95
Diagnostico etiológico.....	97
Diagnóstico diferencial.....	99
El síndrome de Hutchinson- Gilford	99
El síndrome de Cockayne	99
Síndrome de Perrault	100
Exámenes complementarios	100
Tratamiento	101
Para no olvidar	101

CAPÍTULO 6.

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

Eje Hipotálamo-hipofisario.....	105
DIABETES INSÍPIDA.....	106
Etiología	107
Epidemiología	108
Fisiopatología.....	108
Signos y síntomas.....	109
Diagnóstico	110
Tratamiento	113
Para no olvidar	115

CAPÍTULO 7.

PROLACTINOMAS

Generalidades	121
Definición	121
Clasificación de prolactinomas	121
Etiología	122
Fisiología.....	123
Epidemiología	123
Etiopatogenia	124
Fisiopatología.....	125
Cuadro clínico	125

Diagnóstico	126
Diagnóstico diferencial.....	129
Hipopituitarismo.....	129
Condroma esfenoidal	129
Hiperprolactinemia.....	129
Embarazo	129
Tratamiento	129
Pronóstico	132
Complicaciones.....	132
Conclusiones.....	133

CAPÍTULO 8.

ENANISMO HIPOFISIARIO

Definición	136
Epidemiología	137
Bases genéticas.....	137
Descripción de las alteraciones genéticas en los tipos de enanismo hipofisario.....	138
Manifestaciones clínicas de los tipos de enanismo hipofisario Síndrome de Laron.....	138
Acondroplasia.....	139
Hipocondroplasia	140
Diagnóstico	141
Tratamiento	142

CAPÍTULO 9.

GIGANTISMO HIPOFISIARIO

Definición	149
Etiología	149
Epidemiología	151
Fisiopatología.....	152
Manifestaciones Clínicas	153
Diagnóstico	155
Diagnóstico Diferencial.....	155
Diagnóstico prenatal	155
Tratamiento	156

CAPÍTULO 10.

GALACTOSEMIA

Epidemiología	162
Etiología y tipos de galactosemia	162
Galactosemia Tipo 1 o Clásica 162	
Galactosemia Tipo Duarte	163
Galactosemia Tipo 2	163
Galactosemia Tipo 3	164
Fisiopatología.....	165
Enzimas relacionadas.....	166
Genética de la galactosemia.....	166
Manifestaciones clínicas.....	166
Diagnóstico	167
Screening para detectar galactosemia	168
Pruebas genéticas	168
Exámenes bioquímicos.....	168
Estudios de imagen	168
Prueba de tolerancia a la lactosa:.....	168
Diagnóstico diferencial.....	170
Intolerancia a la lactosa	170
Fructosemia	170
Deficiencia de sacarasa-isomaltasa	170
Deficiencia de alfa-1-antitripsina	170
Tratamiento	170
Tratamiento en una mujer embarazada	171
Tratamiento en recién nacidos con galactosemia	172
Tratamiento en niños	172
Tratamiento en adultos.....	172
Importante recordar	173

CAPÍTULO 11.

HIPERPARATIROIDISMO POR ADENOMA DESENCADENANTE DE HIPERCALCEMIA

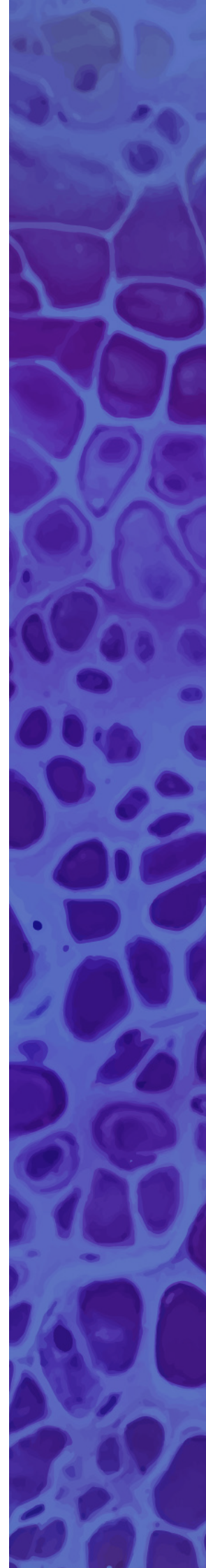
Generalidades.....	176
Definición	177

Etiología	177
Epidemiología	178
Fisiopatología.....	178
Manifestaciones clínicas.....	179
Diagnóstico	180
Pruebas de imagen	182
Tratamiento	182

CAPÍTULO 12.

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

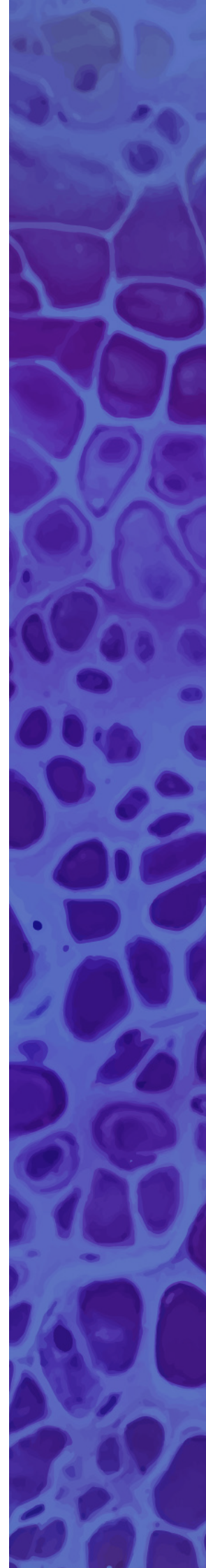
Definición	187
Fisiopatología.....	188
Etiología	189
Tipos de tiroiditis.....	190
Síntomas de la Tiroiditis de Hashimoto	191
Diagnóstico	191
Maniobra de Crile.....	191
Maniobra de Lahey	191
Maniobra de Quervain	191
Pruebas de laboratorio	192
Ecografía	193
Tratamiento	194
Tratamiento Farmacológico.....	194
Tratamiento Nutricional.....	195
Tratamiento Quirúrgico	197
Para no olvidar	197
Referencias bibliográficas.....	199



Índice de tablas

Tabla 1. Inhibición y liberación de hormonas hipotalámicas que regulan la adenohipófisis	28
Tabla 2. Núcleos hipotalámicos	30
Tabla 3. Conexiones nerviosas.....	31
Tabla 4. Células del pars distalis y sus funciones	35
Tabla 5. Células de la glándula pineal	38
Tabla 6. Principales funciones de la melatonina.	39
Tabla 7. Funciones de hormonas tiroideas.....	41
Tabla 8. Funciones entre las hormonas producidas por la tiroides y paratiroides	46
Tabla 9. Diferencias entre páncreas endocrino y exocrino	47
Tabla 10. Capas presentes en la Corteza suprarrenal	50
Tabla 11. Principales diferencias de timo infantil y adulto	52
Tabla 12. Estructura histológica de los Ovarios	58
Tabla 13. Puntuaciones Del ACROSCORE	66
Tabla 14. Manifestaciones clínicas neurológicas en 2 tipos (discapacidad severa y leve).....	98
Tabla 15. Criterios para la valoración clínica del daño neurológico.....	98
Tabla 16. Cuadro comparativo de la diabetes insípida central y diabetes insípida nefrogénica	109
Tabla 17. Principales signos y síntomas de la diabetes insípida central.....	111
Tabla 18. Pasos para llevar a cabo un diagnóstico correcto de diabetes insípida central	112
Tabla 19. Diagnóstico diferencial de síndromes poliúricos:	114
Tabla 20. Características farmacocinéticas de la vasopresina según vía de administración.....	117
Tabla 21. Clasificación de los adenomas de acuerdo al tamaño. .	124
Tabla 22. Etiología de un prolactinoma	124

Tabla 23. Clasificación de la galactosemia según su gen afectado.....	164
Tabla 24. Manifestaciones clínicas según su aparición	169
Tabla 25. Complicaciones neurológicas sin tratamiento	169
Tabla 26. Ingesta máxima de galactosa/día en función a la edad.....	173
Tabla 27. Plan dietético recomendado para pacientes afectados de galactosemia.....	173
Tabla 28. Fármacos para el hiperparatiroidismo primario	185
Tabla 29. Tipos de tiroiditis	192



Índice de figuras

Figura 1. Ubicación anatómica del hipotálamo	29
Figura 2. Glándula Hipófisis	32
Figura 3. Lóbulos de la hipófisis.....	33
Figura 4. Placa histológica de neurohipófisis	37
Figura 5. Irrigación de la hipófisis	37
Figura 6. Fotomicrografía de la glándula pineal	39
Figura 7. Posicionamiento de la glándula pineal.	40
Figura 8. Posición anatómica de la tiroides	43
Figura 9. Vista posterior de la glándula tiroides.....	43
Figura 10. Histología de las glándulas paratiroides.	45
Figura 11. Ubicación de las glándulas paratiroides	45
Figura 12. Estructuras presentes en el páncreas endocrino	48
Figura 13. Placa histológica del páncreas.....	49
Figura 14. Descripción gráfica de las glándulas suprarrenales ...	51
Figura 15. Posición anatómica del Timo.....	53
Figura 16. Histología del Testículo	55
Figura 17. Irrigación testicular.....	57
Figura 18. Posición Anatómica de los ovarios	58
Figura 19. Irrigación de los ovarios.....	59
Figura 20. Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la acromegalia	65
Figura 21. Ubicación de las zonas para las cirugías craneales	68
Figura 22. Resonancias magnéticas corte sagital de cráneo	77
Figura 23. Imágenes de 8 pacientes diagnosticados con Síndrome de Woodhouse Sakati.....	96
Figura 24. Primeros pacientes diagnosticados con Síndrome de Woodhouse Sakati.....	97
Figura 25. Algoritmo para el diagnóstico de Síndrome de Woodhouse Sakati	100
Figura 26. Ilustración anatómica del hipotálamo.....	108
Figura 27. Estructura química de la desmopresina.....	116

Figura 28. Tomografía y resonancias de cráneos de pacientes masculinos.....	129
Figura 29. Resonancias de cráneo de paciente femenina.....	129
Figura 30. Flujograma del diagnóstico del prolactinoma.....	130
Figura 31. Flujograma del abordaje terapéutico de prolactinomas	133
Figura 32. Paciente con Síndrome de Laron	141
Figura 33. Paciente adulto con enanismo acondroplásico.....	142
Figura 34. Radiografías de paciente con acondroplasia.....	145
Figura 35. Algoritmo para el diagnóstico del enanismo hipofisario.....	146
Figura 36. Estructura ósea de “Charles Bryne”	152
Figura 37. Comparación de estatura entre una persona normal y una con gigantismo	154
Figura 38. Manifestaciones clínicas de pacientes con gigantismo.....	156
Figura 39. Algoritmo de diagnóstico clínico de gigantismo hipofisario	158
Figura 40. Algoritmo de tratamiento de gigantismo hipofisario.....	159
Figura 41. Modelo de herencia autosómico recesivo para la galactosemia	163
Figura 42. Localización del gen GALT	165
Figura 43. Localización del gen GALK1.....	166
Figura 44. Algoritmo de diagnóstico de Galactosemia.....	171
Figura 45. Mecanismo del calcio.....	181
Figura 46. Algoritmo de diagnóstico de la hipercalcemia	183
Figura 47. Mecanismo patológico de la enfermedad tiroidea por IgG	191
Figura 48. Maniobras para la palpación de la tiroides en el examen físico	194
Figura 49. Ecografía de paciente con Tiroiditis de Hashimoto	195
Figura 50. Enfoque de la tiroiditis	196

Introducción

Los trastornos endocrinológicos abarcan un amplio espectro de enfermedades que afectan el sistema endocrino, responsable de la secreción de hormonas esenciales para regular funciones corporales clave como el crecimiento, el metabolismo, la reproducción y el equilibrio homeostático. Entre los trastornos endocrinos más comunes se encuentran la diabetes mellitus, el hipotiroidismo y el síndrome de Cushing. Sin embargo, existe un grupo menos conocido de enfermedades endocrinológicas catalogadas como “poco frecuentes” o “raras” debido a su baja prevalencia en la población general, pero que conllevan un impacto significativo en la calidad de vida de quienes las padecen.

Los trastornos endocrinológicos poco frecuentes, por su naturaleza, presentan retos tanto para los pacientes como para los médicos. Su baja incidencia a menudo conduce a un diagnóstico tardío o incorrecto, lo que dificulta la intervención temprana y eficaz (1). Un ejemplo claro es el síndrome de Kallmann, un trastorno hipogonadotrópico que se caracteriza por la falta de pubertad y la pérdida del sentido del olfato, pero que muchas veces se confunde con otras patologías del desarrollo. La rareza de este tipo de enfermedades limita la investigación, lo que restringe tanto el conocimiento científico como la disponibilidad de tratamientos adecuados (2).

Dentro del campo de las enfermedades endocrinológicas raras se encuentran trastornos como el feocromocitoma, un tumor raro de las glándulas suprarrenales que puede provocar hipertensión grave, sudoración excesiva y palpitaciones debido a la producción excesiva de catecolaminas. Aunque su diagnóstico puede ser complejo debido a la presentación inespecífica de los síntomas, la identificación temprana es crucial, ya que los feocromocitomas no tratados pueden resultar en complicaciones cardiovasculares graves (3).

Otro ejemplo importante es el síndrome de McCune-Albright, una enfermedad genética rara que provoca displasia fibrosa ósea, manchas café con leche en la piel y disfunción endocrina, incluyendo pubertad precoz y disfunción tiroidea. Este síndrome es causado por mutaciones activadoras del gen *GNAS*, que codifica una proteína involucrada en la regulación hormonal. Aunque no existe una cura definitiva, el tratamiento se enfoca en controlar los síntomas endocrinos y óseos (4).

En el contexto clínico, el manejo de los trastornos endocrinológicos raros requiere una comprensión profunda de los mecanismos moleculares y fisiopatológicos subyacentes. El avance en la genética ha permitido mejorar la precisión diagnóstica mediante el uso de pruebas genéticas, lo que ha facilitado la identificación de mutaciones responsables de estas enfermedades, mejorando así las estrategias de tratamiento y pronóstico (5). Sin embargo, la disponibilidad de tratamientos efectivos sigue siendo limitada en muchos casos, lo que subraya la necesidad de continuar investigando en estas áreas.

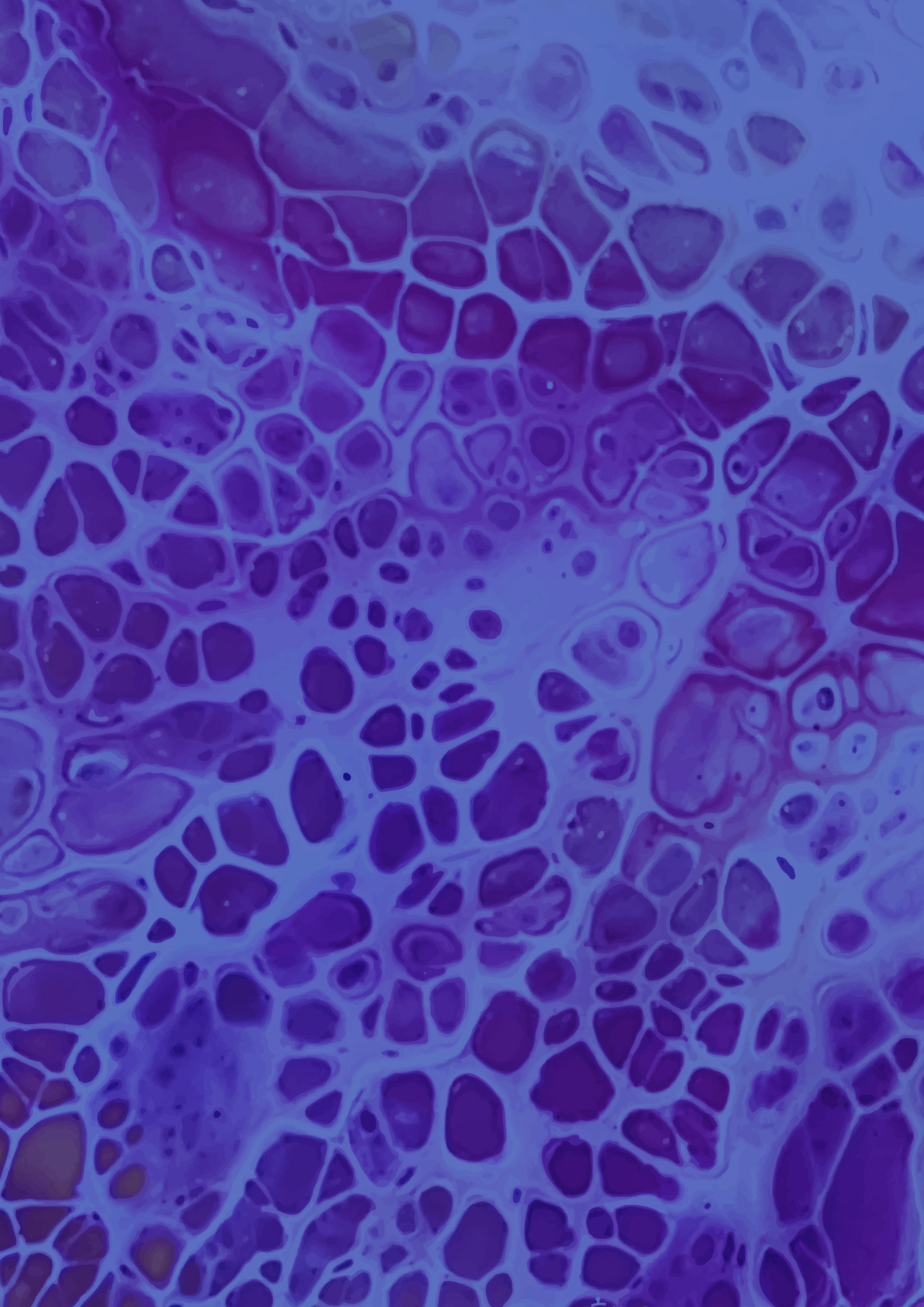
Es fundamental también el rol de las organizaciones y redes de apoyo tanto para los pacientes como para los profesionales médicos. Las asociaciones internacionales y los registros de pacientes han contribuido a aumentar el conocimiento y mejorar la atención a estos pacientes, fomentando la investigación colaborativa y el desarrollo de nuevas terapias (6).

En conclusión, los trastornos endocrinológicos poco frecuentes representan un desafío importante en la práctica médica debido a su baja prevalencia y la dificultad para su diagnóstico y tratamiento. A pesar de los avances en la investigación genética y molecular, se requiere más atención y recursos para mejorar la comprensión de estas patologías y desarrollar terapias más eficaces que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Por ello la importancia de la descripción actualizada de estas enfermedades en el ámbito académico con la finalidad, no solo de educar a nuestros estudiantes, sino también, de describir los métodos diagnósticos y tratamientos utilizando los algoritmos actuales, esta obra consta de dos tomos, cada uno con 12 capítulos, en el primer tomo se incluirá la revisión bibliográfica de la anatomía, histología y fisiología del sistema endocrino y a continuación trastornos como: Acromegalia, síndrome de Sheehan, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Woodhouse Sakati, diabetes insípida central, prolactinomas, enanismo y gigantismo hipofisarios, galactosemias, hiperparatiroidismo por adenoma, tiroiditis de Hashimoto.

Referencias bibliográficas

- 1 Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- 2 Bianco AC, Dumitrescu AM. The Deiodinase Trio and Thyroid Hormone Signaling. *Methods Mol Biol.* 2018;1801:67-83. doi:10.1007/978-1-4939-8549-4_5.
- 3 Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
- 4 Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating Mutations of the Stimulatory G Protein in the McCune-Albright Syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325(24):1688-95.
- 5 Murray PG, Clayton PE. Endocrine Control of Growth. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163C(2):76-85.
- 6 Völzke H, Schmidt CO, John U, Baumeister SE, Rettig R, Lorbeer R, et al. The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2421-9.



CAPÍTULO 1.

ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

ANATOMY, HISTOLOGY AND PHYSIOLOGY OF THE ENDOCRINE SYSTEM

El sistema endocrino está formado por glándulas, células y tejidos endocrinos, estas glándulas endocrinas, compuestas de células secretoras de origen epitelial y formadas por tejido de sostén con capilares linfáticos y sanguíneos, secretan todo su contenido hacia el interior, ya que no poseen conductos excretores, denominándose también como glándulas sin conductos o glándulas cerradas (1).

Es importante recalcar que los productos excretados de las glándulas endocrinas se denominan hormonas. Conjuntamente, el sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino son sistemas muy importantes para el control del cuerpo, ya que ayudan a integrar, comunicar y coordinar varias funciones dentro de nuestro organismo, como mantener la homeostasis, el desarrollo corporal y el crecimiento de una gran variedad de órganos y sistemas (2).

El sistema nervioso realiza estas funciones mediante impulsos nerviosos llevados a cabo en los axones, a través de la liberación de moléculas de neurotransmisores (2). A su vez, el sistema endocrino cumple estas funciones a través de una mayor distancia y de manera más tardía, con la ayuda de las hormonas, liberadas al torrente sanguíneo para actuar sobre diversas células del organismo o alcanzar un órgano diana, es por eso que estos dos sistemas son de gran importancia dentro del cuerpo, ya que ninguno funciona de forma autosuficiente y cumplen estas funciones de manera recíproca, para el control de varias acciones metabólicas en el cuerpo y la transmisión de la información a los órganos periféricos (3).

Una hormona es una sustancia química producida por la secreción de las células endocrinas hacia la sangre y finalmente llevada a tejidos, órganos o células más alejadas con el fin de actuar sobre ellas. Algunas hormonas tienen efectos a nivel local; sin embargo, conjuntamente con el sistema nervioso, las hormonas integran de manera adecuada la mayoría de los sistemas fisiológicos (1,2,4,5).

Las hormonas se pueden dividir en tres grupos según su naturaleza química: derivados de aminoácidos, proteínas y polipéptidos, y derivados de ácidos grasos y esteroides (3). La secreción de estas sustancias químicas está regulada mediante procesos de retrocontrol o retroalimentación, cuando una hormona llega a un órgano diana, se une a un receptor y desencadena una traducción de señales, llevando a cabo una reacción celular ante la actividad de la hormona (3,6).

El sistema endocrino está integrado por glándulas con una gran red vascular, como la glándula tiroides, las glándulas suprarrenales, la hipófisis, las glándulas paratiroides y el cuerpo pineal; depósitos de células endocrinas, como los islotes de Langerhans; y células endocrinas dispersas ubicadas en el sistema neuroendocrino difuso (6).

El sistema endocrino se divide en tres partes: el sistema endocrino difuso, los órganos endocrinos principales (que tienen la capacidad de secretar y sintetizar hormonas) y los elementos endocrinos en los órganos sólidos, que incluyen elementos endocrinos del riñón, páncreas, testículos u ovarios (3).

La redacción de este capítulo se centra en la información actualizada sobre las glándulas que conforman el sistema endocrino, describiendo no solo su desarrollo embriológico, anatómico, sino también, su composición histológica y con ello su funcionamiento, de esta manera, a los estudiantes de medicina se les facilitará su estudio. El estudio de este capítulo es de gran importancia, ya que es indispensable conocer las bases anatómicas, histológicas, embriológicas y fisiológicas de cada una de las glándulas que conforman el sistema endocrino. Conociendo el

cuerpo humano en todas sus funciones, además de identificar las anormalidades que podrían desencadenar diversas patologías y llegar a un diagnóstico eficaz y seguro.

Por lo tanto, la descripción bibliográfica del sistema endocrino es de gran importancia porque proporciona una base sólida de conocimiento científico sobre su estructura y función, así como sobre las enfermedades y trastornos que lo afectan. Esta información detallada es esencial para médicos, investigadores y estudiantes, ya que les permite comprender mejor cómo interactúan las glándulas y las hormonas en la regulación de procesos críticos como el metabolismo, el crecimiento, la reproducción y el equilibrio homeostático. Además, las descripciones bibliográficas permiten documentar los avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención de trastornos endocrinológicos, facilitando la investigación y el desarrollo de nuevas terapias. También ayudan a identificar áreas que requieren más estudio y a establecer guías clínicas basadas en evidencia para la atención médica, lo que resulta crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades endocrinas.

1. Hipotálamo

Embriología

El hipotálamo se desarrolla durante el período embrionario a partir de la formación del tubo neural, que proviene del ectodermo. Este tubo neural da lugar a tres vesículas primarias: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. A partir del prosencéfalo, que constituye el cerebro anterior, se origina el telencéfalo, que da lugar a la formación del cerebro, y el diencéfalo, que corresponde a la formación del tálamo, subtálamo, epítálamo y, sobre todo, el hipotálamo, que es la estructura a ser estudiada (7).

Histología

Existen neuronas secretoras dentro del hipotálamo conocidas como Neuronas neuroendocrinas que se pueden diferenciar dos grupos de neuronas neuroendocrinas que derivan de las hormonas hipotalámicas: las neuronas productoras de hormonas efectoras y las productoras de hormonas reguladoras (7).

El sistema hipotalámico-hipofisario está regulado por estas hormonas producidas en el hipotálamo, el cual se encarga de sintetizar ocho tipos de hormonas. De estas, seis ayudan a regular el sistema de la adenohipófisis e impulsan a las células de la hipófisis a segregar hormonas propias o inhibitoras. Las otras dos hormonas se acumulan en la neurohipófisis y desde allí se liberan (8).

Las neuronas endocrinas se clasifican de la siguiente manera:

Neuronas productoras de hormonas efectoras: Estas neuronas se encuentran localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular, dos zonas del hipotálamo con un gran número de capilares sanguíneos. Estos núcleos producen dos hormonas muy importantes: la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina (6,8,9). Estas hormonas se juntan con las neurofisinas, una clase de proteínas transportadoras, y se presentan en forma de gránulos electrodensos, que son transportados hacia la neurohipófisis y finalmente se secretan hacia la sangre circundante, éstas hormonas se juntan con las neurofisinas, que son una clase de proteínas transportadoras, posteriormente se presentan en forma de gránulos electrodensos, que son transportados hacia la neurohipófisis y finalmente se secretan hacia la sangre circundante (10).

Neuronas productoras de hormonas reguladoras: Estas neuronas sintetizan liberinas y estatinas, que inhiben o estimulan la producción de hormonas en la adenohipófisis. Ambas clases de hormonas son transportadas por medio de axones a la eminencia media y luego se liberan hacia los capilares. A través de los vasos porta, estas hormonas son dirigidas a la adenohipófisis, donde se localizan sus células diana (6). Las hormonas que forman parte de este grupo son: la tiroliberina (TRH), corticoliberina (CRH), gonadoliberina (GnRH), somatoliberina (GHRH), dopamina (PIH) y somatostatina (Tabla 1) (6,8,9).

Tabla 1. Inhibición y liberación de hormonas hipotalámicas que regulan la adenohipófisis

Hormona	Efectos
Tiroliberina (TRH)	Secreción de TSH y PRL
Corticoliberina (CRH)	Secreta ACTH
Gonadoliberina (GnRH)	Secreta FSH y LH
Somatoliberina (GHRH)	Secreta GH
Dopamina (PIH)	Inhibe la liberación de PRL
Somatostatina (SST)	Inhibe la liberación de GH y TSH

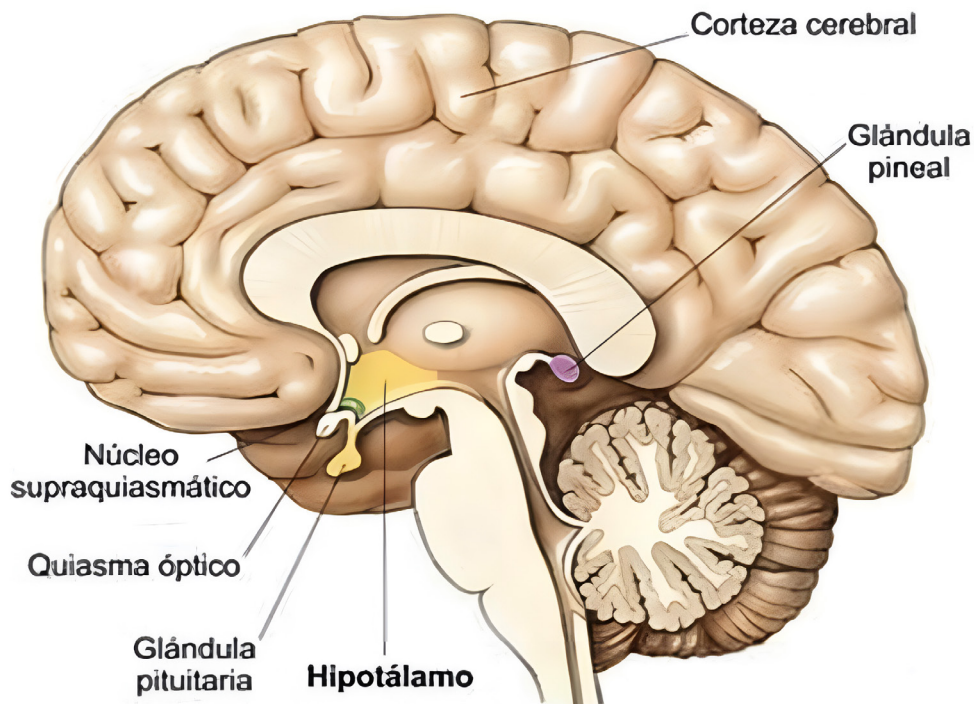
Nota: Elaborado por: Navas, 2023. A partir de Young B, ODowd G, Woodford P, 2014 (4).

Anatomía

El hipotálamo es una de las regiones del encéfalo que comprende la parte central del sistema endocrino y a su vez del sistema nervioso vegetativo, esta área tiene forma de una evaginación aplanada a manera de embudo, y se encuentra ubicada en la mitad del eje del cerebro,

conformando el piso de los tálamos y constituyendo las paredes y el piso del diencéfalo que es el tercer ventrículo (Figura 1) (2).

Figura 1. Ubicación anatómica del hipotálamo



Nota: Hipotálamo ubicado en el eje del cerebro, conformando el suelo del tercer ventrículo y tálamos. Ross M, Pawlina W, 2016 (11).

Estructuras

Al hipotálamo se lo puede dividir en tres regiones, la región supraóptica, que se localiza por encima del quiasma óptico, en donde se pueden encontrar a los núcleos paraventricular, supraóptico, supraquiasmático y anterior; en segunda instancia se encuentra la región tuberal, la cual se localiza por encima del tuber cinereum, comprendida por los núcleos: ventromedial, tuberal lateral, arcuato, dorsomedial y premamilar, y en última instancia se localiza la región mamilar, que se ubica por arriba del complejo mamilar, formada por los núcleos mamilares y posterior (4).

Sin embargo, según algunos autores mencionan la existencia de una cuarta región que se denomina área preóptica, no obstante, existe controversia con autores de otros libros que consideran que esta región no puede pertenecer al diencéfalo, ya que tiene un origen embriológico distinto (12).

Es importante conocer estos núcleos dentro de las regiones del hipotálamo porque elaboran una gran cantidad de hormonas efectoras que actúan de manera directa sobre las funciones orgánicas del organismo. Existen también otros núcleos que fabrican hormonas con una acción diferente, llamadas reguladoras, que regulan la síntesis de hormonas en el lóbulo anterior de la hipófisis, ya sea inhibiéndolas o activándolas (4).

A continuación, se muestra la tabla 2 que indica los núcleos hipotalámicos, con sus principales funciones:

Tabla 2. Núcleos hipotalámicos

Núcleos	Función
Núcleo supraóptico	Regulación del equilibrio homeostático
Núcleo supraquiasmático	Controla el ciclo circadiano
Núcleo ventromedial	Control de comportamientos violentos
Núcleo dorsomedial	Controla la impresión de saciedad
Núcleo preóptico	Locomoción y alimentación
Núcleo paraventricular	Síntesis de hormonas como vasopresina y oxitocina
Núcleo arcuato	Síntesis de GnRH
Núcleo hipotalámico anterior	Inhibe la síntesis de tirotropina en la hipófisis
Núcleo hipotalámico posterior	Preserva el calor
Núcleos laterales	Controla hambre y sed
Núcleo mamilar	Ayuda a la memoria

Nota: Tomado de Histología de Geneser F, 2015 (9).

Relaciones

El hipotálamo al encontrarse dividido en tres regiones se relaciona con varias estructuras como: Tuber cinereum, Quiasma óptico, Complejo mamilar (13).

Conexiones

El hipotálamo presenta algunas conexiones nerviosas importantes tanto aferentes como eferentes, las cuales son visualizadas en la tabla 3:

Tabla 3. Conexiones nerviosas

Conexiones nerviosas aferentes	Conexiones nerviosas eferentes
Núcleos del tracto solitario	Sistema endocrino
Formación reticular	Sistema Nervioso Autónomo
Retina	Sistema límbico
Sistema límbico y olfatorio	

Nota: Tomado de Lecuona M, Castell A, Sampedro E, Acevedo S, Guerrero A, Fernández A, 2015 (3).

Irrigación

El hipotálamo se encuentra vascularizado por las ramas del polígono de Willis, tanto ramas anteriores y posteriores, y por las ramas hipotalámicas que corresponden a la arteria hipofisaria superior (2).

Funciones

Esta región pequeña representa ser la conexión central entre el sistema nervioso y el sistema endocrino, del cual representa ser el centro de control principal del SNA, así mismo coordina en gran parte las funciones endocrinas del organismo (14). Dentro de estas funciones se comprenden:

- La síntesis de alrededor nueve hormonas importantes
- Regula la actividad de la hipófisis
- Regula la presión arterial
- Regula la temperatura corporal
- Controla el equilibrio de los electrolitos y líquidos
- Interviene en el parto y el impulso sexual
- Controla el apetito, y a su vez el peso corporal

- Sintetiza productos de neurosecreción, en donde a más de la ADH y la oxitocina, las neuronas del hipotálamo producen polipéptidos que van a inhibir o impulsar la secreción de varias hormonas que se producen en la hipófisis en su lóbulo anterior.

Los polipéptidos hipotalámicos se almacenan en las partes de las terminales nerviosas y se liberan al conjunto de capilares, conocido como lecho capilar correspondiente al sistema porta hipotalamohipofisiario.

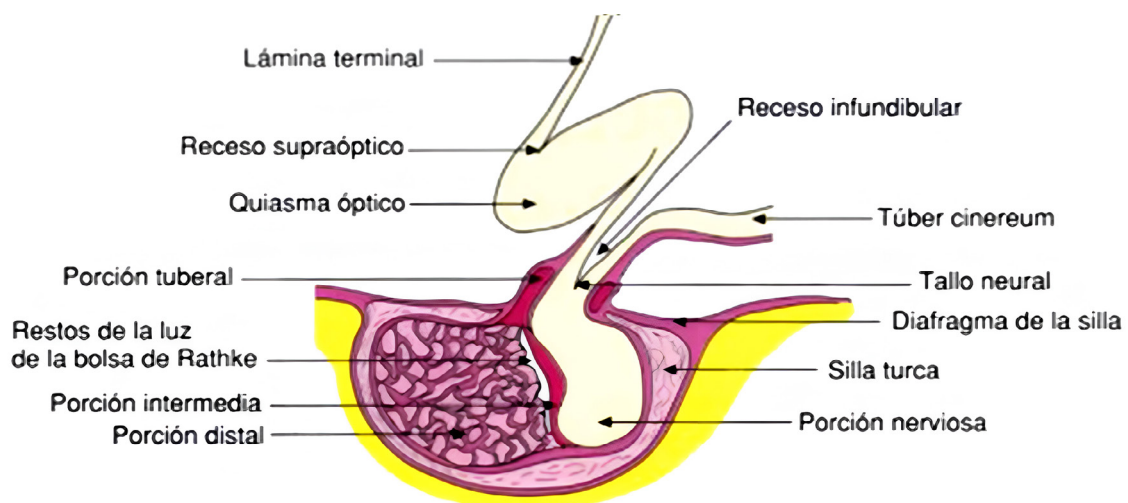
2. Hipófisis

Generalidades anatómicas

La glándula hipófisis o también llamada glándula pituitaria, es un órgano de tamaño pequeño con un aspecto de guisante, que mide de 1 a 1,5 cm de diámetro y 0,5 cm de ancho, esta glándula endocrina se compone principalmente por tejido nervioso y tejido epitelial glandular. La hipófisis pesa aproximadamente 1,5 g en las mujeres multíparas y 0,5g en los hombres (3,6,9).

Se ubica centralmente en la base del cerebro, en una cavidad del hueso esfenoides que tiene aspecto de silla de montar, a la cual se le conoce con el nombre de silla turca y por abajo del quiasma óptico, como se observa en la (Figura 2), por lo que es muy importante mencionar que la formación de un tumor en esta zona puede dar paso a una hemianopsia bitemporal (3).

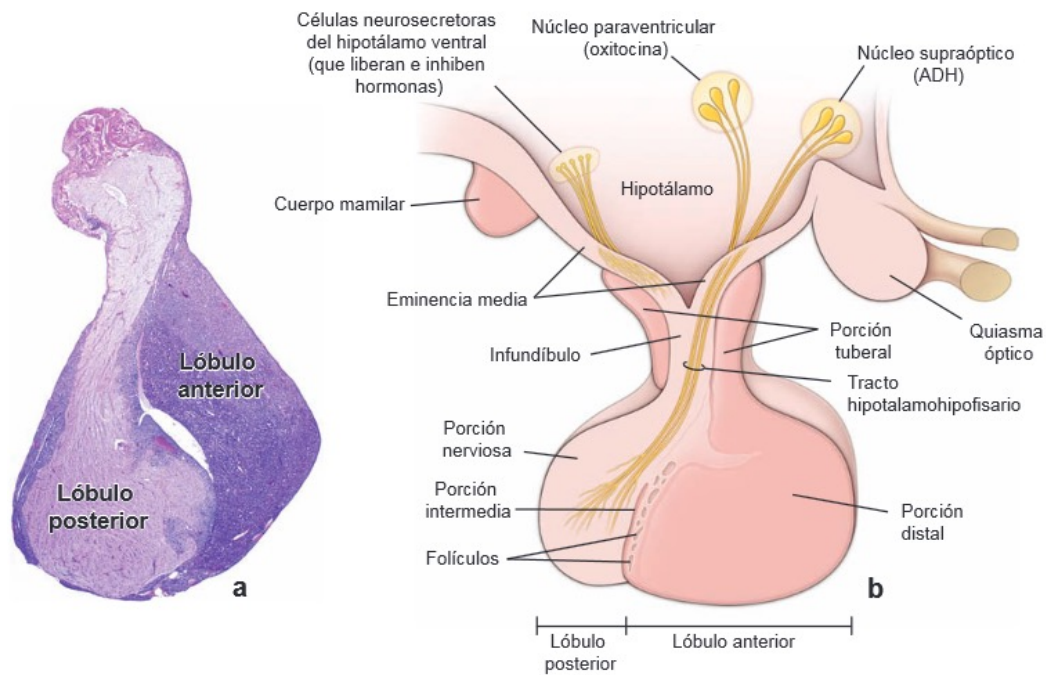
Figura 2. Glándula Hipófisis



Nota: Dibujo esquemático de un corte en un plano sagital de la hipófisis. Ross M, Pawlina W, 2016 (11).

La hipófisis se comunica con el hipotálamo por medio de un tallo o un pedúnculo, que constituye ser el infundíbulo y representa el punto de unión entre el sistema nervioso central y la hipófisis, a su vez esta glándula presenta dos lóbulos, la adenohipófisis y la neurohipófisis, que difieren mucho la una de la otra tanto desde un punto de vista anatómico y funcional, como se observa en la (Figura 3) (2,4).

Figura 3. Lóbulos de la hipófisis



Descripción: a. Fotomicrografía de una hipófisis. Los lóbulos de la hipófisis pueden ser identificados según su aspecto, su ubicación y su interrelación. 7 X. b. Esta ilustración muestra las porciones de la hipófisis y las regiones relacionadas del hipotálamo. El lóbulo anterior de la hipófisis está compuesto por la porción distal, la porción tuberal y la porción intermedia; el lóbulo posterior está compuesto por el infundíbulo y la porción nerviosa. Obsérvese la distribución de los núcleos neurosecretorios del hipotálamo. Los núcleos paraventriculares producen oxitocina y los núcleos supraópticos producen ADH. Tomado de Ross M, Pawlina W, 2016 (11).

Relaciones

La hipófisis se encuentra limitada por las siguientes estructuras (4,14):

- Arriba por el quiasma óptico
- Lateralmente por el seno cavernoso
- Estructuras que lo atraviesan son: arteria carótida interna, división de la primera y segunda de los nervios craneales que son los V y VI, además de III y IV nervio craneal.

Estructura

Como ya se había mencionado anteriormente la hipófisis comprende dos lóbulos, adenohipófisis y neurohipófisis.

Adenohipófisis

a. Embriología

El lóbulo de la adenohipófisis tiene su origen a partir de la bolsa de Rathke, la cual es una invaginación ascendente del techo del ectodermo de la faringe (2).

b. Histología

Ocupa el lóbulo anterior de la hipófisis y representa un valor aproximado del 75% de su peso total, la adenohipófisis se encuentra compuesta por tejido epitelial y durante el periodo del desarrollo embrionario se forma de la bolsa de Rathke, la cual está formada por abundantes células madre pluripotenciales que se encuentran reguladas por dos factores que son, factores de crecimiento y de transcripción, en donde ambos juegan un rol muy importante para la formación de hormonas hipofisiarias (2,3).

c. Anatomía

La adenohipófisis se encuentra dividida en tres regiones, las cuales son:

1. Porción distal o también denominada "Pars distalis"

Comprende casi toda la porción de la adenohipófisis alrededor del 75%, en esta porción las células glandulares se presentan a manera de cúmulos o cordones en una gran red capilar, y su tejido conectivo se encuentra formado de finas redes de fibras reticulares que proporcionan gran soporte a estas células y a las paredes de los capilares, en donde se albergan las células de sostén epitelial, las células foliculoestrelladas (3,12).

Agregando a lo dicho recientemente, se pueden clasificar las células glandulares en: células cromóforas que constituyen un 50% de las células de la porción distal y las células cromófilas, que a su vez se vuelven a subdividir en células acidófilas en un total del 10% de esta porción y las células basófilas que representan el 40% del total (3,9,12). Algunas de las células del Pars distalis se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Células del pars distalis y sus funciones

Células del Pars Distalis	Función
Somatotropas	Secretan y sintetizan GH
Lactotropas	Secretan y sintetizan PRL
Corticotropas	Sintetizan propiomelanocortina POMC
Gonadotropas	Secretan y sintetizan FSH y LH
Tirotropas	Secretan y sintetizan TSH
Células no secretoras del Pars Distalis	
Células foliculoestrelladas	Soporte a células parenquimatosas

Nota: Elaborado por: Navas, 2023. A partir de Gartner L, Hiatt J, 2011 (8).

2. Porción Intermedia o también denominada “Pars intermedia”

Se encuentra localizada en la porción intermedia entre la delimitación de la región de la adenohipófisis y de la neurohipófisis, esta porción solo se encuentra presente en la vida fetal y un lapso corto de tiempo del periodo postnatal, quedando como vestigios de la bolsa de Rathke, los denominados folículos o quistes de Rathke que contienen en su interior líquido compuesto de proteínas y dendritas celulares (3,8).

Algunas células que se encuentran presentes en esta porción son: células cromóforas y basófilas, estas últimas son células melanotropas, ya que sintetizan POMC necesario para la formación de MSH (3,8).

3. Porción Tuberal o también denominada “Pars tuberalis”

Esta porción tiene forma parecida de una vaina alrededor del infundíbulo, está constituida principalmente por una capa delgada de células localizada sobre el tallo neuronal y conecta la porción distal con el hipotálamo. Dentro de las células que se pueden encontrar en esta porción pueden destacar, células cromóforas, basófilas y acidófilas, las cuales están organizadas en cordones a manera longitudinal entre los folicos y vasos con las abundantes proteínas (3,6,8). Resulta importante agregar que el Pars tuberalis no tiene como tal una función endocrina concreta, pero según varios estudios las células de esta porción se encuentran constituidas con receptores para la hormona melatonina que la va a sintetizar la glándula pineal (2).

Neurohipófisis

a. Embriología

La neurohipófisis es producto de una evaginación proveniente del hipotálamo ventral y del tercer ventrículo que conforma el diencéfalo, en donde el tallo hipofisario es la estructura a la que queda unido (9).

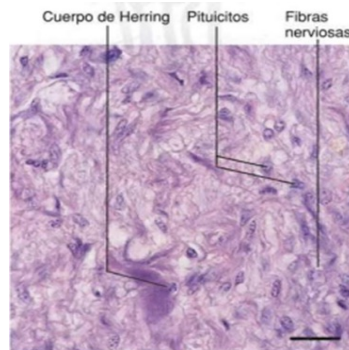
b. Histología

La neurohipófisis se encuentra conformada por células llamadas pituicitos y una gran cantidad de fibras nerviosas amielínicas que proceden del hipotálamo de las neuronas neurosecretoras, de igual manera en cortes histológicos presenta también abundantes capilares fenestrados y núcleos separados de los pituicitos en la red fibrilar en medio de los capilares. Gracias a la ayuda de métodos efectivos para obtener un corte teñido en donde se puedan apreciar todas sus estructuras, se puede observar una mezcla entre fibras nerviosas amielínicas finas y pituicito, en donde las fibras constituyen el tracto hipotálamo-hipofisario y este pasa por el tallo neuronal quedando una parte de fibras en la porción superior y una mayor cantidad de fibras llegan a la porción nerviosa (2,9).

En la porción nerviosa se pueden encontrar cuerpos con formas irregulares teñidos de color azulado o violeta, llamados cuerpos de Herring, que están formados por productos secretores en el axoplasma de las fibras nerviosas (Figura 4) (9).

c. Anatomía

La neurohipófisis se encuentra localizada en el lóbulo posterior de la hipófisis y está constituida por tejido nervioso, presenta dos estructuras muy importantes que son: la eminencia media que a su vez también forma parte del hipotálamo y el infundíbulo que es la estructura que conecte el pars nervosa con la eminencia media, además va a constituir el haz hipotalámico-hipofisario (6,7).

Figura 4. Placa histológica de neurohipófisis

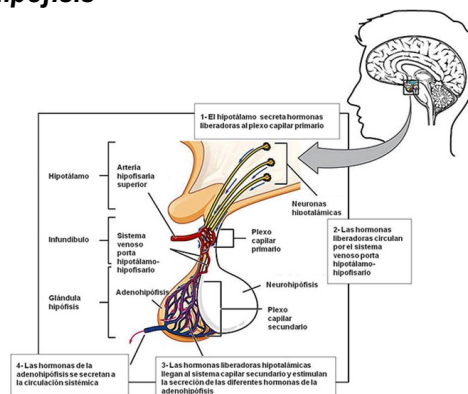
Nota: Figura tomada de una placa histológica de la porción nerviosa de la hipófisis, en donde en las fibras nerviosas amielínicas se pueden visualizar un cuerpo de Herring y pituicitos. Bruel A, Ilso E, Trantum-Jensen J, Qvortrup K, Geneser F, 2015 (9).

d. Irrigación de la hipófisis

La hipófisis se encuentra irrigada por dos grandes grupos de arterias, como se evidencia en la figura 5 (8):

- Arterias hipofisarias superiores: estas arterias provienen de la arteria comunicante posterior que comprende al polígono de Willis y de las arterias carótidas internas, son las que permiten irrigar a la porción tuberal, al tallo infundibular y a la eminencia media.
- Arterias hipofisarias inferiores: estas provienen de las arterias carótidas internas y van a irrigar principalmente a la porción nerviosa.

Se puede hacer énfasis al mencionar que la porción del lóbulo anterior de la hipófisis no tiene irrigación arterial directa.

Figura 5. Irrigación de la hipófisis

Nota: Descripción - El lóbulo anterior de la hipófisis recibe mayor suministro de sangre por parte de las arterias hipofisarias superiores, mientras que la neurohipófisis recibe sangre de las arterias hipofisarias inferiores. **Fuente:** Tomado de

Gartner L, Hiatt J, 2011 (8).

Inervación de la hipófisis

Existen nervios que van a inervar al lóbulo posterior de la hipófisis, los cuales ingresan en la porción nerviosa y el tallo infundibular por los núcleos hipotalámicos, y a su vez los nervios que inervan el lóbulo anterior de la hipófisis van a ser fibras posganglionares del SNA, ya que estos tienen una función vasomotora (8).

3. Glándula pineal

Embriología

Esta glándula también llamada epífisis tiene su origen en la placa de la parte superior del diencefalo específicamente en la zona caudal, inicialmente se lo nota como un engrosamiento del tejido epitelial, en la semana 7 este se empieza a invaginar y finalmente da lugar a una glándula sólida (15).

Histología

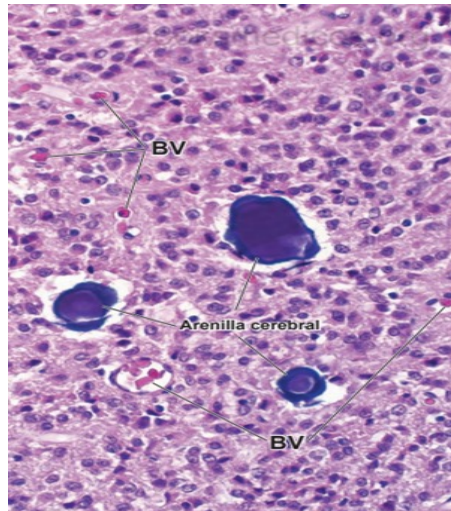
La epífisis se rodea por piamadre en forma de cápsula, la glándula está dividida en lobulillos por la presencia de tabiques dispuestos a su interior, estos tabiques también son el sitio para la distribución de una gran cantidad de vasos y nervios (13), además de células del parénquima (Tabla 5), esta glándula también posee estructuras calcáreas de aspectos variados, estas son denominadas como arenilla cerebral (Figura 6), adicionalmente se encuentra cubierta exteriormente por leptomeninge (10).

Tabla 5. Células de la glándula pineal

Pinealocitos	Células intersticiales
Tienen procesos dendríticos.	Sirven de soporte.
Forman parte de alrededor del 95% de la población celular.	Forman parte de alrededor del 5% de la población celular.

Nota: Elaborado por: Loja, 2023. A partir de Sobotta, 2014 (6).

Figura 6. Fotomicrografía de la glándula pineal



Nota: Fotomicrografía que muestra la arenilla cerebral. **Fuente:** Tomado de Ross M, Pawlina W, 2016 (2).

Pinealocitos

Son células cuyo núcleo es grande y posee escotaduras profundas, su disposición se encuentra en forma de cúmulos dentro de los lobulillos (2); la síntesis y segregación de la hormona melatonina se lleva a cabo por estas células, la creación de esta hormona se efectúa como respuesta a los cambios de luz siendo la noche el pico de la producción, una vez producido es liberado de manera inmediata en el torrente sanguíneo para que se dé la realización de sus funciones (Tabla 6) (16).

Células intersticiales

Presentan una semejanza con los astrocitos ya que tiene características tintoriales y ultraestructurales como lo menciona Geneser (9).

Tabla 6. Principales funciones de la melatonina.

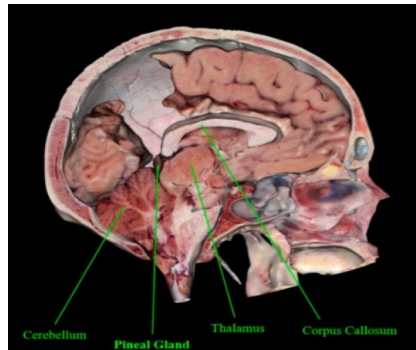
Estimulación de la secreción de hormona de crecimiento.
Regula el ritmo circadiano.
Induce el sueño
Impide la secreción de hormonas sexuales de la hipófisis.
Ejecuta efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antitumorales.

Nota: Elaborado por: Loja, 2023. A partir de Peruri A, Morgan A, D'Souza A, Mellon B, Hung CW, Kayal G, et al, 2022 (13).

Anatomía

Se encuentra en el epítalamo, asociada al techo del ventrículo tercero y en el extremo inferior y posterior del cuerpo caloso (Figura 7) (10). Se relaciona posteriormente con el tercer ventrículo, inferiormente al cuerpo caloso y rodeado por el tálamo (14).

Figura 7. Posicionamiento de la glándula pineal.



Nota: La ubicación en donde se posiciona la glándula pineal. Favero G, Bonomini F, Rezzani R, 2021 (14).

Características

Se trata de una glándula que adopta la forma de una piña, respecto a su peso, este tiene un promedio de 150 mg en humanos, su tamaño se asemeja al de una semilla de soya (15), específicamente tiene unas dimensiones de 5 mm de ancho y 8mm de largo en un niño, al llegar a los 7 años estas dimensiones se empiezan a revertir rápidamente llevando a cabo un proceso de involución de tal manera que en los adultos se presenta como una pequeña masa de tejido fibroso (7).

La secreción de melatonina llevada a cabo por esta glándula es capaz de cumplir otras funciones no tan resaltantes, de entre la cuales está la estimulación de glutatión peroxidasa la cual provoca una reducción del peróxido de hidrógeno acumulado en el cerebro por estrés celular (16).

Irrigación e inervación

Las arterias coroideas posteriores son quienes que se encargan de conducir el flujo sanguíneo hacia esta glándula posteriormente el contenido es dirigido por las venas cerebral magna o venas cerebrales interna. La inervación de la epífisis principalmente se efectúa a partir de fibras simpáticas postganglionares que, al momento de llegar a esta glándula forman el nervio coronario que se introduce por su parte posterior y se ramifica de manera que terminaciones axónicas actúen sobre las células parenquimatosas para que se produzcan hormonas. Esta glándula también posee inervación directa desde el cerebro a través de su tallo y ciertas fibras nerviosas forman parte de la vía óptica (13).

4. Tiroides

Embriología

El desarrollo de esta glándula empieza en la cuarta semana de gestación (6), se origina a partir de señales del mesodermo que actúan en el endodermo con ciertos factores de transcripción, se lleva a cabo la formación de una placoda tiroidea gracias a las células fundadoras, en esta formación es de importancia la participación de los factores Hhex, Nkx2-1, Pax-8 y Foxe-1, este último incita al primordio tiroideo a que migre (15).

El primordio es una formación del piso de la faringe primitiva, este crece caudalmente y forma el conducto tirogloso, la migración del primordio abarca un descenso por el tejido del cuello hasta ubicarse anteriormente a la tráquea para dividirse en dos lóbulos, en la semana 9 ocurre una diferenciación de las células endodérmicas a láminas de células foliculares dispuestas en folículos (2).

En la semana 11 con la aparición de un material coloide en los folículos, se manifiesta la acumulación de yodo y las hormonas tiroideas empiezan a integrarse, a partir de la semana 20 aumentan las concentraciones de TSH y T4 fetales hasta la semana 35 en donde logran alcanzar los valores de adultos (15).

Histología

Mayormente está compuesta por folículos que se los considera como la unidad estructural y funcional cuya diferenciación está efectuada por tejido conectivo dejando así el llamado espacio interfolicular, los folículos se rodean por una membrana basal y tejido conectivo intersticial, además se componen de epitelio plano simple el cual rodea a un espacio que contiene al coloide (13), las células pertenecientes a este epitelio son responsables de la producción de las hormonas tiroideas (Tabla 7) (10,17).

Tabla 7. Funciones de hormonas tiroideas

Hormona	Función
T3	Incrementación del metabolismo
T4	A partir de esta se ejecuta la formación de T3
Calcitonina	Reducción de concentraciones de calcio

Nota: Tomado de Welsch & Deller Histología de Sobotta, 2014 (6).

Células foliculares

Estas células llevan a cabo la producción de las hormonas T3 y T4, tienen una forma que varía dependiendo al estado de funcionamiento de esta glándula (2), adopta una forma aplanada al estar inactiva, por el contrario, adoptan una forma cilíndrica alta al tener gran actividad, pero generalmente son de forma cúbica. El núcleo de estas células es de forma redonda, su citoplasma muestra una basófila leve y además tiene vesículas apicales contenidas y mitocondrias dispersas, también un retículo endoplasmático rugoso correctamente desarrollado y el aparato de Golgi que se encuentra superior al núcleo, además existen tres clases de vesículas presentes en el citoplasma apical, las primera son llamadas gránulos subapicales que contienen tiroglobulina que se libera a la luz folicular, las segundas son las gotas de coloide que son más grandes y contiene coloide y las terceras que son lisosomas primarios al ser muy densas y pueden llegar a fusionarse con el coloide (13).

Células C

Están ubicadas en la periferia del epitelio del folículo y dentro de su lámina basal, en estas células se puede observar minúsculas vesículas de secreción, también un sobresaliente aparato de Golgi (6), además su núcleo es grande y ovalado y su retículo endoplasmático rugoso que está bien desarrollado (13).

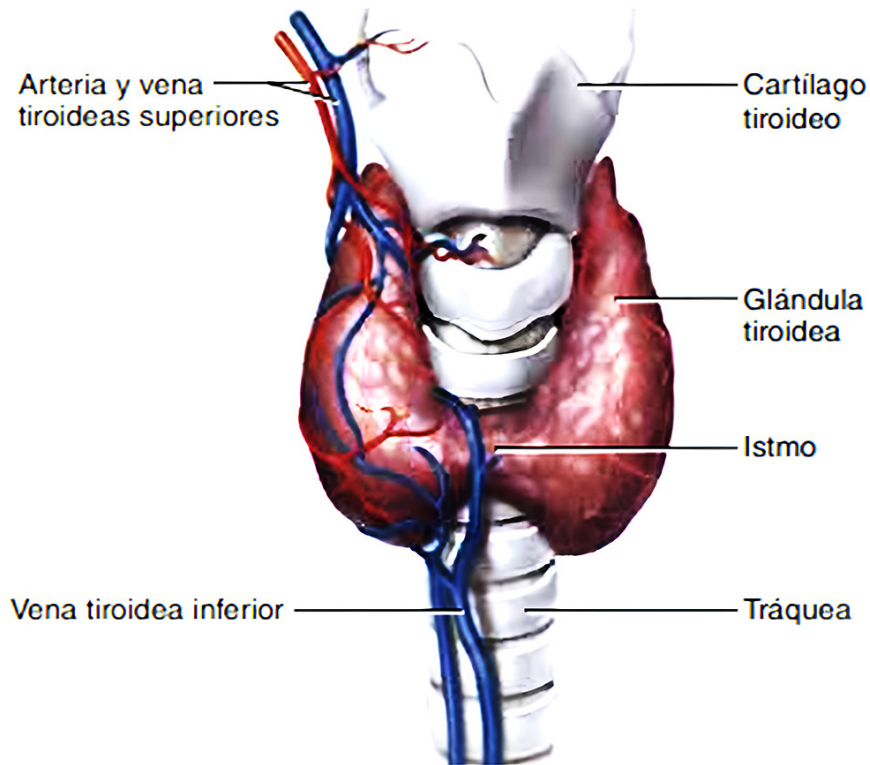
Estas células son el sitio de síntesis de la hormona calcitonina que tiene un papel en la regulación del metabolismo del calcio (2,18).

Anatomía

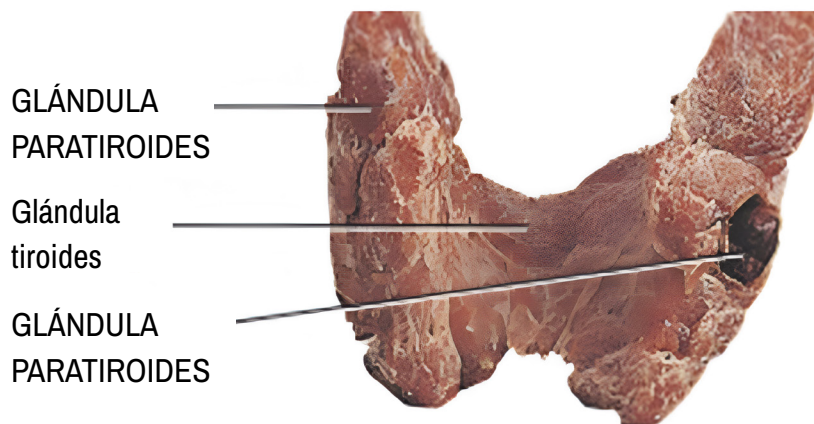
Esta glándula se localiza por debajo de la laringe en donde se encuentra el cartílago tiroides del cual deriva su nombre (10), en la zona superior de la tráquea (Figura 8) que es en donde reposan sus lóbulos laterales que se conectan con un istmo (7,19).

Relaciones

Tiene relación con las glándulas paratiroides que se las puede encontrar en su parte posterior (Figura 9), en su parte superior se relaciona con el cartílago hioides, además se encuentra en la parte anterior de la tráquea, adicionalmente puede estar relacionada con vasos y nervios como las arterias tiroideas y el nervio recurrente (20).

Figura 8. Posición anatómica de la tiroides

Nota: Posición anatómica de la glándula tiroides. Saladin K, 2013. (10)

Figura 9. Vista posterior de la glándula tiroides.

Nota: Descripción - En esta vista posterior de la tiroides se observa la relación entre las glándulas paratiroides con la tiroides. Tomado de Tortora G, Derrickson B, 2013 (5).

Características

Es una glándula considerada como la primera glándula endocrina presente en el desarrollo embrionario, en un adulto puede llegar a tener un peso promedio de 25 g, posee una forma de mariposa que parece rodear a la tráquea ya que está compuesto por dos lóbulos laterales ubicados uno a la derecha y otro a la izquierda los cuales están conectados por una estructura llamada istmo (14,21), en el 50% de estas glándulas se distingue un tercer lóbulo llamado lóbulo piramidal, el cual se extiende de manera ascendente desde el istmo. La tiroides es capaz de almacenar grandes cantidades de sus productos de secreción los cuales pueden llegar a abastecer por 100 días (7).

Durante el desarrollo fetal, las hormonas tiroideas son de suma importancia en el desarrollo del cerebro ya que participan en procesos de neurogénesis, mielinización, migración y sinaptogénesis (22).

La sangre suministrada a esta glándula llega gracias a dos arterias tiroideas superiores que se originan como la rama primordial de la arteria carótida externa y dos arterias tiroideas inferiores originadas en el tronco tirocervical el cual nace de la arteria subclavia, ocasionalmente también se puede llegar a presentar la arteria tiroidea interna (23).

La inervación simpática que llega a la glándula tiroides se efectúa por los ganglios cervicales y la inervación parasimpática procede del nervio vago por intervención de los plexos periarteriales y nervios laríngeos (20).

5. Paratiroides

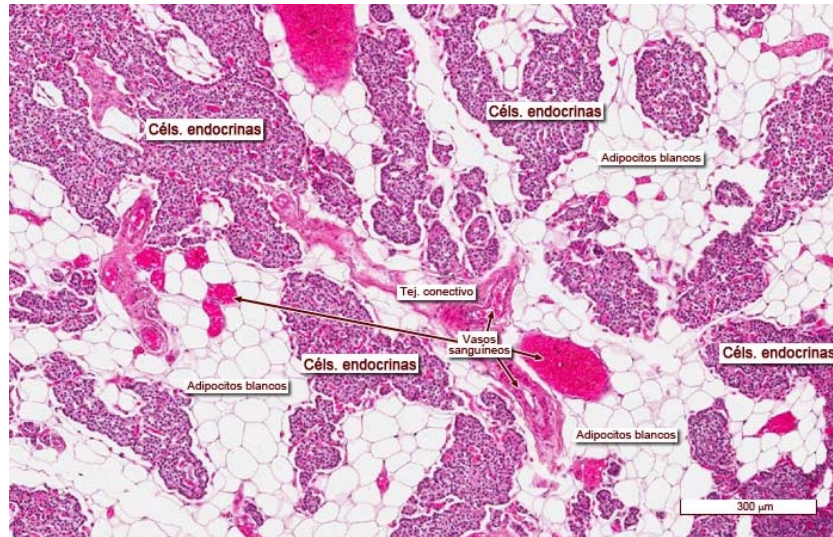
Embriología

Estas glándulas se van a originar durante la gestación en el día 26, con origen en las bolsas faríngeas, las inferiores van a ser de la tercera bolsa faríngea y las superiores de la cuarta respectivamente. Su origen se marca a nivel de la placa ectodérmica (9,13).

Histología

Estas glándulas se encuentran rodeadas por tejido conjuntivo en forma de cápsula cuyo parénquima se conforma por cortos filamentos o cordones celulares. Los dos tipos grandes de células que las conforman son oxífilas por su apariencia de flecha y por células principales. Las primeras son grandes con forma poligonal pero escasas, con citoplasma con células eosinofílicas y las segundas presentan núcleo redondeado ubicado en el centro con citoplasma igual que las oxífilas y de tamaño más pequeño (Figura 10) (5,21).

Figura 10. Histología de las glándulas paratiroides.

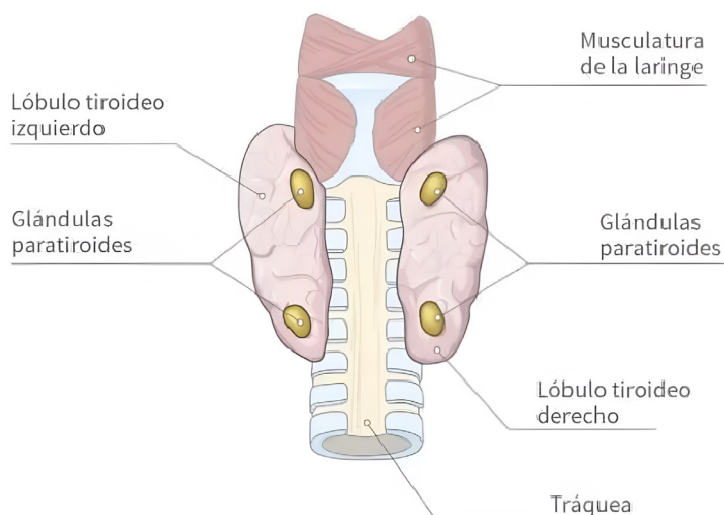


Nota: Células oxífilas y principales de paratiroides. Tomado de Stevens y Lowe. *Histología humana*, 2020 (21).

Anatomía

En la normalidad del cuerpo humano existen las glándulas parótidas que son en el número de cuatro, mismas que están ubicadas en la parte posterior de la tiroides, aunque su ubicación puede ser muy variable en todos los organismos (Figura 11), además se relaciona con arteria tiroidea inferior y con el nervio laríngeo recurrente (24).

Figura 11. Ubicación de las glándulas paratiroides



Nota: Esquema de la ubicación de la glándula paratiroides. **Fuente:** Tomado de Hernández M, Rendón M, Marrero M.2018 (22).

Presenta forma de elipse plana, con una coloración marrón, conforme avanza la edad pierde su color y se torna más amarillenta, debido al contenido de grasa que empieza a formarse, en el adulto sano, esta glándula no llega a pasar del 50% mientras que las personas adultas mayores llegan a pesar más del 70% de su peso. Las paratiroides inferior, nace a partir de la placa endodérmica originada desde la tercera cavidad bronquial tercera, mientras que el origen de las superiores es desde la cuarta cavidad bronquial (25).

Su irrigación está marcada con la arteria tiroidea inferior, para el drenaje venoso se encarga el plexo tiroideo venoso, mientras que los ganglios simpáticos van a dar su inervación (25).

Se puede decir que la función que cumplen este tipo de glándulas es la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), estas van a integrar un mecanismo para el equilibrio de fósforo y calcio en el organismo. Se puede mencionar que las glándulas paratiroides se encuentran en las glándulas tiroides, pero con una funcionalidad totalmente distinta (Tabla 8) (24).

Tabla 8. Funciones entre las hormonas producidas por la tiroides y paratiroides

Glándula	Hormona	Acción/Función
Tiroides	Tiroxina (Todos los órganos)	Estimulación metabólica de las células (tiroxina y calcitonina)
	Calcitonina(huesos)	
	Triyodotironina (Totalidad de órganos)	Controla niveles de calcio plasmático (calcitonina)
Paratiroides	Parathormona (En huesos y riñones)	Control de niveles de calcio plasmático

Nota: Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica, 2011 (26).

6. Páncreas

Embriología

El páncreas deriva del endodermo de la región intestinal anterior, inicia con un proceso de condensación a nivel de formación duodenal. Con aparición aproximada de origen en el 26avo día de gestación, dando lugar a la unión y condensación de la placa endodérmica. 6 días tras la evaginación de nivel dorsal, se da la formación de los conductos hepáticos-biliares (10).

Histología

En su mayor parte el tejido constituido por el páncreas está formado por la composición exógena, mismo que va a estar formado por estructuras conocidas como acinos serosos que son responsables de la secreción de enzimas de la digestión para su funcionamiento. A comparación del páncreas endocrino el cual se halla formado por los islotes pancreáticos estas son encargadas de la producción de hormonas para cumplir con la regulación del metabolismo sobre todo de glucosa en el organismo (Tabla 9) (5,21).

Tabla 9. Diferencias entre páncreas endocrino y exocrino

Páncreas Exocrino	Células con forma de acino productoras de enzimas digestivas.
Páncreas Endocrino	Células beta productoras de insulina. Células alfa productoras de glucagón. Células delta productoras de somatostatina. Polipéptido pancreático.
Características Distintivas	Existen Islotes de Langerhans dentro del páncreas endocrino.

Nota: Elaborado por: Guillén C. A partir de Stevens A, Lowe JS. Histología humana. 5a ed, 2020 (21).

Anatomía

La glándula del páncreas es considerada como un órgano mixto, ya que su secreción puede ser de forma externa e intervenir en funciones digestivas así también como es un órgano interno encargado de la secreción de hormonas gracias a las células que la misma presenta (27).

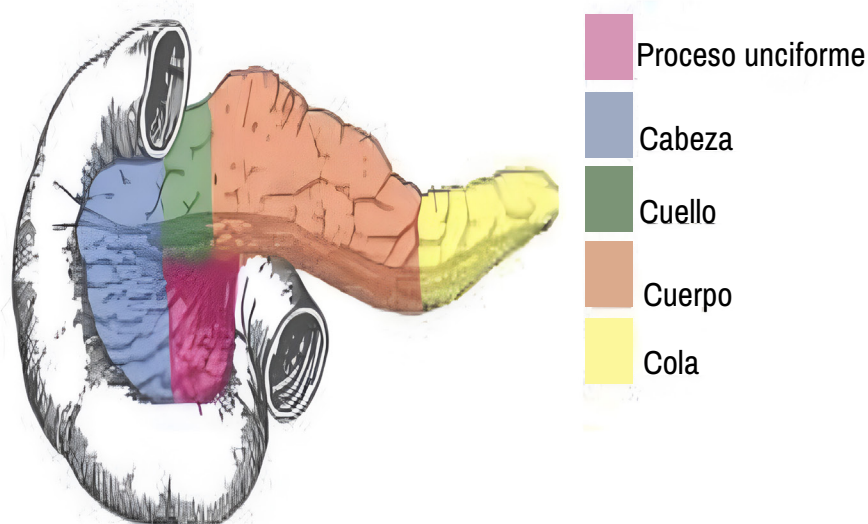
Esta glándula se encuentra en conexión con el duodeno a través de sus estructuras (conductillos excretorios), se encuentra localizado en ubicación anterior a los denominados vasos anteriores a la columna vertebral (prevertebrales) y además al riñón del lado izquierdo, se halla por detrás del abdomen, por la parte de abajo del estómago. Es decir, este órgano está orientado a la región de epigastrio e hipocondrio ubicado del lado izquierdo (28).

La cabeza se relaciona con los vasos de irrigación renales, vena izquierda renal y cava inferior. Su conducto biliar está en relación con el duodeno. Es un órgano de color rosado blanquecino alargado de parte derecha a la izquierda (21).

Partes del páncreas

Se puede decir que esta glándula está compuesta de cola, cuerpo, cabeza y cuello (Figura 12) Su cabeza queda en la parte de abajo; esta está dentro de la llamada curvatura duodenal. Y hacia la izquierda su cola. El páncreas presenta un proceso denominado uncinado “con forma de gancho”. Su cuerpo, mismo que presenta forma triangular está extendido hacia la parte de la izquierda y cruza varias estructuras tales como vértebras, bolsa omental y aorta, esta parte del páncreas que es el cuerpo va a presentar caras que son en el número de tres y estas son: posterior, inferior y anterior. Se puede decir que su cara anterior se encuentra insertada en el mesocolon con su parte o región transversal; y la posterior que se encuentra en relación con la arteria aórtica, glándula suprarrenal del lado izquierdo y riñón del mismo lado (28).

Figura 12. Estructuras presentes en el páncreas endocrino



Nota: Estructuras presentes en el páncreas endocrino. Arenas M, Arévalo J, Rocha J, Acosta M. Aspectos embriológicos y morfológicos del Páncreas, 2005 (24).

En su totalidad, el páncreas llega a medir 15cm, con un alto de 7 cm y un espesor de 3; su peso es de 80 gramos. El cuello mide 2 cm de longitud y está en continuación con la región izquierda de su cabeza, uniéndose de esta manera de forma poco notoria al cuerpo respectivamente (27)

Glándulas que conforman el páncreas

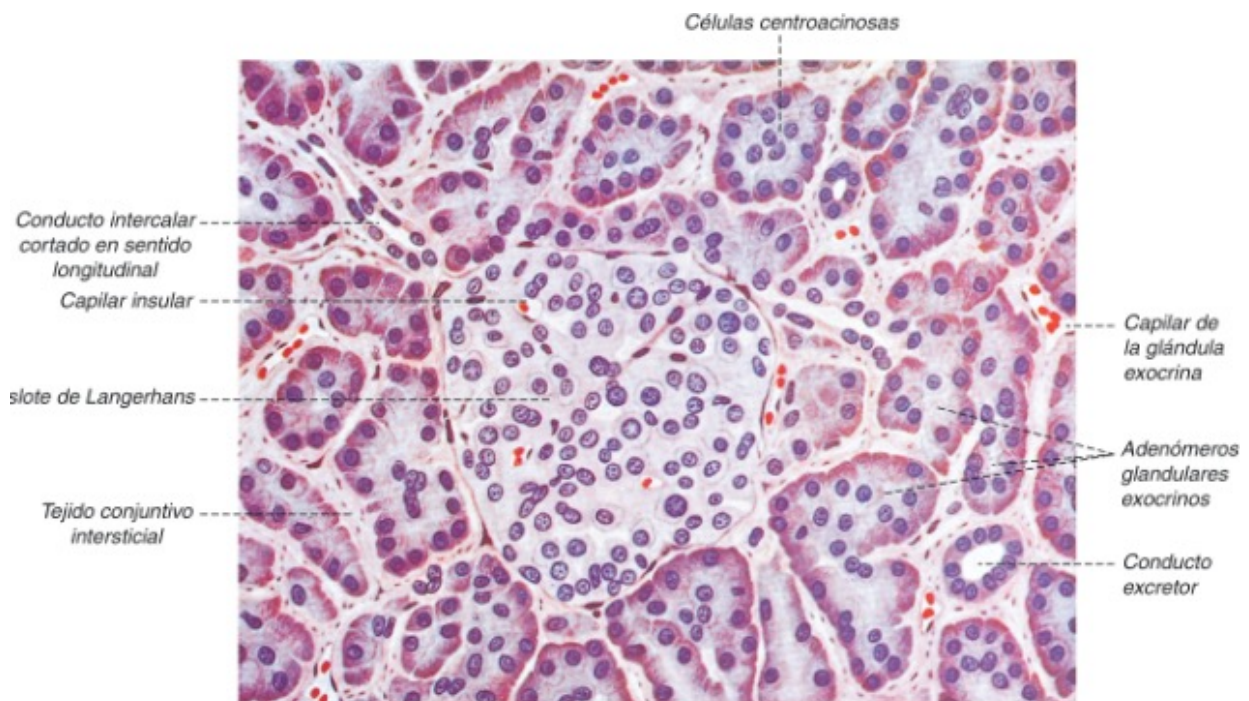
Exocrinas: Son encargadas principalmente de la secreción y síntesis de enzimas digestivas como amilasa, tripsina, pepsina, entre otras, que forman parte del jugo pancreático (13).

Endocrinas: Encargadas de la secreción y síntesis de hormonas hacia el torrente sanguíneo, gracias a las células de los islotes de Langerhans, se secretan hormonas como insulina, glucagón, polipéptido pancreático, somatostatina (13).

Páncreas endocrino

Cuando se habla de páncreas interno o endocrino, cabe recalcar que este abarca únicamente el 2% de la totalidad del páncreas, formando con los islotes de Langerhans (Figura 13), mismos que va a estar ubicados de una forma dispersa por toda su parte externa o exocrina (24,27).

Figura 13. Placa histológica del páncreas



Nota: Tomado de Welsch y Deller. *Histología de Sobotta*, 2014 (6)

Dentro de los islotes pancreáticos se evidencian células, mismas que son (3,8,25):

- Células B (beta): Forman el 70% y su función es la de secreción y almacenamiento de insulina.
- Células A (alfa): Conforman el 20 % y se encargan de la formación de glucagón.
- Células D (delta): Representan el 10%. Su función es producir somatostatina.
- Células PP: Secretoras del polipéptido pancreático, están en menos del uno por ciento, se localizan sobre todo en el lóbulo de la parte posterior de la cabeza del páncreas.

7. Glándulas suprarrenales

Embriología

Se origina a partir del mesodermo, a lo largo de la semana número cinco (29).

Histología

Las glándulas suprarrenales son dos órganos, mismos que van a presentar tres capas (Tabla 10). La capa glomerular con mayor extensión y se encarga de la producción de mineralocorticoides, siendo el más importante la aldosterona, su función es intervenir directamente en los niveles de sodio y su control (29).

La capa fasciculada es la intermedia, con la producción de glucocorticoides, en donde se destaca al cortisol como principal componente, misma que inducirá a la glucogénesis. La capa reticular, se caracteriza por ser la capa más interna, su función es la producción de dehidroepiandrosterona, regulada por la ACTH (30).

Tabla 10. Capas presentes en la Corteza suprarrenal

CAPAS	GRUPO HORMONAL	HORMONA
Capa glomerular	Mineralocorticoides	Aldosterona
Capa fasciculada	Glucocorticoides	Cortisol
Capa reticular	Andrógenos suprarrenales	Dehidroepiandrosterona (DHEA),

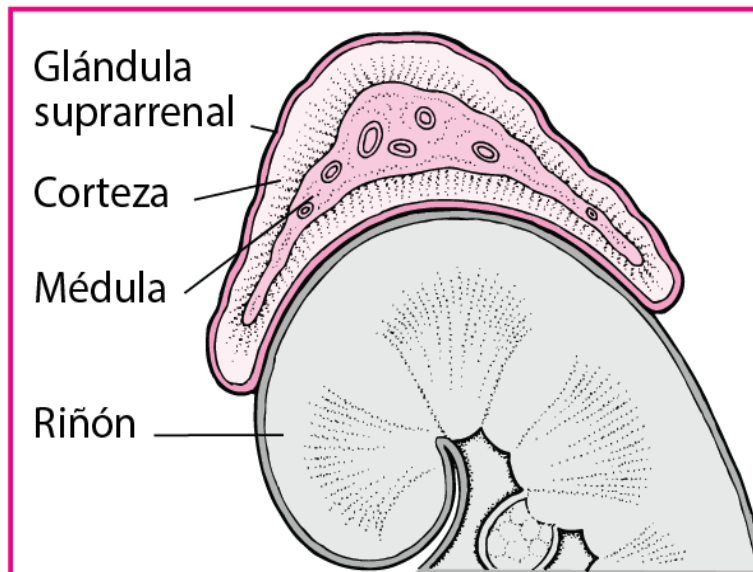
Nota: Elaborado por: Guillén C. A partir de Linthorst G, Kemp S. Adrenoleukodystrophy, 2020 (27).

Anatomía

Se diferencian por ser órganos pequeños de forma triangular ubicados en los polos superiores de los riñones, su formación está dada por dos órganos anexos endocrinos, mismos que son la médula y la corteza suprarrenal, la función es la secreción mineralocorticoides y glucocorticoides respectivamente (Figura 14) (29).

Se encuentran conectadas con el diafragma, cabe mencionar que tanto la glándula izquierda como derecha se diferencian en su tamaño. La glándula derecha adopta una forma piramidal y cuenta con ángulos más marcados que la izquierda. A diferencia de la glándula derecha en donde presenta la forma semilunar orientada hacia la parte media del riñón (29).

Figura 14. Descripción gráfica de las glándulas suprarrenales



Nota: Forma y composición de las glándulas suprarrenales. Torres A., 2022 (29).

8. Timo

8.1 Embriología

Se forma a partir de los arcos bronquiales tercero y cuarto que poseen varios componentes provenientes de las tres capas germinales. El crecimiento empieza en la sexta semana de gestación y el cambio de posición de sus tejidos ocurre en la octava semana dando lugar a su posición anatómica final (31).

El epitelio inicial es compacto y luego se separa formando el estroma en donde las células se encuentran adheridas por medio de desmosomas. Desde el tercer mes en el estroma se van a encontrar gran cantidad de linfocitos T que proceden de la médula ósea y estos empiezan a llamarse timocitos (6).

En las semanas 14-16 se diferencian sus dos estructuras que son: médula y corteza. Desde esta semana, el timo empieza a desarrollarse de una forma acelerada para poder alcanzar su peso máximo antes del nacimiento que es de 15 gramos (31).

Histología

Se presentan varias diferencias entre el timo infantil y el adulto (Tabla 11). En el Timo infantil se pueden diferenciar dos estructuras básicas que son:

Corteza externa: El tejido se encuentra formado por células epiteliales con alargamientos denominados timocitos que se encuentran ligadas por medio de los desmosomas. Estas células se diferencian de los linfocitos T por presentar un núcleo voluminoso y pálido. Poseen una gran cantidad de filamentos de citoqueratina que ayudan a identificar a los linfocitos T. Además, tienen en la membrana celular proteínas MHC I-II que favorecen la síntesis de las hormonas timosina y timopoyetina. En la porción interna de esta estructura existen macrófagos y células mioides. Médula: Presenta varias células del sistema inmunológico (células dendríticas interdigitantes, células epiteliales, macrófagos, linfocitos T maduros) en donde las más importantes son las células epiteliales ya que están se agrupan para formar láminas concéntricas o espirales denominados corpúsculos de Hassall que son de un tamaño reducido. Realiza una función esencial en el crecimiento de los linfocitos T reguladores (6).

Timo adulto: Va a presentar una disminución de su tamaño durante la etapa de adolescencia debido a un exceso de hormonas sexuales y se ha podido evidenciar dos estructura; la corteza empieza a perderse progresivamente, mientras que, en la médula se conservan residuos de la misma que suelen observarse como láminas de células epiteliales (6,11).

Tabla 11: Principales diferencias de timo infantil y adulto

Timo Infantil	Timo Adulto
Corpúsculos de Hassall relativamente pequeños.	Corpúsculos de Hassall son grandes.
Presenta corteza y médula.	Presenta fragmentos de la médula.
El órgano es de gran tamaño.	El órgano presenta una atrofia (disminución de tamaño).

Fuente: Elaborado por Verdugo. A partir de Sobotta, 2014 (6).

Anatomía

Es considerado como un órgano linfoide que se encuentra ubicado en la parte baja del cuello, por delante de la tráquea, en la porción anterosuperior del tronco y por detrás del manubrio del esternón (Figura 15) (32).

Se relaciona con la cara anterior del corazón, el tronco pulmonar, la vena cava superior y la aorta ascendente (30).

Pertenece al sistema linfático, endocrino e inmunológico. Es una glándula lisa que posee dos lóbulos en donde se alojan y maduran los linfocitos T. Cumple con una función esencial en la

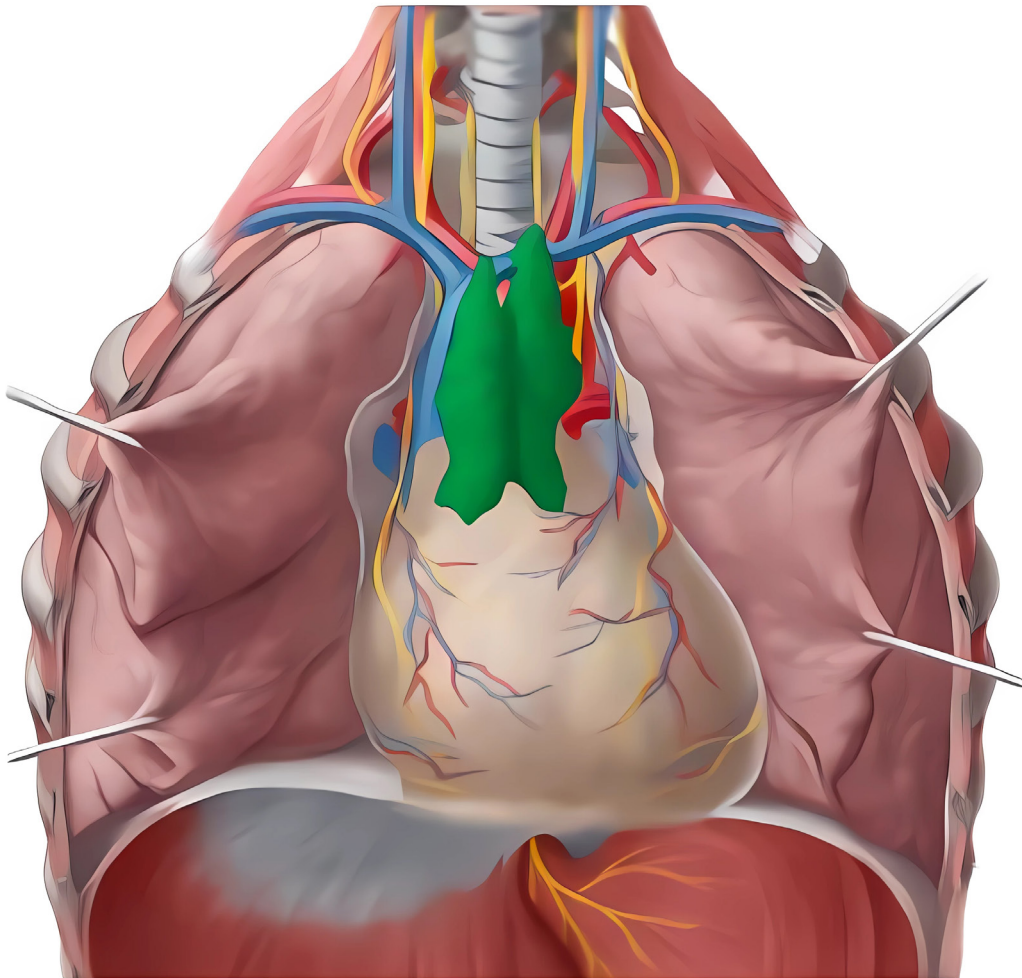
conservación y desarrollo del sistema inmunológico (32). También segrega hormonas, como la Timosina que ayudan al desarrollo y maduración de las células inmunitarias (Linfocitos T) y la Timopoyetina que es la encargada de dar origen a los linfocitos (30,31).

Durante la infancia presenta un crecimiento fisiológico normal con un peso de 30-40 gramos. Luego de la adolescencia este órgano empieza a atrofiarse consecuentemente y finalmente es sustituido por tejido adiposo, pero con la característica que siguen produciendo linfocitos T (32).

Irrigación, inervación y drenaje linfático

Las grandes arterias y venas se dirigen por los tabiques de tejido conjuntivo hasta llegar al punto de unión entre las dos estructuras, en donde se van a dividir e irrigar la médula y corteza. En este punto también existen venas de pequeño calibre que son encargadas de captar y transportar a los linfocitos (6).

Figura 15. Posición anatómica del Timo.



Nota: El Timo se encuentra ubicado en la parte anterior del cuello. Anatomía con orientación clínica de Moore, 2022 (32).

Las arterias que se encargan de irrigar el timo provienen de las ramas mediastínicas anteriores torácicas internas y de las ramas intercostales anteriores. Las venas vierten su contenido en las venas torácicas internas, tiroidea inferior y braquiocefálica izquierda, son los encargados de drenar la linfa en los nódulos traqueobronquiales, paraesternales y braquiocefálico. Presenta una inervación baja dada por el sistema nervioso simpático del cual provienen varias fibras postganglionares noradrenérgicas que se van a dirigir hacia la parte interna de este órgano y el X par craneal (nervio vago) (32).

9. Testículos

Embriología

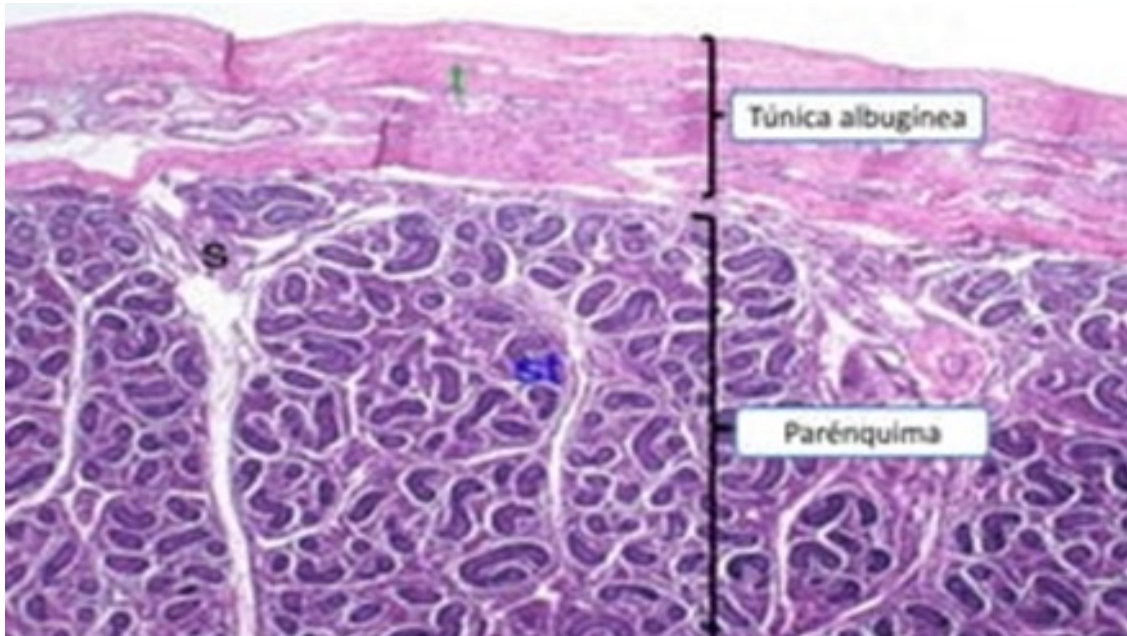
Los órganos mencionados anteriormente se encontraban al inicio situados en la región perirrenal a cada lado de la espina dorsal. El cuerpo de Wolff elevada el peritoneo y forma dos pliegues: inguinal y diafragmático que son los que van a crear el gubernaculum testis de Hunter quien cumple un papel esencial en el descenso de los testículos porque durante el desarrollo se une superiormente a los testículos e inferiormente a los anillos inguinales, en el sexto mes de gestación estos bajan hacia la región lumbar llegando al anillo inguinal posteriormente en el noveno mes atraviesan el conducto inguinal llegando al escroto, en algunas ocasiones este descenso puede ocurrir después del nacimiento (30).

Histología

Se encuentran formados por dos estructuras:

1. Estroma: Cubre al testículo por medio de una estructura compacta, ancha y fuerte denominada túnica albugínea que presenta un color blanco claro. En la parte posterior esta aumenta su tamaño y forma una cresta denominada cuerpo de Higmoro, que se caracteriza por presentar en su parte profunda la rete testis, de este cuerpo empiezan a formarse de 10-12 pequeños compartimentos denominados lóbulos seminíferos que presentan en su parte interna los túbulos seminíferos que estos van a estar separados por tejido conectivo laxo (Figura 15) (31).
2. Parénquima: Se encuentra formado por una gran cantidad de túbulos seminíferos interconectados que están dentro de cada lóbulo, estos túbulos presentan un diámetro de cien a ciento ochenta micras y una extensión de ochocientos metros, en la parte final se unen y forman el túbulo seminífero recto que se va a conectar con cuerpo de Higmoro de cada lóbulo para así formar la rete testis (Figura 16) (31).

Figura 16. Histología del Testículo



Nota: El testículo presenta un estroma (Túnica albugínea) y un parénquima. **Fuente:** Manual teórico práctico de histología, Muñoz, 2009 (31).

Anatomía

Se encuentran ubicados en la parte exterior del abdomen, por debajo del pene y están sujetos por la bolsa escrotal que los mantiene a una temperatura de 34 ° C, la misma que es apta para permitir una correcta espermatogénesis. El músculo cremáster es el que sostiene a estos dos órganos y se encarga de conservar la ubicación normal. El testículo izquierdo presenta un mayor descenso que el derecho (33).

La cara interna está en relación con el tabique de los sacos escrotales. La cara externa en su porción superior con el epidídimo. El borde postero-superior con las arterias y venas que irrigan a los testículos y el epidídimo (10,33).

Características

Son denominadas gónadas masculinas pares derecha e izquierda que cumplen con dos funciones hormonales de gran importancia que son: secreción externa produciendo espermatozoides,

siendo los gametos masculinos necesarios para la fecundación, y secreción interna segregan testosterona que ayuda al desarrollo de los caracteres secundarios (10).

Presentan una forma ovalada y lisa. Mide de ancho 3 cm, de diámetro 4 cm y de grosor 2,5 cm. Cada uno de ellos pesa aproximadamente 20 gramos (34).

La túnica vaginal es una bolsa cerrada que se encarga de cubrir a los testículos y presenta dos capas (32):

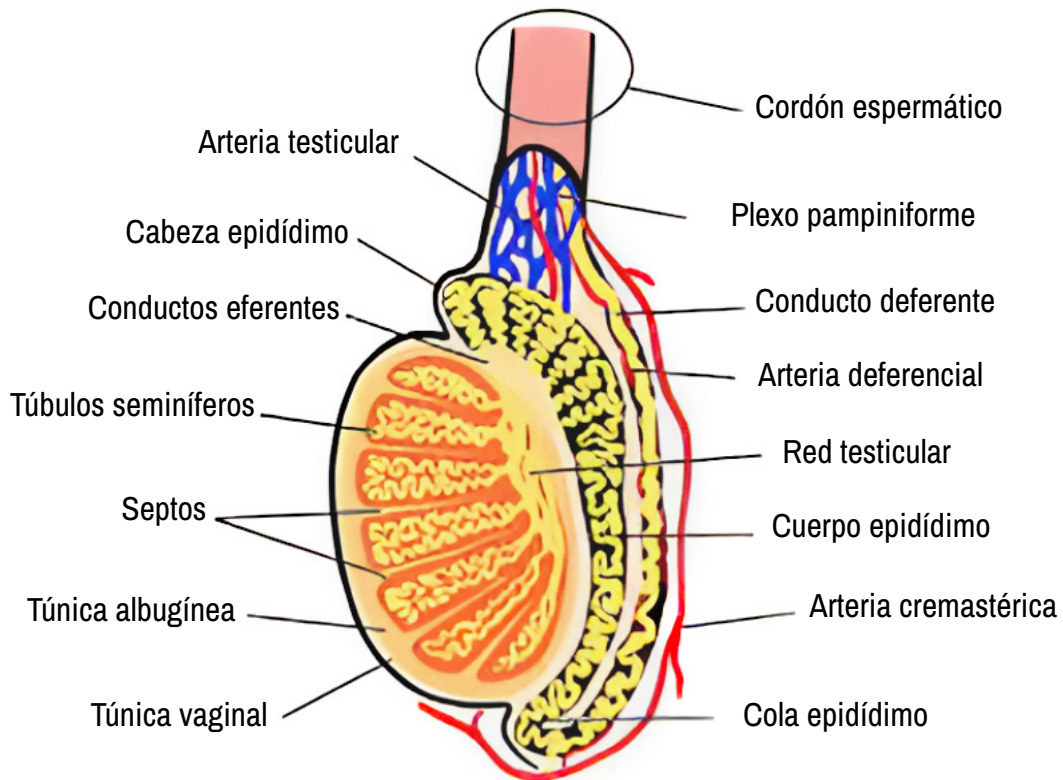
1. Capa visceral: rodea a cada uno de ellos menos en la región donde se une con el cordón espermático y el epidídimo. Existe una pequeña abertura entre la cara posterolateral de los órganos mencionados anteriormente y el cuerpo del epidídimo llamado seno del epidídimo.
2. Capa parietal: Es más extensa y se encuentra adherida a la capa interna del escroto, estas dos capas se encuentran separadas por un líquido que circula en este espacio y facilita el movimiento dentro del escroto.

Irrigación, inervación y drenaje linfático

Se encuentra dado por las grandes arterias testiculares que nacen de la parte anterolateral de la aorta de la cavidad abdominal, se dirigen por detrás del peritoneo atravesando la parte baja de las arterias ilíacas externas y los uréteres hasta llegar a los conductos inguinales, luego salen de estas estructuras e ingresan al cordón espermático de modo que irrigan a estos dos órganos. Esta arteria presenta ramas que se unen con la arteria del conducto deferente (32).

Existe una cadena de 8-12 venas que salen del epidídimo y testículos, las cuales crean el plexo venoso pampiniforme, se encuentra en torno a la arteria testicular y por delante del conducto deferente. Cumple con un papel importante en el control de la temperatura. Las venas de este plexo se unen y forman la vena testicular derecha que va a verter su contenido en la vena cava inferior y la vena testicular izquierda desemboca en la vena renal izquierda (Figura 17) (8,32).

Los vasos linfáticos se localizan en relación con la arteria y vena testicular hasta llegar a los nódulos linfáticos pre-aórtico y los lumbares izquierdos y derechos. Se encuentra inervado por el plexo nervioso testicular que está ubicado en la parte superior de la arteria testicular. Está formado por fibras aferentes viscerales, parasimpáticas vágales y simpáticas correspondientes a la región T10-T11 (32).

Figura 17. Irrigación testicular

Descripción: Los testículos se encuentran irrigados por la arteria testicular. **Fuente:** Fisiología dinámica de Córdova, 2003 (35).

10. Ovarios

Embriología

Los ovarios provienen de un relieve conocido como cresta gonadal que se encuentra ubicado en la cara anterior del segundo sistema renal embrionario. Al inicio del desarrollo se forman en la región lumbar, pero en el tercer mes empiezan a descender hasta llegar a su posición anatómica normal. La gónada indiferenciada se transforma en ovario durante la semana 6-7 de gestación. Presenta células germinales que se destruyen rápidamente y no existen folículos por lo que se pueden observar como gónadas en cordón. En las semanas 9-10 se puede diferenciar a estos órganos debido a que existe división meiótica en las células germinales en la parte externa. En las siguientes semanas se sigue desarrollando para poder cumplir con un correcto funcionamiento (3).

Histología

Las gónadas femeninas se encuentran formadas por dos estructuras: Corteza- Médula cada una con sus diferentes estructuras mencionadas en la Tabla 12.

Tabla 12. Estructura histológica de los Ovarios

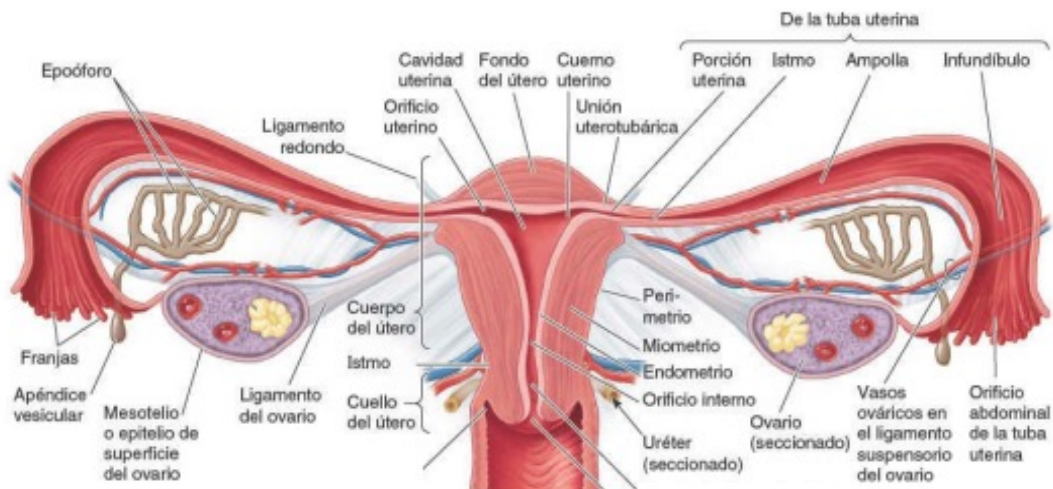
Corteza	Médula
Está constituido por un epitelio germinativo simple con células planas y cúbicas.	Está conformado por tejido conectivo laxo y células fusiformes.
Por debajo de dicho epitelio se encuentra la túnica albugínea con gran cantidad de células.	Presenta diversos vasos sanguíneos y linfáticos.
En la túnica se presentan los diversos folículos ováricos.	En su estructura se puede observar gran cantidad de fibras elásticas.

Nota: Elaborado por: Verdugo. A partir de Welsch & Deller. Histología de Sobotta, 2014 (6).

Anatomía

Se denominan gónadas femeninas que se encuentran ubicadas en el interior de la cavidad pélvica, en la fosa ilíaca izquierda y derecha. Uno a cada lado del útero en la parte inicial de las trompas de Falopio (Figura 18) (33,34).

Figura 18. Posición Anatómica de los ovarios.



Nota: Los ovarios se encuentran ubicados a ambos lados del útero, debajo de la apertura de las Trompas de Falopio.

Moore, 2013 (28).

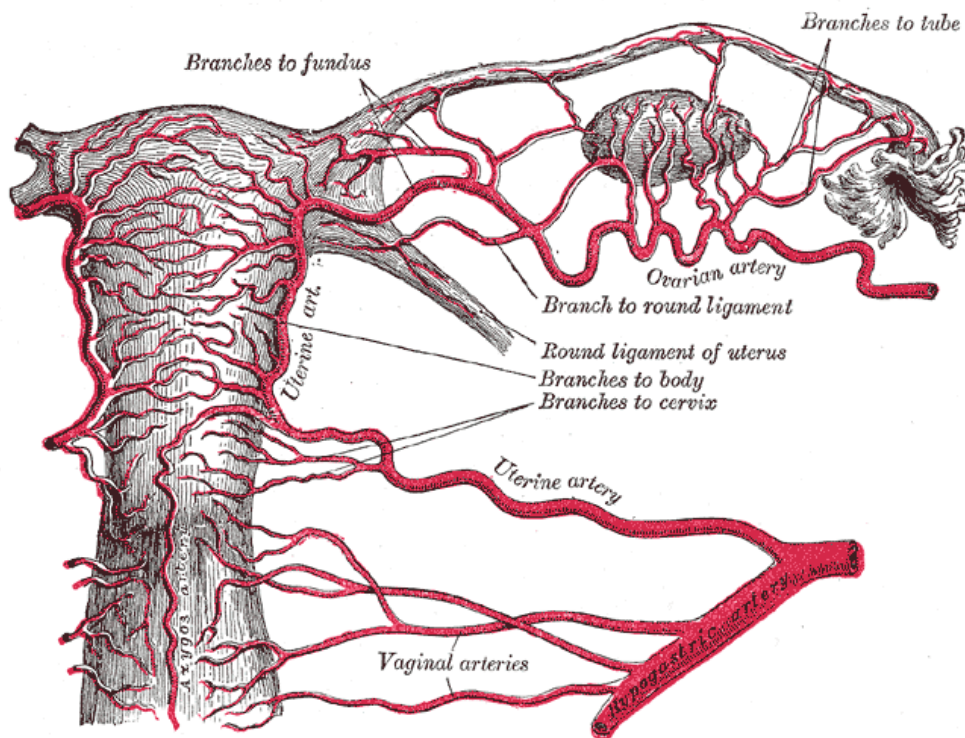
Relaciones

La cara superior se encuentra relacionada con el infundíbulo de las trompas de Falopio. La cara inferior con el uréter, arterias y venas hipogástricas. La porción anterior con el ligamento ancho. Son órganos pares con forma de almendra que miden 3 cm de largo, 0,5-1 cm de ancho y 1 cm de grosor. Se encuentran sostenidos por medio de los ligamentos y el mesoovario. Van a presentar un color rojizo en las niñas y en las mujeres adultas durante la menstruación un color más pálido (29,32). Pesan normalmente 8 gramos, pero durante la fase reproductiva disminuye 2 gramos (35).

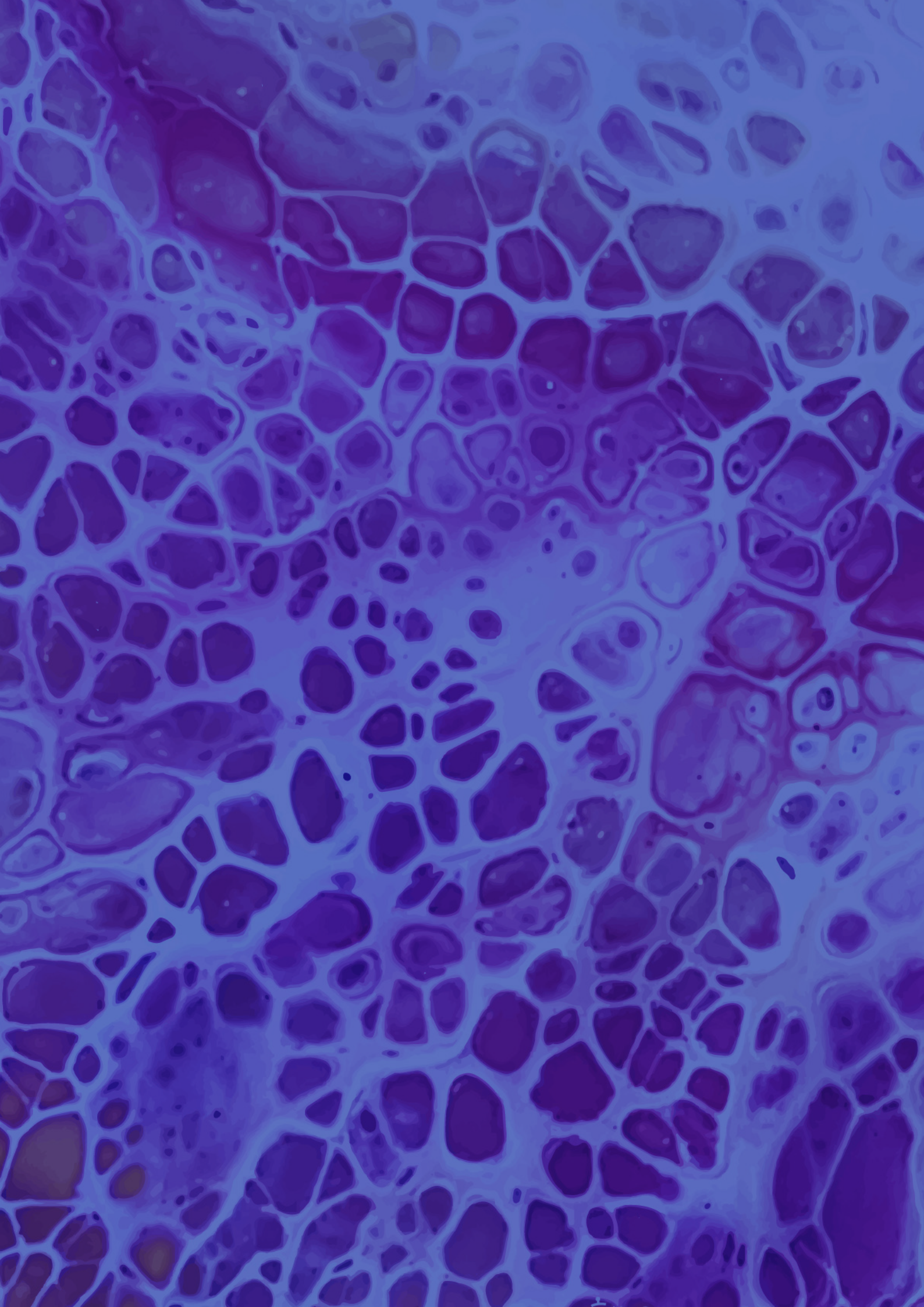
Irrigación

Los ovarios se encuentran vascularizados por medio de la arteria ovárica que proviene de la aorta abdominal que acaba dividiéndose en las bifurcaciones tubáricas y ováricas. Por último, se une con la arteria que irriga al útero denominada arteria uterina. En el ligamento ancho las venas se unen para formar la vena ovárica. La vena ovárica izquierda se anastomosa con la vena renal izquierda y la ovárica derecha termina en la vena cava inferior (Figura 19) (35).

Figura 19. Irrigación de los ovarios.



Nota: Las principales arterias que irrigan a los ovarios. Castillo, 2018 (33).



CAPÍTULO 2.

ACROMEGALIA

ACROMEGALY

La acromegalia es considerada una anomalía rara, crónica y gradual, que se desarrolla a causa de una producción anormal de la hormona del crecimiento (GH). Esta patología es de gran importancia, ya que, además de la sintomatología que presentan los pacientes, se deben considerar las complicaciones que pueden llevar a la muerte (36). Actualmente, en la atención primaria, esta alteración se ve reflejada como un diagnóstico presuntivo y limitado, con una frecuencia similar en ambos sexos, el diagnóstico generalmente se lleva a cabo en la etapa adulta considerando algunos cambios fenotípicos característicos de esta condición, como la hipertrofia de manos, pies y cara, así como alteraciones en los valores de GH e IGF-1 (37).

Esta enfermedad puede presentarse a consecuencia de un adenoma hipofisario, los cuales se dividen histológicamente en dos subtipos: escasamente granulados o densamente granulados. Los adenomas hipofisarios densamente granulados reflejan un crecimiento lento y

su prevalencia se evidencia en pacientes mayores de 50 años, en contraste, los adenomas hipofisarios escasamente granulados tienden a crecer más rápidamente y a tener una mayor evolución, con una prevalencia significativa en pacientes jóvenes y jóvenes adultos (38). La acromegalia tiene una incidencia de alrededor de 11 casos anuales por cada millón de habitantes, y la prevalencia a nivel global es menor a 7 casos por cada 100,000 habitantes, esto hace que la patología estudiada en esta investigación sea considerada como “rara” o como un síndrome inespecífico debido al desconocimiento del tema (36). El tratamiento de esta patología se basa en tres líneas fundamentales: las intervenciones médicas, la terapia hipofisaria y la utilización de medicamentos, tomando en cuenta las comorbilidades asociadas (39).

un diagnóstico y tratamiento tempranos pueden prevenir o mitigar las complicaciones graves asociadas con la enfermedad, como hipertensión, diabetes, apnea del sueño, problemas cardiovasculares y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon. Además, el crecimiento continuo de los tejidos y órganos internos, sin intervención, puede llevar a un deterioro progresivo de la función orgánica y una reducción de la esperanza de vida.

El tratamiento puede incluir cirugía para extirpar el tumor hipofisario, medicación para reducir los niveles de GH o radioterapia en casos donde la cirugía no sea posible o no sea completamente efectiva. Un tratamiento eficaz no solo ayuda a controlar los síntomas, sino también a mejorar la calidad de vida del paciente, normalizando los niveles hormonales y reduciendo los riesgos a largo plazo.

Epidemiología

La epidemiología de la acromegalia se ha venido documentando desde finales de los 90 en distintos países europeos, todo esto con la finalidad de documentar registros epidemiológicos y así poder plantear, habilidades apropiadas de diagnóstico y tratamiento. Por otro lado, Latinoamérica ya ha empezado a tomar iniciativa sobre el tema, implementando un Programa de Epidemiología Nacional con matriz en México (36). Mayormente se describe una prevalencia que varía entre 40 y 95 casos en una población de un millón, no obstante, estas cifras registradas pueden tener cierta variación dependiendo de las regiones y países evaluados (40). Por otra parte, cuando hablamos de nuevos casos registrados, este trastorno es atípico, ya que representa una incidencia de 3 a 4 casos nuevos en una población de un millón de habitantes (41).

En la mayoría de los datos recopilados, se puede observar que existe predominio de mujeres sobre hombres; Latinoamérica representa una proporción del 60% en mujeres, datos registrados por “Epiacro” (40), asimismo, estos individuos pueden llegar a ser diagnosticados a partir de

los cuarenta años en adelante, existiendo un gran atraso entre las manifestaciones clínicas y su diagnóstico. Ecuador cuenta con una escasa base de datos, donde se ve reflejado la recopilación epidemiológica de esta alteración; según los datos que se han podido evaluar, y tomando como referencia una de las ciudades con mayor población en el país, entre los años “2000 y 2014” se registró 48 casos de acromegalia en Guayaquil. De los datos mencionados, 17 de ellos eran hombres y 31 pertenecían a mujeres, con un rango de edad de entre 18 y 86 años de edad; la mayoría de pacientes diagnosticados se encontraban en una edad de entre 30 y 49 años (40,42).

Fisiopatología

La glándula hipofisaria va a sintetizar a la hormona del crecimiento (GH), la cual actúa principalmente a nivel del hueso, generando un crecimiento lineal, y también, regulando el metabolismo de lípidos y carbohidratos (43). Cuando esta sustancia química se encuentra a niveles elevados es donde va a producir la “acromegalia”, manifestándose luego de la adolescencia, cuando toda la estructura ósea está completamente estructurada (36,40). Dichas funciones, mencionadas anteriormente, hacen que la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se active y forme una “cascada” de acontecimientos, que, a su vez, producen la síntesis de factor de crecimiento (IGF- 1) (43). Este último es sintetizado en el hígado mayormente y en una pequeña cantidad a nivel renal; óseo y tendinoso; es ahí donde potencia el aumento de tamaño de los tejidos, por ello, la GH genera la creación de células germinales de tipo epifisarias, al mismo tiempo la IGF-1 estimula la proliferación células cartilagosas, explicando el por qué, del incremento de tamaño de estructuras anatómicas (40,44).

Manifestaciones Clínicas

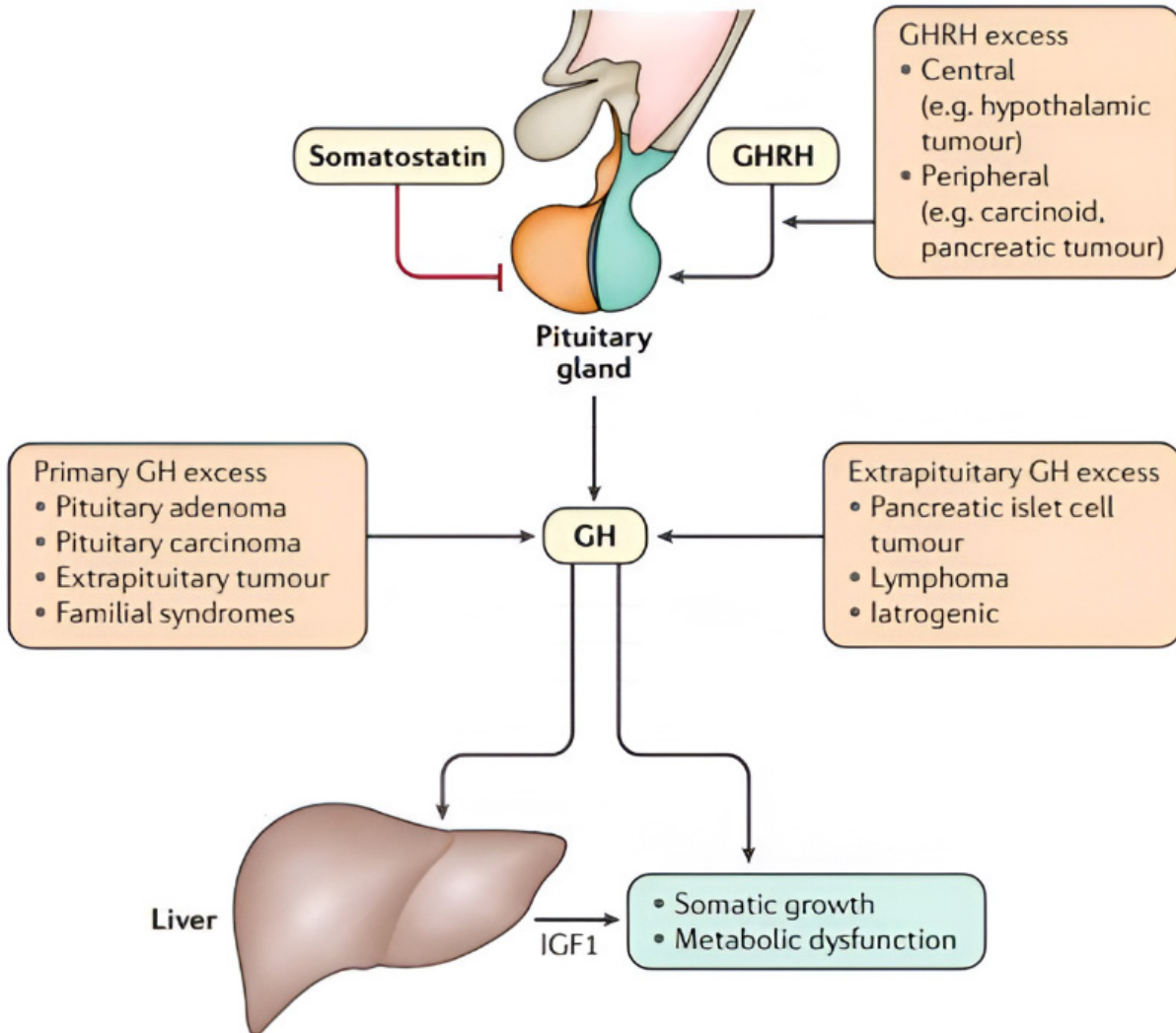
A simple vista la acromegalia es muy notoria por el agrandamiento de las diversas partes del cuerpo tales como manos, pies, orejas, así como lengua, el paciente empieza a adquirir una facies característica a la que se le denomina facies acromegalia con protrusión de los arcos superciliares y del maxilar inferior, los huesos se ensanchan y la cara se vuelve tosca en el caso de las mujeres pierde la delicadeza y feminidad, los dientes se separan y se presenta hiperhidrosis, debido a que la hormona de crecimiento brinda una fuerte influencia en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, de igual forma tiene injerencia en la síntesis y producción de insulina (45,46). Esto desencadena una cascada de síntomas a nivel endocrinológico se presenta la intolerancia a la glucosa y la insulina dependencia misma que puede conllevar a diabetes mellitus y que de manera clínica se ve representada por una afección cutánea conocida como acantosis nigricans (36).

Al existir una mala regulación del metabolismo de los ácidos grasos se presenta la hipertriglicéridemia que tiene repercusión en los vasos sanguíneos, al denotar adherencias de placas de ateroma (45). La aparición de estas imposibilita el flujo correcto de la sangre elevando la presión arterial y sobre exigiendo la demanda cardíaca dando como resultado cardiomegalia, hipertrofia septal, e hipertrofia del ventrículo izquierdo (47). Con el paso del tiempo la sobreexcitación cederá y el corazón entrará en insuficiencia cardíaca como respuesta fisiopatológica (44). De igual manera la aterosclerosis se extenderá por la trama vascular de todo el cuerpo causando aumento de la presión portal la cual juega un papel importante en el crecimiento excesivo del hígado el cual regula diversas sustancias tales como la bilirrubina y el amoníaco, mismos que en cantidades excesivas discurre hasta el cerebro, alojándose en el mismo y causando enlentecimiento, poca habilidad para concentrarse, y labilidad, esto sumado a la fuerte predisposición para desencadenar cefalea de origen vascular y aneurisma (45,48).

La retinopatía diabética también tiene gran renombre en la acromegalia pues al existir una dilatación de las paredes de los vasos, el lumen del mismo se engrosa, edematizada o se vuelve irregular, afectando el campo de la visión y dando el aspecto de mayor volumen en los arcos superciliares (49,50).

La falta de capacidad del cuerpo para metabolizar las grasas repercute en muchos de los aparatos y sistemas causando, engrosamiento del panículo adiposo mismo que actúa como almohadilla antichoque y confiere calor al cuerpo (44,51). Al existir aumento en demasía del mismo el paciente refiere hiperhidrosis, y piel oleosa, como respuesta fisiológica a la cantidad de grasa gana los músculos respiratorios ascienden impidiendo el paso del aire de manera adecuada haciendo que el paciente refiera que tiene sed de aire (36). Las afecciones físicas de la acromegalia son en su mayoría visibles a nivel facial, pues la hormona de crecimiento tiene la función de desarrollar el crecimiento de las estructuras óseas en estadios de desarrollo del ser humano (52). Cuando esta se produce anormalmente los huesos crecen en ancho y no en largo lo que hace que la persona tenga un aspecto andrógino y tosco a la vista la mandíbula y las manos se ensanchan (47). Lo que hace que el paciente se sienta inconforme con su aspecto, tenga episodios de depresión y ansiedad, miedo a socializar y labilidad afectiva por miedo al rechazo, a eso se le añaden afecciones del sistema nervioso como en el síndrome del túnel carpiano, artritis y prognatismo, el peso también tiene relevancia pues el IMC del paciente se eleva y el tejido óseo debe cargar mayor peso lo que lleva a fracturas, y artralgiás (36,47,52).

Figura 20. Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la acromegalia



Tomado del Instituto Nacional del Cáncer, 2023 (53).

Diagnóstico

Para poder hacer un reconocimiento apto de acromegalia se debe realizar un análisis sanguíneo en base a las hormonas que pueden contribuir entre ellas se destaca Gh sérica basal, somatomedina C (44).

Prueba de sobrecarga de la glucosa con determinación de GH con la excepción de que los pacientes con carga de glucosa superior a 140 mg/dl no pueden realizar este acápite, GH en líquido cefalorraquídeo, cortisol, hormona estimulante de la tiroides, hormonas luteinizantes y la hormona folículo estimulante, estradiol y testosterona (47).

Existe una escala que nos brinda la detección temprana de una acromegalia en base a sus comorbilidades llamado ACROSCORE (Tabla 13), misma que es la estándar para diagnóstico temprano que posibilita un tratamiento eficaz y directo (44). Esta es una tabla donde se reúnen los síntomas más característicos de la enfermedad, mismo que tendrán una puntuación respectiva la cual será sumada y nos arrojará un resultado cuantitativo el cual deberá ser analizado para darnos el diagnóstico definitivo (36).

Tabla 13. Puntuaciones Del ACROSCORE

SIGNO O SÍNTOMA	PUNTAJE
DM tipo 2	1
Hiperhidrosis	2
Hiperplasia tiroidea	3
Síndrome de túnel carpal	1
poloposiscolorrectal	3

Nota: Prencipe, N., ACROSCORE: Una nueva y sencilla herramienta para el diagnóstico de la acromegalia, una enfermedad rara e infradiagnosticada. Endocrinología clínica, 2016 (44).

Alternativas Terapéuticas

El tratamiento consiste principalmente en lograr el aminoramiento de los signos y síntomas que contraen la enfermedad; además, el control del tumor, sin alterar el funcionamiento de la glándula hipófisis, para crear una mejora en la calidad de vida del paciente; por ende, para un tratamiento eficaz debemos tener en cuenta ciertas características como el tamaño del tumor,

la edad del paciente, etc., (36). Para poder lograr con el objetivo mencionado debemos regular los niveles de GH y el factor IGF-1; para esto tenemos varios tipos de tratamientos, las cuales son quirúrgicos, medicamentos e irradiación (52).

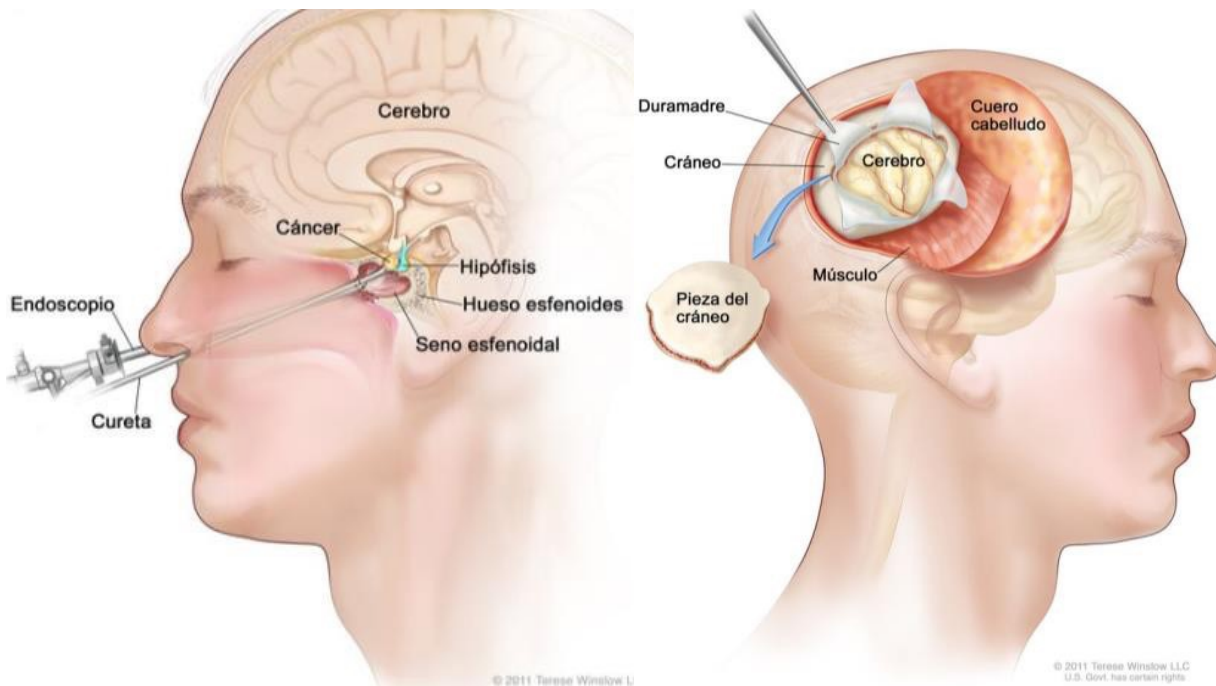
Tratamiento Quirúrgico

La práctica quirúrgica se basa en la disminución del tumor o una extirpación completa; el médico presenta a la cirugía como un tratamiento primario o de primera elección (36). La cirugía transesfenoidal por técnica endoscópica (figura 21-A) es la más aconsejable y más utilizada actualmente con un total del 90% de los casos, debido a que nos ofrece una buena visualización del tumor (53,54). Se puede observar de manera amplia áreas como la supraselar y paraselar; además se ha observado que el paciente puede recuperarse de manera rápida sin ninguna complicación de riesgo grave (53,55). Sin embargo, en ciertos casos postoperatorios puede presentar sinusitis, epistaxis, congestión nasal, entre otros, en este tipo de cirugía existe una tasa menor al 0.5% de mortalidad (56).

También existen otros tratamientos quirúrgicos como, la craneotomía (Figura 21-B); la cual se basa en extirpar por una apertura en el cráneo, esta es utilizada en menos del 4 % de los casos debido a que es mínimamente invasiva y presenta un grado de complejidad amplia, por lo tanto, un riesgo en el paciente (53,56).

Después de la cirugía los médicos sugieren el uso de tratamiento farmacológico con la utilización de algunos análogos de somatostatina y de esta manera poder reducir el riesgo postquirúrgico. La extirpación quirúrgica del tumor puede considerarse curativa, sin embargo, se deben seguir realizando estudios para valorar la evolución y el bienestar del paciente (36,57).

Figura 21: Ubicación de las zonas para las cirugías craneales



Descripción: A Cirugía transesfenoidal por técnica endoscópica, B Cirugía por Craneotomía. **Fuente:** Tomado del Instituto Nacional del Cáncer Tratamiento de los tumores de hipófisis, 2023 (53).

Tratamiento Farmacológico

Es de suma importancia valorar los síntomas y signos que manifiesta el paciente, por lo que en casos severos se comienza con el tratamiento de análogos somatostatinas o antagonistas del receptor de la hormona de crecimiento, por lo contrario, en casos con síntomas leves o moderados se utilizan los antagonistas de dopamina (36), la farmacoterapia se usa a menudo en el arsenal para la acromegalia en pacientes que no son elegibles para cirugía o que rechazan la cirugía, lo que juega un papel cada vez más importante. Hay tres clases amplias de fármacos aptos para el tratamiento de la acromegalia: análogos de la somatostatina, agonistas de la dopamina y antagonistas de los receptores de GH (58).

Análogos de Somatostatinas

Las somatostatinas son péptidos en el que su acción es de inhibir la secreción de hormona del crecimiento, debido a que este análogo posee 5 subtipos de receptores localizados a nivel de la hipófisis (58). Ciertos ejemplos de medicamentos de este grupo son conocidos como: octreótido, pasireotide y lanreótido (54,58).

El octreótido-LAR se administra a dosis por vía IM de 20 mg al mes, con repeticiones cada 3-6 meses hacia la baja o el alta, según sea necesario (58). Los medicamentos mencionados anteriormente, se administran al paciente alrededor de las 4 semanas cuando se utiliza como una terapia adicional debido a que no se completa la eliminación completa del tumor en tras la cirugía. Este tipo de medicamento, conlleva varios efectos secundarios, entre los más frecuentes son el dolor en el abdomen, colelitiasis, meteorismo, diarrea, dolor en el sitio de inyección o irritación localizada. En diferentes estudios se ha podido evidenciar que, en pacientes que no logran un adecuado control con este tratamiento, existe la posibilidad de administrarlos en combinación con antagonistas de GH (36,58).

“Se pueden usar como primera línea en tres casos, cuando no existe riesgo de que el tumor cause problemas visuales, cuando la intervención quirúrgica es de alto riesgo, y cuando es poco probable que se logre remisión con la cirugía” (44).

Antagonista del Receptor de Hormona de Crecimiento

Estos antagonistas no van actuar directamente sobre el adenoma hipofisario, más bien se encargan de bloquear la acción de la hormona de crecimiento en los tejidos periféricos (44). En este grupo podemos encontrar el pegvisomant que es el fármaco de selección más utilizado, el más eficaz hasta la actualidad y el más tolerado. Cabe mencionar que se ha evidenciado que este medicamento tiene el riesgo de producir disfunción hepática por lo que se debe monitorizar con pruebas del perfil hepático los primeros 6 meses. Su administración es por vía subcutánea en dosis diarias de 10, 15 o 20 mg y es un medicamento de con un elevado costo, pero se observa una disminución en los niveles de IGF-1 (59). Además, se recomienda su control por medio de monitoreo del tamaño de la muestra debido a que este fármaco no disminuye los niveles de la hormona de crecimiento (36,44).

La GH necesita unirse a ciertos receptores de GH en las células para producir IGF-1. Los GHRA se unen a los receptores de GH y, por lo tanto, evitan que la GH se una a ellos. Puede pensarlo de esta manera: GHRA compite con GH por las ranuras para receptores GH. Y cuando la GH no supera a la GHRA en los receptores de la GH, no se produce IGF-1. Dado que es el

IGF-1 el que causa gran parte del crecimiento excesivo de tejido asociado con la acromegalia, la reducción de los niveles de IGF-1 debería detener el crecimiento excesivo, en cuanto a los efectos secundarios de este tipo de medicamento son: dolor de cabeza y fatiga (60).

Agonistas de dopamina

Encontramos en este grupo de agonistas de dopamina, la cabergolina que es de elección en este grupo terapéutico, por ello es más eficaz que otra comparación de la bromocriptina (36). Para lo cual se une a los receptores D2 de dopamina en la hipófisis, ocasionando así la supresión de la secreción de prolactina y hormona de crecimiento, entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran las náuseas, constipación, alteraciones en el humor, cefalea y mareos (36,44).

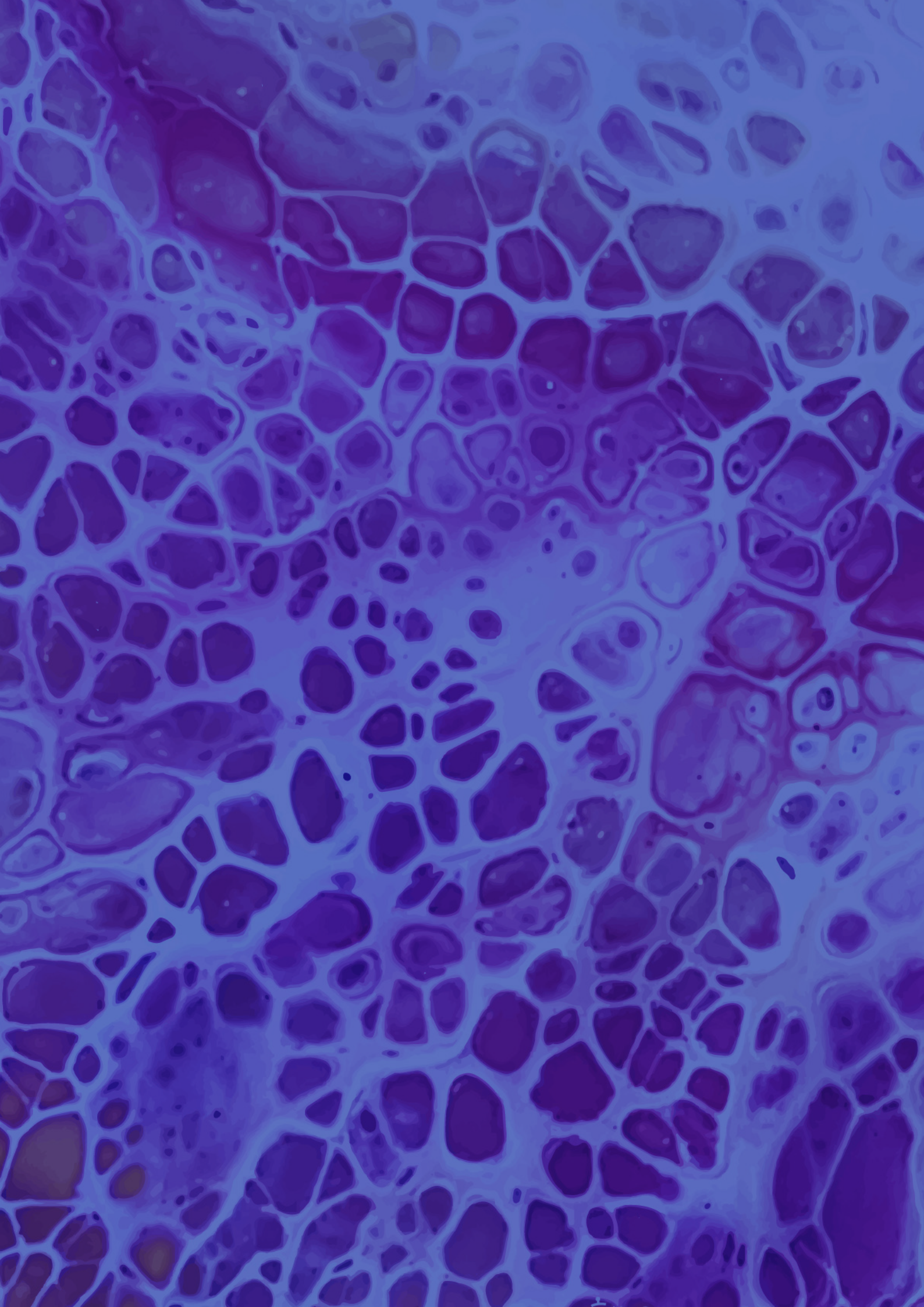
Tratamiento Con Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento de tercera línea, generalmente utilizado como una terapia adicional; en ocasiones es considerada de segunda línea, se utilizará en caso de que (61):

- La acromegalia persiste después de la cirugía realizada con anterioridad.
- Pacientes con restos grandes del tumor.
- Pacientes que no mejoren con los tratamientos anteriores.
- Paciente se niega rotundamente a la cirugía.
- Ayuda a complementar otro tipo de tratamiento.
- Paciente que no tolere el tratamiento farmacológico como el caso de resistencia o intolerancia a fármacos.

Del 40% al 50% de los pacientes que se realizaron una cirugía transesfenoidal necesitan complementar con la radioterapia, la desventaja por la cual este tratamiento es poco considerado es el tiempo que conlleva, ya que los niveles de IGF- I e GH, van a llegar a estar en valores normales en un plazo de 2 años mínimo, o en ocasiones más de 5 años, además, se debe considerar algunas complicaciones tales como daño al nervio óptico que suelen ser son poco frecuentes o en ciertas ocasiones necrosis cerebral, también se ha podido evidenciar que en ciertas bibliografías los pacientes acromegálicos que recibieron tratamiento con radioterapia presentaron una elevada mortalidad por eventos cerebrovasculares, por lo general se utilizan de 4 a 5 dosis de radioterapia fraccionadas de radioterapia (60,62,63).

Por último, dentro de las alternativas terapéuticas tenemos al tratamiento psicológico, debido a que las personas suelen presentar deformidades producidas por la acromegalia y necesitan atención psicológica. El paciente puede presentar desajustes emocionales o en ciertas ocasiones, trastornos psíquicos más graves, que deben ser atendidos por el médico de cabecera o debe consultar al psiquiatra o psicólogo (49,59,64).



CAPÍTULO 3.

SÍNDROME DE SHEEHAN

SHEEHAN SYNDROME

Descrito por primera vez en el año de 1937, por el médico Inglés Harold Leeming Sheehan, el síndrome de Sheehan es conocido por ser un panhipopituitarismo fruto de un infarto de la glándula pituitaria a consecuencia de una hemorragia postparto (65), puesto que durante el embarazo se puede evidenciar un crecimiento de la glándula pituitaria, también conocida con el nombre glándula endocrina maestra, y al existir una alteración debido a un shock hipovolémico, puede llegar a producir una alteración hormonal, puesto que dicha glándula es la encargada de la secreción y regulación de diversos procesos metabólicos, circulatorios e incluso sexuales, ubicada sobre la silla turca del hueso esfenoides, caracterizándose anatómicamente por dividirse en dos lóbulos, el anterior conocido con el nombre de adenohipófisis, encargada de

la secreción de las hormonas: tiroideas (TSH), luteinizante (LH), foliculoestimulante (FSH), adrenocorticotrópica (ACTH), prolactina (PRL), estimulante de melanocitos (MSH), crecimiento (STH); y el lóbulo posterior denominado neurohipófisis, destacándose por la liberación de dos hormonas que se generan en los núcleos del hipotálamo, siendo la Oxitocina y antidiurética (ADH) (66–68).

Las hemorragias postparto son consideradas, como la principal causa del Síndrome de Sheehan, por ende la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) manifiestan que alrededor de 14 millones de mujeres experimentan dicha complicación provocando una discapacidad a largo plazo y asociándose a una morbilidad materna grave, debido a que se da una pérdida de sangre de 1.000 ml en las primeras 24 horas postparto, afectando a 1 de cada 100.000 mujeres postparto a nivel mundial (69,70), presentándose con mayor frecuencia en los países en vías de desarrollo, representando el 0,5% de los casos de hipopituitarismo en mujeres.

Dicho proceso hemorrágico, genera un colapso de la irrigación a la glándula, debido a un vasoespasmo, una trombosis y finalmente una isquemia en las arterias hipofisarias, provocando un desequilibrio hormonal, es decir, un hipopituitarismo que se da por una pérdida funcional del 90%, evidenciándose generalmente cuando la madre ha presentado sintomatología característica como dificultad al momento de la lactancia, pérdida de vello axilar, púbico e incluso de las cejas, además de un déficit en el sangrado menstrual, mismo que se puede tratar mediante un remplazo hormonal, según la hormona deficiente por ende, el diagnóstico de dicha patología es fundamental para evitar complicaciones endocrinas en el organismo (71).

El desarrollo de este capítulo explica como el Síndrome de Sheehan, puede ser una de las causas de hipopituitarismo postparto a nivel mundial, debido a la necrosis que se da en la glándula pituitaria, secundaria a una hemorragia post parto, por ende, la presente investigación tiene como finalidad describir los diferentes criterios, los cuales iremos abordando a lo largo del presente documento para valorar correctamente a los pacientes, tanto los exámenes realizados, los factores personales o la condición misma del paciente, para evitar así complicaciones de gran medida que no llegara a complicarse o empeorar su cuadro clínico.

Etiología

Considerada como una afección por un proceso secundario de hipopituitarismo, el síndrome de Sheehan, se da por un trastorno secundario a una hemorragia durante o después del parto (72), generando un infarto en la glándula pituitaria, debido a un déficit de la irrigación en la estructura mencionada, llevando a un shock hipovolémico, puesto que durante el periodo de

gestación la glándula tiende a presentar un crecimiento de tres veces su volumen, especialmente el lóbulo anterior del 33 al 40%, y por ende un incremento de su peso, y al no estar correctamente irrigada está es vulnerable a sufrir procesos isquémicos (26,73–75).

Por lo tanto, es importante conocer las causas y los factores de riesgo que inciden a que una mujer desarrolle dicho síndrome, siendo el embarazo el principal factor predominante, por la hemorragia que se puede o no presentar durante el alumbramiento (76–78), mismo que es un factor no predecible, debido a que estudios han confirmado que una pérdida de sangre en un volumen similar a una hemorragia postparto en mujeres no embarazadas no causa hipopituitarismo. Por ende, al tener claro este punto, hay que tomar en cuenta las complicaciones que la mujer puede presentar durante la gestación y que pueden llevar a que se dé una hemorragia, entre ellas un desprendimiento de la placenta, aborto involuntario, muertes fetales, ruptura uterina, embarazos múltiples, en los que existan antecedentes de hemorragia, por otra parte, existe otro factor de riesgo muy poco común relacionado a su vez con el embarazo, debido al crecimiento de la glándula pituitaria, en el que se puede dar un crecimiento excesivo y la paciente presente una silla turca pequeña, provocando que no se lleve a cabo una buena irrigación sanguínea, generando un infarto en la glándula (5,67).

Epidemiología

Según las estadísticas y los datos obtenidos en los últimos años a nivel global, se puede decir que el síndrome de Sheehan, es una patología que no se presenta con frecuencia, debido a las precauciones preparto y el seguimiento postparto que se les realiza a las mujeres después del alumbramiento, no obstante, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que el síndrome se presenta en un porcentaje del 3 al 4% en especial en mujeres que practican el alumbramiento en sus hogares. Por otra parte, se ha evidenciado que el hipopituitarismo, presenta una prevalencia de 45 personas por cada 100.000 a nivel global, presentando por lo general un déficit de 3 a 5 hormonas producidas en la glándula pituitaria, en donde se evidenció que únicamente el 6% se debe a un factor secundario como lo es el síndrome de Sheehan y un 61% debido a tumores pituitarios. Presentándose con mayor incidencia en países en vía de desarrollo, como en Ecuador, que se han evidenciado entre 25% a 32% tras una hemorragia posparto, a consecuencia de una mala intención de la salud, debido a que el personal médico al no ser una patología frecuente no se encuentra 100% capacitados, además que la sintomatología que puede variar en su aparición de 1 a 33 años según los datos estadísticos a medida de la alteración de las células hipofisarias alteradas (5,67,71,73).

Fisiopatología

Al hablar de la fisiopatología del síndrome de Sheehan, hacemos referencia al infarto que se produce en la glándula pituitaria, que se da tras un proceso secundario a una hemorragia postparto, puesto que durante el embarazo la glándula mencionada tiende a presentar una hiperplasia, es decir un aumento de su tamaño y volumen alrededor de 120 a 136% durante el proceso de gestación, provocando que los estrógenos placentarios estimulen las células lactotropas, por ende, al existir una hiperplasia de la glándula, también se debe una compensación en el flujo sanguíneo, y este al no existir se puede llegar a dar una estenosis en la arteria hipofisaria superior y esto al estar acompañado de la hemorragia post alumbramiento y shock hipovolémico hacen que la glándula tenga más probabilidad a que sufra una isquemia y finalmente una necrosis (67,70,71).

La principal porción afectada de la glándula es la porción anterior, también conocida con el nombre de adenohipófisis, debido a la falta de la irrigación sanguínea que se da por una hipotensión resultante del shock hipovolémico, presentándose de dos maneras una parcial que abarca el 75% y una total del 90%, pero al existir un daño mayor al 70 % según las bases científicas, se puede llegar a evidenciar un panhipopituitarismo a consecuencia que el tejido glandular pituitario no se regenera, dando paso a que las células se inflamen y la sangre coagulada en la afección total provoque una anulación total de la síntesis de hormonas, como resultado de una hipertrofia de la glándula pituitaria, en donde las principales hormonas alteradas son la prolactina y la de crecimiento, seguida del cortisol y adrenocorticotrópica y muy rara vez la tirotrópicas y gonadotropinas, presentándose en ambas afecciones de forma tardía la sintomatología, ya sean semanas, meses o años después de la hemorragia (67,70,71).

Cuadro Clínico

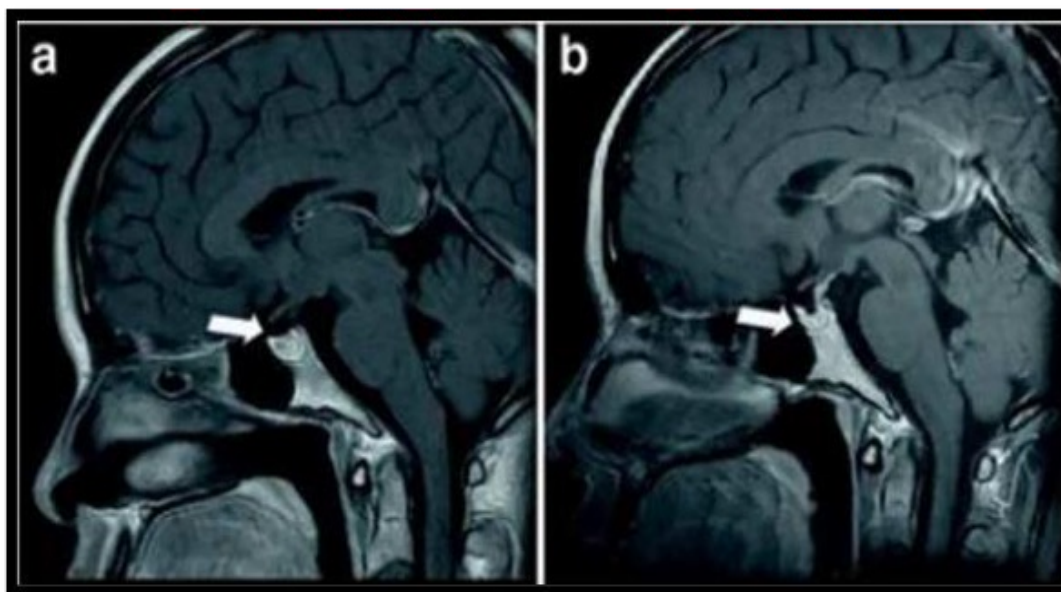
Las pacientes con síndrome de Sheehan, al ser una alteración de la glándula hipofisaria, la cual se encarga de recolectar información del cerebro y posteriormente enviará estímulos a las glándulas endocrinas para la secreción de hormonas, por ende, principalmente el paciente presentará Hipogalactia debido a los niveles bajos de prolactina, la cual se encuentra regulada por la adenohipófisis hipotensión, la cual se encuentra regulada por la corteza suprarrenal, debido a que esta se encargará en la secreción de la aldosterona, de igual manera, las pacientes presentaran hipotermia y taquicardia lo cual se debe a una alteración en la secreción de las hormonas tiroides, a su vez, también presentará hiponatremia debido a que la glándula hipofisaria no secretará vasopresina al sistema circulatorio.

Diagnóstico

El síndrome de Sheehan puede presentarse como una alteración en la vascularización de la glándula hipofisaria, la cual se debe al aumento de tamaño anormal de dicho órgano, lo cual puede ser por una hipertrofia celular, que puede llegar a medir hasta 2 cm de ancho cuando normalmente se presenta con 10 mm de ancho en los adultos, por ende, el aumento de tamaño de dicha glándula impedirá una adecuada irrigación sanguínea produciendo una mala oxigenación hacia las células, dando como resultado una necrosis hipofisaria, produciendo una alteración en la secreción y regulación de las hormonas producidas por la glándula hipofisis anterior (Adenohipófisis) o hipofisis posterior (Neurohipófisis) (79–83).

Por ende, para un adecuado diagnóstico del síndrome de Sheehan nos podemos ayudar mediante un perfil hormonal completo en sangre, ya que este no permitirá saber si existe nivel adecuado de las hormonas en ella, de igual manera, se puede solicitar una resonancia magnética (Figura 22) la cual nos permitirá observar si el paciente presenta un aumento en el tamaño de la glándula hipofisaria afectando así las secreciones y hormonas de crecimiento “Regulan el crecimiento y el metabolismo del cuerpo”, la prolactina “Hormona encargada de la producción de leche”, estrógenos – progesterona “Hormonas que ayudan en el proceso de ovulación y fecundación”, hormonas tiroideas “Ayudan a regular los procesos fisiológicos” y las hormonas corticales “Ayudan el sistema inmunológico”, de igual manera, en una resonancia magnética se podrá observar si existe una ausencia de la misma (79–83).

Figura 22. Resonancias magnéticas corte sagital de cráneo.



Descripción: a. Se observa una ausencia de la silla turca, b. Aumento anormal de la glándula pituitaria. **Fuente:** Tomado de Fernandez L., Viruez-Soto J., Vera-Carrasco O., 2020 (79).

Tratamiento

El principal tratamiento que se emplea en pacientes con síndrome de Sheehan se focaliza en las hormonas que se encuentra alteradas o en las que se encuentran con irregularidades, de igual manera se debe tomar en cuenta que el presente tratamiento consta con efectos secundarios las cuales pueden ser tanto a corto como a largo plazo sobre el cuerpo humano (79,80).

En el síndrome de Sheehan los pacientes de sexo femenino constan con mayor riesgo en presentar degradación de las estructuras óseas (osteoporosis) por la presencia de hipogonadismo ya sea por producir alteración en los niveles de hormona sexuales (Andrógeno) la cual es considerada como la segunda causa de osteoporosis, por ende, es crucial la sustitución hormonal con el objetivo de lidiar la degradación excesiva del hueso, de tal forma que, se ha observado una gran mejoría en los pacientes durante el uso de anticonceptivos orales, tales como: la etinilestradiol (Estrógeno) y el parche anticonceptivo (Estrógeno & Progesterona). Por ende, las pacientes deben permanecer en constante cuidado o vigilancia por el personal médico con respecto a la densidad ósea, el aumento de peso, riesgo de coagulación en el sistema circulatorio, ya que los tratamientos de sustitución hormonal presentan efectos secundarios (81,82).

El segundo tratamiento en pacientes con síndrome de Sheehan, se focaliza en hormona adrenocorticotrópica (ACTH), a su vez, se enfoca en la regulación de las hormonas paratiroides, debido a una alteración de las hormonas paratiroides, las cuales actúan sobre los osteoblastos y sobre la osteoclastogénesis. Por ende, el tratamiento de la ACTH se emplea por medio del uso de hidrocortisona (Hormona cortisol), para la cual se deberán observar los niveles de desequilibrio hormonal para calcular la dosis idónea para el paciente, debido a que existen pacientes que necesitan del medicamento como un apoyo sobre el estrés y otros pacientes necesitan constantemente medicarse con el objetivo de conservar los niveles idóneos de la hormona cortisol (32,83–87).

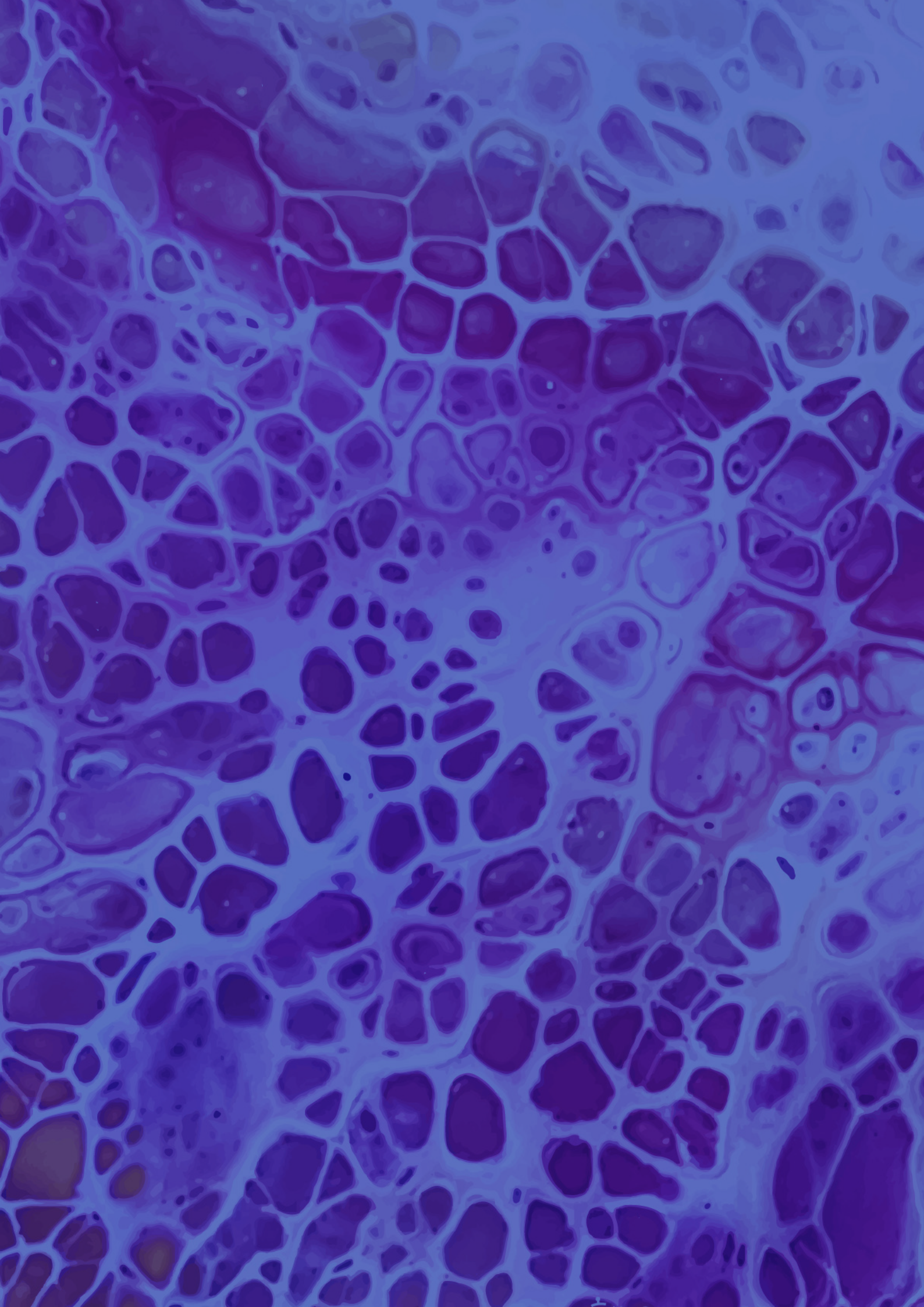
De tal manera que, si el paciente presenta mejoría sobre los niveles hormonales, especialmente la hormona cortisol, se proseguirá empleando una regulación del medicamento. De igual manera, se sugiere mucha cautela al momento de utilizar estos medicamentos, como tratamiento para el síndrome de Sheehan, ya que una dosis errónea puede ser perjudicial para la salud, desencadenando en la persona un incremento de los receptores neuronales y dando como resultado una afección mental, la cual se presenta como una alteración de la realidad (Psicosis) (82,83).

Por ende, en los pacientes que son tratados con corticosteroides, se les administra también antipsicóticos durante las primeras semanas con el objetivo de evitar los efectos psicóticos de los corticosteroides hasta encontrar una dosis idónea para el paciente. Antes de iniciar el

tratamiento para el desequilibrio de la hormona tiroides, se debe administrar corticoides, debido a que el paciente presenta crisis adrenales (79,83).

Otro tratamiento para el síndrome de Sheehan es la administración de Hormona de crecimiento (GH) mediante inyección, la cual deber ser administrada por el personal de médico y las personas que hayan sido capacitadas, ya que de igual manera se deberá instruir al paciente sobre la adecuada administración debido a que una mala administración no será eficaz, de tal forma que el paciente asumirá una gran cantidad de responsabilidad, por ende el paciente debe asegurarse de colocar el medicamento en zonas seguras, con ventilación en el hogar y que no se esté expuesto a la luz solar, además, se debe analizar el estado psicosocial y ambiental del paciente por la naturaleza del medicamento (79,83).

Según los resultados de nuestra investigación, el síndrome de Sheehan es considerado como un tipo de panhipopituitarismo, además de ser un fallo endocrino, este puede tener otros tipos de causas etiológicas como: yatrogenias, tumores, inflamaciones e isquemia y como consecuencia una necrosis de la adenohipófisis, para que este último proceso se manifieste, la necrosis debe ser de por lo menos de un 80% de la glándula, lo que daría como resultado una deficiencia de la capacidad de lactancia, así como una complicación conocida como diabetes insípida, consecuencia de la carencia o déficit de vasopresina. En este caso, la información evidencia que este síndrome es más frecuente en países en vías de desarrollo, en donde podemos mencionar al Ecuador, mismo que presenta una prevalencia de un 61% en personas que presentan tumores hipofisarios.



CAPÍTULO 4.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA EN PACIENTES POSTOPERATORIO

A SYSTEMATIC REVIEW OF THE SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION IN POSTOPERATIVE PATIENTS

El “Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética” fue descrito y diagnosticado por primera vez por Bartter y Schwartz en 1957. Se definió como una secreción mayor de lo normal de la hormona antidiurética, desencadenada por factores como infecciones,

enfermedades, medicamentos y complicaciones postoperatorias que deben ser tratadas de manera inmediata (88–90).

Esta patología afecta entre el 15 y el 30% de los pacientes adultos que han tenido un procedimiento quirúrgico, siendo más común en cirugías con un tiempo de intervención prolongado y en aquellos pacientes a los que se les administraron soluciones hipotónicas (89).

Los síntomas más comunes incluyen hiponatremia, marcada depresión del estado de ánimo, alteraciones del comportamiento, cambios en la personalidad y, en casos más extremos, confusión. El tratamiento es fundamental y consiste principalmente en regular los niveles de sodio mediante el uso de solución salina hipertónica o de fármacos especializados como la furosemida, entre otros, si los primeros son ineficientes (88,90).

Cakırgöz (91), en su estudio plantea la variedad de estos síntomas mediante un caso clínico y describe su progreso y resolución con el tratamiento adecuado, estudio, titulado “Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética relacionado con el síndrome de Guillain-Barré tras colecistectomía laparoscópica”, además de algunos estudios en donde se destaca el seguimiento de procedimientos quirúrgicos estudiados recientemente. En la cirugía transnasal transesfenoidal para el adenoma pituitario, específicamente una hipofisectomía transesfenoidal, la hiponatremia sintomática tardía es una complicación postoperatoria debido al “síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética”. Esta complicación muestra una incidencia del 4% al 23% en esta operación.

Según la OMS un porcentaje del 62% en hiponatremias es ocasionado por el “síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética” y el 4.8% al 31.5% por accidentes neurológicos que cobran alrededor de 35 millones de vidas al año. Es por ello que actualmente se ha convertido en un problema de salud a nivel global. El “síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética” es una complicación que genera una morbilidad y mortalidad que ha afectado a todo tipo de pacientes, especialmente en pacientes postoperatorios.

Esta investigación se centra en indagar diferentes factores como su etiología, fisiopatología, epidemiología, clínica, diagnóstico, exámenes complementarios, las complicaciones y el tratamiento adecuado para solucionar el “síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética” en pacientes postoperatorio; es necesario obtener esta información, ya que puede ser de utilidad en caso de ser necesario, de tal manera tener los conocimientos para tratar la enfermedad y brindar el mejor tratamiento.

Es de suma importancia realizar este artículo sobre el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética puesto que el 4.4% de los pacientes en el postoperatorio presentan

hiponatremia derivado del síndrome ya mencionado. Además, ocurre en los primeros días después de haber realizado el procedimiento quirúrgico, y se relaciona también con el estrés postquirúrgico general, el dolor y podría provocar la muerte del paciente (91).

Por otro lado es fundamental recopilar información de varios artículos y unir toda estos datos en un solo documento debido a que es común que el tiempo postquirúrgico de los pacientes sea atendido por internos, residentes, médicos generales y especialistas por lo que todos deben tener conocimiento del tema para poder identificar de manera precoz los signos y síntomas derivados de la hiponatremia, además es necesario conocer los valores normales de Sodio en la sangre para poder llegar a un diagnóstico certero de la patología y tratar de manera adecuada y rápida al paciente para evitar complicaciones que pueden ser incluso mortales como ya se mencionó.

Esta revisión beneficiará no solo a los futuros médicos sino también a los pacientes puesto que al consolidar el conocimiento los mismos recibirán la mejor atención médica, pues el tratamiento se realizará de la manera más adecuada.

En los artículos revisados se evidenció que las principales causas del “síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética” en los pacientes postoperatorios se dan por estrés, dolor, por la anestesia o por la administración de medicamentos y líquidos, esto por un aumento de la hormona antidiurética debido a varios factores lo que provoca que exista un aumento en la retención de agua en la nefrona distal que da como resultado hiponatremia dilucional normovolémica.

Esta patología se diagnostica mediante anamnesis y mediante exámenes de laboratorio que nos indiquen el sodio plasmático y urinario, la osmolaridad plasmática y urinaria y la normovolemia, mientras que el manejo se realiza mediante restricción de líquidos y se puede juntar diuréticos con suero fisiológico.

Definición

El “Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética” hace referencia a una secreción excesiva o una excreción anormal de la hormona antidiurética (ADH), cuya aparición puede deberse a enfermedades pulmonares, fármacos, enfermedades del sistema nervioso central, infecciones o complicaciones postoperatorias. Los niveles elevados de hormona antidiurética provocan bajos niveles de sodio en el organismo y una hiperosmolaridad sérica, además de una marcada hiperosmolaridad urinaria, disminución en la cantidad de líquido eliminado a través de la orina y una hipernatriuria (88,92).

Es común evidenciar hipersecreción de la hormona antidiurética en el posoperatorio de los pacientes, donde la causa más probable es el estrés, seguido del dolor como otra posible causa (88,89). Otra causa menos frecuente de hipersecreción de hormona antidiurética es la administración de enzima convertidora de angiotensina durante el periodo preoperatorio, con aparición de los síntomas aproximadamente un mes después de la intervención quirúrgica (88,93,94).

Epidemiología

El “síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética” predomina en la infancia y en edades adultas avanzadas, en estas etapas de la vida, es común observar niveles bajos de sodio en la sangre, también se ha observado una alta incidencia en pacientes que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas, debido al estrés, la anestesia, el dolor, los fármacos y a la administración de líquidos hipotónicos en el posoperatorio (95).

En los pacientes adultos postquirúrgicos, la incidencia oscila entre el 15% y el 30%, mientras que el síndrome es responsable de aproximadamente el 40% al 75% de los casos de hiponatremia postoperatoria, el riesgo de desarrollar esta patología está influenciado por la complejidad y duración de la cirugía, además las intervenciones neuroquirúrgicas, cardíacas y abdominales son las que presentan una mayor incidencia de este síndrome (88,89).

Etiología

En cuanto a la etiología tenemos que saber que son muchas las causas que pueden generar el síndrome inadecuado de esta hormona antidiurética, como se describe a continuación (95):

- Neoplasias: la presencia de tumores de cabeza, cuello y cavidad abdominal.
- Enfermedades pulmonares: neumonías, asma y atelectasia, al poseer el pulmón un tejido neuroendocrino, causante del aumento de la hormona antidiurética.
- Enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC): el cerebro, ictus, trauma del cráneo, infecciones, psicosis y neurocirugía.
- Fármacos: como la carbamazepina, ciclofosfamida, tricíclicos, oxitocina, etc.

Hiponatremia Posquirúrgico

La hiponatremia es una de las principales consecuencias por la que el paciente presenta una secreción inapropiada de la hormona antidiurética con un valor menor de 135 mEq/L, produciéndose en algunas circunstancias como se describe (96):

- Intervenciones quirúrgicas en donde se genera un estado de antidiuresis producto de la anestesia, extendiéndose hasta las primeras horas después del acto quirúrgico, esta antidiuresis no cede a las variaciones del volumen total de sangre y el volumen celular.
- El dolor y el incremento de las presiones intraabdominales también generan cifras elevadas de la hormona antidiurética siendo mayor en los adolescentes que los ancianos y mayor en las mujeres que se encuentran en el periodo de la menstruación. En cambio, en los adultos mayores de 75 años se genera una eliminación mucho menor de agua libre de soluciones iónicas debido al balance de Sodio (Na) más negativo, las distribuciones de los líquidos salinos pueden generar la aparición del sodio de forma tardía.
- La edad avanzada, el sexo, el peso, pacientes desnutridos, también generan hiponatremias después de la cirugía siendo más graves en las mujeres menores de 50 años.
- Las transfusiones sanguíneas, las cirugías duraderas y el bajo nivel de oxígeno en la sangre hipoxia originan el incremento de la hiponatremia posquirúrgica.

Fisiopatología

En el momento de la cirugía, se produce un aumento no osmótico en la producción de ADH desde la hipófisis posterior como respuesta compensatoria al estrés y la anestesia. Esto provoca una mayor retención de agua debido al incremento de ADH. Además, como respuesta al estrés, puede ocurrir un incremento en los espacios intercelulares de las membranas celulares, lo cual redistribuye los solutos durante la cirugía. Sin embargo, la hiponatremia puede agravarse por otros factores postoperatorios como medicamentos o la administración de líquidos (97,98).

El aumento de la hormona antidiurética conduce a una hiponatremia dilucional, ya que eleva el tamaño de los canales de acuaporina en el túbulo colector, esto sucede a pesar de que la osmolalidad sea <280 mOsm/kg, lo que resulta en la reabsorción de agua libre y una disminución consiguiente de la osmolalidad plasmática, con un aumento correspondiente de la osmolalidad urinaria, fenómeno conocido como hiponatremia normovolémica. El aumento en la volemia provoca la activación del péptido natriurético y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo cual promueve la excreción de sodio a través de la orina (99).

Clínica

En cuanto al cuadro clínico del síndrome de secreción inadecuada de ADH, la hiponatremia es característica fundamental, manifestándose cuando la osmolalidad plasmática efectiva desciende por debajo de <240 mOsm/kg. Los síntomas pueden ser sutiles e incluyen un estado de

cansancio extremo con disminución de la motivación y energía, así como trastornos del estado mental con alteraciones en el comportamiento y confusión (100).

Se han reportado casos donde los niveles de sodio en sangre son menores a 115 mEq/L, lo que puede causar hiperexcitabilidad muscular, convulsiones, estupor, coma y en los casos más severos, la muerte del paciente (101).

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar en aquellas patologías causas de hiponatremia (102):

- Hipopotasemia que puede producir cansancio, calambres y ritmos cardíacos anormales.
- Alteraciones hormonales como el hipotiroidismo o hipopituitarismo.
- Fármacos como la desmopresina que estimula de producción de ADH.
- Hipervolemia por insuficiencia cardíaca, renal o síndrome nefrótico.

Existen causas para que exista hiponatremia que son las deshidrataciones causadas por náuseas, vómitos, déficit de cortisol, síndrome pierde sal o el sudor.

Diagnóstico

Una anamnesis y exploración física detallada (antecedentes de vómitos, diarreas, quemaduras, tratamientos con diuréticos, normovolemia, signos de deshidratación, edema o una hiponatremia postquirúrgica) es muy importante para establecer cómo se encuentra el volumen extracelular y tener un diagnóstico. Las pruebas de laboratorio serán de mucha ayuda cuando existan casos dudosos, se valora los estímulos para la liberación de ADH, que son (103):

- Aumento de la osmolaridad plasmática.
- Disminución del volumen sanguíneo arterial que se perfunde en los tejidos, además de esto se debe valorar cada uno de los parámetros que se indica a continuación:

Osmolaridad urinaria

Este examen nos ayudará a medir la concentración de químicos presentes en la orina. Esta osmolaridad se puede medir mediante un examen de sangre. Si este examen es inferior a 100 mOsm/kg se va a reducir la cantidad de agua que los riñones reabsorben esta orina diluida se desecha como exceso de agua lo cual va a incrementar la osmolaridad sanguínea (104).

Electrolitos urinarios

La hipovolemia causa oliguria, es por ello que este examen va a medir los valores de sodio, cloro, potasio en orina y tener en cuenta que el cloro en la orina puede estar elevado, aunque se esté cursando una acidosis metabólica de origen extrarrenal como la diarrea (104).

Ácido úrico y urea

La concentración plasmática de ácido úrico y urea como existe una mayor reabsorción en el túbulo proximal renal, suelen estar disminuidas debido a su mayor eliminación (104).

Vasopresina

Este dependerá del patrón de secreción de vasopresina (104).

- La excreción independiente de ADH. Si esta se encuentra elevada, esta suele asociarse con neoplasias en las que hay una excreción continua de ADH gracias a las células malignas tumorales.
- Cuando la secreción de ADH es normal, pero hay disminución de la osmolaridad, produciendo una sobrecarga de agua que produce una orina hipotónica antes de que se normalice la osmolaridad plasmática.

Tratamiento

La principal afección provocada por el “síndrome de secreción inadecuado de hormona antidiurética” es la disminución de sodio conocido como hiponatremia la cual puede ser leve, moderada, grave y puede provocar distintas afecciones severas e incluso la muerte del paciente por lo tanto el tratamiento del mismo está orientado principalmente a corregir los niveles de sodio. Esta corrección debe realizarse de manera ideal es decir no debe ser excesivamente rápida puesto que podría provocar el síndrome de desmielinización osmótica (SDO), por lo tanto, la corrección debe ser temprana y adecuada siendo el objetivo a conseguir la eunatremia (90).

Es totalmente necesario antes de iniciar el tratamiento tomar una muestra de sangre para poder determinar los niveles de natremia, potasemia, urea, creatinina y osmolaridad; de igual manera es necesario un examen de orina para determinar los mismos ítems (90,91).

Para corregir la hiponatremia en pacientes postquirúrgicos se debe analizar la gravedad del mismo considerando como criterio para un paciente grave los síntomas de afección neurológica, de esta manera una hiponatremia con síntomas agudos y graves que sean indicativos de edema cerebral debe ser corregida de manera agresiva y rápida. El tratamiento inicial debe estar

orientado a disminuir el edema cerebral y está indicada la solución salina hipertónica al 3% vía intravenosa puesto que se da un paso de agua desde el espacio intracelular al intravascular reduciendo por lo tanto el edema cerebral. La infusión de la solución salina hipertónica al 3% puede ser a un ritmo de “0,5 ml/kg/hora o de 1-2 ml/kg/hora”. Luego de iniciado el tratamiento es fundamental valorar la diuresis del paciente y asegurarse de que esta sea correcta. El objetivo de este tratamiento es elevar el sodio de “6 a 8 mmol/l en las primeras 24 horas”. Luego de la infusión de solución salina hipertónica es necesario tener monitorizado al paciente para saber cuándo es necesario detener la misma, por lo tanto, se debe determinar el sodio luego de dos horas si este presenta niveles superiores a 6 mmol/l se detiene la infusión, por otro lado, si los niveles se encuentran entre 1 - 6 mmol/l se mantiene el ritmo, si no hay cambios en el Na se puede aumentar la infusión en un 50 al 100%. Al interrumpir la infusión el tratamiento a seguir por las 24 horas siguientes es la restricción hídrica y el aporte oral de sal (90,92).

En otros casos se presentan pacientes con una hiponatremia moderada o leve cuyo tratamiento incluye las siguientes medidas: es necesario una dieta intrahospitalaria que contenga como mínimo 3 - 4 gr de sal tres veces al día es decir cada 8 horas; es indispensable valorar la presión arterial, se incluye también la restricción hídrica es decir limitar el aporte de todos los líquidos al paciente como alimentos de la dieta, medicación y líquidos orales. La administración de furosemida es útil puesto que este fármaco incrementa la salida de agua libre por la nefrona, esta puede ser administrada ya sea vía intravenosa en dosis de 20 mg cada 8 - 24 horas u oral en 40 mg siguiendo el mismo tiempo que por vía intravenosa (90,105).

Otro fármaco que puede ser utilizado se denomina tolvaptán y se recomienda en pacientes sin restricciones hídricas; la dosis inicial es de 15 mg vía oral al día y se debe controlar la diuresis cada 6 horas (90).

Consideraciones importantes

Tomando en consideración que el “síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética” se caracteriza por una secreción excesiva de hormona antidiurética, siendo una patología frecuente en el postoperatorio de los pacientes (91), y tras revisar varios artículos, se puede afirmar que este síndrome es más común en pacientes de edad avanzada y desnutridos en el postoperatorio. Otro factor relevante para su desarrollo son las cirugías prolongadas, que generan altos niveles de estrés y requieren períodos prolongados de anestesia, además, la administración de soluciones hipotónicas también aumenta el riesgo de esta patología (89).

La manifestación principal de este síndrome es la hiponatremia, resultado de la dilución del sodio, y esta alteración es la responsable de los diferentes signos y síntomas que deben ser evaluados en el paciente postoperatorio. Entre estos síntomas se incluyen disfunción del sistema

nervioso central, cansancio extremo, falta de motivación y energía, así como alteraciones del comportamiento, la personalidad y confusión (88,90).

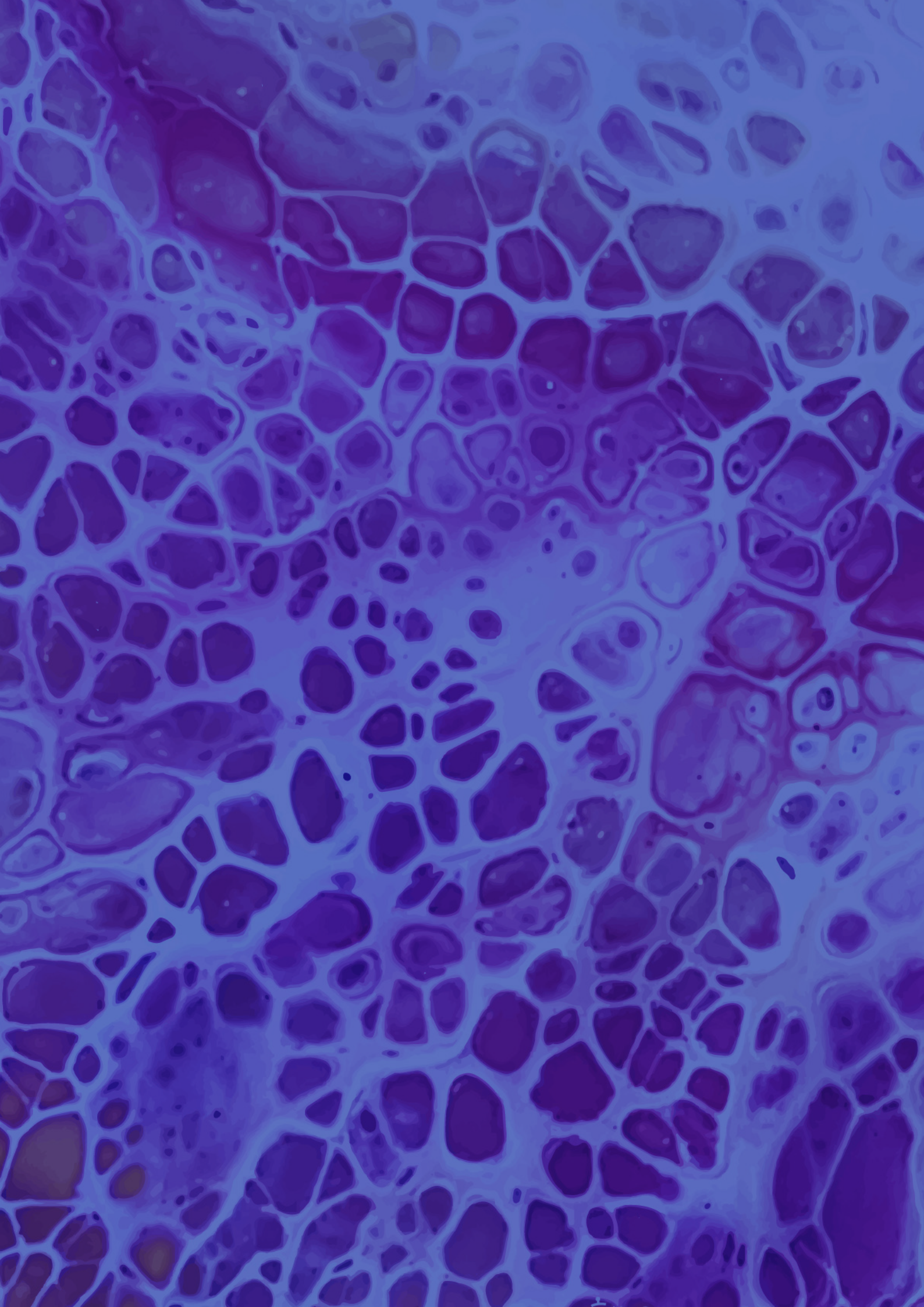
En casos severos donde los niveles de sodio en sangre son menores a 115 mEq/L, los pacientes pueden experimentar hiperexcitabilidad muscular, convulsiones, estupor, coma e incluso, en situaciones extremas, pueden llegar a fallecer (101). Después de analizar las causas, signos y síntomas, es evidente que en el tratamiento de pacientes postoperatorios es crucial implementar la restricción hídrica y realizar un control riguroso de los niveles de electrolitos, especialmente del sodio. El manejo de la hiponatremia en estos pacientes debe ser efectivo y eficaz, orientado a reducir las posibles complicaciones y el riesgo de mortalidad. Durante la instauración del tratamiento, es fundamental mantener una vigilancia médica estricta para monitorizar la evolución del paciente y asegurar una recuperación favorable. Por último, es crucial evitar una corrección rápida de los niveles de sodio en el organismo, ya que esto podría llevar al desarrollo del síndrome de desmielinización osmótica (105).

Importante recordar

Entre las principales causas que pueden desencadenar el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética postoperatorio se incluyen: enfermedades pulmonares, fármacos, enfermedades del sistema nervioso central, infecciones o complicaciones postoperatorias.

Debido al estrés y la anestesia, se produce un aumento no osmótico en la producción de ADH por la hipófisis como mecanismo compensatorio. La ADH provoca retención de agua y hiponatremia dilucional debido a que los canales de acuaporina se activan cuando la osmolalidad es <280 mOsm/kg, resultando en la reabsorción de agua libre y su posterior excreción. Esto conlleva a una disminución de la osmolalidad plasmática y un aumento de la osmolalidad urinaria, lo que caracteriza la hiponatremia normovolémica.

El diagnóstico se establece mediante una detallada anamnesis y exploración física, evaluando el estado del volumen extracelular y realizando exámenes como la osmolaridad urinaria, electrolitos urinarios, ácido úrico, urea y vasopresina. El tratamiento se centra principalmente en normalizar los niveles de sodio. En pacientes postoperatorios, donde puede presentarse edema cerebral, es crucial corregir rápidamente esto mediante la administración intravenosa de solución salina hipertónica al 3%, a una velocidad de infusión de 0.5 ml/kg/hora o 1-2 ml/kg/hora, monitorizando constantemente al paciente. Otras medidas incluyen dieta específica, restricción de líquidos y el uso de medicamentos como furosemida o tolvaptán.



CAPÍTULO 5.

SINDROME DE WOODHOUSE SAKATI

SINDROME DE WOODHOUSE SAKATI

El cuerpo humano es un templo maravilloso compuesto por células, cada una con contenido genético (Ácido Desoxirribonucleico, ADN) que nos hace únicos. En el centro de cada célula se encuentran los cromosomas, encargados de transmitir el material genético de una célula a otra. Además de su contenido genético, el cuerpo humano se caracteriza por su sabiduría y singularidad, contando con sistemas que regulan y mantienen su funcionamiento, como el sistema endócrino. Este sistema está formado por glándulas que producen sustancias llamadas hormonas, mensajeros químicos esenciales para la comunicación entre los órganos a través de la sangre.

La incertidumbre de muchas personas radica en qué sucedería si ocurriera alguna falla genética o sistémica en el organismo humano. En ciertos casos, la respuesta es clara, pero en otros, la

causa de la falla puede ser desconocida, como ocurre en el Síndrome de Woodhouse Sakati. El síndrome de Woodhouse Sakati es una patología genética extremadamente rara, de herencia autosómica recesiva, que fue descrita por primera vez en Arabia Saudita por Nadia A. Sakati y Nicolas J. Woodhouse. Se caracteriza por una mutación en el gen DCAF17, localizado en el cromosoma 2q31.1. El gen mencionado codifica una proteína cuya función exacta aún no se comprende completamente. Los pacientes afectados por este síndrome presentan manifestaciones como diabetes mellitus, discapacidad intelectual, hipogonadismo, alopecia, anomalías en el electrocardiograma, entre otros síntomas (106).

El síndrome de Woodhouse Sakati aparece siempre y cuando el gen DCAF- 17 presente mutaciones en ambas copias. Con respecto a las mutaciones, se han identificado 11 de estas, las cuales son: mutaciones sin sentido, splicing y deleciones pequeñas, dando lugar a la producción de una proteína corta y con rápida descomposición (107–110).

Este síndrome suele alterar el sistema endocrino y nervioso, generalmente, causa una producción baja de hormonas, los cuales en mujeres impide la funcionalidad de los ovarios incluso puede haber ausencia del útero. Por otro lado, en el caso de los hombres, producen poco o nada de espermatozoides. Otras alteraciones que sufren las personas con este síndrome son, alopecia, rasgos fáciles, rostro alargado y de forma triangular, hipertelorismo y puente nasal prominente, distonía, disfagia, entre otras (107).

Es importante conocer cada uno de los criterios que forman parte de esta enfermedad, mismos que se irán explicando a lo largo del presente trabajo. Así, se podrá valorar de forma oportuna a los pacientes que lleguen a desarrollar este síndrome poco frecuente en el mundo.

Teniendo en cuenta, las manifestaciones clínicas, los antecedentes tanto personales como familiares y los distintos métodos de diagnóstico para detectar de forma efectiva dicha enfermedad, para evitar así complicaciones que pongan en riesgo la vida del individuo que padezca de Síndrome de Woodhouse Sakati.

Etiología

El Síndrome de Woodhouse Sakati (WSS) es una patología autosómica recesiva multisistémica causada por mutaciones en el gen DCAF17, ubicado en el cromosoma 2q31.1, el cual codifica una proteína localizada en el nucleolo y expresada en órganos como el cerebro, hígado y piel. Para que se manifieste la enfermedad, ambas copias del gen deben presentar mutaciones (106).

Las mutaciones en el gen DCAF17 provocan una variada sintomatología clínica en los pacientes afectados. Entre los síntomas más comunes se encuentran la pérdida auditiva, retraso

intelectual, alopecia y diabetes mellitus, muchos pacientes también desarrollan manifestaciones endocrinas como hipogonadismo y síndromes extrapiramidales, los cuales, de no tratarse a tiempo, pueden poner en riesgo la vida del paciente, el síndrome neuroendocrino causado por las mutaciones en el gen DCAF17 es poco conocido a nivel mundial y conlleva a una disminución notable de la funcionalidad celular, frecuentemente asociada con el envejecimiento celular y la apoptosis (106,107).

Se han identificado varias mutaciones en el gen DCAF17, incluyendo fallas en el proceso de empalme (splicing) del ARN mensajero, responsable de la unión de los fragmentos de ADN, así como deleciones cortas que resultan en la ausencia de material genético, facilitando el desarrollo de mutaciones genéticas. Aproximadamente el 25% de los individuos son portadores del Síndrome de Woodhouse Sakati desde el momento de la gestación, debido a diversas causas como la herencia de mutaciones en el gen DCAF17 de los padres o a matrimonios consanguíneos (106).

Epidemiología Mundial

El Síndrome de Woodhouse Sakati es una enfermedad infrecuente y poco estudiada que se descubrió en 1983 en Arabia Saudita, Aproximadamente con una prevalencia de 1 de cada 100.000 individuos pueden padecer WSS, con gran frecuencia en el sexo masculino, muchas veces las personas presentan sintomatología que orientan al diagnóstico y, por otro lado, en ciertas veces el síndrome cursa totalmente de forma asintomática. A nivel mundial aproximadamente se han descrito un total de 76 casos Síndrome de Woodhouse Sakati, por tanto, la mayor prevalencia se ha constatado en individuos provenientes del Oriente Medio, seguida brevemente por Arabia Saudita, China y finalmente, en Turquía. Se estudió a una familia Turca portadora de Síndrome de Woodhouse Sakati puesto que, el síndrome curso totalmente de una forma asintomática impidiendo detectarlo oportunamente (108).

Oriente Medio

Es la zona con la mayor cifra de casos de Síndrome de Woodhouse Sakati en comparación con Arabia Saudita, China y Turquía. Generalmente, se ha comprobado que 32 pacientes de esta localidad padecen de este síndrome poco frecuente, a los pacientes se les sometieron a pruebas genéticas para comprobar si existía una alteración a nivel de los genes, dado a que, los individuos jóvenes entre 22 a 25 años manifestaban una tríada clínica bastante llamativa. La tríada clínica comprendía, descenso del factor de crecimiento insulínico tipo 1, hipogonadismo y alopecia, siendo esta parte clínica muy orientadora hacia un posible diagnóstico de Síndrome de Woodhouse Sakati, cabe mencionar, que entre otras manifestaciones que presentaban se

hallaban la sordera bilateral en el 75% de los casos, a más, distonía y discapacidad mental en un 86% de los individuos siendo la afectación más frecuente y por ende, la más grave (109).

Arabia Saudita

En esta parte se han presentado 6 casos en dos familias, con mayor frecuencia ocurre entre jóvenes entre los 20 y 25 años de edad donde presentaban un cuadro clínico de hipogonadismo, alopecia y pérdida de la agudeza auditiva. Aunque cabe mencionar que, el último caso registrado fue de una niña de 12 años que para su corta edad presentaba una falta del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y sin otro tipo de alteración evidente, se considera que en esta población hay un riesgo mayor de incidencia de Síndrome de Woodhouse Sakati debido a la tasa de matrimonios entre una misma rama familiar, esto provoca que las descendencias estén propensas a padecer trastornos genéticos (108).

Turquía

Al igual que en las familias de Arabia Saudita, es común los matrimonios entre miembros de una misma familia, en esta zona se han reportado 2 casos de dos hermanas que presentaban manifestaciones clínicas de Síndrome de Woodhouse Sakat, en estas pacientes el síndrome comenzó de forma asintomática hasta la etapa de la pubertad siendo evidente que existía alguna alteración que se debía estudiar. Las pacientes presentaban amenorrea primaria que va estrechamente relacionada con la falta del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios como crecimiento de las mamas, vello púbico y axilar, además, presentaban diabetes y retraso mental en un 25% que se acompañaban de signos extrapiramidales, las jóvenes afectadas poseían una alteración a nivel del gen DCAF17 la misma que se comprobó en un análisis de ADN (108,109).

China

En comparación con las zonas antes mencionadas en las familias chinas mediante estudios genéticos se comprobó una mutación a nivel del gen DCAF17 donde se dedujo que se trataría de una nueva variante en la secuenciación del gen, se evidenció que existía una disminución de aminoácidos presentes en un total de 503 por debajo del rango contemplado como normal. Los hombres que padecían Síndrome de Woodhouse Sakati en China presentaban a más de diabetes, hipogonadismo, alopecia, signos de osteoporosis siendo una manifestación nueva dentro de este síndrome, por lo cual, con la presencia de esta nueva manifestación clínica en estos pacientes se dudó de que se tratara del síndrome de Woodhouse Sakati. La prevalencia del Síndrome de Woodhouse Sakati se incrementa al existir antecedentes de trastornos genéticos y de matrimonios entre individuos de la misma rama familiar, sobre todo, se ha constatado

que existe un gran predominio en zonas del Oriente Medio y Arabia Saudita siendo los lugares con una mayor tasa de incidencia en un 65% (109).

Fisiopatología

Para entender a este síndrome, debemos enfocarnos que se debe a una mutación, y a causa de esta, hay alteraciones a nivel funcional y estructural. La mutación del gen DCAF17, como ya se explicó, codifica una proteína que, hasta la fecha, se conoce su función, y que hace en el organismo.

Este gen se expresa en muchas partes del cuerpo, como la piel, cerebro, hígado, gónadas, etc. Los pacientes que tienen el síndrome, poseen hipogonadismo secundario, que quiere decir que hay una alteración hipofisaria o hipotalámica. Para una mejor comprensión, se puede revisar (Figura 23), la cual indica algunas características físicas en los pacientes con este síndrome. En el caso de las mujeres, puede haber hipoplasia uterina simple, e incluso ausencia de ovarios, trompas y útero; sin embargo, esta ausencia de anexos, es algo nuevo, ya que se sospecha de una nueva mutación del gen DCAF-17 (111).

En los hombres puede haber oligospermia, infertilidad, rostro alargado, triangular y con la característica de tener hipertelorismo ocular (aumento de la distancia entre las pupilas), a nivel del cerebro, se ha estudiado que hay excesiva cantidad de hierro depositado en los ganglios basales del cerebro; recordemos, que los ganglios basales del cerebro son aquellos que se encargan del movimiento suave muscular, suprimen los movimientos involuntarios, y coordinan los cambios de postura, también, se ha descrito en estudios de imágenes como la tomografía computarizada, que hay una atrofia de la glándula pituitaria, e incluso que hay una ausencia de la misma, ya que se observa a la silla turca del esfenoides vacía, y esto conlleva a una Insuficiencia Hipofisaria (110,112).

En estos pacientes es importante que se realicen estudios como la resonancia magnética abdominal, para observar si hay atrofia del páncreas, ya que, en estas personas, hay la posibilidad de que obtengan Diabetes Mellitus Tipo I, aunque existen personas con Woodhouse Sakati que no tienen la mutación tan acentuada, y no hay problemas de diabetes (113).

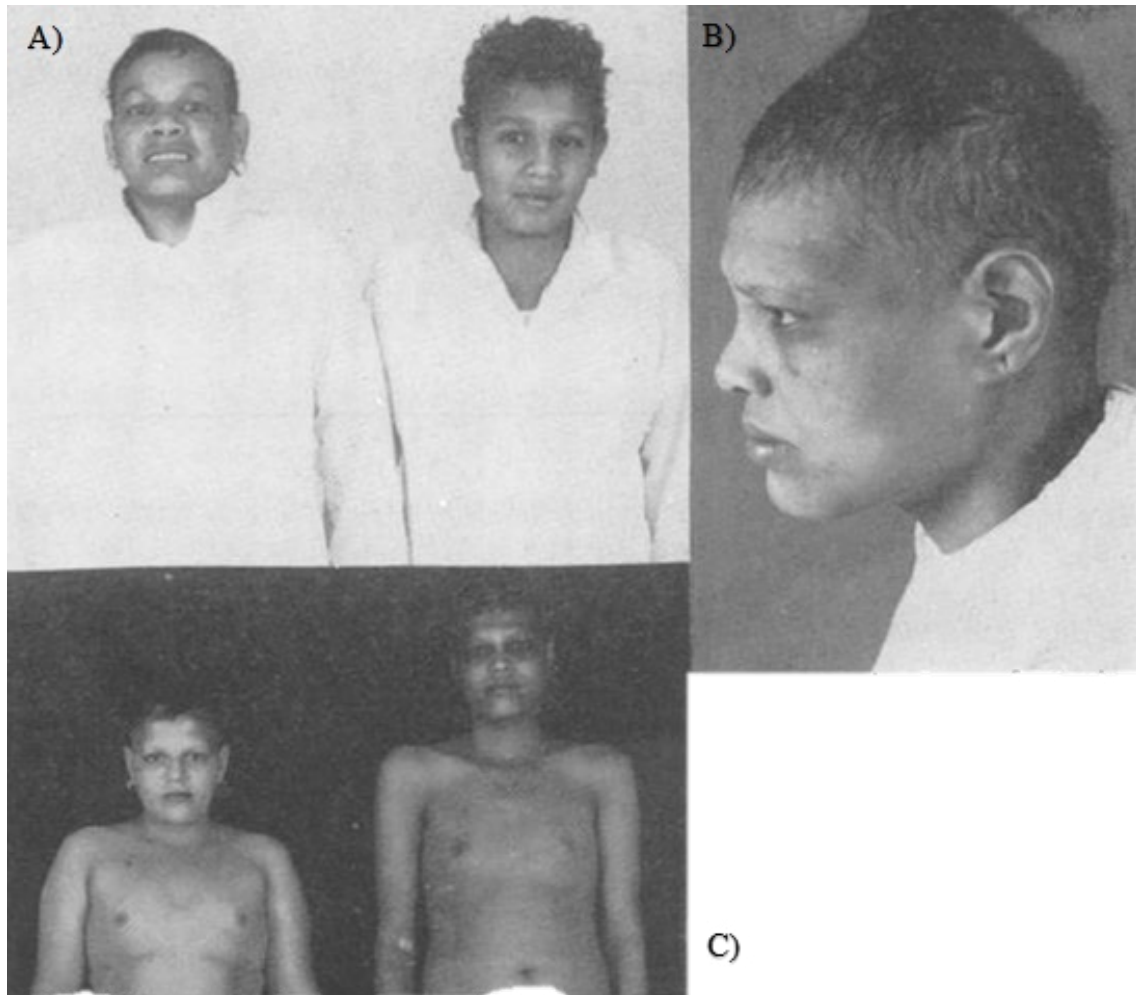
Figura 23: Imágenes de 8 pacientes diagnosticados con Síndrome de Woodhouse Sakati



Nota: A. Paciente masculino de 23 años con occipucio plano, y alopecia frontotemporal; B. Paciente femenina de 19 años con distonía facial, miembros superiores e inferiores; C. Paciente femenina de 35 años, con alopecia frontotemporal, occipucio plano e implantación baja de los pabellones auriculares y distonía cervical; D. Paciente masculino de 14 años con alopecia; E. Paciente femenina de 25 años con alopecia y atrofia de los músculos faciales y temporales; F. Paciente masculino de 17 años con postura distónica; G. Paciente masculino de 21 años con alopecia y cara "triangular"; H. Paciente masculino de 32 años con distonía generalizada severa y alopecia total. **Fuente:** Tomado de Woodhouse NJ, Sakati NA. A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities. *J Med Genet.* 1983 (112).

El síndrome de Woodhouse Sakati, también presenta hipotiroidismo secundario, quiere decir, que hay una estimulación o comunicación deficiente por parte de la hipófisis, sin liberación eficiente de la hormona liberadora de tirotrópina, retomando que, en los pacientes hay una atrofia o ausencia de esta glándula pituitaria (114), cabe destacar que los pacientes presentan alopecia, como se evidencia en la figura 24.

Figura 24: Primeros pacientes diagnosticados con Síndrome de Woodhouse Sakati



Nota: A. Hermanos con pérdida del cuero cabelludo, siendo más notable en el hermano mayor la alopecia (persona con proyección lateral del literal B). C. Hermanos con un marcado adelgazamiento del cuero cabelludo y del vello de las cejas, además de que presentan cejas escasas. **Fuente:** Tomado de Woodhouse NJ, Sakati NA. A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities. J Med Genet. 1983 (112).

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad, ya que las mismas aparecerán o serán presenciadas en etapas diferentes como se demuestra en la tabla 14 (115).

Tabla 14. Manifestaciones clínicas neurológicas en 2 tipos (discapacidad severa y leve)

Leve	Severa
Aparición de signos y síntomas en la adolescencia y adultez	Aparición de signos y síntomas a edad temprana (niñez y adolescencia)
Disminución intelectual: +	Disminución intelectual: +++
Distonía: +++	Distonía: +++
Rigidez: +	-
-	Ataxia: +
-	Temblores: +
Convulsiones: +	Convulsiones: +

Elaborado por: Palma B. Tomado a partir Woodhouse NJ, Sakati NA. A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities. *J Med Genet.* 1983 (112).

Este síndrome tiene manifestaciones neurodegenerativas, mismas que se pueden valorar revisando la tabla 15, siendo la distonía (contracción o espasmo muscular anormal) la manifestación clínica más frecuente, se presenta de manera generalizada y multisegmentaria. Las manifestaciones menos frecuentes son las convulsiones, temblores y ataxia (115–117).

Tabla 15. Criterios para la valoración clínica del daño neurológico

MUY POCA SEVERIDAD	Si el paciente mantiene su vida cotidiana sin ninguna dificultad significativa.
POCA SEVERIDAD	Si las alteraciones neurológicas del paciente dificultan realizar actividades de alto nivel (realizar operaciones matemáticas, correr)
SEVERA	Si el paciente mantenía o realizaba actividades importantes y estas se ven anuladas por la condición del paciente.
MUY SEVERA	Si el paciente nunca ha podido realizar actividades con normalidad por que ha mantenido limitaciones significativas.

Fuente: Tomado de Woodhouse NJ, Sakati NA. A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities. *J Med Genet.* 1983 Jun;20 (112). *Elaborado por:* Palma B

También podemos evidenciar patologías asociadas en ciertos pacientes como:

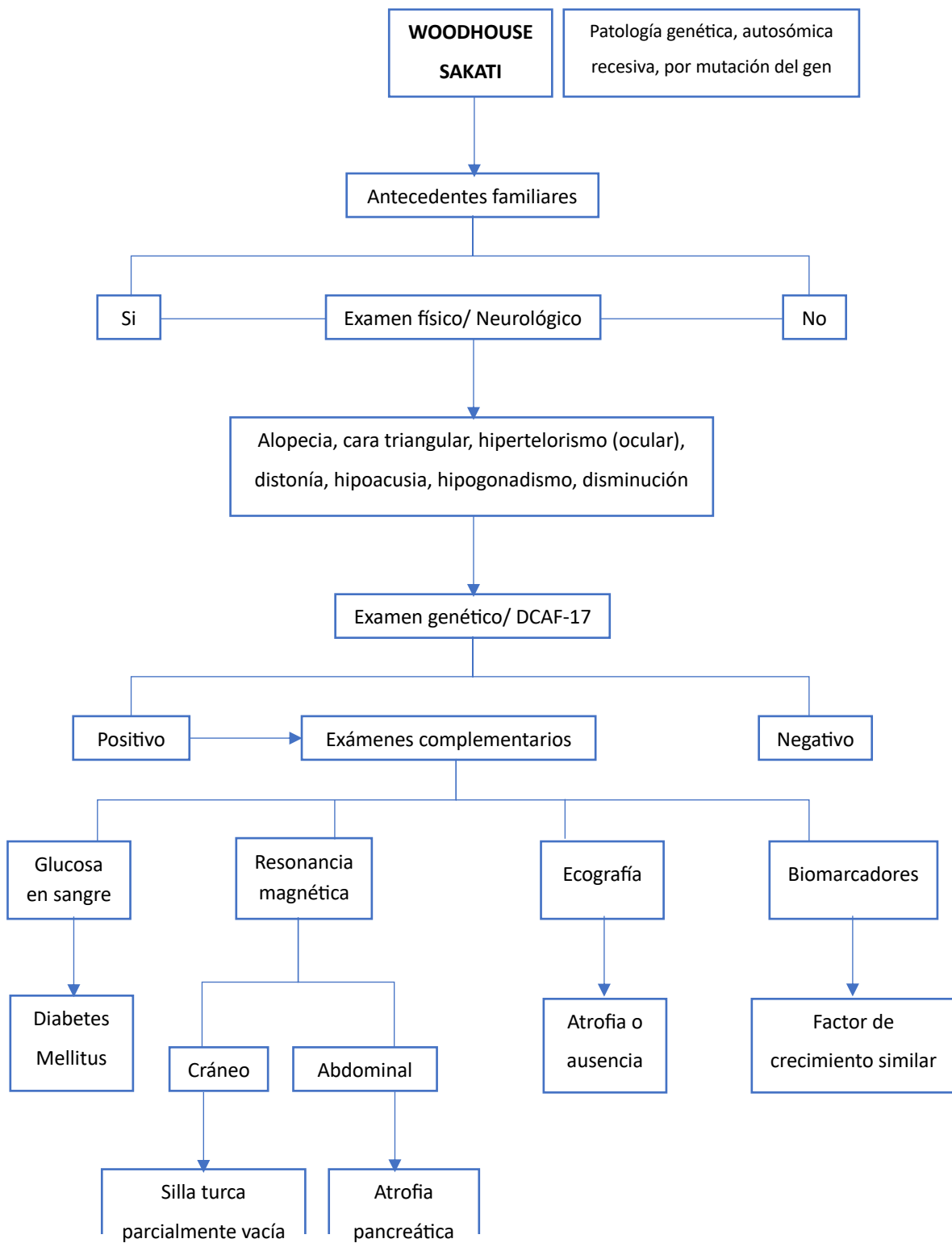
- Hipertelorismo (ocular)
- Trombocitopenia
- Hipogonadismo hipofisiario
- Hipotiroidismo
- Hipoacusia neurosensorial
- Movimientos extrapiramidales progresivos

Diagnostico etiológico

El síndrome se presenta como consecuencia de una alteración genética en la que se producen empalmes alternativos del GEN DCAF17 que da como resultado múltiples transcripciones de diferente longitud.

Una transcripción larga denominada NM_025000.4 que posee 14 exones, esta se encarga de codificar el factor 17 que tiene vínculo con DDB1 y CUL4 (estas dos son encargadas del proceso de reparación del ADN en caso de que existan daños en el mismo), esta proteína está constituida por 520 aminoácidos conocida como isoforma alfa (NP_079276.2), que es una proteína nucleolar y cuya función aún se desconoce. A pesar de ello, estudios de genética han revelado que esta se encuentra presente en varios tejidos, dérmicos, hepáticos y neurológicos, por lo que se puede relacionar a este GEN con la afectación a múltiples órganos que se da en este síndrome ([118](#),[119](#)).

Figura 25. Algoritmo para el diagnóstico de Síndrome de Woodhouse Sakati



Elaborado por: Mendoza L, Palma B.

La transcripción NM_001164821.1 carece de 2 exones codificantes, por lo tanto, posee solamente 12 exones en comparación con la anterior. En varios estudios referentes al síndrome de Woodhouse Sakati se han encontrado diferentes alteraciones patogénicas en el GEN DCAF17 que varían dependiendo la descendencia del grupo de estudio, en donde se menciona que existen pequeñas deleciones intragénicas sin sentido, lo que provoca variaciones del sitio de empalme y pequeños indeles, de esta forma se producen alteraciones en la molécula generada, lo que se traduciría a una proteína dañada y con una función anómala o sin función si se la compara con la molécula original, de esta manera se producen las diferentes alteraciones a nivel neuroendocrino, cutáneo y hepático que se presentan en los pacientes que padecen este síndrome (119). En la figura 25 se evidencia el algoritmo para el diagnóstico de Síndrome de Woodhouse Sakati.

Diagnóstico diferencial

Es de mucha relevancia diferenciar de manera adecuada a otras enfermedades que se manifiestan con características similares al síndrome de Woodhouse Sakati, con la finalidad de establecer un diagnóstico preciso y adecuado, para poder llegar a esto se requieren de exámenes genéticos, sin embargo, se pueden tomar en cuenta algunas enfermedades que comparten manifestaciones clínicas similares, entre estas:

El síndrome de Hutchinson- Gilford

Conocido también como “Progeria”, es una enfermedad que cursa con un cuadro clínico característico que se desarrolla durante la niñez, presentando una cabeza desproporcionadamente grande, cresta y punta nasal estrechas, boca pequeña y micrognatia, alopecia, distrofia ungueal. Otras manifestaciones incluyen pérdida auditiva de tipo conductivo y de baja frecuencia, además de, resistencia a la insulina, todo esto se provoca como consecuencia de un daño en el GEN LMNA, se descarta del síndrome de Woodhouse Sakati debido a que en este no existe un deterioro neurológico ni motriz (120).

El síndrome de Cockayne

Se produce como consecuencia de una alteración en el GEN ERCC6, se presenta con manifestaciones clínicas como microcefalia, disfunción neurológica, deterioro conductual e intelectual, pérdida auditiva neurosensorial, anomalías dentales y rasgos de enanismo caquético, se descarta del síndrome de Woodhouse Sakati ya que en este no existe diabetes mellitus (121).

Síndrome de Perrault

Es una enfermedad de origen genético a causa de alteraciones en múltiples genes como CLPP, ERALI, entre otros; el cuadro clínico se caracteriza por hipoacusia neurosensorial, disgenesia o disfunción gonadal en mujeres, además se acompaña el cuadro con dificultades de aprendizaje y retraso en el desarrollo físico, ataxia y neuropatía sensorial y periférica. Las manifestaciones anteriormente expuestas comparten rasgos similares al síndrome de Woodhouse Sakati, sin embargo, puede descartarse debido a que en este síndrome no existe la presencia de diabetes mellitus sea esta dependiente o no dependiente de insulina (122).

Como se puede evidenciar los síndromes de origen genético mencionados tienen similitud, sin embargo, existen diferencias muy sutiles, es por esto que, es importante realizar una buena anamnesis para obtener la mayor información posible, a más de ello es necesario realizar estudios genéticos para confirmar o descartar el diagnóstico.

Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios para confirmar el diagnóstico en un paciente con sospecha del Síndrome de Woodhouse Sakati son (122):

- A. Glucosa en sangre HOMA-b, anticuerpos antiisletos (ICA): Que estén afectando o atacando las células beta, Hemoglobina Glicosilada, etc.
- B. Resonancia magnética (RM) en el cráneo: La finalidad es evidenciar una posible silla turca vacía o parcialmente vacía, debido a la atrofia de la glándula pituitaria e incluso la ausencia total de la misma. Se puede realizar una resonancia magnética abdominal para valorar de una posible atrofia pancreática, misma que nos puede explicar un déficit de producción de insulina.
- C. También se puede realizar una Resonancia Magnética a nivel pélvico para detectar ausencia uterina.
- D. Ecografía abdominopélvica en paciente femenina: Este examen imagenológico tiene como objetivo determinar si existe una atrofia o una ausencia del útero, trompas de falopio y ovarios.
- E. Para confirmar la presencia de este síndrome, se realiza principalmente un examen genético con la finalidad de detectar al gen DCAF-17; además de biomarcadores como el IGF-1 (Factor de Crecimiento Similar a la Insulina I) en el suero, para poder determinar la presencia de alguna anomalía hormonal, como en:
 - La hormona estimulante de la tiroides (TSH)
 - La hormona Leutinizante (Lh)

- La hormona Folículo Estimulante (FSH)
- La Prolactina (PRL)

Tratamiento

El tratamiento va a dirigido dependiendo del paciente, puesto que se trata dependiendo a las manifestaciones clínicas junto con el tratamiento correspondiente a las enfermedades coadyuvantes presentadas por este síndrome (108).

Para no olvidar

El síndrome de Woodhouse Sakati es una alteración genética de tipo autosómica recesiva, la cual es caracterizada por la mutación del gen DCAF17, en el cromosoma 2q31.1, y este a su vez, sintetiza una proteína que no se sabe qué hace en el cuerpo humano.

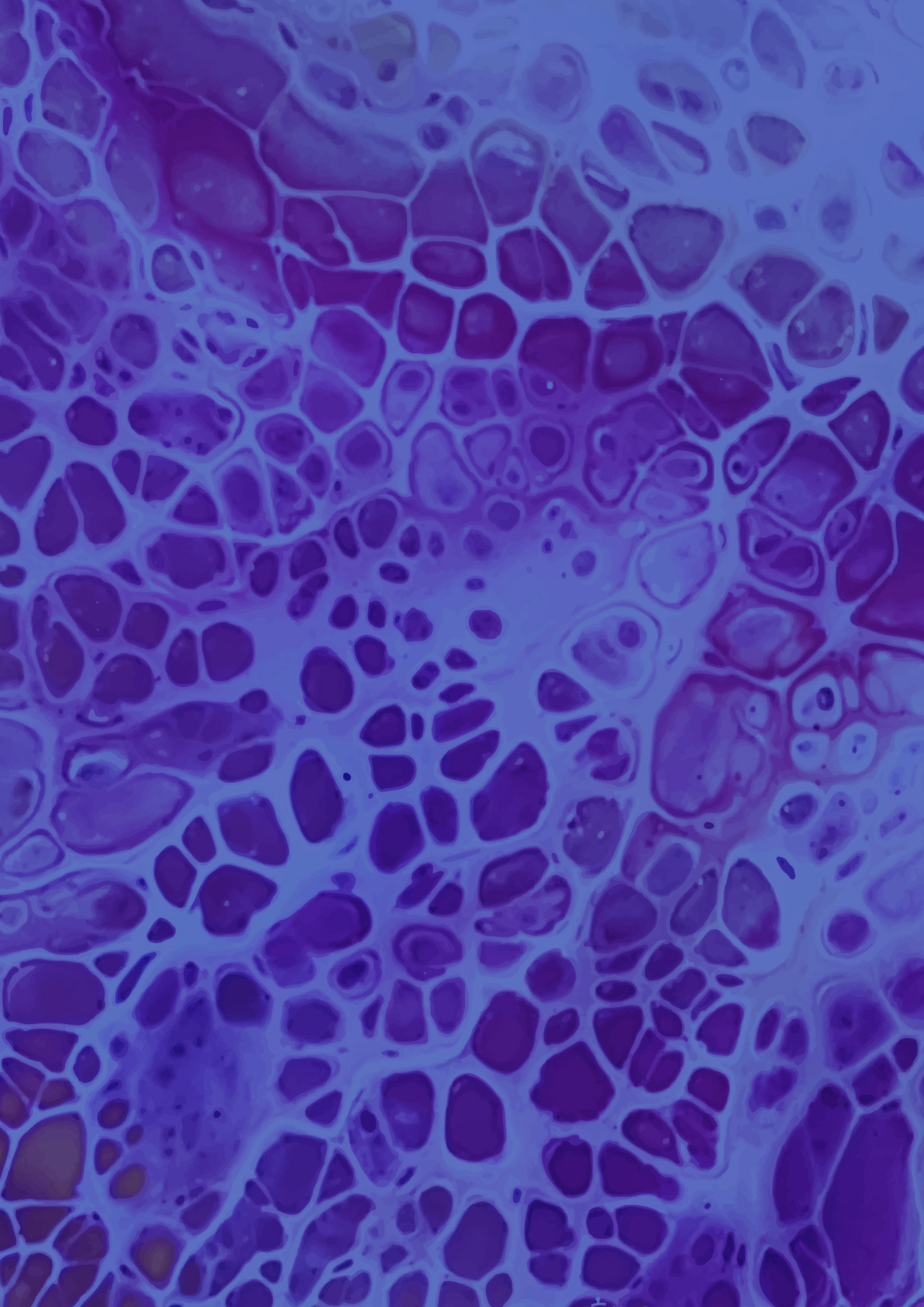
El Síndrome de Woodhouse Sakati, no es más que el conjunto de signos que se caracterizan por alopecia, hipogonadismo secundario, diabetes mellitus primaria, hipertelorismo, hipotiroidismo secundario, cara triangular, oligospermia en hombres, hipoplasia uterina simple en mujeres, etc.

La etiología de esta enfermedad, no es del todo conocida, ya que como ya se mencionó, es a causa de una mutación, y de esa mutación existe una proteína que todavía es una incógnita para el personal de la salud y científicos.

Fisiopatológicamente, se puede explicar que este síndrome causa una insuficiencia hipofisaria, ya que varios profesionales han hecho estudio de imagen, y hallaron una atrofia de la glándula pituitaria, e incluso no llegaron a encontrarla.

A nivel cerebral, se encontró una gran cantidad de depósito de hierro en los ganglios basales, y esto conlleva una distonía muscular, contracciones espasmódicas, etc.

Las manifestaciones clínicas más importantes son el hipertelorismo (ocular), trombocitopenia, hipotiroidismo, hipoacusia neurosensorial, movimientos extrapiramidales progresivos, síndrome de Rokitansky (en pacientes mujeres sin tratamiento).



CAPÍTULO 6.

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

CENTRAL DIABETES INSIPIDUS

La diabetes insípida central es una patología derivada de la diabetes insípida, caracterizada por la disminución de la hormona antidiurética, lo cual provoca sed y micciones excesivas. Estos síntomas pueden ocasionar diversas complicaciones para los pacientes afectados, por lo tanto, es crucial comprender los métodos diagnósticos y los planes terapéuticos destinados a enfrentar esta condición (123). El presente escrito tiene como objetivo explorar estos aspectos para facilitar el reconocimiento y tratamiento de la diabetes insípida central. El desarrollo del estudio se basó en la búsqueda sistemática de artículos en bases de datos como Web of Science, Science Direct, Medigraphic, entre otros. Se incluyeron estudios de casos a nivel internacional, destacándose un algoritmo desarrollado en México para facilitar el reconocimiento de la diabetes insípida central, así como diversos tratamientos documentados en estudios realizados en Europa.

Este estudio permite identificar métodos diagnósticos y terapéuticos adecuados para personas de diferentes edades, ofreciendo opciones de calidad que pueden conducir a resultados positivos en el manejo de la diabetes insípida central, la presente investigación, constituye en un instrumento importante que permitirá definir y conocer aspectos fundamentales relacionados a la Diabetes Insípida, de modo que podamos mejorar, ampliar y expandir los conocimientos sobre esta patología en la población ecuatoriana. De este modo se pretende llenar el vacío existente en cuanto al conocimiento de esta patología, así como también concientizar sobre esta, que pese a ser una patología rara, el conocimiento de este radica en un objetivo fundamental.

La diabetes insípida central junto a la diabetes nefrogénica constituye un cuadro patológico debido a las alteraciones de la función de la hormona antidiurética, en el primer caso se debe a un déficit de secreción de ADH; y en el segundo caso es debido a una resistencia renal a la acción de la ADH. La epidemiología de la enfermedad no se encuentra bien diferenciada, sin embargo, la prevalencia reportada hasta 2021 fue de uno de cada veinticinco mil pacientes sin discriminar sexo, además, la diabetes insípida central es la forma en la que con más frecuencia se observa esta patología, siendo la mutación del gen AVP la causa más frecuente; sin embargo, la diabetes insípida central adquirida no se queda atrás debido a que representa un promedio del 40% de los casos, sobre todo en pacientes con cirugía hipotalámica previa (123,124).

Esta enfermedad puede afectar la calidad de vida del paciente, constituyendo la polidipsia y la nicturia las mayores molestias, las cuales también pueden dirigir el diagnóstico de esta enfermedad (123,124). Con todo esto en cuenta también se ha reportado que en los pacientes hipofisarios que adquieren diabetes insípida central la mortalidad aumenta, por lo que es necesario dar a conocer a las nuevas generaciones de médicos como diagnosticar y tratar a los pacientes que sufren esta afección (125).

La diabetes insípida central se diferencia de la nefrogénica debido a que no existe una adecuada secreción de la hormona antidiurética, es una patología sumamente rara en la población normal, pero en pacientes que han sufrido cirugía en zonas que pueden comprometer la silla turca se puede observar que se presenta hasta en el 80% de los pacientes (123,124).

De ahí es que nace esta revisión bibliográfica con la finalidad de estudiar su presentación, comportamiento y entender cómo las futuras generaciones de médicos deberíamos diferenciar y abordar dicha patología con la finalidad de brindar un estilo de vida de calidad para nuestros pacientes, sin confundirla con otras patologías.

En la realización de este trabajo investigativo se recopiló información y datos de fuentes confiables de información, como lo son Web of Science, Scopus, Science Direct y SciELO, sin mayor problema o gastos extra por parte de los investigadores.

En este capítulo se enfocará en la descripción de etiología, epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la diabetes insípida central, destacando las ideas más relevantes y de utilidad clínica para los investigadores, mediante el uso de fuentes actualizadas.

Para una correcta práctica clínica será fundamental diferenciar entre diabetes insípida central y nefrogénica esto se logra al realizar la prueba de privación de agua donde se observará una incapacidad del organismo para concentrar la orina. Esto derivará en un trastorno de la homeostasis como consecuencia de una disfunción del eje hipotálamo-neurohipofisario dando como resultado una secreción de grandes cantidades de orina hipotónica, a su vez esto podría contribuir al desequilibrio de la volemia del organismo.

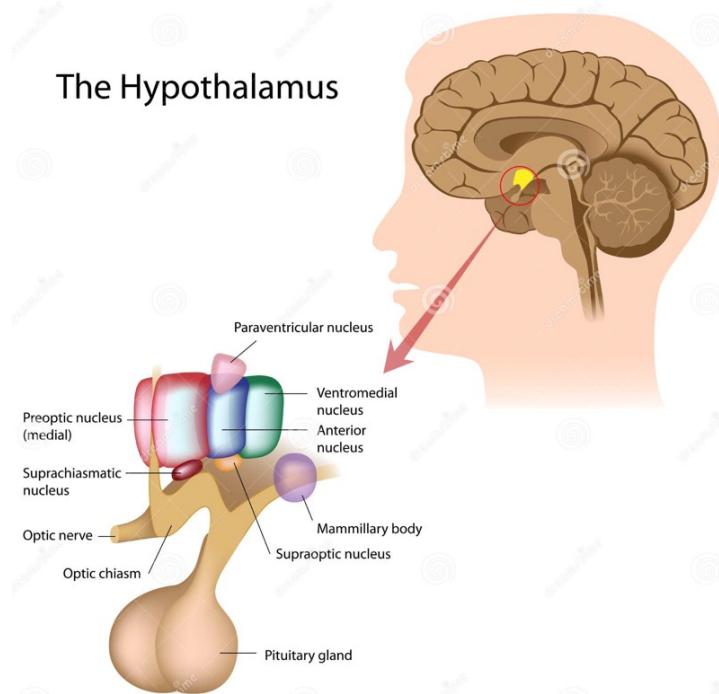
Eje Hipotálamo-hipofisario

La hipófisis o también llamada glándula pituitaria es una pequeña glándula alojada al interior de la silla turca que se encuentra en la base del cerebro (Figura 26), esta se encarga de la regulación de gran parte de glándulas endocrinas; a su vez, el hipotálamo, ubicado por encima de la hipófisis controla una gran parte de la actividad del hipotálamo (126).

La neurohipófisis, conformada por la eminencia media, tallo infundibular y el lóbulo posterior hipofisario está conformado por pituicitos, axones y terminales axónicos de las neuronas; estas forman los núcleos paraventriculares y supraópticos que sintetizarán la hormona oxitocina y la antidiurética. Los axones sin mielina de las neuronas formarán el haz hipotálamo-hipofisario, este desciende por el lóbulo nervioso y lleva las hormonas juntamente con proteínas transportadoras hasta su lugar de almacenamiento y su liberación en la neurohipófisis (127).

El equilibrio de los ejes hipotálamo-hipofisarios se conserva por la interacción de los circuitos de retroalimentación positiva y negativa donde participan las neuronas hipofisarias, hormonas esteroideas y aferencias de otras regiones cerebrales; existen diversos mecanismos que pueden ocasionar un desequilibrio en el eje, como mutaciones genéticas, procesos infecciosos, inflamatorios, tumorales, trastornos vasculares, traumatismos y procesos psicógenos (128).

Figura 26. Ilustración anatómica del hipotálamo



Fuente: Tomado de Copyright/ Upphovsrätt, 2024

DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida consiste en un trastorno de la homeostasis del agua en el cuerpo humano, caracterizado por la excreción de grandes volúmenes de orina hipotónica. Como se menciona, más del 90% de las neuronas vasopresinérgicas proyectadas desde los núcleos supraópticos y paraventriculares que terminan en la hipófisis posterior deben ser eliminados para que exista una deficiencia de hormona antidiurética capaz de causar síntomas poliúricos en el paciente; la diabetes insípida central siempre va a significar una disfunción del eje hipotálamo-neuro-hipofisiario, teóricamente, la diabetes insípida es un síndrome caracterizado por una poliuria hipotónica excesiva, es decir, de más de 50 ml/kg de peso corporal en un rango de 24 horas y una polidipsia superior a 3 litros al día (125,129).

Aunque los términos de diabetes insípida y diabetes mellitus se escuchan similares, estos no tienen ningún tipo de relación, ya que la diabetes mellitus se trata de niveles elevados de glucosa en sangre y como mencionamos anteriormente la diabetes insípida consiste en un desequilibrio de líquidos en el cuerpo por un trastorno en la producción de vasopresina en la glándula pituitaria (central) o la acción de la vasopresina en los riñones (nefrogénica) (130,131).

En la tabla 16 se enumeran las principales características entre la diabetes insípida central y nefrogénica, para su mejor comprensión.

Tabla 16. Cuadro comparativo de la diabetes insípida central y diabetes insípida nefrogénica

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL	DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA
1. Se presenta por la incapacidad de concentrar la orina por déficit en la secreción de hormona antidiurética.	1. Se presenta por el déficit en la acción de la hormona antidiurética.
2. Se da por causas genéticas, tumores, malformaciones congénitas, infecciones, post-cirugías, enfermedades autoinmunes o enfermedades granulomatosas.	2. Se da por causas genéticas, alteraciones electrolíticas, uropatía obstructiva, alteraciones del parénquima renal, fármacos como aminoglucósidos o cisplatino y enfermedades sistémicas.
3. Los síntomas más frecuentes son orina abundante, micción frecuente y nocturna, sed excesiva o confusión mental.	3. Los síntomas más frecuentes son poliuria, nocturia, polidipsia, fiebre o vómitos.
4. Su tratamiento principal es con fármacos como desmopresina o vasopresina.	4. Su tratamiento es principalmente con hidroclorotiazida.

Fuente: Araujo M. Eje hipotálamo hipofisario. Fisiología y patología, 2020 (128).

Etiología

La diabetes insípida central tiene su origen en la destrucción de las neuronas del eje hipotálamo-hipófisis posterior, lo cual conduce a la pérdida de hormona antidiurética. Este trastorno puede ser causado por diversos tipos de lesiones congénitas o adquiridas; de hecho, una gran parte de los casos de diabetes insípida están relacionados con condiciones neuroquirúrgicas (125,132).

Después de una cirugía transesfenoidal, aproximadamente el 20% de los pacientes desarrolla este trastorno debido a interrupciones en las conexiones neuronales del eje hipotalámico-neurohipofisario. Sin embargo, esta condición es generalmente transitoria y tiende a resolverse alrededor de cinco días después de la cirugía. En raras ocasiones, se observa una respuesta trifásica en la que la diabetes insípida es precedida por un período de hiponatremia y antidiuresis causada por la liberación no regulada de hormona antidiurética. Posteriormente, la diabetes insípida se vuelve permanente y, cuando se agotan las reservas de ADH, las neuronas sufren

gliosis. Además, la diabetes insípida puede surgir en fases agudas de lesiones cerebrales traumáticas o en pacientes con lesiones subaracnoideas latentes; sin embargo, solo persiste en el 7% de los casos de lesiones cerebrales traumáticas (125).

Entre otras causas menos comunes de diabetes insípida central adquirida se incluyen la hipofisitis, trastornos infiltrativos (como histiocitosis, sarcoidosis) y enfermedades infecciosas (meningitis, encefalitis, tuberculosis). En un porcentaje significativo de pacientes (25-50%) con diabetes insípida central que se desarrolla en la edad adulta, inicialmente no se identifica ninguna enfermedad subyacente, lo que se conoce como diabetes insípida idiopática. En casos donde la diabetes insípida aparece tempranamente en la vida y hay antecedentes familiares positivos, se debe considerar la posibilidad de formas hereditarias. El patrón de herencia predominante en la diabetes insípida familiar central es autosómico dominante y está asociado con mutaciones en el gen AVP (129).

Epidemiología

La diabetes insípida es una enfermedad rara, con una prevalencia de 1 de 25.000 personas y menos del 10% se puede atribuir a formas hereditarias. La diabetes insípida afecta por igual a hombres y a mujeres, y las formas hereditarias se manifiestan desde la niñez (129,133).

Aunque no existen datos concretos, el patrón hereditario más frecuentemente observado es la autosómica dominante por mutaciones en el gen AVP, dentro de este grupo, se ha documentado una prevalencia de síndrome de Wólfram entre 1 y 9 casos/106 y al centrarnos en la DIN, las mutaciones del gen AVPR2 son responsables de aproximadamente el 90% de las formas hereditarias siguiendo un patrón de herencia recesivo ligado al X, con una frecuencia de alrededor 8 casos/106 recién nacidos vivos varones, el 10% restante corresponde a DIN con patrón de herencia autosómico dominante o recesivo por mutaciones en el gen AQP2 (129).

Fisiopatología

La vasopresina ejerce su acción sobre los receptores V2 de los túbulos colectores, localizados en la zona celular basolateral. Posterior a este proceso, se estimula la generación de AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), lo cual activa la proteína kinasa A, causando fosforilación de las vesículas citoplasmáticas que contienen acuaporinas (AQP), estas AQP se desplazan hacia la membrana de las células lumbales a nivel apical, luego, con la entrada de agua hacia la célula, esta es eliminada a través de las AQP3 y AQP4 hacia los vasos sanguíneos (134).

En los casos de diabetes insípida central, se produce un desequilibrio o disminución de la hormona vasopresina debido a diversas afecciones que afectan estructuras como la neurohipofisis

o la eminencia media hipotalámica, esto conlleva a la destrucción o degradación de las neuronas secretoras en el núcleo supraóptico o paraventricular del hipotálamo, responsables de la liberación de vasopresina o hormona antidiurética (129,135).

Como resultado, la disminución de vasopresina provoca una ineficacia renal para concentrar la orina, lo que lleva a la poliuria, un síntoma que se manifiesta cuando más del 80% de las neuronas secretoras de esta hormona están afectadas. Por otro lado, la polidipsia que se presenta en estos casos se considera un mecanismo compensatorio que busca prevenir la hipernatremia (136).

Signos y síntomas

Los pacientes que padecen diabetes insípida presentan un notable cuadro de poliuria con excreción de orina hipotónica, lo que da nombre a esta enfermedad, mientras que, lo normal es una excreción diaria máxima de 2 litros, los pacientes afectados pueden secretar hasta 19 litros diarios, esta poliuria también causa una marcada polidipsia debido a la pérdida de grandes volúmenes de agua, lo paradójico de esta enfermedad es que, aunque el mecanismo de la sed esté intacto y el paciente mantenga una adecuada hidratación, generalmente prefiriendo bebidas frías, la polidipsia persistirá al igual que la poliuria, lo que conduce a la nicturia y afecta notablemente el estilo de vida del paciente (125,137).

En niños, también se pueden observar retraso en el crecimiento, estreñimiento y pérdida de peso (136). Los síntomas de la diabetes insípida central pueden estar asociados con síntomas hipofisarios debido a comorbilidades en la silla turca, que incluyen trastornos del sueño, disminución de la libido, cambios de peso, galactorrea o amenorrea (137). Los principales signos y síntomas de la diabetes insípida central se detallan en la tabla 17.

Tabla 17. Principales signos y síntomas de la diabetes insípida central.

SIGNOS	SÍNTOMAS
Poliuria hipotónica (hasta 19 litros/día)	Polidipsia
Retraso del crecimiento	Polidipsia
Deshidratación (No en todos los casos)	Confusión mental
Pérdida de peso	
Estreñimiento	

Elaborado por: Autores a partir del artículo *Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus*. *Fuente:* Gubbi S. *Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus Europe PMC, 2019 (137)*.

Diagnóstico

Se debe tener en cuenta la velocidad de aparición de la sintomatología para considerar casos de diabetes insípida, además es importante saber que los pacientes que sufren de esta afección prefieren las bebidas frías y presentan síntomas mayormente en horas de la noche a partir de esto, una correcta historia clínica del paciente es de gran relevancia para orientar al profesional de la salud hacia un diagnóstico más preciso (129,138). La secuencia de los pasos para llevar a cabo un diagnóstico correcto de diabetes insípida central, se puede evidenciar en la tabla 18.

Tabla 18. Pasos para llevar a cabo un diagnóstico correcto de diabetes insípida central

1. Historia clínica y análisis de la sintomatología	Velocidad de aparición Preferencia de bebidas frías Sintomatología nocturna Alteraciones previas: Traumatismos craneales, cefaleas, alteraciones visuales, disfunción hipofisaria, etc.
2. Exámenes complementarios	Medición basal de copeptina Prueba de estimulación salina hipertónica Prueba de estimulación con arginina Prueba de restricción hídrica
2.1. Medición basal de copeptina	Marcador de diabetes insípida Necesita más exámenes para la confirmación de esta patología
2.2. Prueba de estimulación salina hipertónica	2-3 horas Valores de copeptina menores a 4-9 pmol/L Efectos secundarios: Vértigo, malestar general
2.3. Prueba de estimulación con arginina	Precursor de copeptina, por consiguiente, marcador de diabetes insípida central. Si se hallan valores de aproximadamente 3,8 pmol/L en los 60 minutos posteriores a la prueba, se trata de un caso de diabetes insípida central.

2.4. Prueba de restricción hídrica	Analiza valores de desmopresina Se administran 2 mcg de desmopresina subcutánea Se ordena vaciamiento vesical 1 y 2 horas posteriores a la administración. Si la osmolaridad es mayor al 50% del valor de la primera muestra, se trata de una diabetes insípida central.
------------------------------------	---

Fuente: Rodríguez-Contreras. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, 2022 (139).

En determinados casos, es primordial analizar alteraciones previas como traumatismos craneales, cefaleas, alteraciones de la visión, signos de disfunción hipofisaria anterior, entre otros, y evaluar el estado de volumen para descartar deshidratación, así como realizar análisis de orina; para confirmar las sospechas diagnósticas, es necesario realizar exámenes complementarios como la medición basal de copeptina, prueba de estimulación salina hipertónica, prueba de estimulación con arginina y prueba de restricción hídrica (129,140).

Respecto a la medición basal de copeptina, este glucopéptido se deriva de la proteína pre-pro-vasopresina y puede servir como marcador de la diabetes insípida. Según diversos estudios, en pruebas de copeptina realizadas con personas que han experimentado privación de agua, valores mayores a 21,4 pmol/L presentan una sensibilidad diagnóstica del 100% para la forma nefrogénica, aunque para la diabetes insípida central se requieren más pruebas debido al solapamiento en estos valores; en cuanto a la prueba de estimulación salina hipertónica, destaca por su eficiencia con un corto tiempo de duración (2-3 horas) y su capacidad para diferenciar entre el síndrome de poliuria-polidipsia y la diabetes insípida central, si durante el estudio se obtienen valores de copeptina superiores a 4-9 pmol/L, se trata del síndrome de polidipsia-poliuria. No obstante, es importante mencionar los posibles efectos adversos como vértigo o malestar general (129). Para poder diagnosticar de manera correcta es importante diferenciar las osmolaridades que se presentan entre la diabetes insípida central, nefrogénica, gestacional y polidipsia primaria, evidenciando en la tabla 19.

Tabla 19. Diagnóstico diferencial de síndromes poliúricos:

	Normalidad	DI central	DI nefrogénica	DI gestacional	Polidipsia primaria
Osmolalidad plasmática (mOsm/Kg)	Normal 275 – 295	Aumentada	Aumentada	Normal o aumentada	Disminuida
Osmolalidad urinaria (mOsm/Kg)	Normal 500 – 800	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Osmolalidad urinaria tras restricción hídrica (mOsm/Kg)	> 750	< 300	< 300	Contraindicado realizarlo por riesgo materno-fetal	300-750
Osmolalidad urinaria tras AVP (mOsm/Kg)	> 750	> 50%	< 300	Incremento (> 750)	< 750
AVP plasmática	Normal	Disminuida o ausente	Normal o aumentada	Variable	Disminuida
Natremia (mEq/l)	Normal (135-145)	Aumentada	Aumentada	Normal o aumentada	Normal o disminuida

Nota: DI (diabetes insípida). **Fuente:** Badía A P, García V E, Atienza M V, Reyes C B, Badía A P, García V E, et al. *Diabetes Insípida inducida por el embarazo o gestacional. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 2018 (130).*

La prueba de estimulación con arginina utiliza este aminoácido como precursor de diversos procesos metabólicos, incluida la liberación de coceptina, según un estudio, en pacientes con infusión de arginina, los niveles normales de coceptina están entre 5,2-9,8 pmol/L. Niveles de coceptina de 3,8 pmol/L detectados 60 minutos después de la infusión indican diabetes insípida, esta prueba destaca por sus escasos efectos adversos, es fundamental mencionar que, según un estudio comparativo entre la prueba de infusión salina hipertónica y la prueba de infusión de arginina, la primera mostró una sensibilidad del 100%, mientras que la segunda tuvo una sensibilidad del 93%, sin embargo, la prueba de arginina es más rápida y sencilla de realizar (129).

Respecto a la prueba de retención hídrica, esta permite evaluar los niveles de desmopresina para diagnosticar o descartar casos de diabetes insípida, el procedimiento debe seguirse de la siguiente manera (135,139):

1. El paciente debe asistir en ayunas, mientras el profesional de la salud debe marcar la hora de inicio del procedimiento
2. Permitir la ingesta de agua por parte del paciente
 - Recostar al paciente durante 30 minutos
 - Administrar heparina por vía venosa en el brazo
 - Extraer una muestra de sangre para analizar los niveles de sodio
 - Ordenar vaciamiento vesical para poder medir el volumen de líquido emitido, así como su osmolaridad.
 - Registrar el peso, tensión arterial, y pulso del paciente
3. Mantener al paciente semirecostado y prohibir su ingesta de líquidos
4. Repetir los puntos anteriores cada hora y registrar los síntomas
5. Se debe suspender la prueba si el sodio o la osmolaridad sobrepasan los valores normales
6. En la prueba definitiva con desmopresina, se debe administrar 2 mcg de desmopresina subcutánea, posteriormente, se debe ordenar el vaciamiento vesical 1 y 2 horas luego del punto anterior. En caso de que el valor de la osmolaridad sea mayor a 50% del valor de la primera muestra para poder identificar una diabetes insípida central

Tratamiento

Uno de los pilares en el tratamiento de la diabetes insípida es la reposición del déficit de agua libre y la reposición de vasopresina, dicha reposición se logra mediante la administración de un fármaco sintético análogo de la vasopresina llamado desmopresina, este fármaco aumenta la cantidad de factor VIII en sangre, así como del factor Von Willebrand, por lo que originalmente fue diseñado para tratar trastornos hemorrágicos, el incremento de factor VII y del factor de Von Willebrand puede ser hasta el triple en un promedio de 45 minutos luego de su administración (141).

Se prefiere el uso de desmopresina debido a que su vida media varía entre 1.5 a 2.5 horas, contrario a lo que sucede al administrar directamente vasopresina la cual presenta una vida media en plasma de 5 a 10 minutos lo que no la hace un candidato adecuado para su uso práctico, esto se ha logrado al eliminar el grupo amino de la cisteína y sustituyendo la D-arginina

Tabla 20. Características farmacocinéticas de la vasopresina según vía de administración

VÍAS	ORAL	INTRANASAL	INTRAVENOSA
INICIO	1 hora	1 hora	7-8 minutos
MÁXIMO EFECTO	2-7 horas	1-5 horas	30 minutos
DURACIÓN	6-8 horas	5-12 horas	75,5 minutos
PRESENTACIÓN	Comprimidos 200mg	Spray nasal 1puff=10ug	Ampollas 1ml/4ug
DOSIS	100ug-600ug día	10-20 ug	0,1-0,4ug/kg día

Fuente: Solano-Trujillo MH, Casas-Patarroyo CP, Espinosa-Redondo DL, et al. Respuesta a la prueba de desmopresina: estudio de cohorte en un hospital de Bogotá, 2020 (141).

La complicación más esperada suele ser la hiponatremia debido que el consumo de agua suele disminuir la vasopresina endógena, cosa que no sucede con la desmopresina por lo que el agua consumida en exceso no puede perderse por los riñones, esto se puede evitar al retrasar cada comprimido hasta que se manifieste una ligera acuaresis, este método es extremadamente eficaz, ya que se produce un aclaramiento renal constante del exceso de agua. Otro escenario que merece una mención especial es el consumo de alcohol, en concreto los bebedores de cerveza que suelen consumir de golpe grandes volúmenes de líquido hipotónico, en individuos sanos, el etanol suprime la secreción de vasopresina, lo que conduce a una acuaresis; esta supresión no se produce en pacientes tratados con desmopresina, dejándolos en riesgo de hiponatremia dilucional (125,143,144).

Además, se debe instruir al paciente y a su círculo familiar cercano acerca del balance de agua durante el uso de vasopresina, un adecuado apego al tratamiento y se debe recomendar control de Na una vez por semana durante el periodo de administración de vasopresina (130,145,146).

Para no olvidar

La diabetes insípida central es una patología rara reportada en 1 de cada 25.0000 pacientes, sin embargo, en pacientes que han sufrido cirugía en zonas que pueden comprometer la silla turca se puede observar que se presenta hasta en el 80% de los casos.

Es importante aclarar que esta enfermedad es extremadamente rara de encontrar en la práctica clínica siendo presentada tan solo en 1 de cada 25000 casos, a su vez la mortalidad es sumamente baja pero lo que es realmente preocupante de esta enfermedad es el impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes debido a la polidipsia, poliuria y nicturia que interfiere con sus actividades diarias por lo que el tratamiento llevado a cabo con desmopresina es sumamente efectivo al controlar estos síntomas al sustituir a la vasopresina endógena que el hipotálamo no es capaz de producir.

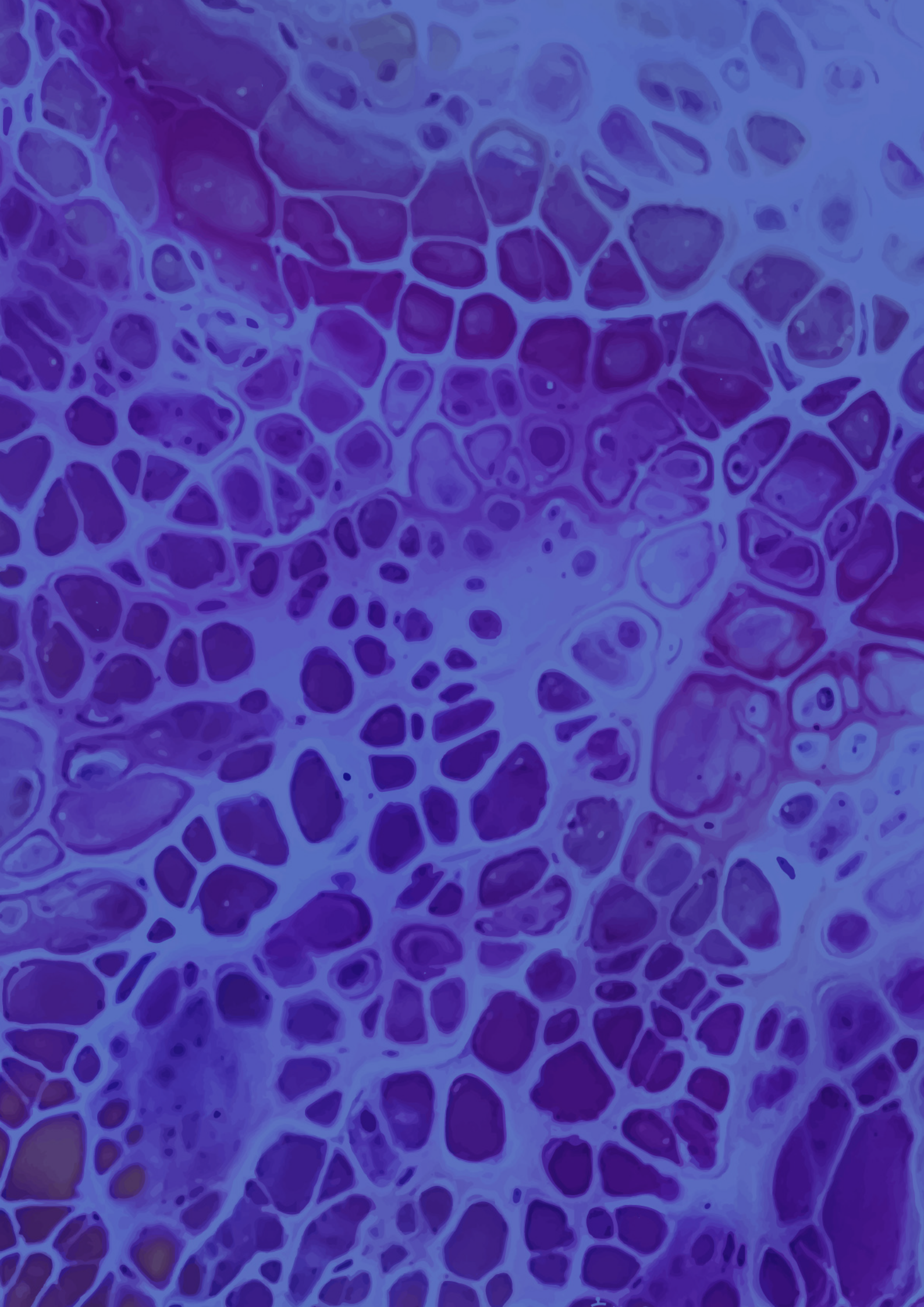
Así también esta patología se puede presentar de forma aguda sobre todo tras una cirugía hipofisaria; La forma crónica es rara y se debe principalmente a una mutación autosómica dominante por mutaciones en el gen AVP, observable en 1 de cada 9 pacientes con el síndrome de Wolfram. También esta forma se puede presentar por traumatismos que comprometan la zona hipofisaria.

Se desencadena por un déficit en la secreción de ADH, el cuadro típico que presenta el paciente compromete sobre todo su estilo de vida, se presenta con marcada polidipsia, nicturia y poliuria; Esto debido a que la ADH es la encargada de regular la secreción de agua y sodio en el organismo lo que afecta la capacidad del riñón para concentrar la orina.

El diagnóstico se debe contrastar con la clínica que es más marcada en la noche, nos podemos apoyar en exámenes complementarios como la medición basal de copeptina, prueba de estimulación salina hipertónica, prueba de estimulación con arginina, y prueba de restricción hídrica.

El tratamiento es farmacológico siendo el fármaco de elección la desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina el cual ha sido modificado para aumentar su tiempo de vida respecto a la vasopresina; El esquema de tratamiento varía según la presentación de la patología. Se debe tener especial cuidado con una hipernatremia causada por este fármaco en los pacientes crónicos, la dosis se debe ajustar hasta controlar los síntomas, el tratamiento debe ser correctamente orientado dependiendo de si el paciente es agudo o crónico ya que en los primeros casos, suele bastar solo con una o dos administraciones de desmopresina intravenosa de 1ug/kg y generalmente se dan después de cirugías o traumas a nivel cefálico no complicados, por el contrario cuando el paciente presenta diabetes insípida central congénita o adquirida crónica es necesario el uso indefinido de desmopresina que en niños o personas que no puedan ingerir sólidos se puede administrar vía nasal con una dosis desde los 5-10ug con un techo terapéutico de 20ug, mientras que en pacientes mayores de 12 años se podría enviar desmopresina en forma de comprimidos ajustando la dosis desde los 200ug hasta alcanzar la dosis deseada con un tope terapéutico de 600ug.

Al mismo tiempo se señala que es necesario tener especial cuidado con una hiponatremia dilucional asociada a la desmopresina debido a que el cuerpo no va suprimir esta de manera endógena por lo que los estudios señalan que se podrían realizar un control de (Na) una vez por semana y otros refieren que hasta 1 vez por mes. De igual manera en ambos casos será necesaria la reposición de líquidos en el paciente.



CAPÍTULO 7.

PROLACTINOMAS

PROLACTINOMAS

Un prolactinoma es un tumor tipo adenoma hipofisiario de carácter benigno que secreta prolactina, mismo que cursan con hiperprolactinemia, dentro de las causas para la elevación de la prolactina sérica son variadas, pues pueden deberse a factores genéticos y medioambientales, fisiológicos, farmacológicos y por patologías concomitantes (147).

En lo que respecta a las causas genéticas de un prolactinoma, son producidos por mutaciones en los genes codificantes de prolactina, mismos que se encargan de suprimir la formación de tumores lactótrofos. Por su parte, las causas farmacológicas se relacionan con una supresión de los niveles de dopamina, hormona que controla la hipersecreción de prolactina, lo que conlleva a una hiperprolactinemia y un mayor riesgo de desarrollo de prolactinomas (148).

A nivel mundial, se conoce que un prolactinoma es uno de los subtipos de tumores benignos más frecuentes formados en la adenohipófisis, sobre todo en el género femenino en edad reproductiva. En Ecuador no existen investigaciones focalizadas que den valores sobre el grado de incidencia y prevalencia de la enfermedad, mientras que, en el continente europeo se encuentra una prevalencia del 52% en mujeres y en hombres del 30%, esto comprobado a partir de estudios epidemiológicos realizados en 100.000 habitantes (149).

Los síntomas varían en dependencia del sexo, así pues, en las mujeres es más común la galactorrea, amenorrea e infertilidad; mientras que en los hombres es más frecuente la presencia de disfunción sexual, alteración de los caracteres sexuales y ginecomastia, además, una constante en los dos sexos son la presencia de cefaleas repentinas y problemas en la visión cuando el tumor colinda o invade el quiasma óptico y estructuras vecinas (149,150).

El diagnóstico confirmatorio se realiza a través de medición de la prolactina en sangre y se apoya en estudios de imagen para corroborar el tamaño del tumor, su ubicación y el compromiso de estructuras adyacentes. En tanto que el diagnóstico diferencial se realiza con patologías que generan alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisiario, tales como: hipopituitarismo, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, tumores selares, entre otras (148,151).

El tratamiento para un prolactinoma puede ser farmacológico mediante dopaminérgicos o a la vez quirúrgico; bajo la finalidad de reducir los niveles de prolactina, el crecimiento del tumor y evitar la cronicidad de la enfermedad. En tanto que, las complicaciones dependen del tipo de tratamiento aplicado, así pues, ante el uso de la carbegolina existe el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y frente a procesos quirúrgicos los pacientes pueden perder la vista, entre otras complicaciones (148,149,152).

Para esta investigación se ha tomado en consideración bases de datos como Scopus, Pubmed, Web of Science (WOS), así como también bibliotecas virtuales como SciElo, por otro lado, para la actualización en cuanto a diagnósticos y tratamientos se incluyeron aquellos artículos publicados en revistas de alto impacto dentro de los cinco últimos años, en idiomas inglés y español, con información relevante. Bajo este contexto, se obtuvieron 30 fuentes de información que cumplían con los requisitos solicitados y contenían información actualizada, clara y relevante para la redacción del presente capítulo.

Generalidades

La hipófisis o glándula pituitaria se encuentra sobre la silla turca del hueso esfenoides dentro de la cavidad craneana, contribuye y regula el funcionamiento de diversas glándulas del cuerpo para mantener la homeostasis corporal. Está formada por dos lóbulos uno anterior o adenohipófisis y uno posterior también conocido como neurohipófisis, cada uno con funciones específicas, pero complementarias, las hormonas producidas por la adenohipófisis son; hormona del crecimiento, prolactina (PRL), foliculoestimulante (FSH), luteinizante (LSH), tiotropina o también llamada hormona estimuladora de la tiroides (TRH), y la adenocorticotropina, mientras que la neurohipófisis secreta oxitocina y ADH (147).

La PRL es asociada generalmente a la producción de leche materna en el periodo de lactancia con el fin de alimentar al nuevo ser, sin embargo, últimamente también se le asocia al sistema inmunitario ya que diversas células de la línea defensiva participan en la producción de prolactina. Se sintetiza constantemente y se libera durante las 24 horas, sin embargo, al estar regulada por el ritmo circadiano, cuando las personas duermen aumentan la liberación de la misma (148).

El hipotálamo libera factores que inhiben la liberación de la prolactina como la dopamina, por otra parte, también secreta sustancias que aumentan la liberación de PRL, tal es el ejemplo de la hormona liberadora de la tiotropina, misma que se dirige a la adenohipófisis y aumenta la liberación de la TSH y también de la PRL, otro tipo de sustancias que aumentan la liberación de prolactina son los estrógenos y la progesterona; mientras que el péptido inhibidor vasoactivo (VIP) disminuye la liberación de dicha hormona (148,149).

Definición

Un prolactinoma se define como un adenoma hipofisiario benigno que secreta prolactina, mismo que cursan con hiperprolactinemia, en las mujeres en período no gestacional, produce secreción de leche y amenorrea por una alteración del ciclo menstrual (152). En el caso de que este desequilibrio ocurra en los hombres pueden padecer de ginecomastia, además de una alteración de los caracteres masculinos secundarios y disfunción sexual (153).

Clasificación de prolactinomas

La clasificación de los prolactinomas es en función a su tamaño como se evidencia en la tabla 21.

Tabla 21. Clasificación de los adenomas de acuerdo al tamaño.

Nombre	Tamaño
Microprolactinoma	Mide menos de 1 cm
Macroprolactinoma	Mide de 1 a 3 cm
Prolactinoma gigante	Mide más de 3 cm

Fuente: Samperi. I, Lithgow. K & Karavitaki. N. Hiperprolactinemia. 2019 (154).

Etiología

En general se desconoce la causa del adenoma hipofisiario secretor de prolactina, sin embargo, se asocia a factores genéticos y medioambientales, fisiológicos y patológicos concomitantes (154), como se evidencia en la tabla 22. En muy raras ocasiones, las mutaciones inactivadoras del gen AIP (11q13.3) pueden provocar un prolactinoma aislado esporádico en pacientes jóvenes, estos prolactinomas son macroadenomas con predominio masculino y diagnosticados a edad temprana, la hiperprolactinemia producida por los prolactinomas inhibe la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el hipotálamo, lo que resulta en una disminución de los niveles de la hormona folículo-estimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) y, finalmente, en una disminución de los niveles de estrógeno (mujeres) y de testosterona (hombres), además de que, la prolactina en sí misma estimula la producción de leche en el tejido mamario.

Tabla 22. Etiología de un prolactinoma

Factores genéticos	Factores fisiológicos	Factores patológicos	Factores farmacológicos
Mutaciones del gen AIP o MEN1	Embarazo	Insuficiencia renal	Antipsicóticos
Tumores intracraneales-hipofisarios	Lactancia	Hipoactividad de la glándula tiroidea	Antidepresivos
	Ovulación	Cirrosis hepática	Antihipertensivos
	Estrés	Síndrome de ovario poliquístico	Opioides
	Ejercicio		
	Estimulación del pezón	Epilepsia	

Fuente: Samperi. I, Lithgow. K & Karavitaki. N. Hiperprolactinemia. 2019 (154).

Fisiología

Fisiológicamente, la prolactina liberada por la adenohipófisis es la hormona que interviene en la síntesis de leche materna en los lobulillos de las mamas para posteriormente alimentar al recién nacido; bajo este contexto, la primera secreción conocida como el calostro constituye una sustancia rica en células inmunológicas que constituyen las primeras inmunizaciones del RN, además, la prolactina posee funciones inmunorreguladoras que directa o indirectamente ayudan a la maduración de los timocitos (151,152).

Adicionalmente, la PRL ayuda a la producción de anticuerpos, actuando como un mitógeno para los linfocitos B y T, también potencia la función fagocítica de los macrófagos (149,150).

Las mujeres al llegar a la pubertad aumentan la secreción de progesterona y estrógeno, dichas hormonas ayudan al desarrollo de la glándula mamaria, aumentando el tamaño y el volumen (151). Otra función es que interviene en la disminución en la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo, y simultáneamente disminuye la sensibilidad de la FSH y la LH en el ovario inhibiendo su producción, razón por la cual una mujer en periodo de gestación y lactancia entra en un periodo anovulatorio (149,151,152).

Participa en el mantenimiento de la homeostasis corporal contribuyendo al control en el transporte de iones como son el Na, Ca y Cl a través de la membrana del epitelio intestinal, además, permite que las células epiteliales de las glándulas mamarias capten aminoácidos. Mientras que nivel de las glándulas sudoríparas y las lagrimales, es un regulador iónico (150).

Finalmente, la prolactina produce angiogénesis ya que promueve la síntesis del factor de crecimiento de fibroblastos en las células deciduales, en las células inmunes y en las células epiteliales de la glándula mamaria (150). La leche sintetizada en los lobulillos no se expulsa por sí sola, así pues, para su expulsión requiere de la intervención de la oxitocina, también conocida como hormona del embarazo, la oxitocina provoca la contracción de las células mioepiteliales para que conducto galactóforo expulse leche durante la lactancia (152).

Epidemiología

A nivel mundial se conoce que un prolactinoma es uno de los subtipos de tumores benignos más frecuentes formados en la hipófisis, sobre todo en el género femenino en edad reproductiva (153). En tanto que, a nivel de Europa la prevalencia es del 52% en mujeres y en hombres del 30% aproximadamente, pero puede variar de acuerdo a cada región y la edad de presentación es de los 39 años (155).

Tomando como referencia un país de Norteamérica, en Estados Unidos se descubrió que la prevalencia de la patología en estudio es del 26%, con más incidente en mujeres de raza negra, por otro lado, en lo que refiere a Sudamérica, Venezuela registró una prevalencia del 10% en un estudio realizado en una muestra de 800 pacientes, con predominio por el sexo femenino (4:3). Por su parte, Argentina durante los años 2001 y 2009, en un estudio que contó con una muestra de 519 individuos, demostró que la prevalencia de la patología era del 19%, con un predominio en el sexo femenino del 73% (154).

En Ecuador no se ha realizado estudio focalizados a profundidad sobre la incidencia y la prevalencia de un prolactinoma, no obstante, en un estudio realizado entre los años 2012 y 2016 se obtuvo que de entre 250 pacientes el 78,9% padecían de prolactinomas, basándose en los mismos factores que determinan la aparición de la enfermedad, teniendo como factor de riesgo; al sexo femenino y personas de raza negra/mestiza (153–155).

Etiopatogenia

Los estrógenos y la progesterona estimulan la producción de PRL, como ocurre en el embarazo donde se elevan los estrógenos y se da una hiperprolactinemia que en ocasiones evoluciona a una prolactinoma por una hiperplasia de las células lactotropas (156).

Al amamantar un recién nacido, el cuerpo percibe estímulo de succión y a nivel del eje hipotálamo hipofisario inicia una hipersecreción de la prolactina para que se aumente la producción de leche materna, como aumenta la concentración de la PRL si existe un desequilibrio idiopático, posterior a la gestación, la mujer puede presentar un prolactinoma; la prolactina se secreta en mayor medida en respuesta al estrés llegando a valores de 100 µg/L o más (155).

En niveles de estrés se reduce liberación de la dopamina, misma que inhibe la hipersecreción de PRL, haciendo que sobrepase sus niveles séricos, así también, la cirrosis hepática provoca una hiperprolactinemia debido a que estimula el estrógeno circulante no se degrada y aumenta la concentración y esta a su vez aumenta el estímulo de la prolactina (154).

El síndrome de ovario poliquístico se relaciona con una sobreestimulación de los conductos lactotropos mediada por una afectación del ciclo menstrual, donde disminuyen la concentración de progesterona y estrógenos en procesos anovulatorios que alteran la secreción de prolactina, aumentando sus concentraciones (156).

Las convulsiones tónico-clónicas características de crisis epilépticas, que poseen una duración de 10-20 minutos, que presentan una resolución de máximo 6 horas posteriores a la misma,

generan una afectación del eje hipotálamos-hipofisiario, dicha alteración hipofisiaria desregula la secreción hormonal; por ejemplo, puede ocasionar una hipersecreción de prolactina (157).

Por otro lado, la insuficiencia renal crónica aumenta la prolactina por una disminución en la eliminación periférica (155).

Los antipsicóticos se clasifican en aquellos que ahorran prolactina y aquellos que aumentan las concentraciones séricas de la misma, por ello el uso de los mismos puede contribuir a la formación de un adenoma secretor de prolactina, estos fármacos generalmente influyen directamente en la formación de prolactinoma puesto que atraviesan la barrera hematoencefálica y provocan una inhibición serotoninérgica, que a su vez disminuye las concentraciones de dopamina circulante, y por consiguiente eleva la prolactina (157).

En general estas drogas por inhibición en la producción, alteración en la enzima DOPA o por ataques serotoninérgicos bajan la producción de dopamina (158).

Fisiopatología

La prolactina se divide en dos grupos, donde su mutación más común es la afecta al gen MEN1 un gen supresor de tumores, que este a su vez, posee grupos familiares, donde la PitNET uno de las subfamilias es la alteración más frecuente en los prolactinomas (159). Fisiológicamente el gen MEN1 en ausencia de mutaciones, es supresor de tumores lactotropos; estos conductos están mayormente activos en las mujeres, por ello los prolactinomas son más frecuentes en el sexo femenino (160).

Una hiperprolactinemia genera hipogonadismo tanto en hombres como en mujeres, este suceso inhibe la secreción de la Gn-Rh, y altera secreción de la LH y FSH, la imposibilidad para formar óvulos está dada por una baja en el estradiol y la progesterona, por otra parte, también se afecta el tejido óseo, generando una debilidad ósea y retraso en la reparación y formación del cayo óseo posterior a lesiones, niveles altos de PRL en los hombres, inhibe la producción de espermatozoides, además de que complica la transformación periférica de testosterona a dihidrotestosterona, provocando esterilidad (159,161).

Cuadro clínico

En las mujeres puede presentarse hiperprolactinemia, oligomenorrea, amenorrea, galactorrea, infertilidad, insuficiencia adrenal, problemas visuales (160); dependiendo del tamaño del tumor y su ubicación puede comprimir estructuras adyacentes y genera síntomas como visión

borrosa, cefaleas, vómitos, trastornos de la visión entre otras, y es más evidente en pacientes postmenopáusicas (162).

En el caso de los hombres pueden afectarse las secreciones de hormonas masculinas como la testosterona, además de disminuir la libido, genera problemas visuales; cefaleas repentinas, hipogonadismo, esterilidad, insuficiencia adrenal y presentan ginecomastia (162).

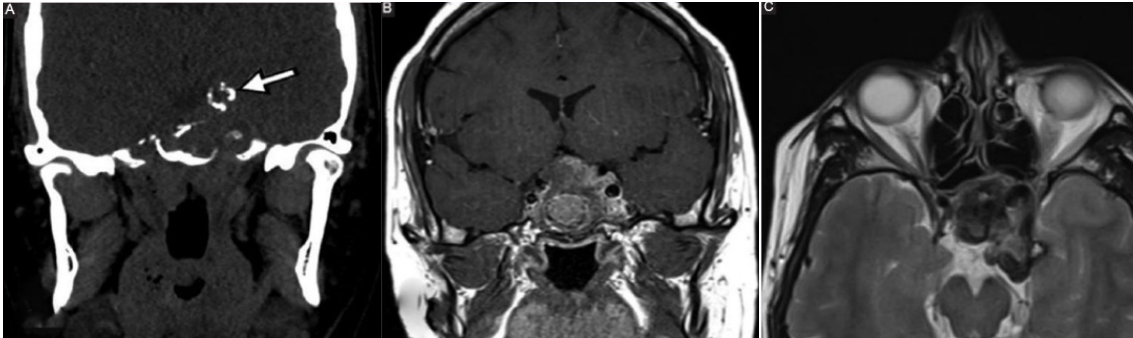
Diagnóstico

Ante una sospecha de una alteración en el sistema- eje hipofisiario por un aumento en la secreción de prolactina o una disminución en su eliminación, se realizan exámenes complementarios de laboratorio e imagen (163), como se evidencia en las figuras 28 y 29. Por lo general los síntomas propios de un prolactinoma no orientan al personal médico directamente al diagnóstico del mismo, pero si, lo llevan a sospechar de un problema endocrino metabólico (161).

A nivel sanguíneo se evidencia alteración de las cantidades de las hormonas, dicho perfil valora alteraciones de los niveles basales de prolactina, de T3, T4, TSH, adrenocorticotropa, FSH, LSH y testosterona, en los hombres debe ser menor a 20ug/l y en mujeres no gestantes el valor no debe superar los 25ug/l; mientras que en mujeres embarazadas los valores oscilan entre 80-400 ug/l (164,165).

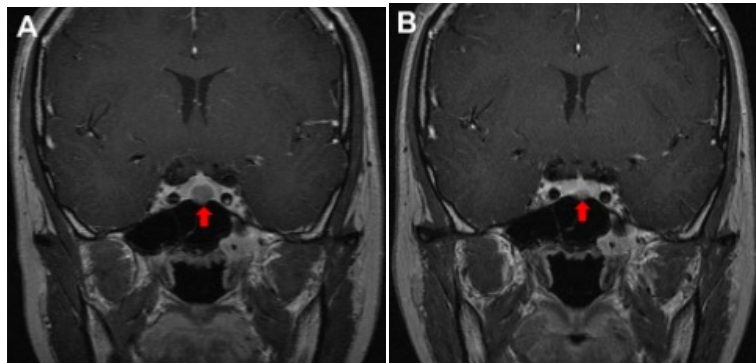
Otro examen que se puede realizar es la prueba de estimulación hipofisiaria, cuyo fin es evaluar el funcionamiento adecuado de la glándula pituitaria, en relación a los exámenes de imagen no se utiliza las radiografías convencionales por su baja sensibilidad y especificidad y no contribuyen al diagnóstico. La TAC de cráneo y la Resonancia de Cráneo son métodos de imágenes cuyos resultados identifican la presencia de anormalidades a nivel de la hipófisis, por lo tanto, la sensibilidad y especificidad es sobre el 95% por lo que constituyen exámenes de elección (161,165). El flujograma de diagnóstico se muestra en la figura 30.

Figura 28. Tomografía y resonancias de cráneos de pacientes masculinos



Descripción de las Imágenes: A: TC de cráneo en un corte coronal; de un paciente masculino de 41 años, donde se observa una lesión selar de 39x39x41mm, además se identifican calcificaciones, B: Resonancia magnética contrastada de un paciente masculino de 41 años que evidencia una lesión selar y supraselar hipointensa, C: Resonancia magnética corte axial de un paciente masculino de 41 años, donde se visualiza como a nivel de la silla turca se encuentra una lesión tipo selar. Fuente: Ordoñez. E, Ruiz. D, Pinzon. M, Patiño. J & Mejía. J., 2020 (163).

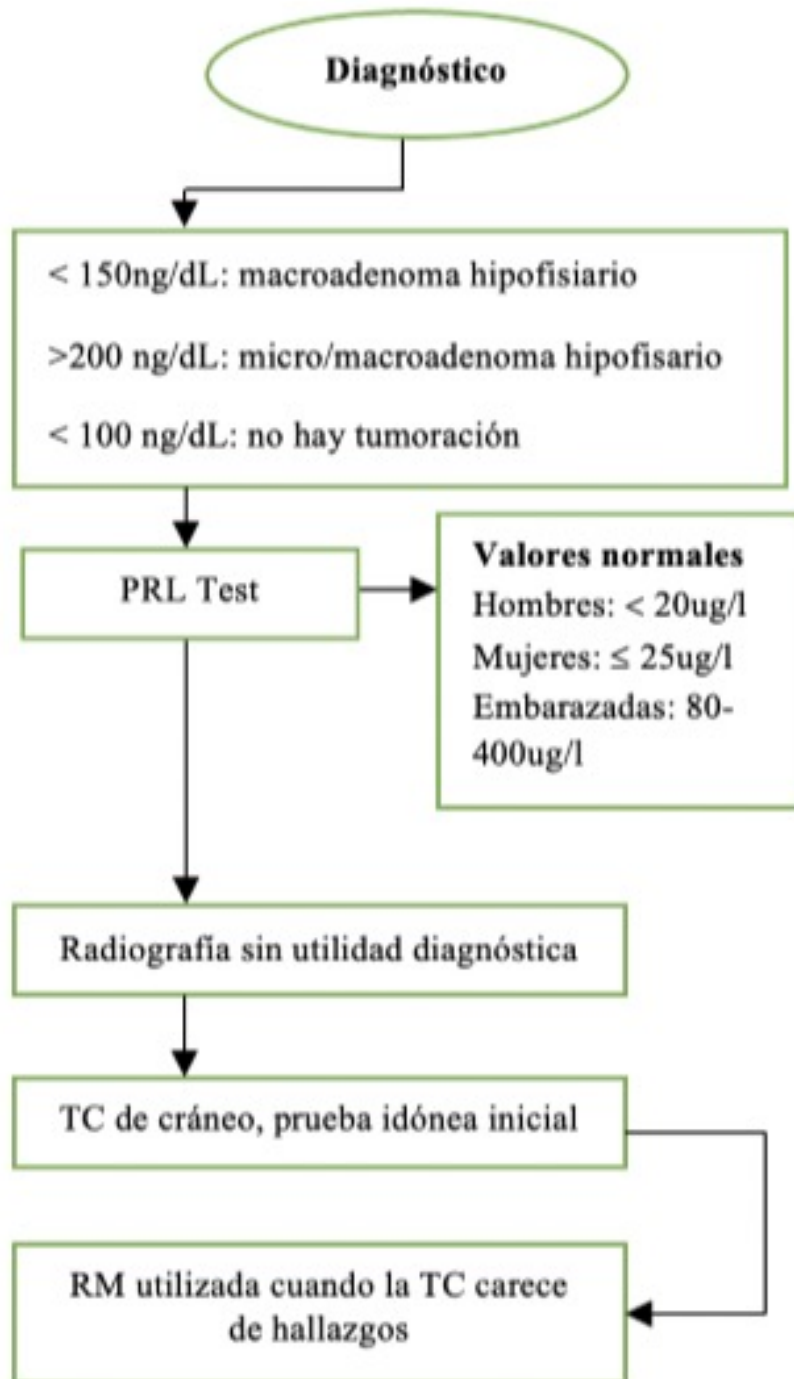
Figura 29. Resonancias de cráneo de paciente femenina



Descripción de las Imágenes:A: Resonancia magnética con contraste realizada en una paciente de sexo femenino e 17 años por presentar galactorrea y amenorrea; en la RM se visualiza una masa, B: RM de la misma paciente de 17 años, realizada dos años después del diagnóstico y el tratamiento del prolactinoma, Fuente: Fukuhara. N, Nishiyama. M & Iwasaki. Y., 2022 (166).

Una vez realizado el diagnóstico, se procede a generar una dimensión espacial del grado del adenoma, el desplazamiento y compromiso de más estructuras y la causa (19).

Figura 30. Flujograma del diagnóstico del prolactinoma



Fuente: Ruilova Gavilanes K, López TKV, Galarza IPB, Idrovo LAM. Diagnóstico y tratamiento de prolactinomas, 2021 (165).

Diagnóstico diferencial

Hipopituitarismo

Una alteración en el funcionamiento de la glándula pituitaria puede contribuir en la producción de tumores hipofisarios; este mal funcionamiento no controlaría un desorden hormonal, por lo que pueden aparecer adenomas hipofisarios, si estos adenomas hipofisarios no secretan prolactina, no sería un prolactinoma y solo una hipopituitarismo, que tendría otra medida terapéutica (167).

Condroma esfenoidal

El diagnóstico diferencial se realizaría a través de estudio de imagen, que evidencien la ubicación del tumor, además de perfiles hormonales que contribuyan a descubrir la elevación de prolactina en caso de que se trate de un prolactinoma (164).

Hiperprolactinemia

La secreción excesiva de prolactina, no siempre forma un adenoma, además esta hipersecreción puede ocurrir por razones fisiológicas que no alteran la homeostasis corporal (164).

Embarazo

Durante el embarazo se elevan los niveles de prolactina por la lactancia.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de los prolactinomas es generar un eugenismo hormonal, mediante el control en la secreción de la prolactina y frenar el crecimiento tumoral, para evitar la cronicidad de la enfermedad. Dentro del tratamiento farmacológico, se usa la carbegolina con dosis de 0,85mg a la semana; esta droga forma parte de los dopaminérgicos, mismos que son la primera línea, cabe recalcar que los dopaminérgicos se usan tanto en microadenoma, como en macroadenomas; dado que la carbegolina ha demostrado una eficacia de hasta el 75%, para disminuir el tamaño de los adenomas (168). Sin embargo, muchos pacientes y terapeutas deciden retirar el tratamiento farmacológico, por el efecto secundario de la carbegolina, ya que este fármaco causa un daño en las válvulas cardíacas, otro fármaco que se utiliza en tratamiento, en dosis altas para macroadenomas antes de optar por la terapia quirúrgica, es la bromocriptina (169).

Cuando los pacientes generan una resistencia a los fármacos dopaminérgicos o simplemente no responden a la terapia se opta por medidas quirúrgicas, sobre todo en tumores invasivos, el tratamiento farmacológico no surge efecto cuando después de 4 meses en apego al tratamiento los síntomas y los niveles séricos de prolactina, no disminuyen (algoritmo del abordaje terapéutico se muestra en la figura 31). Dado el caso se opta por una medida quirúrgica (170).

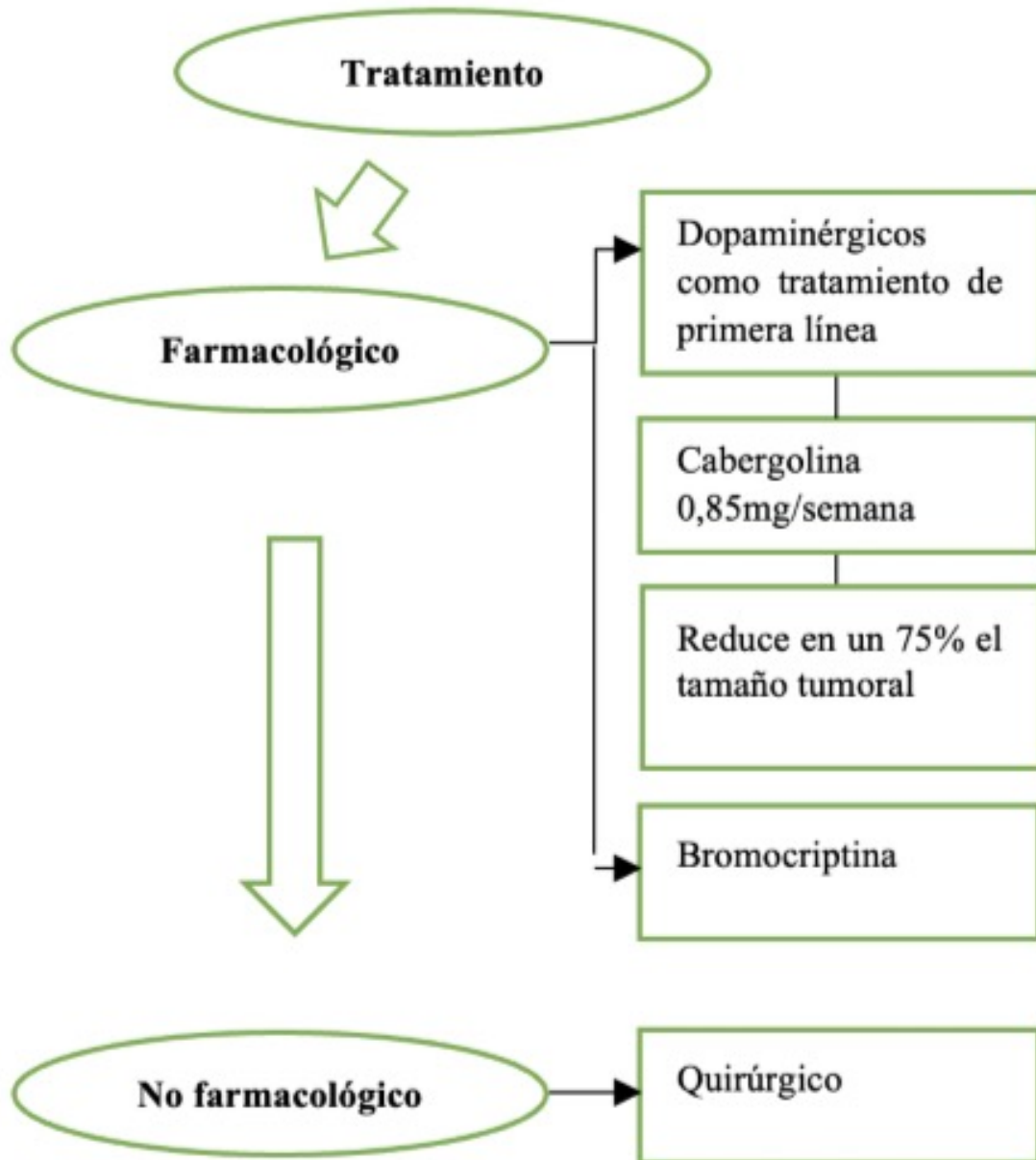
Para optar por una cirugía se toman en cuenta los siguientes criterios (171):

- Edad: entre los 20 y los 55 se ha detectado mayores posibilidades de éxito en el procedimiento y menos complicaciones postquirúrgicas.
- Resistencia a medicamentos: cuando ya se ha administrado una terapia farmacológica sin mejoría del cuadro clínico.
- Tamaño del tumor: a pesar de que se puede realizar resecciones directas de microadenomas, inicialmente se opta por una terapia farmacológica, sin embargo, en los prolactinomas gigantes la única medida terapéutica es un abordaje transesfenoidal o una craneotomía, dependiendo la dimensión del tumor.

Dentro de los procedimientos usados tenemos a los abordajes quirúrgicos como: cirugía transesfenoidal, el transesfenoidal endoscópico y la craneotomía, siendo esta última la de mayor riesgo por ocasionar más complicaciones postquirúrgicas (171).

Existe casos que la extracción del tumor completo es imposible razón por el cual es importante reseca la mayor cantidad posible debido a la invasión de sus estructuras vecinas y así brindar una mejor calidad de vida a los pacientes, un objetivo preciso al momento de tratar la patología es bajar los niveles de prolactina sérica, no a los basales, pero sí a niveles óptimos, para mejorar la calidad de vida del paciente, más no para curar completamente la enfermedad (172).

Figura 31. Flujograma del abordaje terapéutico de prolactinomas



Fuentes: Hage C, Salvatori R. Predictors of the Response to Dopaminergic Therapy in Patients With Prolactinoma, 2020 (168); Stiles CE, Lloyd G, Bhattacharyya S, Steeds RP, Boomla K, Bestwick JP, et al. Incidence of Cabergoline-Associated Valvulopathy in Primary Care Patients With Prolactinoma Using Hard Cardiac Endpoints, 2021 (168).

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad depende del alcance del tumor, la ubicación del mismo y las estructuras que se encuentre desplazando, además del tratamiento aplicado, se mencionan complicaciones por tratamientos quirúrgicos en la resección de microadenomas, macroadenomas y más; mismas que representan secuelas que no siempre son reversibles. La enfermedad puede pasar desapercibida, dado que la gran mayoría de los pacientes son asintomáticos, y el pronóstico de esta enfermedad una vez diagnosticada depende del tratamiento aplicado, en general la tasa de mortalidad y morbilidad para esta patología no supera el 10% a nivel mundial, razón por la cual muchos pacientes que requieren resección quirúrgica optan por no realizársela, pues alegan que llevan varios años conviviendo con la enfermedad sin tener molestias (153).

Complicaciones

La infertilidad irreversible tanto en hombres como mujeres es una realidad de aquellos pacientes que padecen esta enfermedad y no reciben un oportuno diagnóstico, posterior al tratamiento con carbegolina los pacientes pueden presentar insuficiencia cardíaca, hipotensión ortostática, obstrucción nasal y también afectaciones gastrointestinales en menor incidencia (170).

Uno de los tratamientos para los microadenomas, es del tipo quirúrgico, tal es el caso de la cirugía transesfenoidal con resección de adenomas, misma que se considera de alto riesgo con baja probabilidad de éxito absoluto (29). Dentro de las complicaciones de este procedimiento quirúrgico es un 0,6% de morbi-mortalidad, 3,4% pérdida visual, 0,1% ECV, 0,1% meningitis y 0,6% parálisis del nervio oculomotor y rinorrea del LCR se presenta en un 3,4% de los pacientes (167).

Otra de las complicaciones de macroadenomas es el hipopituitarismo, altamente frecuente, pues se presenta en más del 50% de los pacientes, en otros casos posterior a la cirugía de resección de un microprolactinoma se suele presentar en los pacientes una deficiencia de la GH con un 30% de incidencia; otro método quirúrgico usado es la craneotomía en adenomas que colindan con el quiasma óptico, estos en un 80% de casos trae como secuelas una reducción del campo visual, complicación que en un 74% tiene resolución con el paso del tiempo, aunque no regresa a la normalidad la captación visual, y los pacientes en ocasiones requieren lentes para poder ver adecuadamente, estos procedimientos quirúrgicos tienen como potenciales complicaciones a hematomas posoperatorios o vasoespasmos cerebrales, sin embargo, esto no descarta a la cirugía transesfenoidal como una de las mejores opciones para la resolución de la enfermedad (173,174).

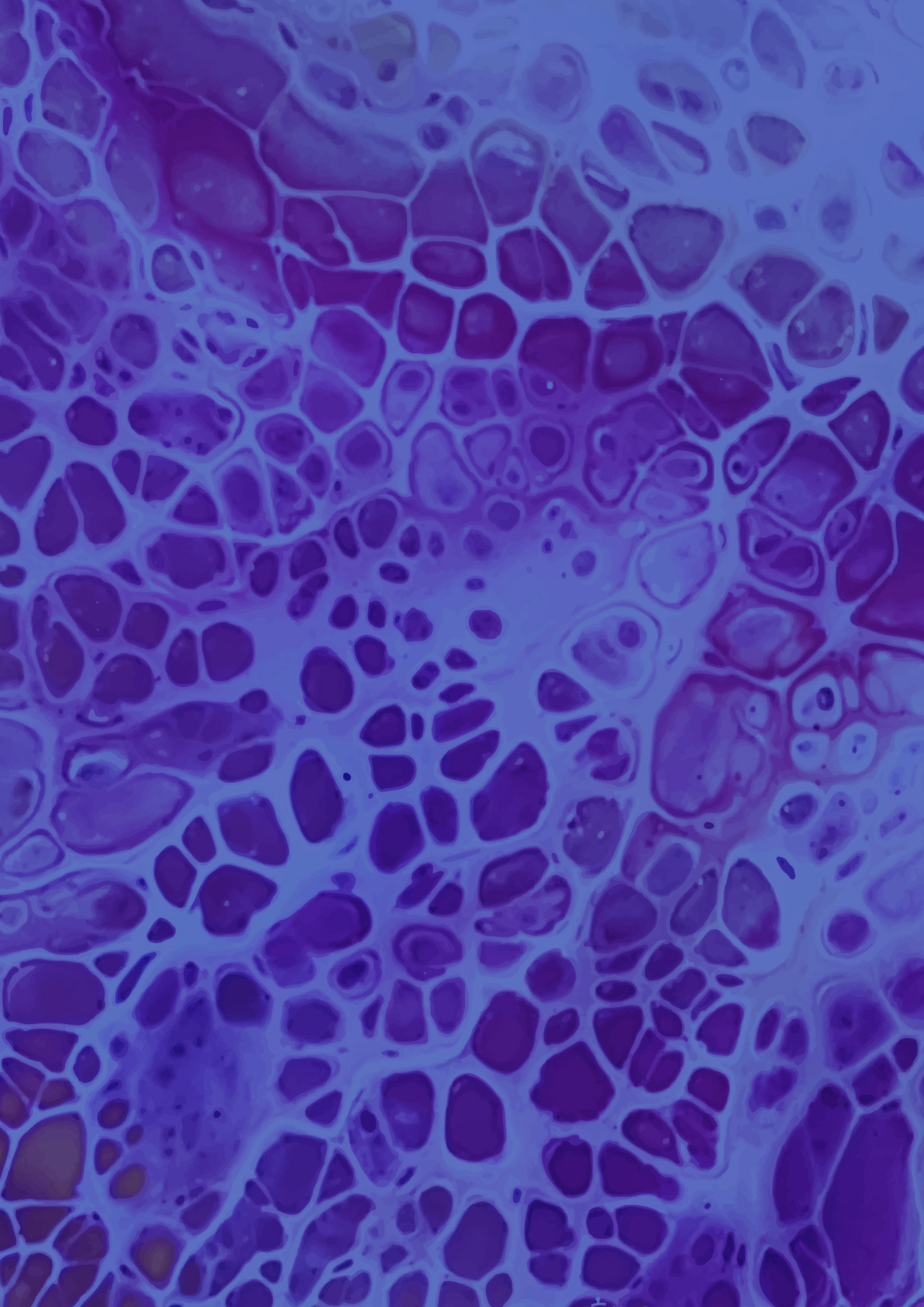
La eficacia de la cirugía aumenta cuando los pacientes con los adenomas hipofisarios son jóvenes, en estos casos se les puede evitar someterse a radioterapia.

Conclusiones

A pesar de la existencia de varias revisiones sobre el tema prolactinomas, no se ha logrado identificar una causa neta para el desarrollo de la patología, únicamente se ha evidenciado que su desarrollo se encuentra en asociación a componentes genéticos y del entorno, uso de determinados fármacos y patologías preexistentes.

Dentro de la práctica clínica, el abordaje diagnóstico frente a un prolactinoma se basa principalmente en pruebas de imagen, así pues, el uso de la tomografía es esencial para el diagnóstico de la enfermedad, ya que permite la visualización de la presencia y tamaño de la masa tumoral, su localización y el grado de afectación a estructuras adyacentes. La radiografía no resulta de utilidad para el diagnóstico de este tipo de adenomas, pues únicamente se centra en evaluar estructuras óseas; mientras que la resonancia magnética es utilizada en casos en los que los hallazgos obtenidos por medio de la tomografía no son relevantes, el uso de la determinación de PRL en sangre sirve para clasificar a la masa tumoral como secretora de prolactina, cabe mencionar que el diagnóstico de un prolactinoma no debe basarse nunca solamente en la presencia de las manifestaciones clínicas.

Finalmente, para el tratamiento de un prolactinoma se pueden escoger entre 2 rutas de tratamiento, dependiendo de la condición del paciente. De este modo, se puede optar por el tratamiento farmacológico que se basa principalmente en el uso de dopaminérgicos como la cabergolina, entre otros fármacos útiles en el abordaje terapéutico de los prolactinomas se encuentra la bromocriptina; el objetivo del tratamiento farmacológico es reducir el tamaño tumoral o frenar su progresión. Por otro lado, la intervención quirúrgica se da únicamente en pacientes que sean candidatos a ser considerados para cirugía y en aquellos en los que el tratamiento farmacológico no haya funcionado.



CAPÍTULO 8.

ENANISMO HIPOFISIARIO

“PITUITARY DWARFISM”

El sistema endócrino es una pieza clave en el funcionamiento del organismo, ya que, gracias a las hormonas se logra el cumplimiento de varios procesos que hacen posible el desarrollo del ser humano, regulando la sexualidad, el crecimiento e incluso el manejo de las emociones y el estrés, existen varias hormonas que de acuerdo a sus funciones alcanzan un efecto en este desarrollo, no obstante, en el presente apartado se ha tomado a la hormona del crecimiento (GH) como punto de partida para el entendimiento de la fisiopatología del enanismo hipofisario, a pesar de que es una patología poco frecuente, solo en Ecuador se encuentran, aproximadamente el 75% de los casos de enanismo hipofisario a nivel mundial, bajo estos parámetros, es evidente la necesidad de generar un estudio de su fisiopatología y sus aspectos clínicos (175).

De esta manera, se toma como definición general para el enanismo hipofisario al déficit intenso de crecimiento, provocado por una secreción insuficiente o incluso ausente de la hormona del crecimiento (GH) (176–179), la cual, es producida por la glándula hipófisis, este padecimiento tiene una etiología que se basa en alteraciones genéticas y, por lo tanto, mantiene un patrón autosómico recesivo (180).

Al ser una patología hormonal, se altera el equilibrio de varios procesos fisiológicos ocasionando manifestaciones clínicas a nivel sistémico que alteran en un gran porcentaje la calidad de vida de las personas que lo padecen. Por lo tanto, es necesario enfatizar en el diagnóstico etiológico y diferencial, de modo que oriente a un tratamiento adecuado para el paciente.

El enanismo hipofisario, requiere estudios profundos debido a su impacto en el desarrollo físico y calidad de vida de quienes lo padecen, este trastorno puede detectarse en la infancia, afectando el crecimiento normal, lo que hace fundamental su diagnóstico temprano para implementar tratamientos que permitan a los pacientes alcanzar un desarrollo más cercano al esperado.

Además, la investigación sobre el enanismo hipofisario es clave para entender mejor los mecanismos hormonales y genéticos involucrados en el crecimiento humano, a través de estudios científicos, se pueden descubrir nuevas terapias, tanto farmacológicas como hormonales, que optimicen la administración de tratamientos, como la hormona de crecimiento sintética. Esto no solo mejora la salud física del paciente, sino también su bienestar emocional y psicológico.

Finalmente, estos estudios también tienen implicaciones sociales y económicas importantes. Al comprender mejor esta afección, se pueden desarrollar políticas de salud más inclusivas que aseguren el acceso equitativo a tratamientos. Además, la investigación ayuda a combatir estigmas asociados a las personas con condiciones de baja estatura, promoviendo una mayor integración y respeto en la sociedad.

Definición

La estatura es uno de los parámetros más importantes a analizar en una persona que se encuentra en etapa de crecimiento, ya que, está regulada por varios procesos fisiológicos y por una serie de hormonas secretadas por la glándula hipofisaria (175,180), no obstante, existen patologías que pueden modificar o interferir en estos procesos, ya sea mediante mecanismos congénitos (181,182).

El enanismo hipofisario es una patología en la que existe una estatura sumamente baja, llegando a medir aproximadamente 125 cm en promedio cuando alcanza su vida adulta, pero mantiene sus extremidades proporcionales a su cuerpo (175,183).

Esto se debe a que la glándula hipofisaria no produce las cantidades adecuadas de hormona del crecimiento por mutaciones genéticas, lesiones o incluso ausencia de la glándula (181,184).

Epidemiología

El enanismo hipofisario es un trastorno del crecimiento que, debido a su prevalencia, no ha sido correctamente estudiado desde el punto de vista fisiopatológico (180,181). No obstante, hasta el 2020 se describieron 250 casos a nivel mundial, de los cuales en su mayoría son de enfermedad de Laron (178,185).

Aproximadamente un 75% de los pacientes descritos a nivel global, se encuentran en Ecuador, precisamente en Loja, sin embargo, se establece que estos casos no siguen patrones de sexo, marcando una igualdad entre hombres y mujeres (178,186).

Estos casos están identificados en pueblos pequeños, en donde es común la endogamia. En parejas en donde ambos tienen el gen mutado se estima que tienen el 25% de probabilidad de que su descendencia nazca con este fenotipo (187).

Bases genéticas

Con relación a la etiología, los diversos estudios indican que el origen del enanismo hipofisario es netamente genético, la malformación congénita de la hipófisis ocasiona anomalías en la síntesis de los factores hipofisiotróficos (175,187–189). Principalmente se alteran; la hormona liberadora de hormona de crecimiento, hormona liberadora de corticotropina, hormona liberadora de tirotrópina, hormona liberadora de gonadotropina, somatostatina y dopamina (182,190).

Entre las hormonas secretadas por la hipófisis tenemos la hormona del crecimiento, la cual es la encargada de controlar varias funciones metabólicas que responden al crecimiento normal de las personas, dentro de las hormonas que influyen en el crecimiento normal, se encuentra el factor de crecimiento insulínico tipo 1, puesto que, se encarga de regular la acción de la hormona del crecimiento (188,191,192).

Por otro lado, el tallo hipofisario anómalo se asocia con ectopia de la neurohipófisis e hipoplasia de la adenohipófisis, existen casos en los que la hormona de crecimiento a nivel plasmático está normal, por lo que, el problema se da en sus receptores que, al no responder, por estar ligados a mutaciones, dan lugar a la pérdida de la función de la hormona de crecimiento (179,189,193).

De acuerdo al gen mutado, aparecen los diferentes tipos de enanismo hipofisario, de los cuales hasta el momento se han identificado; síndrome de Laron, acondroplasia e hipocondroplasia (193).

Descripción de las alteraciones genéticas en los tipos de enanismo hipofisario

Esta anomalía autosómica recesiva, tiene como base a las mutaciones a nivel del receptor de la hormona del crecimiento de los genes 5p14-p12, involucrados en la producción de la proteína transportadora de la hormona de crecimiento, además genera una secreción anómala del factor 1 de crecimiento tipo insulínico (194).

Acondroplasia

Es de carácter autosómico dominante, provocado por la mutación de el gen codificador receptor del factor de Crecimiento de Fibroblastos 3, que efectúa su acción regulando el proceso de osificación (195).

Hipocondroplasia

Mantiene mutaciones de tipo autosómica dominante, del gen codificador del receptor en el cromosoma 4 (4p16.3) (196,197), los cuales participan en el crecimiento, desarrollo y mantenimiento de las estructuras óseas.

Manifestaciones clínicas de los tipos de enanismo hipofisario Síndrome de Laron

La principal manifestación clínica es la baja estatura debido a la alteración de la hormona de crecimiento (hiposomatotropismo clínico), por ende, existe un retraso a nivel óseo y no comúnmente la displasia de cadera y escleróticas de color azulado, existe un retardo a nivel del desarrollo motriz, ya que, existe una notable reducción de la estructura muscular (26,177,179).

En los recién nacidos se ha dado la presencia de hipoglucemia y en el sexo masculino un micropene (198). Por lo general suelen darse casos de dismorfia facial, es decir: órbitas profundas, frente prominente yoti alta, un puente nasal hipoplásico y el mentón pequeño, conllevando a que sean aspectos notables para la sociedad (193,194).

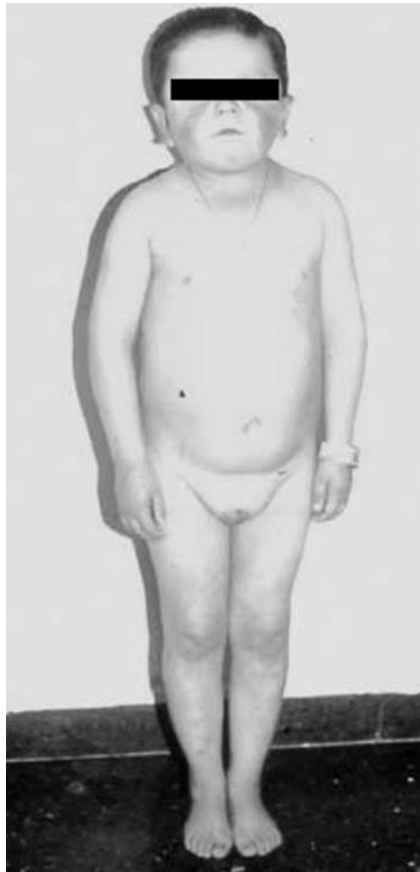
Por otra parte, existen características que benefician al individuo con relación a su padecimiento las cuales son: la ausencia de enfermedades crónicas y formaciones de displasias que afectan al hueso, es importante mencionar que frecuentemente se observa en estos individuos condiciones tales como; obesidad, agudeza de la voz, piel y huesos exageradamente delgados, el retraso de la salida de los dientes y escasez de la sudoración (176,199).

Las manifestaciones clínicas físicas mencionadas se pueden observar en la figura 32, en donde se establece la evolución de esta enfermedad en un adolescente de 14 años.

Acondroplasia

Es el tipo de enanismo más común y mantiene rasgos físicos notables, como lo son las extremidades cortas con rizomelia y aumento del perímetro craneal, prominente en la zona frontal y deprimido en el puente nasal (185).

Figura 32. Paciente con Síndrome de Laron



Fuente: Tomado de Pin SC, Cedeño NV, Callejas D. Síndrome de Laron, 2022 (178).

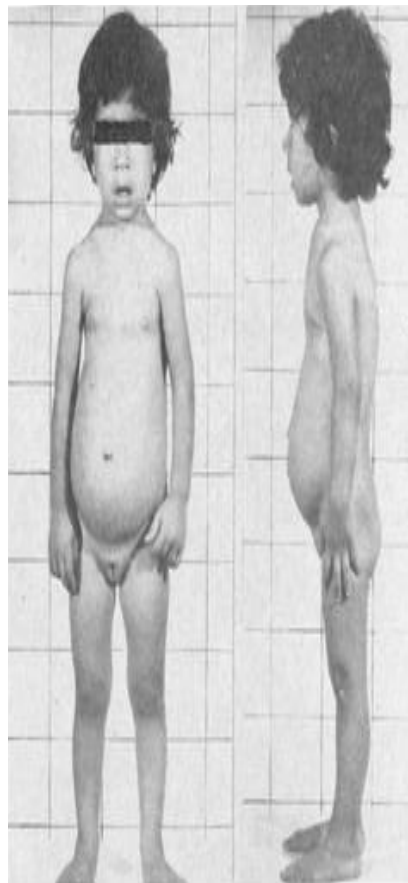
De acuerdo a la forma de las manos, estas presentan una anchura acortada, con un aspecto de tridente. Principalmente, presentan hipotonía con hipercinesias articulares de miembros inferiores (177,193). El orificio magno es pequeño a pesar de la macrocefalia, por lo que es común que el enanismo acondroplásico presente síndromes de compresión medular o arterial, desencadenando en una apnea central (194,198).

Además, se distingue una cifosis toracolumbar transitoria en lactantes, no obstante, la hipoplasia medifacial y la hipertrofia amigdalina pueden producir apnea obstructiva del sueño (199).

Es muy común el desarrollo de infecciones como la otitis media crónica que a su vez produce hipoacusia conductiva (200,201). Todos estos síntomas de acortamiento de extremidades y cuello (Figura 3), junto a la macrocefalia dificultan el desarrollo motriz de los pacientes, volviéndolo tardío (194). Además, existe un retraso en el desarrollo dentario y una fuerte susceptibilidad a la estenosis espinal lumbar baja, la cual acarrea diferentes síntomas neurológicos en la edad adulta (183).

Existen enfermedades concomitantes que pueden comprometer el sistema cardiovascular, como es en el caso de la obesidad, la cual es muy común en este tipo de enanismo, de igual manera la reducción en los diámetros pelvianos ocasiona que las mujeres deban dar a luz por medio de cesárea (202).

Figura 33. Paciente adulto con enanismo acondroplásico



Descripción: Paciente con acondroplasia de pelvis y costillas y musculatura abdominal hipoplásica a la edad de 24 años.

Nota abdomen protuberante, pelvis corta, tórax deformado y cuerpo normal proporciones de las extremidades. **Fuente:**

Tomada de Perales J, Pina B, Congost S, Odriozola M., 2018 (187)

Hipocondroplasia

El enanismo hipocondroplásico está caracterizado por el hecho de que los pacientes aparte de tener talla baja presentan aspecto robusto en sus extremidades y macrocefalia (194).

Por medio de pruebas radiológicas se ha demostrado el acortamiento óseo con ensanchamiento metafisario, con una reducción en la longitud del espacio interpeduncular del área lumbar terminal. Además, el cuello del fémur se aprecia corto y ensanchando, no obstante, las manifestaciones esqueléticas son similares a la acondroplasia, pero se presentan en una intensidad más leve (178,179,198).

Además, algunos casos de alta gravedad pueden ser detectados prenatalmente, sin embargo, las manifestaciones evolucionarán con el tiempo (194).

Diagnóstico

El plan diagnóstico para determinar enanismo hipofisario inicia desde la anamnesis, cuando el médico interroga acerca de los antecedentes familiares, los cuales son evidentes en alteraciones genéticas (176).

La clínica es fundamental para los diagnósticos presuntivo y etiológico. Por motivo que cada tipo de síndrome que, pertenece al enanismo hipofisario tiene signos específicos que permiten diferenciarlos, los signos de enanismo se observan en inspección de la apariencia, durante el examen físico el médico detecta características óseas y faciales que lo llevan a sospechar de la presencia de enanismo (177).

Posteriormente para confirmar el diagnóstico, se enviará al paciente a realizar un análisis hormonal específico al tipo de enanismo que se sospeche (193), si se considera que puede ser un síndrome de Laron, se envía pruebas hormonales que indiquen los niveles de la hormona de crecimiento y del factor 1 de crecimiento tipo insulínico. Si en los resultados se observa concentraciones en suero normales o elevadas de la hormona de crecimiento y concentraciones bajas del factor 1 de crecimiento tipo insulínico, se determina síndrome de Laron.

Cuando las manifestaciones clínicas indican acondroplasia, se pide pruebas genéticas moleculares para verificar mutaciones en el factor de Crecimiento de Fibroblastos 3, además, se solicita resonancia magnética o tomografía en el cerebro y la columna cervical para analizar el foramen magno y descartar la hidrocefalia, por otro lado, se usa la polisomnografía para descartar una apnea central del sueño, en caso de hipocondroplasia también se pide análisis genético, enfocándose en el factor de Crecimiento de Fibroblastos 3, se busca determinar el gen

afectado para establecer el diagnóstico diferencial entre la acondroplasia y la hipocondroplasia, otras pruebas que a nivel general se envían son: la creatinina, para medir el metabolismo de los músculos; proteinograma, para medir los niveles de proteínas que, en pacientes con enanismo se encuentra disminuido (179,197).

Según Coll-Bujardón y colaboradores (179) los estudios de imagen como las radiografías son necesarios, para indicar alteraciones que esta patología puede generar en el cráneo y en el esqueleto. Sin embargo, en los últimos años la resonancia y la tomografía se ha convertido en los estudios específicos para evaluar la disfunción de la glándula hipofisaria (179).

Generalmente los pacientes con algún tipo de enanismos, se evidencian retrasos en la maduración de hueso ocasionado por una disminución de hormonas de crecimiento (179). Mientras que, en las radiografías se puede evidenciar metafisis anchas y toscas lo que genera el acortamiento de las extremidades (Figura 34), como lo demuestra Ramírez y colaboradores (185).

En la figura 35 se presenta el algoritmo para el diagnóstico del enanismo hipofisario, el cual se basa en la clínica y en exámenes complementarios como el cariotipo, que evalúa distintos segmentos de acuerdo con el tipo de enanismo del que se sospecha.

Tratamiento

Los tratamientos que se emplean para abordar este problema pueden ayudar a aliviar las complicaciones, pero no aumentarán la estatura del paciente, la cirugía es el tratamiento terapéutico principal, que busca estabilizar y corregir la dirección de la columna vertebral, ampliar el tamaño de los huesos vertebrales y reducir la presión en la médula espinal (183,201).

El tratamiento hormonal se realiza mediante la administración de la hormona de crecimiento sintética por vía subcutánea, con el fin de estimular el crecimiento del paciente, sin embargo, los resultados serán más efectivos si se detecta el déficit a tiempo (194,199).

Figura 34. Radiografías de paciente con acondroplasia



Descripción: Existe acortamiento de miembro superior A) e inferiores B), con disminución de longitud de fémures y húmero, con metafisis anchas y toscas. **Fuente:** Ramírez López LR, Vinuesa López DE, Jácome Sánchez MF, Viteri Rodríguez JA, Ramírez López LR, Vinuesa López DE, et al., 2021 (185)

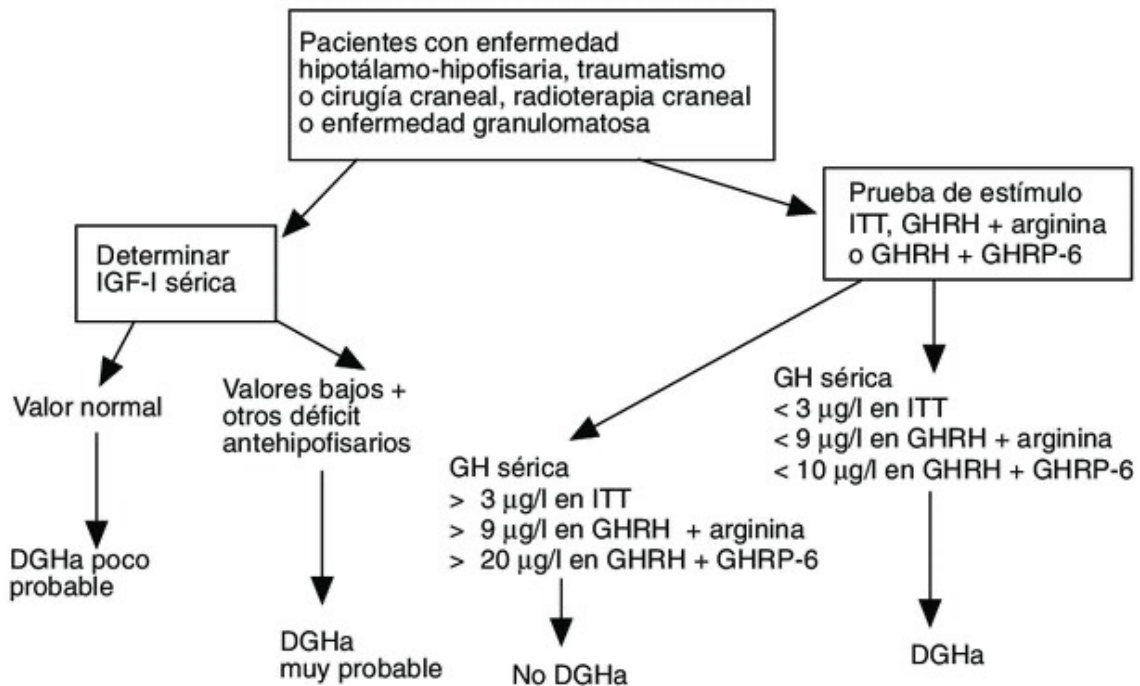
La hormona sintética se administra diariamente a los niños hasta que alcancen un tamaño normal, y puede continuar durante la adolescencia y la adultez temprana para lograr una madurez completa y aumentar la masa muscular, en caso de un déficit total de la hormona, el tratamiento se mantendrá por toda la vida, ya que la GH es esencial para varias funciones fisiológicas (193,199,200).

Es crucial realizar un diagnóstico preciso para complementar el tratamiento y disminuir el riesgo de enfermedades como la osteoporosis en adultos, es importante que el paciente reciba un tratamiento efectivo y oportuno para garantizar su bienestar y desarrollo saludable; en el caso del síndrome de Laron un diagnóstico preciso es aún más esencial, las personas con síndrome de Laron tienen una estatura muy baja y una falta de crecimiento, a pesar de tener niveles normales o elevados de GH, esto sugiere que la falta de respuesta del tejido a la acción de la GH como causa principal del síndrome de Laron (183,201).

El tratamiento que se ha estado probando en los últimos años para este trastorno incluye IGF-1 recombinante, que ha brindado resultados prometedores, uno de los principales fármacos con IGF-1 es la Mecasermina, que se administra por inyección subcutánea, este fármaco es efectivo para estimular el crecimiento esquelético en la deficiencia del receptor de GH, por otra parte, la acondroplasia es causada por una mutación en el gen FGFR3, que controla la

formación y el crecimiento de los huesos largos, por lo que, el tratamiento puede incluir cirugía para corregir deformidades óseas y terapias para mejorar la movilidad y prevenir complicaciones (194,200,201).

Figura 35. Algoritmo para el diagnóstico del enanismo hipofisario



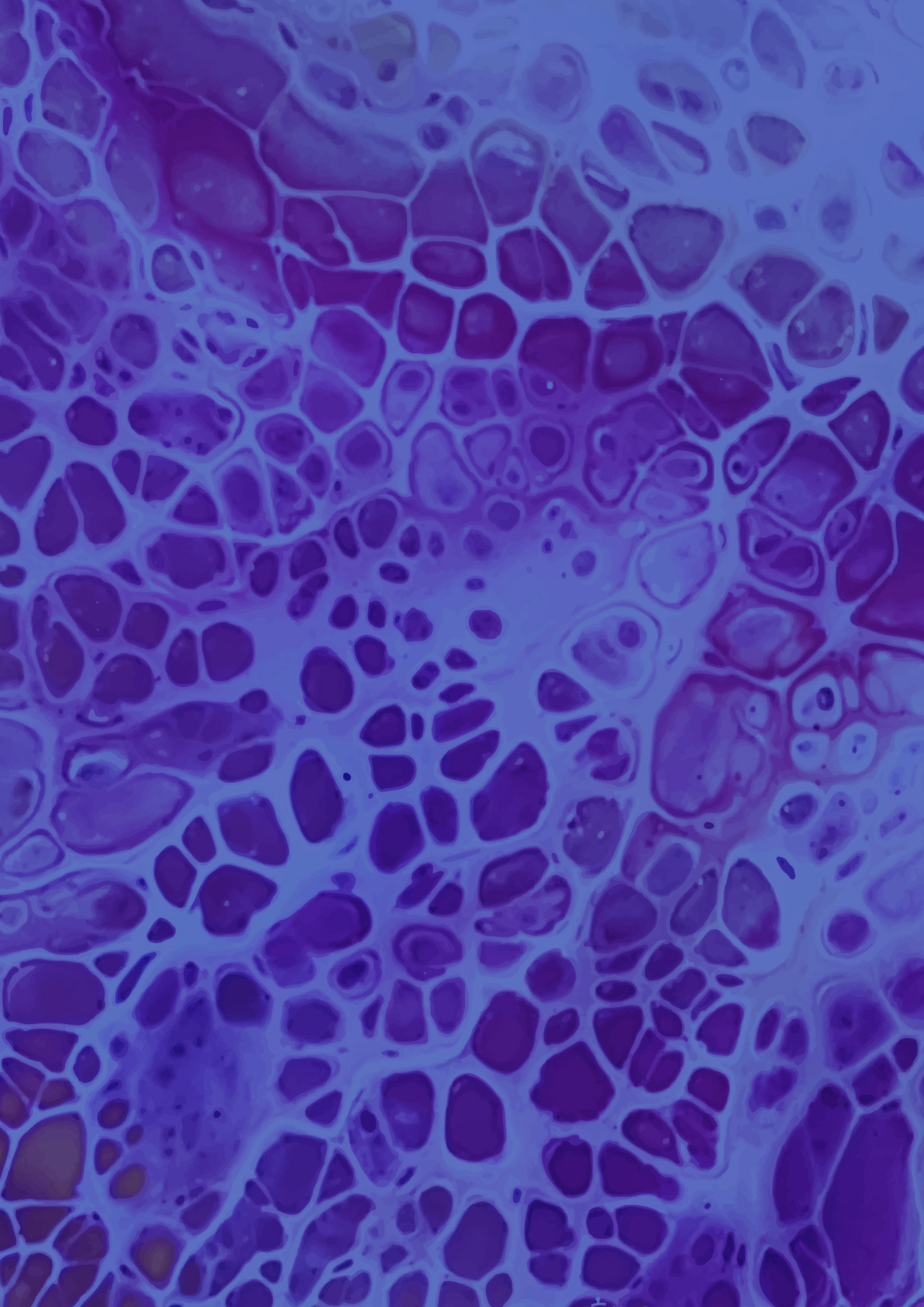
Fuente: Argente J. Avances clínico moleculares en el diagnóstico de la talla baja, 2020 (192).

No hay un tratamiento específico para la acondroplasia, la hormona del crecimiento ha sido aprobada en Japón, pero no ha mostrado resultados significativos y se desconocen sus efectos a largo plazo en las proporciones corporales, por lo que actualmente no se utiliza (183), en la actualidad las dianas terapéuticas están enfocadas en FGFR3 bloqueando su activación, inhibiendo su señal intracelular o aumentando su intercambio (199,202).

En el año 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) confirmó la aprobación de la administración de vosoritida (vozog) para pacientes con acondroplasia genética confirmada de 2 años o más y cuya epífisis no se ha cerrado, con administración subcutánea diaria, además, para aliviar los problemas relacionados con la enfermedad, se pueden realizar cirugías para corregir la joroba (cifosis), alargar las piernas y enderezarlas (201,202).

En cuanto a patologías similares, la hipocondroplasia es un trastorno en el desarrollo óseo que afecta el crecimiento y la formación de los huesos largos, es un tipo de enanismo causado por mutaciones en el gen FGFR3 (202).

El tratamiento para esta patología leve incluye terapia física y ortopédica. Se ha evaluado el uso de hormonas de crecimiento, pero se ha demostrado que pueden agravar la desproporción corporal (199), en casos graves, se puede requerir cirugía de alargamiento de extremidades, pero es muy invasiva y conlleva importante morbilidad, por lo que se reserva para situaciones específicas (199,202).



CAPÍTULO 9.

GIGANTISMO HIPOFISIARIO

“PITUITARY GIGANTISM”

El gigantismo hipofisiario es considerado una enfermedad rara causada por la secreción excesiva de la hormona del crecimiento, que ocurre en la infancia antes de que se cierre el cartílago de crecimiento, se caracteriza por un aumento en la velocidad de crecimiento óseo, así mismo, afecta la altura final del esqueleto del paciente, aunque la deformación del hueso es mínima, además, provoca inflamación de los tejidos blandos y agrandamiento de los nervios periféricos, cuando la hipersecreción se produce en la edad adulta y los cartílagos de crecimiento están completamente cerrados, se produce un cuadro clínico denominado acromegalia. El porcentaje de adenomas hipofisarios en pacientes pediátricos o menores de 21 años es superior al 70%, siendo hormonalmente activos (203).

Aunque los adenomas hipersecretorios de la hormona del crecimiento ocupan el segundo lugar después de los prolactinomas y causan síndromes de gigantismo y acromegalia, estos dos cambios afectan tanto a hombres como a mujeres por igual, además se diagnostican años después debido a su lento desarrollo (204).

El gigantismo hipofisario puede tener un impacto significativo en la vida diaria de quienes lo padecen, debido a los múltiples efectos físicos, emocionales y sociales que acompañan a esta condición como problemas físicos y de salud en los cuales incluye dolor articular y muscular debido al crecimiento excesivo, especialmente en las extremidades, la fatiga y debilidad debido al tamaño corporal aumentado y al gasto energético adicional, pudiendo experimentarla de manera crónica, además de los problemas cardiovasculares, existiendo mayor riesgo de desarrollar hipertensión, problemas cardíacos y enfermedades vasculares debido a la sobrecarga en el sistema cardiovascular, en cuanto a las complicaciones respiratorias, el tamaño aumentado de la lengua y las vías respiratorias superiores puede causar apnea del sueño entre otros problemas respiratorios, puede haber una tendencia a desarrollar resistencia a la insulina, lo que aumenta el riesgo de diabetes tipo 2, el crecimiento del tumor hipofisario puede presionar los nervios ópticos, llevando a una disminución en la visión o pérdida del campo visual (204–208).

El impacto emocional y psicológico está relacionado con la baja autoestima, inseguridad y problemas de imagen corporal ya que la estatura excesiva y las características físicas distintivas pueden llevar a problemas especialmente durante la adolescencia y la juventud, los desafíos físicos y sociales pueden contribuir a la ansiedad, el estrés y la depresión, afectando la calidad de vida y las relaciones personales (206).

Los pacientes con gigantismo hipofisario pueden también tener dificultades sociales, pudiendo afectar su entorno laboral ya que pueden enfrentar discriminación o ser objeto de comentarios y miradas, lo que puede llevar al aislamiento social, además algunas actividades pueden ser difíciles o imposibles de realizar debido a limitaciones físicas o riesgo de lesión, además de experimentar dificultades para encontrar empleo adecuado debido a su tamaño físico o por problemas de salud relacionados (205,207).

En resumen, el gigantismo hipofisario puede afectar significativamente la vida diaria de las personas que lo padecen, influenciando tanto su salud física como su bienestar emocional y social, el manejo efectivo de la condición requiere un enfoque multidisciplinario que incluya atención médica, apoyo psicológico y adaptación a las necesidades sociales y laborales, el manejo del gigantismo hipofisario a menudo requiere intervenciones médicas frecuentes, como medicamentos, cirugías o radioterapia, para controlar los niveles de la hormona del crecimiento

y los efectos del tumor hipofisario, siendo fundamental un seguimiento médico regular para monitorear posibles complicaciones y ajustar los tratamientos según sea necesario.

El seguimiento adecuado del gigantismo hipofisario es crucial para garantizar una mejor calidad de vida y prevenir complicaciones a largo plazo, en donde el principal objetivo del seguimiento es controlar los niveles de la hormona del crecimiento en rangos normales, además de la prevención y manejo de las complicaciones, en pacientes pediátricos, el seguimiento permite evaluar el crecimiento y desarrollo para evitar problemas adicionales relacionados con el crecimiento anormal, como deformidades óseas o desequilibrios en la proporción corporal.

Definición

El aumento excesivo de la hormona del crecimiento se debe a un tumor hipofisario secretor de hormona del crecimiento o a una hiperplasia hipofisaria, lo cual resulta en una altura anormalmente alta antes de que se cierre la placa de crecimiento epifisario, entre los hallazgos asociados se pueden incluir pubertad retrasada, problemas visuales, dolores de cabeza, pérdida de apetito, hiperhidrosis y arritmias, deformidad de la mandíbula anterior, rasgos faciales toscos y las manos o pies grandes (204,206).

Etiología

El gigantismo hipofisario es un desarrollo anormalmente elevado de la hormona del crecimiento durante la infancia antes de cerrarse las regiones de desarrollo óseo, la causa más habitual de la secreción excesiva es un tumor benigno de la hipófisis, este crece muy lentamente y no se dispersa a otras partes del cuerpo, asimismo, estudios realizados describen que muy pocas veces es producido por un tumor ectópico de la hormona del crecimiento (206).

Figura 36. Estructura ósea de “Charles Bryne”



Descripción: Paciente que tenía gigantismo hipofisario y su costado se observa el esqueleto de una persona con estructura ósea normal. **Fuente:** Barahona Ulloa WF, García Iñiguez JD, Jiménez Encalada MG, Sacoto Molina AM. Adenomas hipofisarios, 2021 (204).

Aproximadamente en el 50% de los casos de gigantismo hipofisario, se origina debido a una anomalía genética, denominada mutaciones de la línea germinal del gen de la proteína moduladora de la actividad del receptor de aril hidrocarburos, también se han encontrado duplicaciones en el receptor acoplado a proteína G101(GPR101) en el síndrome de acrogigantismo ligado al cromosoma X, en el síndrome de McCune-Albright y mutaciones de la línea germinal en neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (205).

El gigantismo hipofisario tiene consecuencias somáticas y metabólicas que conllevan a importantes morbilidades y mortalidades, se ha asociado con otros síndromes como el síndrome de McCune-Albright, el complejo de Carney y la neoplasia endocrina múltiple tipo I, se ha mencionado que su desarrollo tiene bases genéticas, como la sobreexpresión del gen transformador

del tumor hipofisario, lo que indica la activación del receptor para la hormona liberadora de crecimiento, y lleva a un desarrollo en la proliferación de las células somatotropas y la secreción excesiva de hormona de crecimiento (206).

Además, en pacientes con síndrome de McCune-Albright se han detectado mutaciones en el gen GNAS. En pacientes con el complejo de Carney se identifican mutaciones, y en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo I presentan mutaciones en el gen, actualmente, según nuevos datos, se han descubierto distintos genes y factores implicados en el desarrollo proporcional y lineal, como la sobreexpresión del gen SHOX en el cromosoma X extra en las personas con síndrome de Klinefelter y en la trisomía X (207).

Cabe mencionar que rara vez es producido por un tumor ectópico de la hormona de crecimiento. Los adenomas extracelulares que producen la hormona de crecimiento se encuentran en zonas como las células anterohipofisarias, y en hamartomas y gangliocitomas, asimismo, se ha detectado la hormona de crecimiento en tumores como el adenocarcinoma de pulmón, en el cáncer de mama o tejidos ováricos, Sin embargo, estos no cumplen con los criterios de producción ectópica de la hormona de crecimiento (208).

La sobreproducción de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento que provoca una sobreproducción hipofisaria de GH puede presentarse por producción central ectópica por un hamartoma hipotalámico o ganglioneuroma (209).

Epidemiología

El gigantismo hipofisario es poco frecuente, siendo una enfermedad endocrina que afecta la hormona del crecimiento. En cuanto a la epidemiología, es desconocida; hasta ahora, los datos recolectados incluyen casos de la infancia y la adolescencia, con un porcentaje menor al 5%, según estudios (210).

El inicio de la enfermedad ocurre cuando las placas de crecimiento epifisario no se han cerrado, afectando así a la primera infancia y la adolescencia tardía, donde el gigantismo hipofisario tiene una prevalencia mayor en los varones, exactamente un 78%, debido a que se genera un exceso de hormona de crecimiento durante la pubertad, otro punto importante es que cuando se evalúa un caso se observa que los primeros síntomas aparecen alrededor de los 13 a 14 años, aunque los diagnósticos se pueden situar hasta los 21 años; los adenomas hipofisarios que se desarrollan en los niños antes de completar el crecimiento provocan el gigantismo hipofisario, pero esto es muy raro. Según estudios realizados, se ha demostrado que, en una serie de 2.367 niños y adolescentes con adenomas hipofisarios, solo el 0,6% desarrolla gigantismo hipofisario (211).

A sus 29 años, Sulemana Abdul Same, de Ghana, mide aproximadamente 2.89 metros. A los 22 años empezó a crecer excesiva y actualmente sigue creciendo. Asimismo, se han presentado casos en Países Bajos, Montenegro, Estonia y Dinamarca con una estatura de 1.82 a 1.84 metros (figura 36) (211).

Fisiopatología

El gigantismo hipofisario, como se conoce, está dado por la sobreproducción de la GH. Está compuesta por polipéptidos con 191 aminoácidos y es sintetizada y secretada por células especiales del lóbulo anterior de la hipófisis, es secretada durante el período de crecimiento, ya que es uno de los principales componentes para el crecimiento del cartílago, también actúa a nivel de los órganos viscerales y endocrinos (212).

Si la GH es secretada antes del cierre de las placas de crecimiento epifisario, se lo relaciona con un tumor hipofisario secretado de hormona de crecimiento o por una hiperplasia hipofisaria, por lo tanto, el exceso o la deficiencia de su efecto antes de la pubertad pueden tener diferentes consecuencias: su deficiencia provoca baja estatura, obesidad y retraso de la pubertad, mientras que su exceso da lugar al gigantismo (205).

Figura 37. Comparación de estatura entre una persona normal y una con gigantismo



Descripción: Sulemana Abdul Same mide 2.89 metros. Fuente: Barahona Ulloa WF, García Iñiguez JD, Jiménez Encalada MG, Sacoto Molina AM. Adenomas hipofisarios, 2021 (204).

A pesar de ser una patología poco frecuente, el gigantismo hipofisario se asocia a una elevada tasa de complicaciones originadas por alteraciones cardiometabólicas y neoplasias, entre otras; además, la mayoría de los casos se presentan de manera aislada, sin embargo, puede asociarse a distintos síndromes, por lo cual se plantea la necesidad de investigar estas posibilidades incluidas en el espectro clínico del paciente con exceso de hormona de crecimiento (213).

Los pacientes que presentan esta patología están expuestos a concentraciones elevadas de la GH, lo cual produce un crecimiento excesivo del tejido esquelético y de los órganos internos. Los efectos metabólicos de esta hormona incluyen la disminución de la captación (214).

La GH presenta su acción principal a nivel óseo, originando así su crecimiento lineal. Asimismo, regula el metabolismo de carbohidratos y de lípidos, dado que en el tejido muscular, adiposo y hepático se expresa el gen GHR, al ser activado por la GH, inicia un proceso que conlleva a la síntesis del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1). La GH actúa a nivel del metabolismo de la glucosa y la proliferación celular (215).

Diversos estudios han demostrado que la GH induce la producción de células germinales epifisarias y que el IGF-1 promueve la proliferación de los condrocitos, relacionando así las manifestaciones a nivel del tejido óseo (216).

Manifestaciones Clínicas

Debido al retraso en el diagnóstico de la patología debido a la clínica inespecífica y el curso insidioso es de suma importancia sospechar de los pacientes que presenten la sintomatología típica o inespecífica como cefalea, aumento de labios y nariz, asimismo, es importante considerar síntomas como la apnea del sueño, diaforesis, alteraciones menstruales, diabetes mellitus tipo 2, síndrome del túnel del carpo, artropatías, cifoescoliosis, macroglosia, protuberancias frontales del cráneo, prognatismo y exoftalmos (figura 3), para el diagnóstico y manejo adecuado (217).

Además, el crecimiento excesivo de los tejidos blandos y óseos origina cambios sutiles en la apariencia física, incluso en etapas iniciales, tales como el aumento de tamaño de la nariz, protuberancias frontales en el cráneo, ensanchamiento del maxilar (Figura 38), mala oclusión de la mandíbula y separación de piezas dentarias, la clínica de esta patología durante la infancia y adolescencia se presenta de manera pausada e insidiosa, por lo que el diagnóstico puede tardar algunos meses debido a los síntomas inespecíficos, el incremento de actividad adrenérgica por el exceso de las hormonas tiroideas puede presentarse como taquicardia

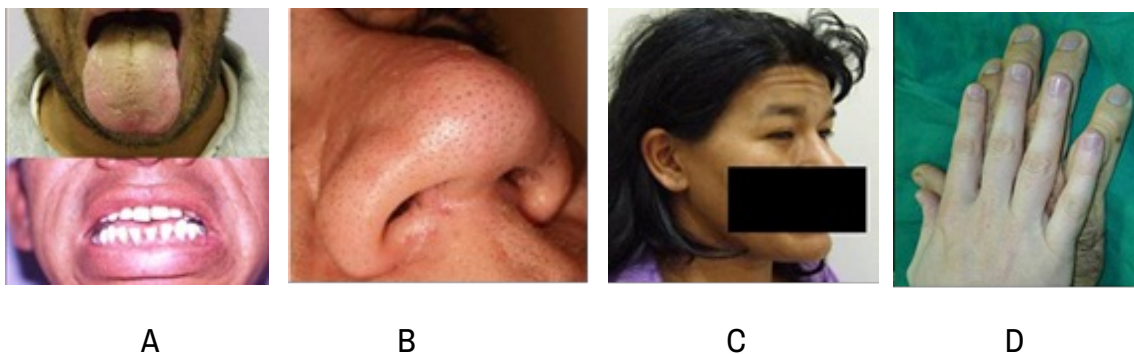
con palpitaciones, nerviosismo, el cual puede manifestarse como trastorno del aprendizaje, irritabilidad, insomnio y aumento del número de deposiciones (218–220).

Los signos y síntomas clínicos que se manifiestan durante la infancia y la adolescencia son bocio, taquicardia, palpitaciones, nerviosismo, diaforesis excesiva, exoftalmos, hiperfagia, pérdida de peso, temblor fino distal, intolerancia al calor, reflejos exaltados y diarrea (220).

El gigantismo hipofisiario se inicia antes de la pubertad, retrasando el inicio puberal. En niñas posmenárquicas, puede producir alteraciones menstruales como polimenorrea y, con menos frecuencia, oligomenorrea, en cambio, en los varones puede aparecer ginecomastia. Además, existen otras manifestaciones menos frecuentes como oftalmopatía grave, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, miopatía tirotóxica y mixedema pretibial (221).

Asimismo, esta patología puede ser fetal o neonatal y puede ser potencialmente grave, por ello, es primordial un tratamiento precoz, ya que puede asociarse a retardo del crecimiento intrauterino y muerte intraútero, puede ser detectado por taquicardia y arritmias, es usual el nacimiento prematuro, el neonato puede manifestar irritabilidad, vómitos, diarrea, taquicardia, escasa ganancia ponderal, exoftalmos y bocio difuso; en los inicios de la enfermedad se observa cómo los rasgos físicos de un paciente infante se alteran de acuerdo con su edad. Esto también indica que el paciente presentará un crecimiento en estatura, musculatura y órganos, por el crecimiento excesivo de tejidos blandos, huesos y cráneo, a las comorbilidades cardiovascular y metabólicas incrementa la mortalidad en pacientes no tratados en especial en los de retraso en el diagnóstico (222).

Figura 38. Manifestaciones clínicas de pacientes con gigantismo



Descripción: A: Paciente con macroglosia y separación de los dientes, B: Agrandamiento de la nariz y de la porosidad, C: Engrosamiento y edema de los párpados, D: Crecimiento de las manos. **Fuente:** Barahona Ulloa WF, García Iñiguez JD, Jiménez Encalada MG, Sacoto Molina AM. Adenomas hipofisarios, 2021 (204).

Diagnóstico

Se debe tener en cuenta que la valoración para el diagnóstico del crecimiento excesivo involucra ciertas determinaciones bioquímicas de la GH y también del crecimiento similar a la insulina 1, ya que muestran niveles elevados de estas hormonas, entre las diversas pruebas de diagnóstico, se incluye la medición de GH, que revela concentraciones muy elevadas de esta hormona, junto con valores de factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF1) también por encima del intervalo de referencia, lo que hace muy probable el diagnóstico (223).

La resonancia magnética: Esta imagen neuroradiológica es importante no solo para confirmar la presencia de un tumor hipofisario, sino también para clasificarlo según el tamaño y la ubicación con respecto a la glándula, determinar la relación, extensión e invasión de las estructuras que lo rodean, de acuerdo con el tamaño del tumor se los clasifica como micro-adenomas (< 10 mm de diámetro) o macroadenomas (> 10 mm de diámetro), macroadenomas invasores son los de un diámetro mayor a 40mm, el algoritmo se evidencia en la figura 39 (224).

Diagnóstico Diferencial

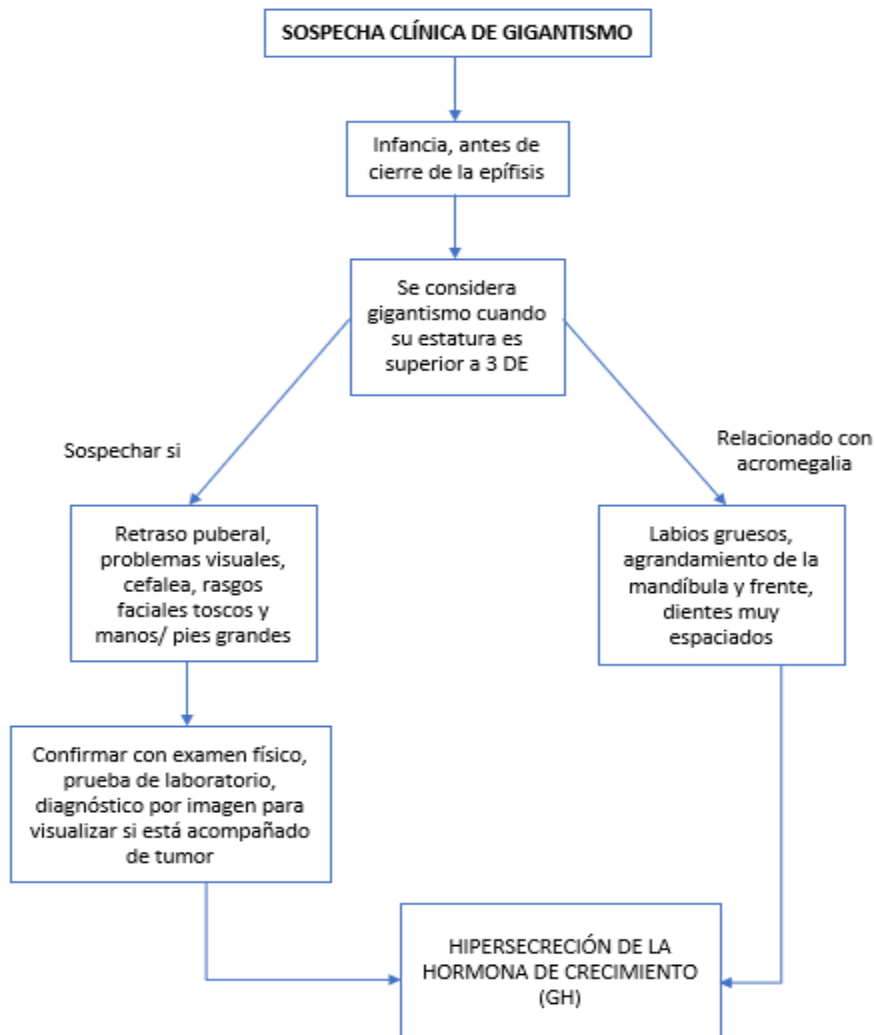
Pueden deberse a una amplia gama de condiciones normales y patológicas. La ausencia de un exceso de GH e IGF-1 de un adenoma/ hiperplasia hipofisaria distingue el gigantismo hipofisario de otras formas de talla alta/ sobrecrecimiento constitucional, familiar o patológico (225).

Diagnóstico prenatal

Se da por las mutaciones de la línea germinal de AIP, ME1, PRKA1A que pueden heredarse, ya sea por la duplicación de los cromosomas Xq26.3 que se puede transmitir de la madre al hijo afectado, en tales casos de que la familia tenga antecedentes de gigantismo hipofisario se deberá dar valoración al niño, y tener en cuenta si el niño está en condiciones de portar gigantismo hipofisario (226).

El diagnóstico temprano y la derivación rápida para un tratamiento eficaz parecen mejorar los resultados en pacientes con gigantismo hipofisario; por tanto, un alto nivel de sospecha clínica y un uso eficiente de los recursos diagnósticos es clave para controlar el sobrecrecimiento (227).

Figura 39. Algoritmo de diagnóstico clínico de gigantismo hipofisario



Elaborado por: Autores

Tratamiento

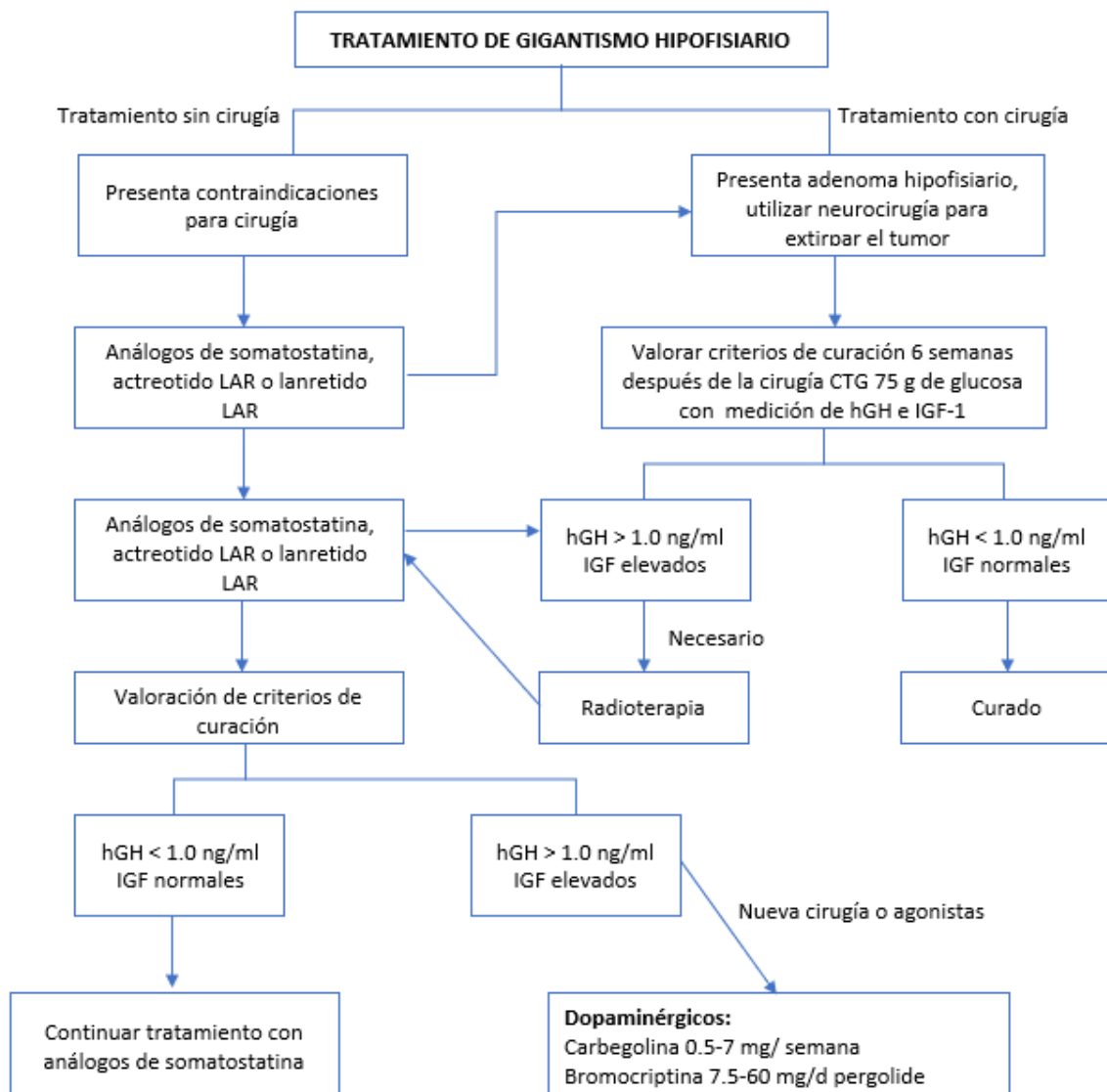
El tratamiento del gigantismo pituitario se enfoca en el control temprano y efectivo de los niveles elevados de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento tipo 1 para limitar la estatura adulta eventual, los pacientes con gigantismo hipofisario a menudo tienen adenomas hipofisarios efectivamente grandes y ofensivos, y estos tumores pueden ser relativamente refractarios al tratamiento (228).

La terapia multimodal utiliza neurocirugía para extirpar el adenoma, generalmente combinada con terapia farmacológica (análogos de somatostatina, pegvisomant y agonistas de dopamina), la radioterapia está indicada solo en ciertos casos, es necesario buscar la reposición del eje

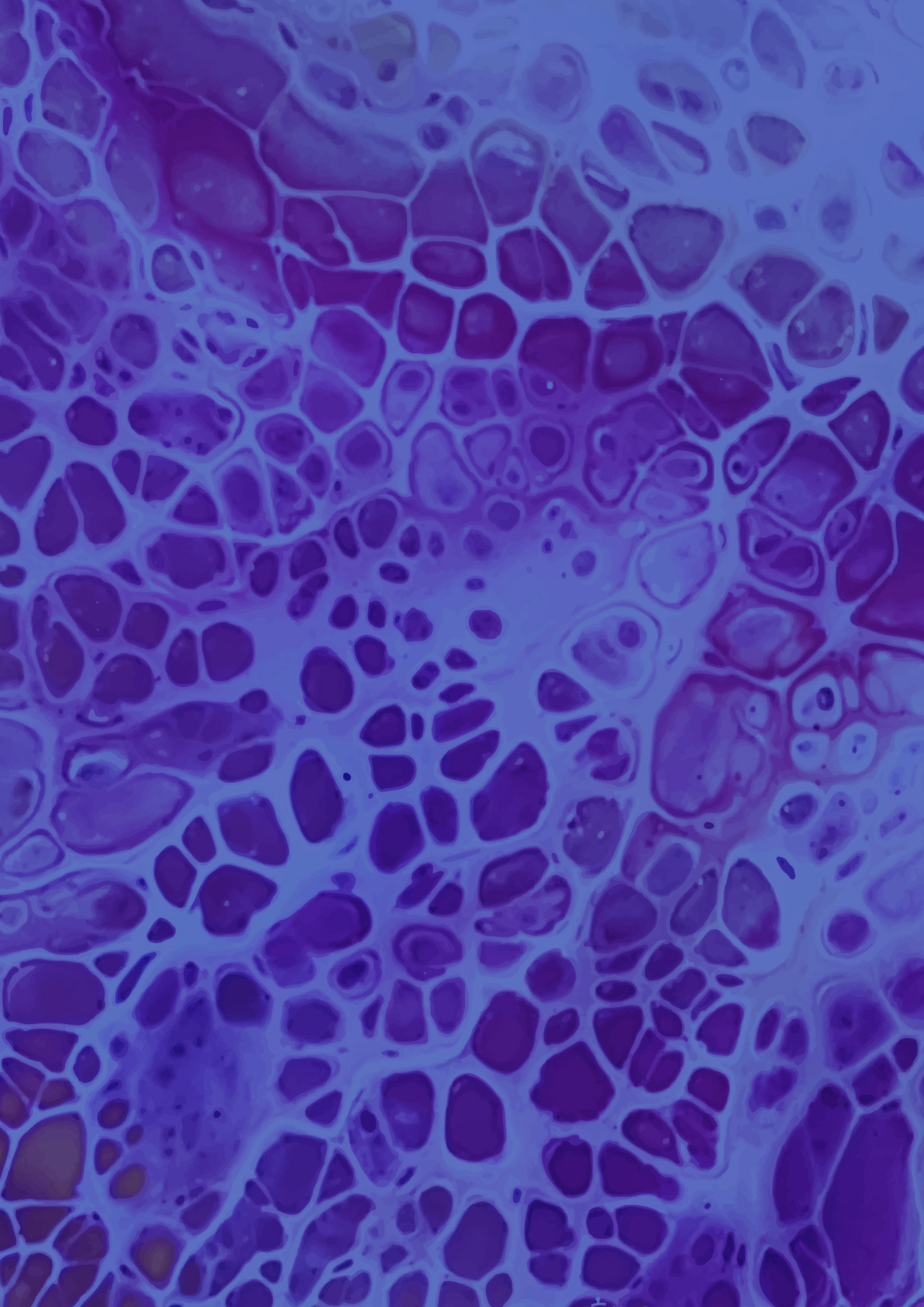
hormonal faltante, si un paciente comienza el rápido crecimiento de la pubertad, la reducción final de la altura se puede lograr mediante una cirugía epifisaria ortopédica, que destruye la placa de crecimiento de la articulación de la rodilla (229).

Para los tumores hipofisarios, la cirugía puede curar muchos casos, cuando la cirugía no puede extirpar completamente el tumor, se usan medicamentos para bloquear o reducir la secreción de la hormona de crecimiento (algoritmo de tratamiento en la figura 40. También a su vez prevenir que la hormona de crecimiento llegue a los tejidos objetivo, a veces el tratamiento con radiación se usa para disminuir el tamaño de un tumor después de la cirugía (230).

Figura 40. Algoritmo de tratamiento de gigantismo hipofisario



Elaborado por: Autores



CAPÍTULO 10.

GALACTOSEMIA

“GALACTOSEMIA”

La galactosemia es un trastorno metabólico hereditario caracterizado por la incapacidad del organismo para metabolizar correctamente la galactosa, un monosacárido presente en la lactosa, el azúcar principal de la leche y otros productos lácteos. Este trastorno se hereda de manera autosómica recesiva, lo que significa que ambos padres deben ser portadores del gen defectuoso para que un hijo desarrolle la enfermedad. Existen tres formas principales de galactosemia: la galactosemia clásica, la deficiencia de galactocinasa y la deficiencia de epimerasa, siendo la galactosemia clásica la forma más común y grave de la enfermedad ([231–233](#)).

La galactosemia clásica se debe a la deficiencia o ausencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), que es esencial para la conversión de galactosa en glucosa-1-fosfato, un paso crucial en el metabolismo de los carbohidratos. Cuando esta enzima no funciona correctamente, la galactosa se acumula en la sangre en forma de galactosa-1-fosfato, causando

toxicidad en varios órganos, como el hígado, el riñón y el cerebro. Los síntomas de la galactosemia clásica suelen aparecer poco después del nacimiento y pueden incluir ictericia, vómitos, hepatomegalia, letargia, convulsiones y retraso en el crecimiento. Si no se diagnostica y trata rápidamente, la enfermedad puede llevar a la muerte en la infancia (2,3,234,235).

El diagnóstico de la galactosemia se realiza principalmente a través de programas de cribado neonatal, que son esenciales para la detección precoz de la enfermedad. Estas pruebas miden la actividad de la enzima GALT en una muestra de sangre obtenida del talón del recién nacido. Si se detecta una actividad enzimática baja, se realizan pruebas confirmatorias adicionales, como la medición de los niveles de galactosa-1-fosfato y análisis genéticos para identificar mutaciones en el gen GALT (7,236–239).

El tratamiento de la galactosemia clásica consiste en la eliminación estricta de la galactosa de la dieta, lo que implica evitar todos los productos lácteos y cualquier alimento que contenga galactosa o lactosa. Esta intervención dietética debe iniciarse lo antes posible para prevenir las complicaciones agudas de la enfermedad. Sin embargo, incluso con un manejo dietético adecuado, los pacientes pueden desarrollar complicaciones a largo plazo, como cataratas, retraso en el desarrollo del lenguaje, dificultades de aprendizaje, ataxia y problemas neurológicos. Estas complicaciones se deben en parte a la incapacidad del tratamiento dietético para eliminar completamente la galactosa endógena, que se produce en pequeñas cantidades en el cuerpo (21,234,240).

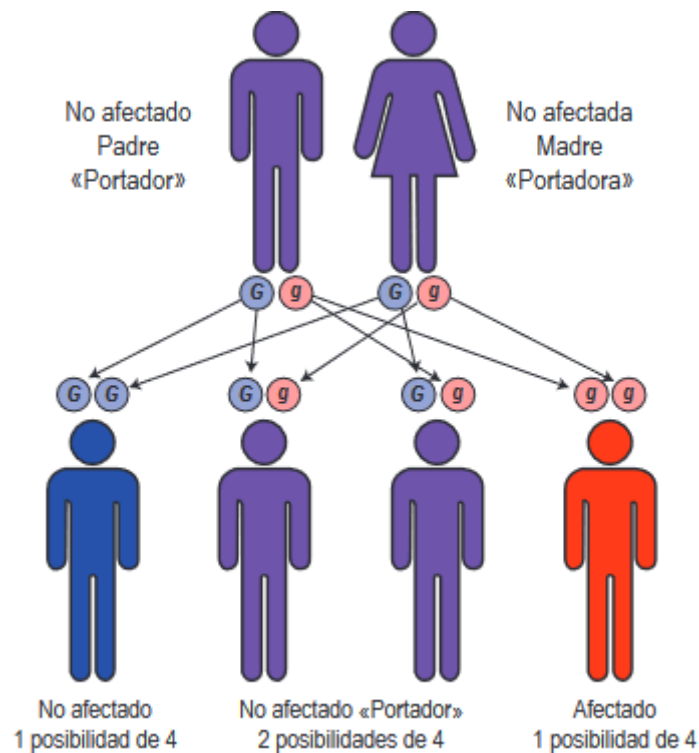
La galactosemia clásica también puede estar asociada con problemas endocrinos, como la insuficiencia ovárica primaria en mujeres, lo que puede llevar a la infertilidad. Por lo tanto, es esencial un seguimiento multidisciplinario a largo plazo que incluya endocrinólogos, neurólogos, logopedas y otros especialistas para abordar las diversas manifestaciones de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes, actualmente las investigaciones en galactosemia se centran en el desarrollo de nuevas terapias que puedan abordar las limitaciones del tratamiento dietético, como la terapia génica y las enzimas recombinantes. Aunque estos enfoques aún están en etapas experimentales, ofrecen la esperanza de tratamientos más efectivos en el futuro, que podrían prevenir o reducir las complicaciones a largo plazo asociadas con la galactosemia clásica (4,5,241,242).

El objetivo de este capítulo es describir los aspectos más relevantes e importantes de la galactosemia, incluyendo su tratamiento en pacientes de diferentes edades y sexos, así como analizar los factores de riesgo y las complicaciones, el control de la galactosemia es crucial para prevenir las graves complicaciones que pueden surgir si la enfermedad no se maneja adecuadamente. Dado que la galactosemia impide el metabolismo normal de la galactosa, la acumulación tóxica de galactosa-1-fosfato en los tejidos puede causar daños hepáticos, renales

y neurológicos, así como retraso en el desarrollo y otras secuelas graves. Un control estricto a través de la eliminación de la galactosa en la dieta es esencial desde el diagnóstico, generalmente realizado en la etapa neonatal, para evitar complicaciones agudas y mejorar la calidad de vida a largo plazo. Además, un seguimiento multidisciplinario continuo permite abordar las posibles complicaciones a largo plazo, como las dificultades neurológicas y endocrinas, garantizando así un mejor pronóstico para los pacientes.

La galactosemia se puede llegar a heredar, es así que cada hijo tiene cierta probabilidad (que es del 25%) de desarrollar esta enfermedad (figura 41), lo que quiere decir que con cada embarazo existe el riesgo de que el hijo llegue a padecer esta afección, esta enfermedad es una patología de carácter heredable que produce incapacidad para digerir correctamente la galactosa, acumulando sustancias tóxicas para el cuerpo. Los pacientes de mayor interés y cuidado son principalmente neonatos que tienen la leche materna como primer alimento, aunque también se puede encontrar en pacientes mayores, aunque con cuadros clínicos menos graves. Los pacientes que tienen el tipo más agresivo de la enfermedad y no reciben tratamiento tienen un alto porcentaje de mortalidad, además, puede generar complicaciones de tipo cognitivo y otros tipos de complicaciones como las visuales o de reproducción (6,11,21,240).

Figura 41. Modelo de herencia autosómico recesivo para la galactosemia



Nota: Tomado de Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia - Guía de Práctica Clínica, 2013 (240).

Epidemiología

La galactosemia tiene una distribución mundial amplia, con varios casos reportados. El tipo 1, o Clásica, afecta a 30.000 a 60.000 recién nacidos vivo. La galactosemia tipo II, Deficiencia de Galactoquinasa (GALK), afecta a 1 de cada 100.000 recién nacidos vivos, la última clase, la III, también conocida como deficiencia de uridin difosfato galactosa 4-epimerasa, es poco común, según los datos registrados por el Ministerio de Salud (MSP) en Ecuador en 2013, se realizaron 225.436 tamizajes neonatales, de los cuales 114 niños recibieron un diagnóstico positivo de galactosemia (230,239). La incidencia es de 1:23.000-44.000 recién nacidos (RN) en Europa, mientras que, en Irlanda es de aproximadamente 1:20000 (RN), en tanto en la población asiática, esta enfermedad es más rara. En Portugal, su prevalencia es desconocida (243).

Etiología y tipos de galactosemia

Esta enfermedad es de carácter recesivo, es decir, se necesitan dos pares de alelos mutados con dicha deficiencia para que se herede, teniendo una probabilidad del 25% de padecer la enfermedad, un 50% de ser solo portador de la enfermedad (heterocigótico), y un 25% de no tenerla ni ser portador (13,244). En la tabla 23 se muestra la clasificación de la galactosemia según el gen afectado en su respectivo cromosoma.

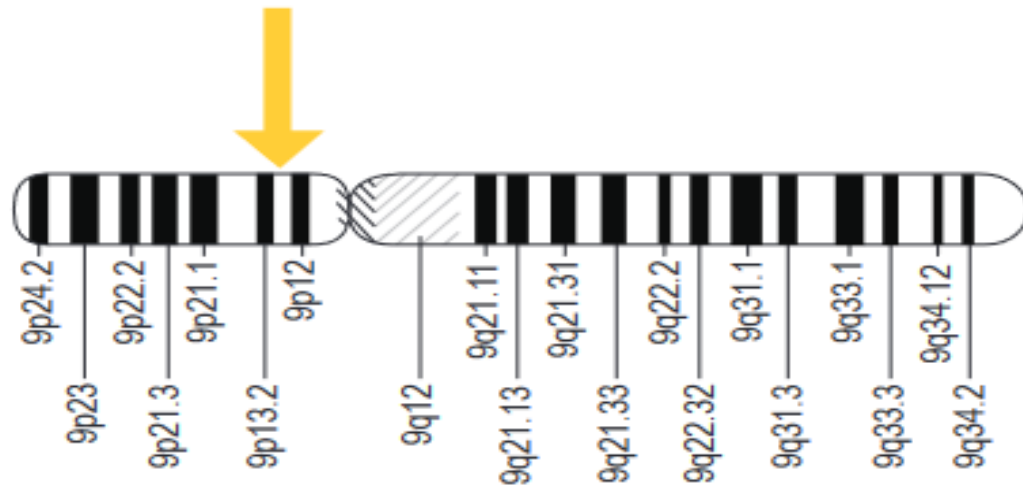
Tabla 23. Clasificación de la galactosemia según su gen afectado.

Tipo	Gen afectado	Cromosoma
I	GALT	9
II	GALK1	15 y 17
III	GALE	1

Nota: Tomado de Sant Joan de Déu. Guía metabólica, 2010 (245).

Galactosemia Tipo 1 o Clásica

La insuficiencia completa de la enzima galactosa-1-fosfato-uridil transferasa (GALT) se estima como la más común y aguda, es decir, se la considera del tipo clásico. Se sabe que el gen que codifica esta enzima se encuentra en el cromosoma 9p13 (segmento 13 del brazo corto en el cromosoma 9 – como se ve en la figura 42). Contiene su propia clasificación universal de enfermedades (CIE-10) con el código E74.2 (14,231,240,241).

Figura 42. Localización del gen GALT

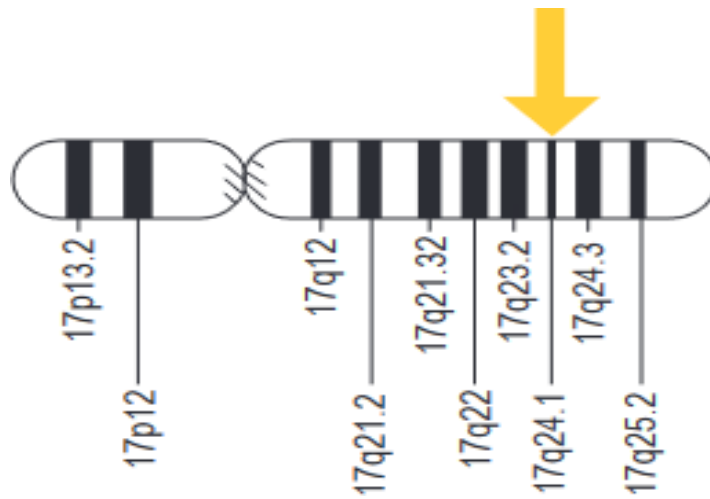
Nota: Tomado de Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia - Guía de Práctica Clínica, 2013 (240).

Galactosemia Tipo Duarte

Insuficiencia parcial de la GALT, es decir, es una mutación más leve que se caracteriza por ser una forma asintomática. Los pacientes con galactosemia de tipo Duarte tienen un 25% de acción normal de la GALT, esta es la variante más común y la que más problemas causa (231).

Galactosemia Tipo 2

Deficiencia de Galactoquinasa (GALK), el gen que codifica la enzima se encuentra en el cromosoma 17q24 (segmento 24 del brazo largo del cromosoma 17), figura 43. Con mayor repercusión en los gitanos y afroamericanos. Este tipo de galactosemia es más sutil que el tipo clásico; su principal síntoma o característica es la catarata, provocada por una deficiencia en el GALK (231,240).

Figura 43. Localización del gen GALK1

Nota: Tomado de Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia - Guía de Práctica Clínica, 2013 (240).

Galactosemia Tipo 3

Deficiencia de Uridin difosfato galactosa 4' epimerasa (UDPGAL). El gen que codifica esta enzima se encuentra en el cromosoma 1p ter-1p21. La deficiencia de UDPGAL puede presentarse de forma leve o moderada. Adicionalmente, hay varios tipos de galactosemia identificados por otras literaturas, algunos de ellos son (231):

- **Variante Negro:** en esta variante, la actividad de la enzima GALT está ausente; sin embargo, el hígado y el intestino delgado conservan un 10% de su actividad normal. Por lo general, esta variante no presenta síntomas. No obstante, puede manifestarse un síndrome de toxicidad por galactosa durante el período neonatal.
- **Variante de Los Ángeles:** esta variante de galactosemia tipo II provoca un aumento considerable (del 140%) en la actividad de la enzima GALT, lo que puede conducir a una menor acumulación de galactosa en sangre y a síntomas más leves de la enfermedad.
- **Variante de Indiana:** En esta variante la actividad de la enzima GALT se encuentra en el 35%.
- **Variante de Rennes:** La actividad normal de la enzima GALT puede disminuir entre un 7-10%.
- **Variantes de West German y Chicago:** Se identificaron en procedimientos de tamiz neonatal.

Fisiopatología

La lactosa, un carbohidrato esencial de la leche, es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa, la enzima lactasa, presente en el área intestinal, la hidroliza en sus componentes monosacáridos, tras la absorción, la galactosa se metaboliza a glucosa-1-fosfato mediante la acción de tres enzimas consecutivas (246). La insuficiencia de estas enzimas puede ocasionar galactosemia, una enfermedad caracterizada por la acumulación de galactosa en la sangre, el defecto enzimático más común es el de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), lo que genera galactosemia de tipo 1 o clásica (15,231,240).

Cuando se reduce la actividad de la enzima galactosa-1-transferasa (GALT), los sustratos de la vía metabólica de la galactosa, como la galactosa y la galactosa-1-fosfato, se acumulan hasta niveles tóxicos en las células. Al mismo tiempo, se produce una deficiencia de los productos finales de la ruta, como la UDP-galactosa, que son esenciales para diversos procesos celulares. Además de la acumulación de sustratos tóxicos y la deficiencia de productos finales, la reducción de la actividad de GALT también desencadena la activación de vías metabólicas alternativas para la galactosa. Estas vías accesorias generan subproductos como el galactitol y el galactato, los cuales también pueden alcanzar niveles tóxicos y contribuir a la patogénesis de las enfermedades relacionadas con la deficiencia de GALT (231,240,241).

La galactosemia de tipo 1 o clásica es un trastorno genético autosómico recesivo. Se han identificado más de 250 mutaciones asociadas a esta enfermedad, siendo la más prevalente la p.Q188R, la cual afecta al gen GALT (en un 70% de los casos). Esta mutación presenta una mayor incidencia en poblaciones caucásicas y nórdicas. Se ha establecido una clara correlación entre los genotipos y los fenotipos de la galactosemia de tipo 1, y se ha demostrado que las mutaciones mencionadas anteriormente están vinculadas a un mayor riesgo de presentar resultados neurológicos adversos (240,247).

La galactosemia clásica es un trastorno genético autosómico recesivo. Se han identificado más de 250 mutaciones genéticas asociadas a esta enfermedad, siendo la mutación p.Q188R la más común, presente en aproximadamente el 70% de los casos. Esta mutación específica se observa con mayor frecuencia en poblaciones caucásicas y nórdicas, cabe destacar que existe una correlación bien establecida entre el genotipo y el fenotipo de la enfermedad, donde las mutaciones mencionadas anteriormente se asocian con resultados neurológicos más severos (231,242,243,248).

Enzimas relacionadas

7. Galactosa-1-fosfato uridina aciltransferasa: Esta enzima ayuda a descomponer el azúcar en la leche, convirtiendo la galactosa en glucosa. Esta enfermedad se presenta cuando su función es insuficiente (15).
8. Galactoquinasa: Es una isoenzima que se encuentra en el hígado y el páncreas que cataliza la fosforilación de la glucosa tras la hidrólisis del ATP (15).
9. UDP-galactosa-4-epimerasa: Implicada en el metabolismo de la galactosa, en deficiencia moderada o grave, la enzima se expresa en hígado, mucosa intestinal, fibroblastos y glóbulos rojos (15,16).

Genética de la galactosemia

En la galactosemia podemos manifestar que es una patología hereditaria autosómica, un individuo tiene que heredar un gen que se encuentra mutado por parte de cada uno de sus padres, resultante a esto tendremos niveles disminuidos de la enzima galactosa-1-fosfato-uridil transferasa, misma que es codificada por el gen GALT, gen del cuál se ha manifestado más de 150 mutaciones, el gen GALE que codifica la enzima uridin difosfato galactosa 4-epimerasa, el gen GALK1 codificada por el gen galactosa-4-epimerasa y el SLC35C1 que es un gen que codifica un transportador de azúcares. El patrón de herencia de la galactosemia es autosómico recesivo. Esto significa que los padres portadores de la mutación no presentan la enfermedad, pero pueden transmitirla a sus hijos. Cada hijo de dos progenitores portadores tiene un 25% de probabilidades de heredar ambas copias mutadas del gen y, por lo tanto, desarrollar la enfermedad, en otras palabras, la proporción de riesgo para la descendencia es de 1:4 (231,240,243).

Manifestaciones clínicas

En un cuadro de galactosemia vamos a encontrar distintos cuadros completa o parcialmente sintomáticos dependiendo del tipo de galactosemia que se presente, a este conjunto de manifestaciones clínicas podemos agruparlas por manifestaciones relacionadas a la alimentación como son la intolerancia a la ingesta de productos ricos en galactosa, a su vez estos se asocian con diarreas, náuseas y vómitos frecuentes, los cuales se asocian a la disminución del peso y la talla reflejándose en una desnutrición. En cuanto a las manifestaciones neurológicas vamos a tener incapacidad intelectual y dificultad del aprendizaje, también vamos a encontrar manifestaciones hepáticas y renales, en cuanto a las manifestaciones hepáticas podemos mencionar la insuficiencia hepática, pudiendo progresar en una cirrosis, lo cual desencadenaría una ictericia, por otro lado, las manifestaciones renales podemos mencionar a la insuficiencia

renal provocada por la acumulación de galactosa que causa daño en la estructura renal, por último, en casos que sean muy graves se puede observar osteoporosis (1,235,240,241,249).

Habiendo mencionado este grupo de manifestaciones, podríamos clasificarlos acorde a su periodo de aparición, a continuación, en la tabla 24:

Tabla 24. Manifestaciones clínicas según su aparición

Etapa	Manifestaciones clínicas de la galactosemia
Temprana	Diarrea, náuseas, vómito, retraso en el crecimiento, ictericia.
Intermedia	Cataratas, daño hepático, dificultad en el aprendizaje.
Tardía	Enfermedad renal, osteoporosis.

Nota: Tomado de Mediavilla de Pedro N. Estudio y tratamiento de la galactosemia, 2018 (234).

Diagnóstico

El diagnóstico de galactosemia se realiza a través de varios métodos (235), entre los más comunes se describen el screening para detectar galactosemia, pruebas genéticas, exámenes bioquímicos, estudios radiológicos e incluso prueba de tolerancia a la lactosa. La importancia de realizar un diagnóstico oportuno radica en evitar las complicaciones que se pueden presentar al estar sin tratamiento como se muestra en la tabla 25, mientras que, algoritmo de diagnóstico se visualiza en la figura 43.

Tabla 25. Complicaciones neurológicas sin tratamiento

Primeros días de vida	Infancia temprana	Desde los tres años
Somnolencia.	Desarrollo psicomotor con relativa normalidad.	Trastornos de aprendizaje, conducta y lenguaje.
Letargia.		Trastornos de motricidad.
Hipertensión endocraneal.		

Nota: Tomado de Sant Joan de Déu. Guía metabólica, 2010 (245).

Screening para detectar galactosemia

Consiste en una prueba de tamizaje en los primeros 3 a 5 días de vida, la toma se le realiza del talón del bebé. Este examen mide los niveles de galactosa y otros productos metabólicos en la sangre. En el caso que se detecte positivo a galactosemia, se recomienda implementar otras pruebas de confirmación como las concentraciones de galactosa-1-fosfato, actividad de la enzima GALT, mediante reacción enzimática y la biología molecular (234,235,240).

Pruebas genéticas

Se refiere a que cuando el recién nacido se le realiza el tamizaje y se sospecha de galactosemia, se proseguirá a realizarse estos exámenes. El objetivo de estas pruebas consiste en buscar mutaciones específicas en el gen GALT, responsable de la síntesis de la enzima GALT. Por lo tanto, con este examen se determinará si es portador de la enfermedad (234,249).

Exámenes bioquímicos

Incluyen la concentración eritrocitaria de galactosa-1-fosfato; Galactitol es medido en la orina; Cromatografía de gases y espectrometría de masas (234,240,243,250).

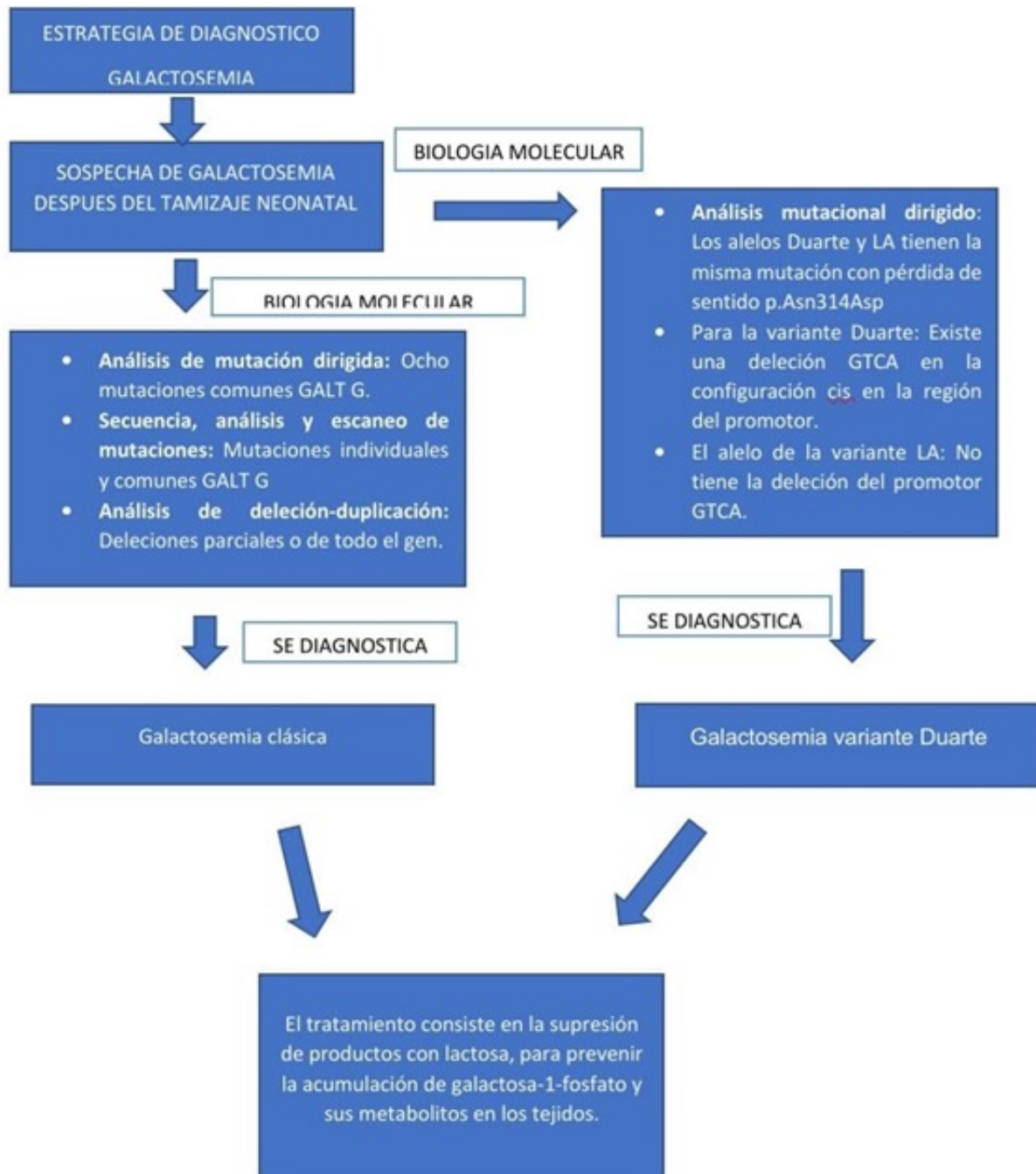
Estudios de imagen

En ciertas ocasiones, el médico solicitará estudios imagenológicos como la tomografía computarizada o ecografía, con el fin de valorar daño hepático o renal que puedan darse por esta enfermedad (249,251).

Prueba de tolerancia a la lactosa:

Este examen se efectúa mediante la ingesta de una solución con lactosa y se mide la cantidad de lactosa en sangre (240,252,253).

Figura 44. Algoritmo de diagnóstico de Galactosemia



Elaborado por: Autores.

Diagnóstico diferencial

Intolerancia a la lactosa

Es una condición en la que la persona no puede digerir la lactosa, un azúcar que se encuentra en la leche y los productos lácteos. Los síntomas incluyen diarrea, dolor abdominal y flatulencia (238,249,253,254).

Fructosemia

Una enfermedad metabólica en la que el cuerpo no puede metabolizar adecuadamente la fructosa, un azúcar presente en frutas y otros alimentos, los síntomas incluyen daño a nivel cerebral, trastornos digestivos y afecciones asociadas al crecimiento (231,254).

Deficiencia de sacarasa-isomaltasa

Una afección en la que el cuerpo no puede digerir adecuadamente la sacarosa (azúcar de mesa) y la isomaltosa, estos azúcares se los puede encontrar en alimentos del día a día, por ejemplo, pan y los cereales. La sintomatología de esta enfermedad son dolores abdominales, diarrea y afecciones del crecimiento (231,233,251,255,256).

Deficiencia de alfa-1-antitripsina

Una afección genética que afecta a las proteínas en el cuerpo, causando problemas de salud pulmonar y hepática. Los síntomas incluyen ictericia, disnea y de igual manera problemas de crecimiento como en las anteriores patologías (231,251,254,257).

Tratamiento

Para poder establecer un tratamiento es primordial hacer un diagnóstico diferencial con la intolerancia a la lactosa (238), ya que las manifestaciones clínicas y consecuencias son distintas a la galactosemia. Para el comienzo de un tratamiento dietético, va a depender de varios factores para poder establecer un correcto plan dietético equilibrado, en este sentido, se tomará en cuenta la edad del paciente evidenciándose en la tabla 26, siendo también importante un plan dietético adecuado como lo menciona Mediavilla (Tabla 27) (234).

Tabla 26. Ingesta máxima de galactosa/día en función a la edad

Etapa De Vida	Cantidad de galactosemia al día
LACTANTE	50 mg
NIÑO	150–200mg
ADULTO	250–300mg

Nota: Tomado de Mediavilla de Pedro N. Estudio y tratamiento de la galactosemia, 2018 (234).

Tratamiento en una mujer embarazada

Se debe tomar en consideración una dieta restrictiva de lactosa, en el caso si la mujer embarazada tiene galactosemia, porque asegura que los metabolitos tóxicos derivados de las vías digestivas alternativas del azúcar no se almacenen en el líquido amniótico con el fin de que el feto no se intoxique en el periodo de gestación (234,252).

Tabla 27. Plan dietético recomendado para pacientes afectados de galactosemia..

DESAYUNO	Sustitución del lácteo por: bebida de soja/avena/almendras
	- Cereales: de desayuno*, pan blanco, pan integral, copos de avena, cereales de maíz, galletas*
	- Fruta: zumo, pieza de fruta
ALMUERZO	- Se puede añadir miel, café, cacao, azúcar, aceite de oliva virgen, jamón cocido*, jamón serrano, etc.
	- Cereal: pan blanco o integral, sésamo
	- Fruta: zumo o pieza de fruta
	- Bebida de soja/avena/almendras
	- Yogur de soja
	- Frutos secos
- Se puede añadir jamón cocido*, jamón serrano, aceite de oliva virgen.	

MERIENDA

- Pan blanco o integral.
- Primer plato: verdura, pasta, arroz, patatas, legumbres
- Segundo plato: huevo, carne roja, pescado blanco, carne blanca, pescado azul,
- Postre: fruta o yogur de soja
- Añadir aceite de oliva virgen

Nota: Tomado de Mediavilla de Pedro N. Estudio y tratamiento de la galactosemia, 2018 (234).

Tratamiento en recién nacidos con galactosemia

En pocos casos se deberá suspender la leche materna y cambiarlos por fórmulas de soja como Isomil y Prosobee, pero es importante que los padres busquen ayuda con un dietista registrado para asegurarse de que su hijo reciba una nutrición adecuada (234,240,252).

Tratamiento en niños

Consiste principalmente en evitar la ingesta de lactosa (azúcar de la leche) y galactosa. Esto significa seguir una dieta libre de lactosa y evitar alimentos que contengan estos azúcares. Es importante seguir esta dieta estrictamente para evitar problemas graves de salud, como daño cerebral y fallo renal. Los niños con galactosemia también pueden necesitar suplementos de vitamina D y calcio para ayudar a prevenir problemas óseos. Es esencial, que los niños con galactosemia reciban atención médica regular y seguimiento para asegurar que estén recibiendo una dieta adecuada y para detectar y tratar cualquier problema de salud relacionado con la enfermedad (234,235).

Tratamiento en adultos

En algunos casos, los adultos con galactosemia pueden desarrollar problemas de salud a largo plazo debido a años de exposición a la galactosa y la lactosa antes de ser diagnosticados, estos problemas pueden incluir daño cerebral, problemas de fertilidad, problemas de hígado y problemas de salud ósea, en estos casos, es importante que el tratamiento sea dirigido por un equipo de profesionales de la salud especializados en enfermedades metabólicas, en general, es importante que los adultos con galactosemia sean conscientes de su condición y sigan una dieta estricta para evitar problemas graves de salud, también es importante que se comuniquen con su equipo de atención médica regularmente para detectar y tratar cualquier problema relacionado con la enfermedad (239,252).

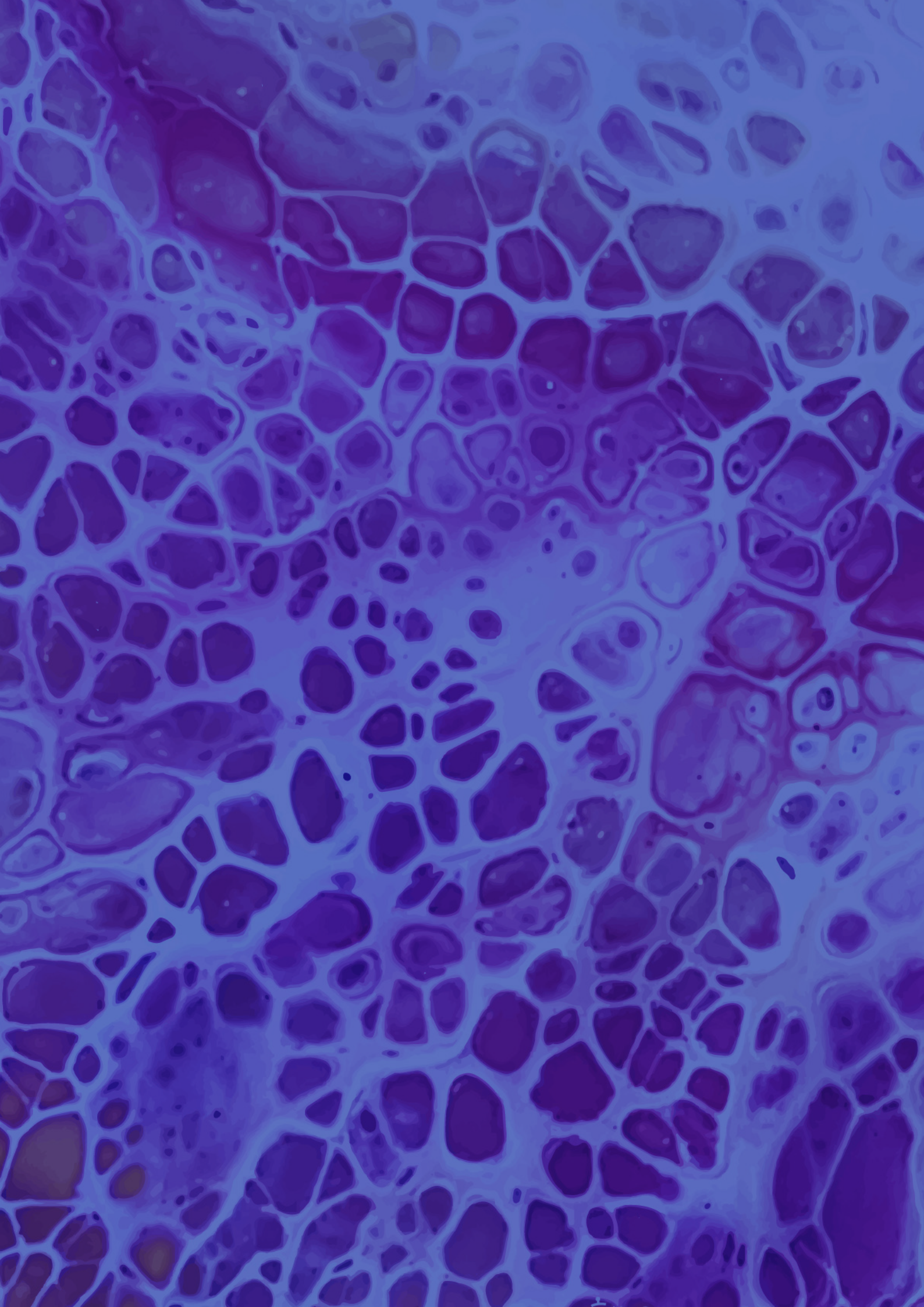
Importante recordar

En la galactosemia destacan la importancia del diagnóstico precoz y el manejo adecuado de esta enfermedad hereditaria para prevenir sus graves complicaciones. La galactosemia, especialmente en su forma clásica, puede ser potencialmente mortal si no se identifica y trata de manera oportuna. El cribado neonatal es fundamental para la detección temprana, permitiendo la intervención inmediata a través de una dieta estricta libre de galactosa, lo cual es esencial para evitar daños severos en órganos vitales como el hígado, los riñones y el cerebro.

Aunque el tratamiento dietético puede mitigar muchos de los efectos agudos de la galactosemia, los pacientes a menudo enfrentan desafíos a largo plazo, incluyendo complicaciones neurológicas, retrasos en el desarrollo, y problemas endocrinos como la insuficiencia ovárica en mujeres. Estos problemas subrayan la necesidad de un seguimiento multidisciplinario continuo y personalizado a lo largo de la vida del paciente.

A pesar de los avances en la comprensión de la galactosemia, persisten limitaciones en el tratamiento, y la investigación actual se orienta hacia nuevas terapias que puedan abordar las deficiencias del manejo dietético. En resumen, la galactosemia es una enfermedad grave que requiere un enfoque integral y continuo para mejorar la calidad de vida de los afectados y reducir las complicaciones asociadas con la enfermedad. Aunque la ingesta de alimentos con bajos o nulos niveles de galactosa es el principal método para contrarrestar esta enfermedad, aún se desconoce mucho sobre sus efectos, los resultados de este capítulo podrían ser útiles para mejorar la atención médica y la calidad de vida de aquellos individuos que padecen dicha patología.

El estudio de la galactosemia en un área geográfica específica y su relación con la variabilidad genética puede contribuir a una óptima comprensión acerca de cómo se distribuye esta patología y se asocia a la genética, siendo una afección que principalmente causa síntomas como la incapacidad de llegar a un peso saludable, ya que no pueden ganar masa con la ingesta de los alimentos, ictericia en piel y conjuntivas, e incluso puede llegar a causar convulsiones, principalmente en recién nacidos.



CAPÍTULO 11.

HIPERPARATIROIDISMO POR ADENOMA DESENCADENANTE DE HIPERCALCEMIA

HYPERPARATHYROIDISM DUE TO HYPERCALCEMIA- TRIGGERING ADENOMA

El hiperparatiroidismo primario es una condición en la cual las glándulas paratiroides producen en exceso la hormona paratiroidea (PTH), lo que ocasiona niveles elevados de calcio en la sangre (hipercalcemia). Una de las causas más comunes de hiperparatiroidismo es la presencia de un adenoma paratiroideo, un tumor benigno que se desarrolla en una de las glándulas paratiroides, aunque generalmente es benigno, este adenoma provoca una producción exagerada de PTH, lo que altera el equilibrio del calcio en el cuerpo (258,259).

Las glándulas paratiroides, ubicadas en el cuello detrás de la tiroides, son responsables de regular los niveles de calcio en la sangre y los huesos (4,6,9), siendo el calcio es crucial para muchas funciones corporales, incluidas la contracción muscular, la transmisión de impulsos nerviosos y la coagulación sanguínea (10,35,260). Cuando hay un exceso de PTH, el calcio se extrae de los huesos, lo que puede causar problemas como osteoporosis, fracturas y debilitamiento óseo. Además, la hipercalcemia también afecta los riñones, pudiendo causar cálculos renales y deterioro en su función, así como otros síntomas generales como fatiga, debilidad, depresión y trastornos gastrointestinales (261–264).

El diagnóstico de un adenoma paratiroideo generalmente se realiza mediante pruebas de laboratorio que revelan niveles elevados de calcio y PTH, junto con estudios de imagen como ecografía o gammagrafía para localizar el adenoma. El tratamiento principal suele ser quirúrgico, donde se extirpa el adenoma para restaurar el equilibrio normal de la hormona y los niveles de calcio. En la mayoría de los casos, la cirugía es curativa y los síntomas mejoran de forma significativa. Sin embargo, en casos donde no se puede realizar la cirugía, existen tratamientos médicos para controlar los niveles de calcio, aunque no suelen ser curativos (265–267).

El Hiperparatiroidismo (HP) ha sido descrito hace varios años atrás en Latinoamérica como una enfermedad de inicio sintomático y grave, no obstante, en la actualidad esta se ha revertido siendo asintomática ya que se diagnostica de manera incidental, corresponde a una enfermedad grave debido a que ocasiona varios problemas en los pacientes, se considera que el hiperparatiroidismo primario (HPP), corresponde a un desorden endocrino, ocasionando un aumento considerable de los niveles de la hormona paratiroidea y calcio, la causa más frecuente de esta patología es primaria debido a un adenoma paratiroideo el mismo que incrementa su incidencia conforme la edad avanza siendo las mujeres el grupo más vulnerable, principalmente se les diagnostica en periodos de posmenopausia (265).

Actualmente, el método diagnóstico se basa principalmente en los estudios de laboratorio, en donde nos indica exactamente los niveles de hormona PTH y calcio, así como también los exámenes por imagen identifica la ubicación exacta del adenoma, en cuanto a su tratamiento en los últimos años se ha visto mejoría en el ámbito quirúrgico (262).

Generalidades

La glándula paratiroides consta de dos pares de glándulas pequeñas, unas son superiores y otras dos inferiores cuya forma es similar a una lenteja, se ubican detrás de la glándula tiroides, su coloración es amarillenta, esta puede ir cambiando conforme la edad avanza, se encuentran rodeadas por una cápsula y formada por dos tipos de células las principales y las oxífilas, en el caso de las primeras son aquellas que producen las hormonas paratiroides (PTH), mientras

que de las segundas se sabe que cuando se produce un tumor en estas células, van a ser capaces de sintetizar la PTH, produciendo un hiperparatiroidismo (262,265).

La PTH es aquella que regula la concentración de calcio y del fósforo en el plasma sanguíneo, siempre que se disminuya con valores de calcio sérico esta hormona se va a secretar para establecer los niveles disminuidos de calcio, dentro de las principales funciones a nivel ósea tenemos la activación de los osteoclastos para eliminar calcio y fósforo del hueso, la segunda función es a nivel renal y en cuanto a la tercera función corresponde al aumento de los niveles de vitamina D activada (263).

Definición

El término hiperparatiroidismo primario, es conocido como una patología endocrinológica de alta frecuencia, se lo define como una consecuencia de alteraciones en el funcionamiento de las glándulas paratiroides, las cuales segregan altos volúmenes de hormonas paratiroides, el correcto funcionamiento de estas permiten un equilibrio homeostático adecuado para el cuerpo humano. En cuanto al adenoma paratiroideo, es una neoplasia de carácter benigno que aparece a nivel de la glándula paratiroides, alterando su correcta funcionalidad cuyo resultado es hipercalcemia y aumento de PTH (267,268).

Etiología

En lo que se refiere al hiperparatiroidismo primario existen varias etiologías que lo ocasiona, siendo el adenoma la causa más frecuente cuyo porcentaje oscila entre el 80 y 85%, la segunda causa corresponde a la presencia de hiperplasias en un 13% y en menor porcentaje al 2% encontramos las neoplasias malignas (269). Enfocándonos en la primera causa (por adenoma), se indica que existe un crecimiento benigno de células a nivel de las glándulas paratiroides, al cual se denomina adenoma, el motivo de la mayoría de estos se desconoce, no obstante, según estudios realizados indica que el 10% puede ser de origen hereditario o esporádico, así como también puede incrementar el riesgo la exposición a radiaciones a nivel de la cabeza y cuello (258,263,270,271).

El adenoma ocasiona que la glándula paratiroidea empiece a producir más cantidad de parathormona (PTH) de la que el cuerpo humano requiere, el exceso de esta hormona provoca un desequilibrio de calcio, ocasionando la hipercalcemia, es decir, exceso de calcio (Ca) en la sangre (269,270).

Epidemiología

La prevalencia mundial es muy variada, de entre 1 y 21 personas por cada 1000 habitantes, dependiendo de la zona geográfica, con una incidencia real de 15 casos por 100.000 en un año. Es 1 a 3 veces más común en el sexo femenino que en el masculino, su presencia es rara en la infancia y adolescencia, existe una gran frecuencia a partir de la sexta década de vida. De casi el 80 al 85 % de los casos se producen por adenoma único, su manifestación es hipercalcemia, donde valores sistémicos de calcemia aumentan 10 veces más su frecuencia de 1/10.000 habitantes por año, actualmente es 1/1.000, esta anomalía endocrinológica oscila entre 0,1 y 2 % de la población (272,273).

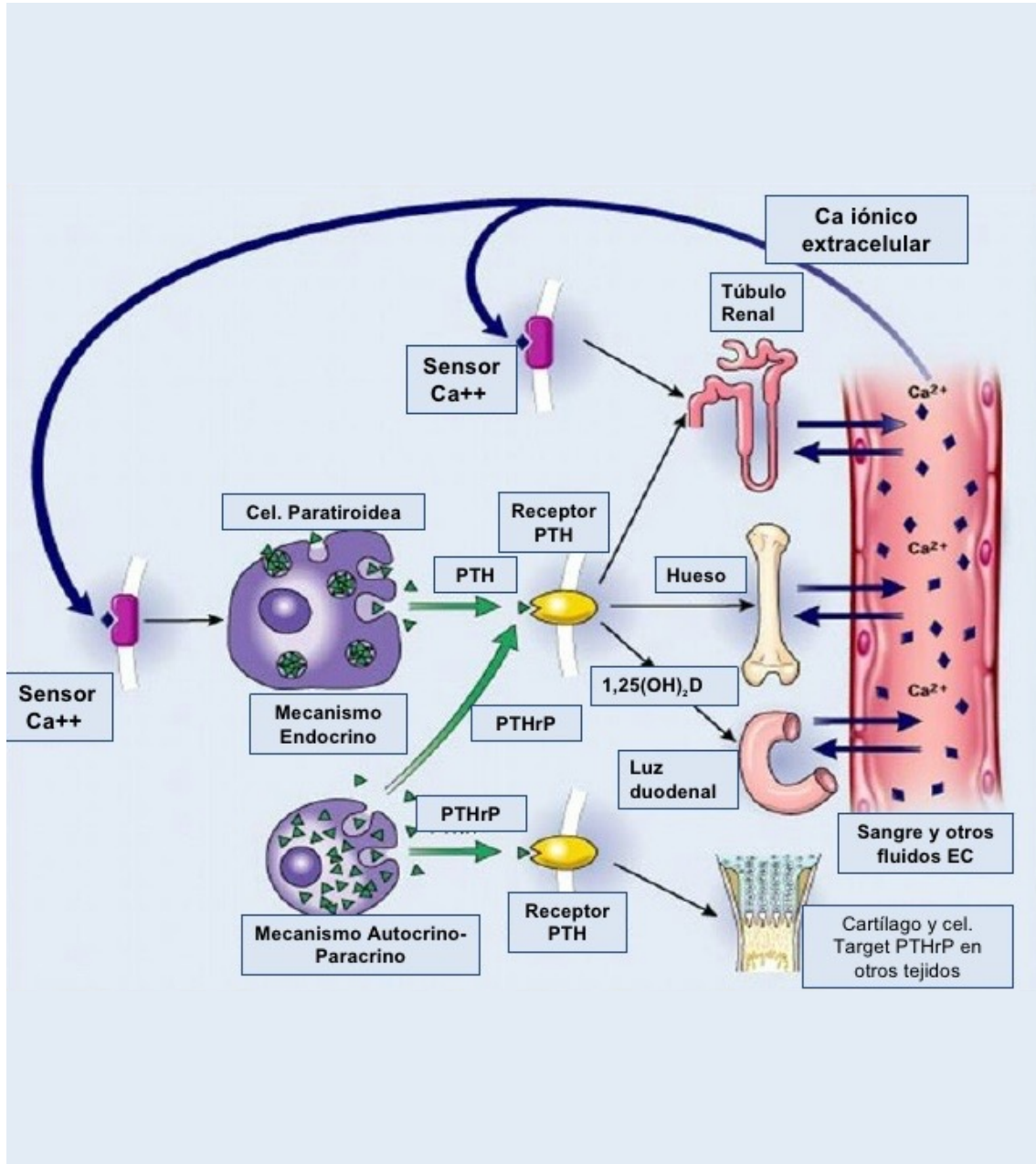
Fisiopatología

Las células esenciales son las encargadas tanto de sintetizar como de secretar parathormona (PTH), mientras que las células oxífilas presentan una función no tan conocida que se vincula con la secreción de PTH, su cifra incrementa conforme avanza la edad, además se asocia a otros factores como el tratamiento con calcitriol o el estrés como tal (274).

El (HPP), corresponde a la presencia de un adenoma a nivel de las glándulas, ocasionando de esta manera un incremento inadecuado de PTH en el cuerpo humano, el excedente de esta hormona afecta a órganos como el intestino, riñón incluido los huesos (275).

En el caso del riñón ocasiona una estimulación de la reabsorción tubular de Ca, expulsión de fosfato y de "1 – Hidroxilasa", convirtiendo el "25 OH D3" en calcitriol, esto lo realiza por medio de la hidroxilación; el encargado de estimular la concentración de calcio y resorción ósea es el calcitriol (Figura 45). El incremento de PTH, produce una mayor captación de calcio a nivel intestinal, así como también ocasiona una estimulada reabsorción ósea y un incremento de la resorción tubular de (Ca), en donde el resultado es la hipercalcemia característica de esta enfermedad, ya que, si el riñón no cuenta con las capacidades para absorber el excedente de calcio que se filtra, ocasiona un incremento de este mineral en el torrente sanguíneo (266,276).

Figura 45. Mecanismo del calcio



Nota: Tomado de Canova C. Metabolismo del calcio, 2018

Manifestaciones clínicas

Durante los últimos años se han identificado diversos cuadros clínicos, de acuerdo a lo mencionado se destaca principalmente aquellas afecciones ocasionadas por el exceso de calcio

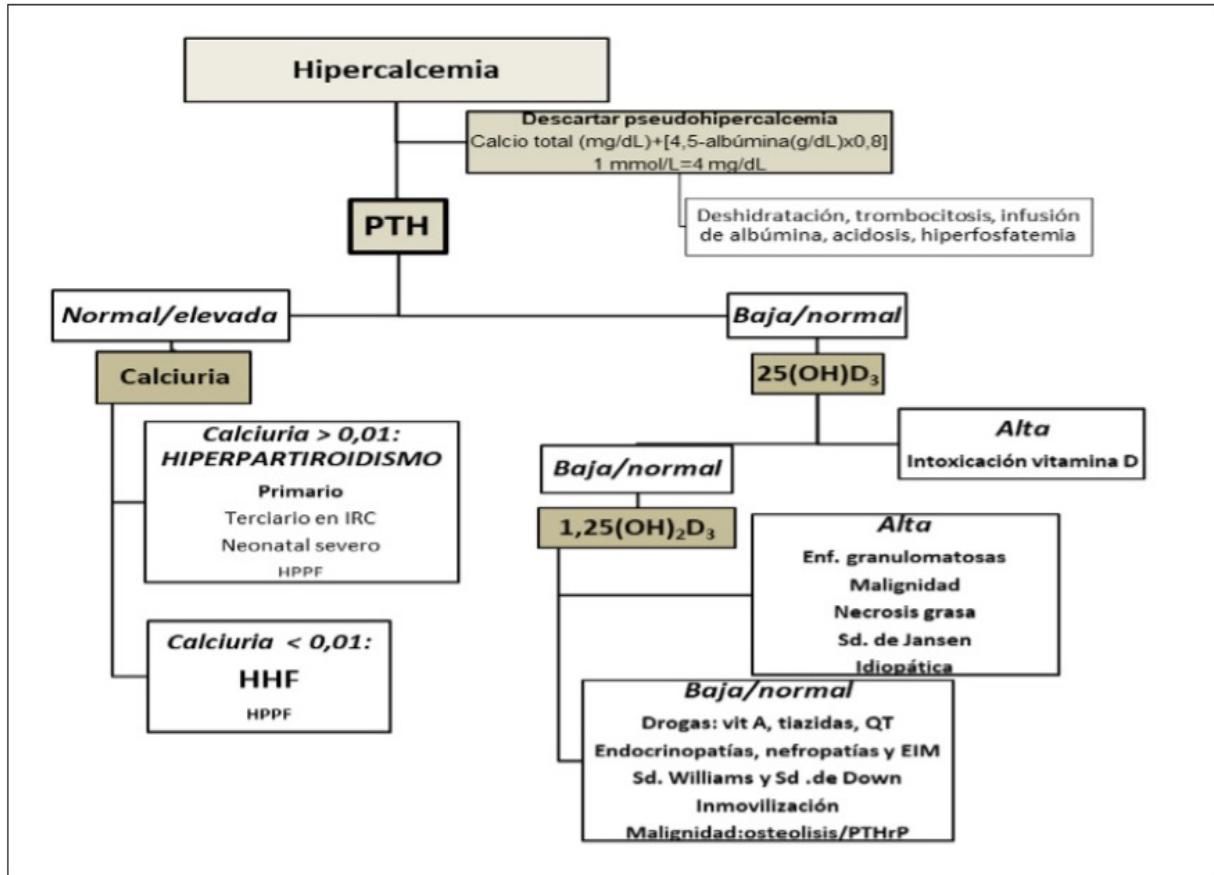
en la sangre conocido como hipercalcemia principalmente ocasionando de esta manera fatiga muscular, pérdida de peso, presencia de cálculos renales, dolor a nivel del abdomen. Se evidencia la presencia además de síntomas digestivos como el vómito, náusea, estreñimiento, síntomas a nivel del sistema urinario como poliuria, nicturia, nefrolitiasis, además en este cuadro también se puede evidenciar alteraciones a nivel óseo (271).

Dentro de los síntomas más críticos que se pueden relacionar con la hipercalcemia son las alteraciones cardiovasculares, pancreáticas entre las más importantes, no obstante, cabe recalcar que, según estudios realizados, indican que la presencia de manifestaciones clínicas para la sospecha de la enfermedad tratada ha disminuido especialmente aquellos síntomas renales y óseas, es por este motivo que esta enfermedad se diagnostica netamente con exámenes complementarios ya que todos los síntomas mencionados se presentan cuando un órgano se encuentra ya afectado (277,278).

Diagnóstico

De manera general el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario (adenoma), se decreta mediante los exámenes de laboratorio como base (algoritmo en la figura 46) , así como también la exploración del cuello para identificar la presencia de masas ocasionada por el adenoma, la valoración de esta enfermedad es complicado, puesto que carece de sintomatología clínica o esta puede ser inespecífica, usualmente los exámenes en donde el calcio ionizado se encuentra elevado, confirman la presencia de hipercalcemia, cabe recalcar que este puede encontrarse elevada o mínimamente elevada (259,278).

Figura 46. Algoritmo de diagnóstico de la hipercalcemia



Nota: Tomado de Endocrinología pediátrica de la Sociedad Española, 2023 (279).

Para identificar cifras de calcemia existen dos tipos de pruebas la primera corresponde a la concentración sérica total de calcio, mientras que la segunda hace referencia a la medición de calcio ionizado, la primera prueba corresponde a un método muy accesible para las personas ya que no es costoso, no obstante, la segunda prueba cuenta con una mayor exactitud y fiabilidad (280,281).

Una vez que se detecta hipercalcemia en el paciente, se procede a verificar la concentración de la PTH, esto se realiza mediante una técnica denominada inmunoradiométricos, ésta indica el funcionamiento de la glándula, por lo tanto, la elevación de calcio y el aumento de PTH indican un diagnóstico confiable de HPP por adenoma (277,282).

Como pruebas complementarias se emplea la eliminación urinaria de calcio, fosfatos y de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), y en sangre fosfatos, cloruros y magnesio, pero son poco específicas y en la actualidad las pruebas fundamentales son la determinación de calcemia y

PTH, además se solicitan pruebas de diagnóstico como imagen del cuello, por ejemplo, ecografía, resonancia magnética o tomografía computarizada, para determinar la ubicación de un adenoma a nivel de esta glándula (283,284).

Pruebas de imagen

Dentro de los exámenes que se solicitan por imagen se encuentra la ecografía paratiroidea, esta prueba localiza la presencia del adenoma, por lo que son útiles para plantear la paratiroidectomía, los adenomas se observan hipoeocogénicos, largos y su eje vertical es mayor (264,283).

Se utilizan el rastreo con tecnecio-99m sestamibi, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía computarizada con emisión de protones. La combinación de ecografía con rastreo con tecnecio-99m sestamibi permite la identificación de la glándula afectada en el 90% de los casos. Todas las técnicas son más imprecisas cuando se ve afectada más de una glándula (273,285).(285)

Tratamiento

El tratamiento de primera línea para los pacientes que presenten HPP, es netamente quirúrgico si las personas indican sintomatología, la técnica se denomina paratiroidectomía que es la extracción del tejido afectado a nivel de la paratiroides, cabe recalcar que este recurso es ligeramente invasivo, mientras que en los paciente asintomáticos esta técnica es una opción por varios motivos ya sean complicaciones o contraindicaciones o por decisión propia del paciente, en este caso puede aplicarse otros métodos que se detallaran más adelante (286,287).

Antes de la intervención quirúrgica existen indicaciones para la realización de esta técnica en pacientes asintomáticos, entre estas encontramos los siguientes (271,288).

- Niveles elevados de calcio sérico superior a 1mg/dL del índice normal.
- Menor a 50 años.
- Alteraciones renales.
- Alteraciones esqueléticas.

Como segunda opción al tratamiento de esta patología, encontramos el método guiado por un médico, en donde a dichos pacientes que no serán intervenidos quirúrgicamente deberán seguir una estricta vigilancia de sus valores séricos, como el Ca, PTH, creatinina y la densitometría al menos una vez al año (289).

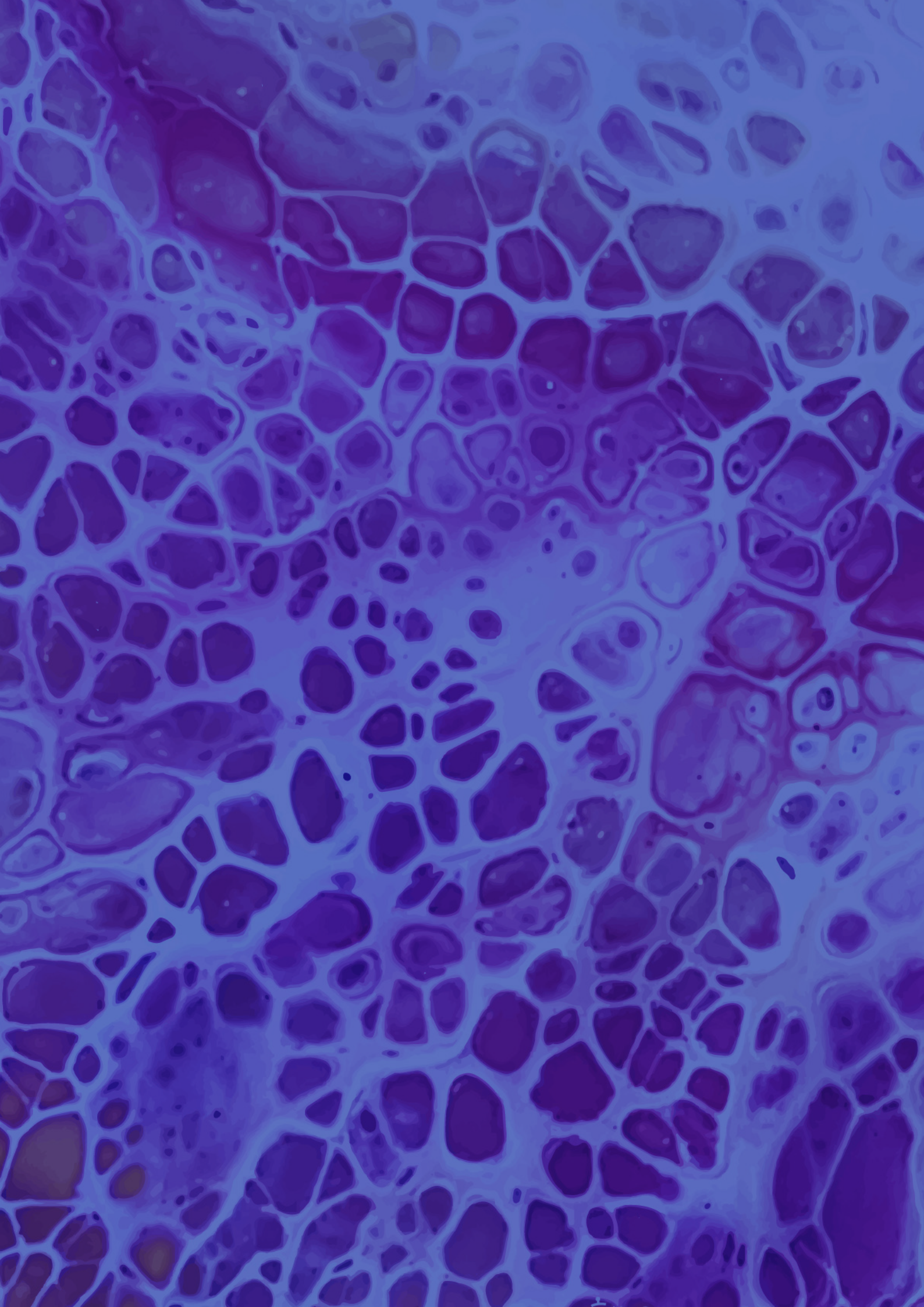
Es necesario una rehidratación progresiva y abundante para disminuir el riesgo de alteraciones como la nefrolitiasis, manteniendo volúmenes equilibrados de Ca a través de la ingesta como valores máximos de (1.000mg/día), junto con un nivel de vitamina D (400.1000 UI/día) evitando así que la hipercalcemia pueda empeorar (261).

Sin embargo, no existe un tratamiento específico para esta enfermedad, no obstante, el empleo de ciertos fármacos puede atribuir a reducir los síntomas de esta alteración como los bifosfonatos que inhiben la absorción activa ósea, además, se utiliza terapia sustitutiva hormonal con progestágenos y estrógenos, fármacos que aceleran la susceptibilidad del receptor del calcio al Ca extracelular reduciendo así la PTH siendo la principal opción del tratamiento para el hiperparatiroidismo por adenoma, tabla 28 (258).

Tabla 28. Fármacos para el hiperparatiroidismo primario

FÁRMACO	FUNCIÓN
Bifosfonatos	Se usan para tratar problemas óseos como la osteopenia u osteoporosis, que son afecciones asociadas a huesos delgados o frágiles que tienen un mayor riesgo de fractura.
Calcitonina	Ayuda a mantener una concentración saludable de calcio sanguíneo. Cuando la concentración de calcio es demasiado alta, la calcitonina baja.
Corticoides	Se utilizan para tratar la artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, asma, alergias y muchas otras afecciones.

Nota: Tomado de Cedeño Ruiz A, Solórzano Morales H, Cabezas Peña J, Montalván DA, Reyes Herrera P, Cedeño Ruiz B, Arias Ortiz C. Adenoma paratiroideo, 2019 (258).



CAPÍTULO 12.

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

HASHIMOTO'S TYROIDITIS

La patología de “Tiroiditis de Hashimoto” o conocida popularmente como “tiroiditis linfocítica crónica” o “struma lymphomatosa”, se diagnosticó en base a placas histológicas que se obtuvo en una investigación de algunas patologías de esta glándula, en el año de 1912 por el reconocido médico cirujano de origen japonés llamado Dr. Hakaru Hashimoto (290–293).

El descubrimiento de esta patología se debe a que el Dr. Hashimoto tenía interés en el “estudio de tejido de la tiroides y en uno de sus estudios descubrió que en 4 muestras de 4 mujeres había la presencia de células linfocíticas, es por esto, que él decidió extender su investigación en Alemania” pero por motivo de la conocida “primera guerra mundial”, tuvo que regresar a su país en donde murió a sus 52 años por presentar fiebre tifoidea” típica de esa época y al no tener conocimiento de la misma en ese entonces, falleció. Es por esto que, en los años

consecutivos, para ser más específicos en 1931 fue redescubierta en Estados Unidos, sin embargo, el reconocimiento fue dirigido para el cirujano Hakuru Hashimoto y posteriormente en 1956 los investigadores Witebsky, Rose, Roitt y Doniach comprendieron la verdadera importancia de la enfermedad describiendo así, la asociación entre los anticuerpos antitiroglobulina y la tiroiditis de Hashimoto (294).

La “tiroiditis de Hashimoto, una patología autoinmune conocida también con el nombre de tiroiditis linfocítica o tiroiditis bocígena, es uno de los tipos más usuales de tiroiditis, consiste en un trastorno donde el sistema inmune arremete contra la tiroides mediante autoanticuerpos, en donde los glóbulos blancos irrumpen a la glándula tiroides creando estos anticuerpos, para posteriormente destruirla, teniendo como consecuencia un hipotiroidismo que evita que la tiroides produzca las hormonas que son necesarias para el organismo y principalmente para controlar al metabolismo del cuerpo así mismo la frecuencia cardíaca o incluso usar las calorías de los alimentos que ingerimos, sus manifestaciones clínicas varían, ya que frecuentemente el bocio indoloro, que es difuso, es uno de los principales signos en presentarse en estos pacientes y en otros casos, los cuadros clínicos refieren que sienten astenia y no toleran al frío, aproximadamente en un 50% de los casos de pacientes con esta patología, las actividades de la tiroides empiezan de una manera baja y en otros casos inicia de una manera normal para posteriormente tener un declive en la actividad (292,292).

La tiroiditis también se encuentra estrechamente relacionada a otras patologías que son autoinmunes por ejemplo la Celiaquía y puede llegar a ser hereditaria, aunque generalmente las mujeres jóvenes son las que son más propensas a padecer esta grave patología de entre 30 y 50 años de edad, claro que puede darse a cualquier rango de edad y en hombres, es muy observada también en diversas anomalías cromosómicas, por ejemplo el síndrome de Down; es muy importante tratar lo antes posible al paciente para que no aparezcan muchas complicaciones más graves a raíz de esta patología (295).

El estudio de la tiroiditis de Hashimoto es crucial debido a que es la causa más común de hipotiroidismo en muchos países, afectando principalmente a mujeres de mediana edad, aunque también puede presentarse en hombres y personas jóvenes. Esta enfermedad autoinmune, en la que el sistema inmunológico ataca y destruye progresivamente la glándula tiroides, provoca una disminución en la producción de hormonas tiroideas, lo que afecta el metabolismo general del cuerpo. Si no se diagnostica a tiempo, el hipotiroidismo puede desencadenar síntomas como fatiga extrema, aumento de peso, intolerancia al frío, y problemas en el sistema cardiovascular, neurológico y reproductivo. Comprender esta enfermedad es vital para evitar complicaciones de salud más graves y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Además, tiene relevancia no solo a nivel clínico, sino también en la investigación de enfermedades autoinmunes en general, al ser una condición en la que el sistema inmunológico ataca por error a los propios tejidos del cuerpo, su análisis puede ofrecer pistas sobre los mecanismos subyacentes de otras enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, el lupus o la esclerosis múltiple. También es importante desde el punto de vista preventivo, ya que un mejor entendimiento de los factores genéticos y ambientales que contribuyen a su desarrollo podría llevar a nuevas estrategias de prevención y tratamientos más específicos que mitiguen los efectos a largo plazo de la enfermedad, pudiendo prevenir complicaciones graves, mejorar la calidad de vida del paciente.

La glándula tiroides corresponde a una estructura anatómica glandular situada a un nivel inferior de la nuez de adán, es decir, superior a la tráquea. Posee una forma característica; debido a sus lóbulos, da la similitud a una mariposa situada a nivel del cuello cubriendo ambos lados de la tráquea, en tanto que sus lóbulos se encuentran unidos por el istmo, la glándula se encuentra localizada de manera paralela respecto a las vértebras C5 y T1, la tiroides reposa sobre la tráquea, sigue su contorno hasta situarse proximal al esófago. En cuanto a su irrigación, la tiroides cuenta con dos principales arterias, las cuales son: “arteria tiroidea superior” y la “arteria tiroidea inferior” (30,33,82).

Definición

La “tiroiditis de Hashimoto o, como ya mencionamos anteriormente, la tiroiditis linfocítica crónica” es una enfermedad que compromete al sistema autoinmune, por lo cual se va a caracterizar por la destrucción de la glándula tiroides. Esta patología se produce por la formación de anticuerpos que van a empezar a atacar a la glándula tiroides ocasionando así un denominado hipotiroidismo, es decir, la producción en bajas cantidades de hormona tiroidea y raras veces ocasiona un hipertiroidismo”(292,296).

Debido a que la tiroiditis de Hashimoto tiene una base autoinmune, produce una gran cantidad de anticuerpos antitiroideos que según algunos autores es ocasionada por la presencia de virus que llevan consigo una proteína con una estructura casi idéntica a las de la tiroides, o en el caso específico de las mujeres se cree que por acumulación” de células fetales durante el embarazo (297).

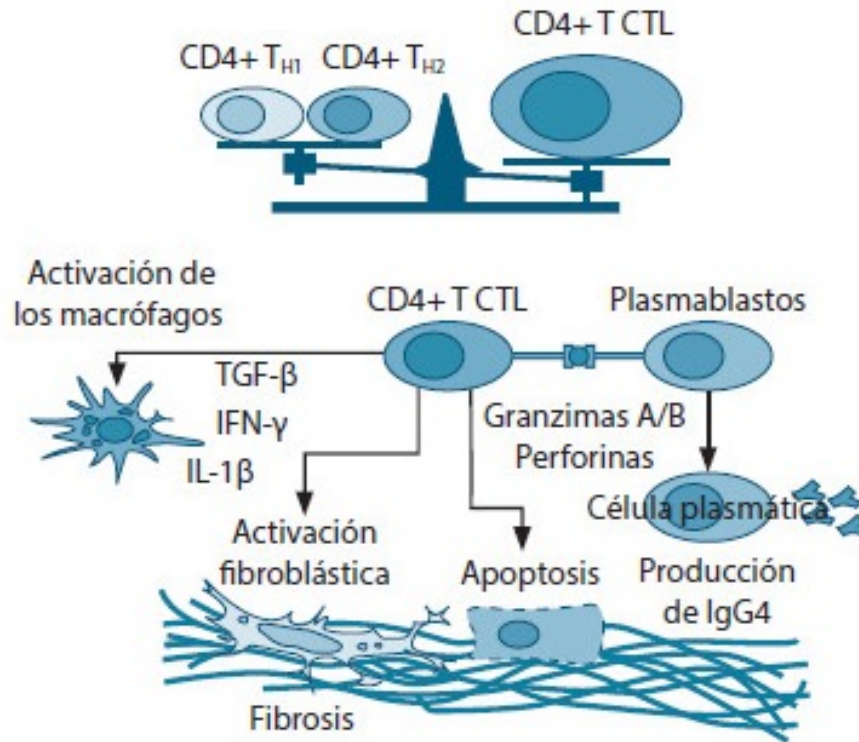
Fisiopatología

Las afecciones autoinmunes a nivel de la tiroides son profundas en las cuales la autoinmunidad contra antígenos tiroideos crece en base genética, asociada a ciertos factores del ambiente. Estas afecciones se distinguen debido a la infiltración en la glándula tiroides de los linfocitos T y B reactivos a antígenos tiroideos que, dependiendo del tipo de célula linfocitaria presente, originan afecciones autoinmunes como lo es la tiroiditis crónica de Hashimoto (TCH). En la TCH, la interacción profunda existente entre la susceptibilidad genética y los factores ambientales lleva a la ausencia de la tolerancia inmunitaria a los antígenos tiroideos, pero sobre todo a la peroxidasa tiroidea, igualmente están factores clínicos asociados a la presencia de autoinmunidad tiroidea como en las mujeres, personas de edad media, los antecedentes familiares de ETA, entre otras afecciones, en los factores ambientales se puede mencionar el consumo de yodo, alcoholismo, tabaquismo, concentraciones de selenio (Se) y de vitamina D, los descubrimientos histológicos glomerulares que están más ligados con la afección de la tiroiditis de Hashimoto es la glomerulopatía membranosa, la nefropatía por Inmunoglobulina A, glomerulosclerosis focal y segmentaria (298).

En la tiroiditis de Hashimoto la afección glomerular inmunomediada tendría su origen a causa de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, entre los primordiales está el depósito de inmunocomplejos originados gracias a la tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina a la altura de los glomérulos de la misma manera debida a la acción directa de anticuerpos oponiéndose a algunos epítomos de antígenos glomerulares y tubulares. La megalina pertenece a uno de estos epítomos, manifestada en los tirocitos, así como también en las células del túbulo proximal, al fracturarse el soporte inmune hacia este autoantígeno originaría una posible respuesta inmune, oponiéndose a los podocitos; igualmente después de darse la activación anómala en los linfocitos B y T en presencia de los antígenos tiroideos (figura 47), se estimula la productividad de citoquinas (por los linfocitos Th2) capaces de alterar la barrera de filtración glomerular por medio de mecanismos profundos (293,299).

Los mecanismos no inmunológicos hacen referencia al efecto que tiene la disminución de la acción de las hormonas tiroideas en esta altura, quienes juegan un papel importante en la hemodinamia renal, dañando la función glomerular, así como también la función tubular que ayuda para conservar la homeostasis del Na y K. El hipotiroidismo es capaz de alterar la velocidad de filtración glomerular (VFG) debido a la acción inotropo negativo, además de provocar disminución en la secreción del péptido natriurético auricular y eritropoyetina, así como incrementar la resistencia vascular periférica, restringe el flujo sanguíneo renal y la denominada VFG, encendiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incrementando la reabsorción tubular de Na y agua (299).

Figura 47. Mecanismo patológico de la enfermedad tiroidea por IgG



Fuente: Tomada de: Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. Am Fam Physician. 2014

Etiología

La tiroiditis de Hashimoto es una patología de carácter autoinmune, aunque entre sus etiologías principales tenemos a los factores genéticos siendo hereditaria por lo que, los pacientes con TH refieren tener múltiples familiares que también presentan esta patología (291,295,300,301); se presenta en todas las edades sin embargo una gran mayoría la padecen mujeres de edad media, asimismo, en pacientes con enfermedades cromosómicas, entre ellas el Síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter y el síndrome de Down y en pacientes con enfermedades autoinmunes como lo son el LES, o diabetes tipo 1 entre otras. El yodo en exceso es también una de las principales causas de TH ya que en personas muy susceptibles son muy propensas a padecer esta patología, en múltiples casos de mujeres embarazadas refieren el inicio de TH luego de su embarazo siendo una causa los diferentes cambios de las funciones inmunológicas que presentan, finalmente, otra causa muy importante es el exponerse progresivamente a la radiación ya que daña y lesiona las células tiroideas y su funcionalidad incluso puede llegar hasta causar un cáncer de tiroides (299,302).

Tipos de tiroiditis

Existen varios tipos de tiroiditis que pueden causar tirotoxicosis, hipotiroidismo o no alterar la función tiroidea. Mientras que, otro enfoque de clasificación es en aquellas tiroiditis que puedan causar dolor o no. Sin embargo, las tiroiditis más comunes en la práctica clínica se las describe en la tabla 29.

Tabla 29. Tipos de tiroiditis

Tipo	Causa	Presentación clínica	Diagnóstico	Duración y resolución
Tiroiditis de Hashimoto	Anticuerpos antitiroideos	Hipotiroidismo Rara tirotoxicosis transitoria	Prueba de función tiroidea, anticuerpos	Hipotiroidismo permanente
Tiroiditis subaguda (Quervain)	Posible causa viral	Tiroiditis dolorosa, tirotoxicosis seguida de hipotiroidismo	Prueba de función tiroidea, VSG, captación de yodo	Resolución en 12-18 meses (eutiroidismo) 5% de posibilidad de hipotiroidismo permanente
Tiroiditis silente, tiroiditis indolora	Anticuerpos antitiroideos, autoinmunidad	Tirotoxicosis seguido de hipotiroidismo	Prueba de función tiroidea, anticuerpos	Resolución en 12-18 meses (eutiroidismo) 20% de probabilidad de hipotiroidismo permanente
Inducida por medicamentos	Amiodarona, litio, interferón, ITK	Tirotoxicosis o hipotiroidismo	Prueba de función tiroidea, anticuerpos	Continua durante la administración del medicamento
Tiroiditis aguda Tiroiditis supurativa	Principalmente bacteriana Pueden ser por otros gérmenes	Tiroiditis dolorosa, síntomas generales Ocasionalmente hipotiroidismo Tirotoxicosis	Prueba de función tiroidea, ACAF Captación de yodo	Resolución al corregir la causa infecciosa
Tiroiditis posparto	Anticuerpos antitiroideos	Tirotoxicosis seguida de hipotiroidismo	Prueba de función tiroidea, anticuerpos tiroideos Captación de yodo (contraindicado en lactancia)	Resolución de 12-18 meses. 20% de probabilidad de hipotiroidismo permanente
Inducida por radiación	Postratamiento con yodo radioactivo para hipertiroidismo Tratamiento para cáncer	Ocasionalmente tirotoxicosis, más frecuente hipotiroidismo	Prueba de función tiroidea	Tirotoxicosis transitoria El hipotiroidismo suele ser permanente

Descripción: ACAF: aspiración con aguja fina. Tomada de: Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician.* 2014 (303)

Síntomas de la Tiroiditis de Hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto es una patología que consta de una serie de signos y síntomas que contribuyen en su diagnóstico, entre los cuales se tiene astenia, estreñimiento, problemas de fertilidad, aumento de peso, menorragia, metrorragia, edema facial, macroglosia, sequedad de la piel, caída de pelo, bocio, sensibilidad al frío, bradicardia, deterioro de facultades neuro psicomotrices, somnolencia, insomnio, depresión, glándula de la tiroides reducida (304).

Diagnóstico

Por lo general, el diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto mediante el examen físico se realiza cuando los pacientes muestran síntomas de hipotiroidismo, los cuales, habitualmente, se acompañan de bocio, es decir, que la glándula tiroides está agrandada. Además, el médico a cargo realizará una exploración de la tiroides, y, en el caso de palpase nódulos o existir bocio, puede ser conveniente realizar una ecografía tiroidea (14).

Para realizar la palpación de Tiroides, se deben realizar las siguientes técnicas (figura 48) (305):

Maniobra de Crile

Estando de frente al paciente de pie, se ubican los dedos de ambas manos sobre el cuello a excepción de los pulgares los cuales palparán la superficie de la tiroides.

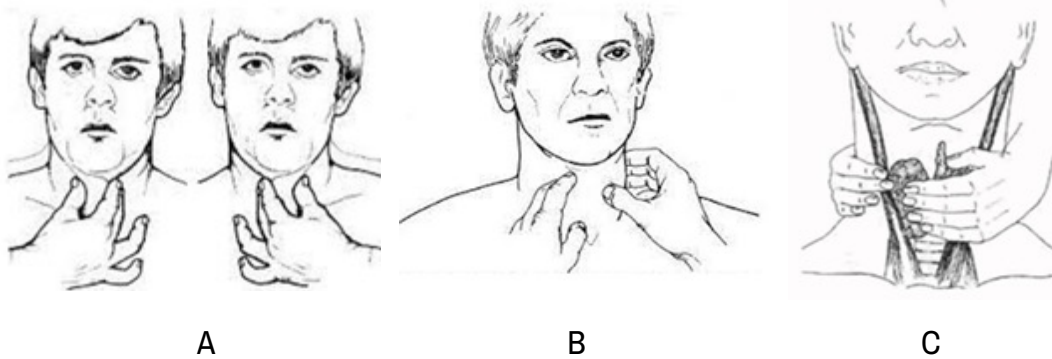
Maniobra de Lahey

Nos ubicamos delante del paciente, se desplaza con el dedo pulgar la tiroides hacia un lado y se palpa con el resto de los dedos de la otra mano, lo mismo del otro lado.

Maniobra de Quervain

Nos ubicamos detrás del paciente que está sentado con el cuello un poco extendido, se ubican los dedos pulgares por detrás del cuello con las dos manos y con los dedos restantes se palpa la tiroides, se mueve el cuello hacia los lados para palpar mejor.

Figura 48. Maniobras para la palpación de la tiroides en el examen físico



Descripción: A: Maniobra de Crile, B: Maniobra de Lahey, C: Maniobra de Quervain. Fuente: Tomado de Vadillo & Jurado. Exploración cervical: inspección, palpación, examen por la imagen, 2022 (305).

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son consistentes con hipotiroidismo. Es por esto que, determinar la hormona estimulante de la tiroides (TSH) es el parámetro más sensible para diagnosticar hipotiroidismo. En la tiroiditis de Hashimoto existe un nivel elevado de la TSH en sangre con bajos niveles de tiroxina libre. Esto se da debido a que la glándula pituitaria se encarga de producir la TSH, y cuando la glándula pituitaria detecta un bajo nivel de hormonas tiroideas en la sangre, enviará a la TSH hacia la tiroides para que exista una mayor producción de hormonas tiroideas (Tiroxina libre), por esta razón, niveles altos de TSH son indicativos de hipotiroidismo (306,307).

Además de esto, se realizará también un análisis de la tiroxina (T4), esto debido a que es la principal hormona tiroidea; por ende, un nivel bajo de (T4) en la sangre nos va a confirmar los resultados del análisis de la TSH y de esta manera nos indicará que el problema se encuentra en la tiroides (308).

En pacientes con tiroiditis de Hashimoto, también se encontrarán niveles altos de anticuerpos antitiroglobulina (Tg) y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO); esto debido a que la tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmunitaria (306).

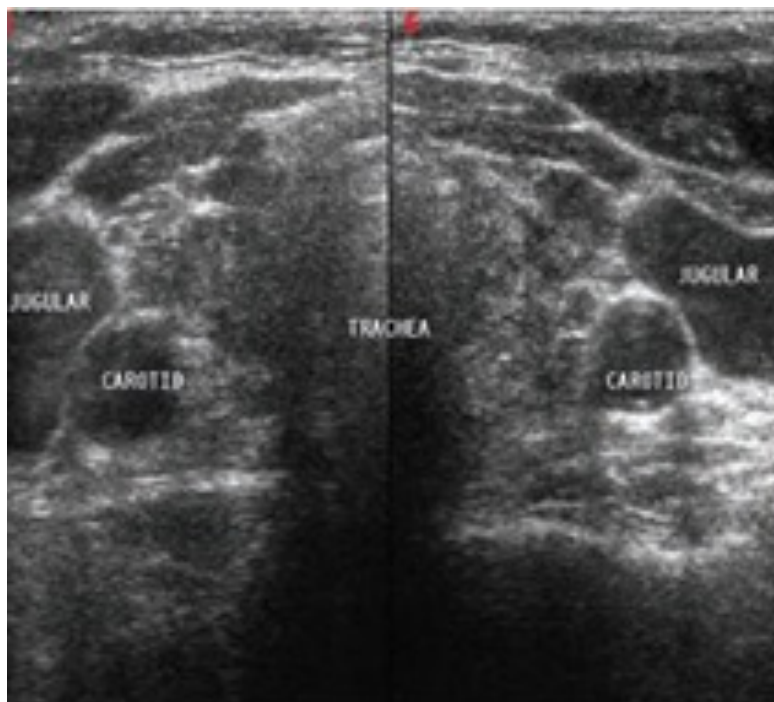
En ciertas ocasiones, la tiroiditis de Hashimoto se suele diagnosticar de manera temprana, incluso antes de que el paciente presente síntomas, en especial en personas que tienen antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. En estas ocasiones se suele observar una

elevación ligera de TSH en sangre con niveles normales de hormonas tiroideas y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) positivos (309).

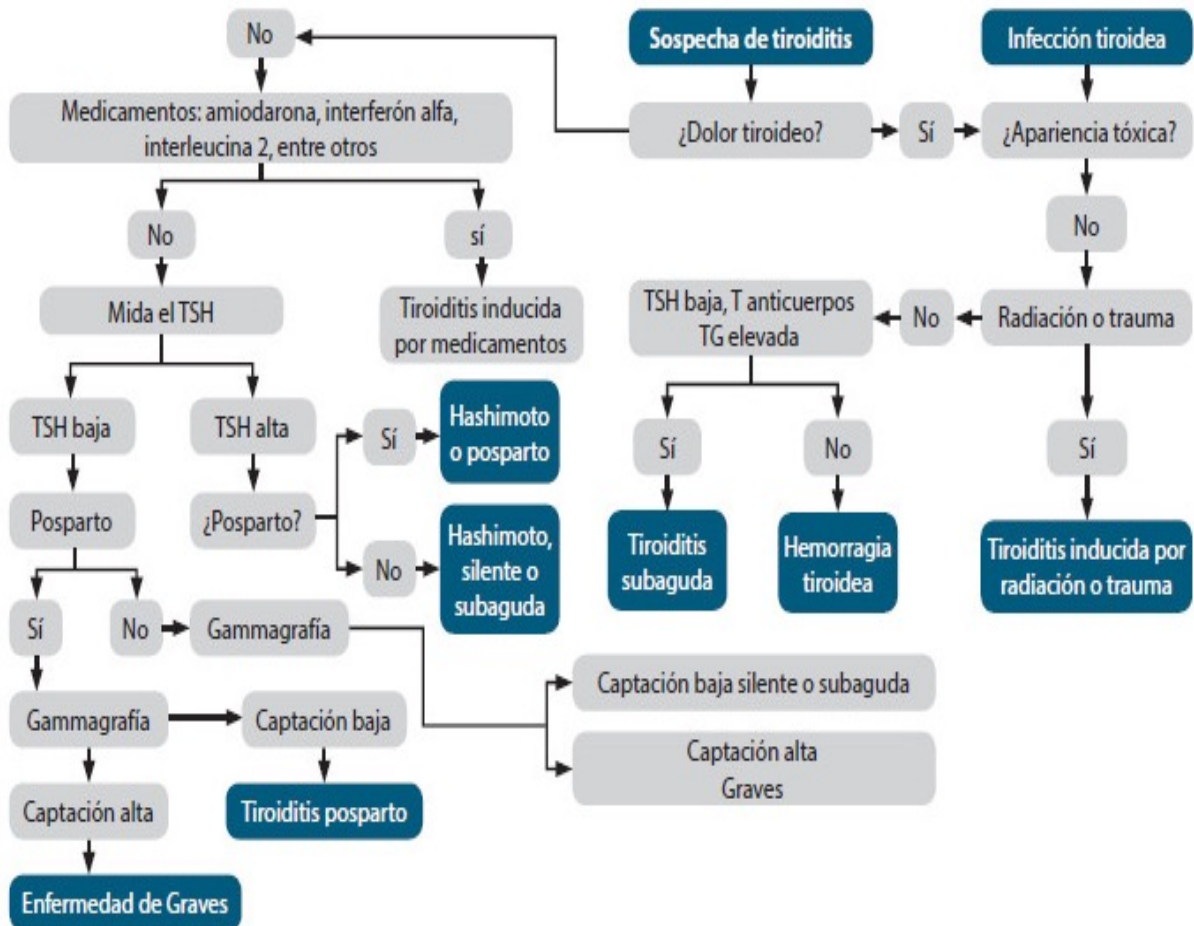
Ecografía

En la tiroiditis de Hashimoto no se van a encontrar hallazgos ecográficos específicos patológicos, sino que se buscará agrandamiento del tamaño de la glándula tiroides acompañada de un nivel hipoecogénico (figura 49), es importante conocer que los hallazgos ecográficos pueden ser encontrados incluso antes de las alteraciones hormonales en las pruebas de laboratorio. Se ha descubierto que existe una relación entre el nivel de hipoecogenicidad y los niveles de la TSH; incluso aunque la hipoecogenicidad es común encontrarla en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, es un parámetro de poca especificidad en pacientes obesos (310). Los parámetros a seguir para un adecuado diagnóstico y diferenciación de la tiroiditis se evidencia en la figura 50.

Figura 49. Ecografía de paciente con Tiroiditis de Hashimoto



Descripción: Ecografía de tiroides la cual demuestra aumento del tamaño de la glándula acompañado de hipoecogenicidad, hallazgos ecográficos típicos de tiroiditis de Hashimoto. Fuente: Martín Hernández, 2019 (310).

Figura 50. Enfoque de la tiroiditis

Fuente: Tomada de Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician.* 2014 (303)

Tratamiento

Tratamiento Farmacológico

Los pacientes con tiroiditis responden usualmente bien al tratamiento farmacológico, ya que, mediante este se trata de estabilizar la liberación de T4 Y T3, la mayoría de los casos de tiroiditis de Hashimoto producen un hipotiroidismo, pero en los pacientes que presentan leves rasgos de hipotiroidismo usualmente no reciben tratamiento, aunque se les realiza los análisis correspondientes de la hormona que estimula la tiroides, esto para mantener seguimiento sobre la función de la glándula y se los deriva a un nutricionista, debido a que hay una cura para el hipotiroidismo una dieta correcta ayuda a la condición de los pacientes (300,311).

Como se mencionó anteriormente en el caso de los pacientes que presenten anticuerpos elevados, pero en las pruebas de la función tiroidea se evidencie normalidad no se los medicará, cabe recalcar que los pacientes que necesiten tratamiento deberá ser administrado de por vida (300,312).

El tratamiento con hormona tiroidea se utiliza en dos situaciones, la primera en terapia de sustitución, donde se la emplea para reemplazar la función de la glándula tiroidea que se encuentra afectada y la segunda en caso de terapia de supresión, es decir, principalmente en pacientes que presentan bocio y tienen riesgo a presentar cáncer o progresión de este (313).

La tiroxina sintética pura (T4) funciona de la misma manera que la hormona tiroidea en estado normal, por lo general, el fármaco de elección en un hipotiroidismo causado por un caso de Hashimoto o por cualquier otra causa es la levotiroxina, la cual es una hormona tiroidea sintética, esta se encargará de mantener los rangos de las hormonas tiroideas a un nivel normal, ya que va a existir una disminución de estas, además este fármaco ayudara a reducir el tamaño de la glándula o también denominado bocio que se presenta en estos pacientes (291).

El tratamiento farmacológico en los casos de hipotiroidismo se da en base de dosis respuesta, es decir, en cada paciente se tendrá en cuenta la edad, el peso, si consta de otros problemas de salud, la gravedad del hipotiroidismo, además, si el paciente usa otros medicamentos que puedan interactuar con la levotiroxina por esto se empieza con la base del tratamiento que es de 50 -100mcg diarios, donde consecutivamente se aumentará, disminuirá o mantendrá la dosis según la respuesta del paciente (296,314).

Durante la toma de hormonas tiroideas deben tomarse ciertos factores en cuenta entre ellos que se debe administrar el medicamento en ayunas, preferiblemente 1 hora antes de ingerir alimentos, ya sea en la mañana o antes de la cena, nunca se debe para el tratamiento aunque el paciente presente mejoría, incluso si se olvide de tomar la dosis del día se la debe sumar a la del día siguiente, si cambia de la marca del medicamento debe informarle al médico encargado del tratamiento, tanto esto como también el cambio en la dieta del paciente ya que algunos alimentos pueden modificar la absorción del fármaco como en este caso los alimentos altos en fibra y también se debe tener en cuenta que no se deben tomar suplementos de hierro, calcio, fibras, antiácidos o multivitamínicos con las hormonas tiroideas (309,312,315).

Tratamiento Nutricional

Por lo general, el tratamiento para esta enfermedad es netamente dado por el profesional en endocrinología mismo que consiste en el funcionamiento correcto a nivel de las hormonas tiroideas siendo la más utilizada la levotiroxina que normalmente se administra en ayunas

y evitando el consumo de otros fármacos, además de alimentos que pueden interferir en la correcta acción de absorción (316).

Los tipos de micronutrientes que pueden ayudar al mecanismo de absorción son (316,317):

- “Yodo: sal yodada, ajo, perejil, pescados tales como: corvina, atún, mariscos, leche, papa y huevo”.
- “Vitamina A: zanahoria, espinacas, brócoli, ayote, chile dulce, acelga, níspero, camote, mango y lácteos descremados”.
- “Vitamina B: guisantes, frijoles, espárragos y semillas de sésamo”.
- “Vitamina D: sardina, trucha, salmón, cereales como el arroz y panes integrales”.
- “Zinc: almendras, nuez, maní, garbanzos, frijoles, avellanas, centeno y trigo”.
- “Selenio: atún, pavo, nueces de Brasil y carne vacuna con pasto”.
- “Probióticos: kimchi, yogurt natural, chucrut, suero de mantequilla y encurtidos”.
- “Dieta sin gluten: frutas, verduras, huevos, lácteos bajos en grasa y frutos secos”.

Como se conoce el “Tiroidismo de Hashimoto” afecta a nivel del sistema inmunitario lo que reduce el nivel de selenio en el organismo, y según el Instituto Nacional de Salud de Colombia ha demostrado que el selenio ayuda a equilibrar la producción de hormona tiroxina (T4) en la gran mayoría. Además, la dieta sin azúcar es muy importante ya que puede causar que haya un alza de la inflamación en el cuerpo, lo que conlleva a reducir la conversión de T4 a T3, también puede ayudar a regular los niveles de energía en el organismo más los niveles de estrés y mejorar la calidad de la piel (316,317).

La vitamina B se ha visto que tiene un gran efecto sobre las personas con problemas en la tiroides, debido a que cuando una persona padece de este tipo de enfermedad suelen bajar los niveles de vitamina B12 y B1 provocando fatigas en los pacientes. También es necesario nombrar a los “probióticos” que no se han certificado aún, pero se determinó que el hipotiroidismo causa elevación excesiva de bacterias a nivel del intestino delgado lo que causa la diarrea, por lo que, el consumo de “probióticos” ayuda a mantener la motilidad tanto del estómago como intestinos (316,317).

De acuerdo a la “Fundación Nacional para la Concientización Sobre la Enfermedad Celíaca” sugiere que la mayoría de las personas con hipotiroidismo desencadena también la enfermedad celíaca que afecta a nivel digestivo donde el gluten colabora a la activación de sistema inmune a nivel del intestino delgado. Sin embargo, en la actualidad aún no está aprobado la dieta sin gluten, pero la mayoría de las personas con “Tiroiditis de Hashimoto” siente una mejoría al eradicar el gluten de su dieta, además, se debe evitar consumir alimentos llamados “bocígenos” que suelen interrumpir la acción de algunos tipos de sustancias a nivel del yodo, es decir, que

tiene un mecanismo antitiroideo conllevando que la glándula tiroides tenga una alteración en su correcto funcionamiento. Dentro de este grupo tenemos “coliflor, brócoli, repollo, coles de bruselas, semilla de mostaza, rábano, yuca y soja” (316,317).

Por último, se recomienda que las personas que tengan hipotiroidismo tener una dieta balanceada que incluya todos los alimentos dichos anteriormente, se debe evitar el consumo de alimentos que contengan grasas saturadas o azúcares debido a que pueden aumentar el índice de masa corporal. Es muy importante el consumo de agua y la realización de actividad física moderada (317).

Tratamiento Quirúrgico

La extirpación de la tiroides es muy común en las afecciones que son a nivel del sistema inmunitario dentro de ellas incluyen “tiroiditis linfocítica crónica (tiroidismo de Hashimoto) y enfermedad de Graves”, aunque se sabe que las dos pueden ser tratadas con fármacos, pero la parte quirúrgica es muy importante debido a que los anticuerpos de estas enfermedades interactúan a nivel de la tiroides provocan que exista inflamación y alteraciones en su función, conllevando a la formación de bocios de gran tamaño y síntomas que son sospecha de cánceres, por ende, se requiere de una intervención quirúrgica (318,319).

Dentro de la “tiroiditis de Hashimoto” las indicaciones para realizar una “tiroidectomía” ya sea parcial o completa son: la sospecha de nódulos a nivel de la garganta o síntomas compresivos. Dentro de los “síntomas compresivos tenemos disfagia, tos recurrente, aspiraciones neumónicas y voz ronca, se ha visto que el 96% de los pacientes mejoran estos síntomas después de una cirugía. Al realizar una inspección a nivel del cuello, suelen presentar dolor, hemorragias de los nódulos y tiroiditis subaguda; el dolor dado por la “tiroiditis de Hashimoto” suele ser tratado mediante la cirugía (318,319).

Dentro de las complicaciones se encuentra que entre 0,8-5,1% pueden llegar a afectar el nervio laríngeo recurrente (que suele controlar la voz) e hipocalcemias entre el 20-38% después de que el paciente salga de cirugía (318).

Para no olvidar

Podemos concluir diciendo que la tiroiditis de Hashimoto es una patología autoinmune poligénica y multifactorial ocasionada por una interacción compleja de factores genéticos y ambientales que puede resultar muy perjudicial y hasta mortal si no es tratada y no cumple con el debido tratamiento.

También podemos mencionar que la Tiroiditis de Hashimoto, es la causa principal de hipotiroidismo. Así como también, concluimos que la tiroiditis de Hashimoto fue más frecuente en el sexo femenino, pero no en edades tempranas, sin embargo, resulta que la mayoría de las personas no se dirigen a un médico a tiempo debido a que presentan una función tiroidea normal, que no causa molestias, por lo que, acuden cuando ya está empeorando la patología.

Referencias bibliográficas

- 1 Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. Williams Tratado de Endocrinología. 13.a ed. Vol. 1. Elsevier; 2021. 1792 p.
- 2 Ross MH, Pawlina W. Ross Histología: Texto Y Atlas: Correlación con biología molecular y celular. 7.a ed. Vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins; 2020. 1036 p.
- 3 Lecuona M, Castell A, Sampedro E, Acevedo S, Guerrero A, Fernandez A. Compendio de Histología médica y biología celular [Internet]. 1.a ed. Vol. 1. España: Elsevier; 2015. 527 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/Compendio_de_histolog%C3%ADa_m%C3%A9dica_y_biolog%C3%A9a/hJrTBgAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Compendio+de+Histolog%C3%ADa+m%C3%A9dica+y+biolog%C3%A9a+celular&printsec=frontcover
- 4 Young B WP O Dowd G. Wheater Histología Funcional Texto y Atlas en color [Internet]. 6.a ed. Vol. 1. España: Elsevier; 2014. 462 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/Wheater_Histolog%C3%ADa_funcional/XpXdAwAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Wheater+Histolog%C3%ADa+Funcional+Texto+y+Atlas+en+color&printsec=frontcover
- 5 Tortora G, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología [Internet]. 13.a ed. Vol. 2. España: Editorial Médica Panamericana S.A; 2013. 1340 p. Disponible en: <https://old.medicapanamericana.com/materialesComplementarios/TortoraEst/Tortora.aspx>
- 6 Welsch U, Deller T. Sobotta histología [Internet]. Ed. Médica Panamericana; 2014. 588 p. Disponible en: <https://books.google.com.co/books?id=7zFxo6bmxl0C&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
- 7 Junqueira LC, Carneiro J. Histología Básica Texto y Atlas. 12.a ed. Vol. 1. España: Editorial Médica Panamericana S.A; 2015. 577 p.
- 8 Gartner L, Hiatt J. Histología básica [Internet]. 1.a ed. Vol. 1. España: Elsevier; 2011. 352 p. Disponible en: https://www.google.com.ec/books/edition/Histolog%C3%ADa_b%C3%A1sica+_StudentConsult/8_RhozGnKCQC?hl=es&gbpv=1&dq=histologia+basica+de+gartner&printsec=frontcover

- 9 Geneser F, Bruel A, Ilso E, Trandum-Jensen J, Qvortrup K. Geneser Histología. 4a ed. Vol.2. España: Editorial Médica Panamericana S.A; 2015. 768 p.
- 10 Saladin KS. Anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función. 6.a ed. Vol. 1. McGraw-Hill Interamericana; 2013. 1249 p.
- 11 Ross MH, Pawlina W. Ross. Histología: Texto y Atlas [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2015. 1052 p. Disponible en: <https://www.google.com.ec/books/edition/Histolog%C3%ADa/NxYmIRZQi2oC?hl=es&gbpv=1>
- 12 Rojas Guerra JE, Arévalo Nueva L, Mora Herrera ME, Gutiérrez Núñez R, García Arévalo LM. Origen y desarrollo embrionario de las glándulas del Sistema endocrino. Morfovirtual [Internet]. 2020; Disponible en: <http://morfovvirtual2020.sld.cu/index.php/morfovvirtual/morfovvirtual2020/paper/view/840>
- 13 Peruri A, Morgan A, D'Souza A, Mellon B, Hung CW, Kayal G, et al. Pineal Gland from the Cell Culture to Animal Models: A Review. Life (Basel). 15 de julio de 2022;12(7):1057.
- 14 Favero G, Bonomini F, Rezzani R. Pineal Gland Tumors: A Review. Cancers (Basel) [Internet]. 27 de marzo de 2021 [citado 13 de agosto de 2024];13(7):1547. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8036741/>
- 15 Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. Molecules [Internet]. 31 de enero de 2018 [citado 13 de agosto de 2024];23(2):301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017004/>
- 16 Solís RA, Sánchez-Barceló EJ. Capítulo 74: Glándula pineal. En: Fernández-Tresguerres JA, Ruiz CA, Cachafeiro V, Cardinali DP, Escriche EE, Gil-Loyzaga PE, et al., editores. Fisiología humana, 4e [Internet]. 4.a ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1132164688
- 17 Carcedo-Sañudo E, las HFP, Herrero-Calvo D, Fernández-Cascón S, Vallejo-Valdezate LÁ, Gil Carcedo-Sañudo E. Anatomía quirúrgica de las glándulas tiroideas y

- paratiroides. Rev ORL junio de [Internet]. 2020;11(2):161-78. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000200006&lng=es.
- 18 Russo LC de, Calvo OL de. Capítulo 75: Glándula tiroides. En: Fernández-Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER, Escriche EE, et al., editores. Fisiología humana, 5e [Internet]. 5.a ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1189502705
 - 19 Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, et al. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:612320.
 - 20 Branca JJV, Lasciafari Bruschi A, Pilia AM, Carrino D, Guarnieri G, Gulisano M, et al. The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. *Medicina (Kaunas)*. 17 de enero de 2022;58(1):137.
 - 21 Lowe JS. Stevens y Lowe. Histología humana. 5.a ed. Anderson PG, Anderson SI, editores. Elsevier; 2020. 433 p.
 - 22 Hernández Stegmann M, Rendón M, Marrero M. 140 - Fisiología DE LAS GLÁNDULAS Tiroides Y Paratiroides - Libro virtual de en ORL 1 IV. LARINGE Y - Studocu [Internet]. 2016 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.studocu.com/es-mx/document/universidad-nacional-autonoma-de-mexico/quimica-general/140-fisiologia-de-las-glandulas-tiroides-y-paratiroides/2658821>
 - 23 Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O. Capítulo 45: Glándulas paratiroides. En: Valencia Mayoral PF, Ancer Rodríguez J, editores. Patología [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1120488018
 - 24 Arenas M. Aspectos embriológicos y morfológicos del páncreas. Duazary [Internet]. 19 de diciembre de 2005 [citado 13 de agosto de 2024];2(2):130-4. Disponible en: <https://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/295>

- 25 Vázquez YB. Capítulo 59: Anatomía y fisiología de páncreas. En: Torres EP, Francis JMA, Sahagún FB, Stalnikowitz DK, editores. Gastroenterología [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1118242698
- 26 Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica [Internet]. 14.a ed. España: Elsevier; 2011. 1152 p. Disponible en: <https://tienda.elsevier.es/guyton-hall-tratado-de-fisiologia-medica-9788413820132.html?refSrc=228092&nosto=nosto-page-product1>
- 27 Linthorst G, Kemp S. ALDinfo. 2019 [citado 13 de agosto de 2024]. La glándula suprarrenal [. Disponible en: <https://adrenoleukodystrophy.info/opciones-de-tratamiento/la-glandula-suprarrenal>
- 28 Garcia Vera C, Romero Novo I, Duran Feliubadaló C, Santos De Vega S, Del Río Carrero B, Gómez Zaragoza C. El timo, la glándula en la que no pensamos, la clave del diagnóstico. Seram [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 13 de agosto de 2024]; Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2263>
- 29 Torres A. Kenhub. 2023 [citado 13 de agosto de 2024]. Glándula suprarrenal. Disponible en: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/glandula-suprarrenal>
- 30 Quiroz Gutierrez F. Anatomía Humana 3 Vols. 4.a ed. ✉ Porrua; 2006. 503 p.
- 31 Muñoz Falconí. Manual teórico práctico de histología. Quito, Ecuador : Universidad Central del Ecuador,; 1976.
- 32 Dalley AF, Agur AMR. Moore. Anatomía con orientación clínica [Internet]. 9.a ed. Vol. 1. LWW; Ninth edición; 2022. 1198 p. Disponible en: <https://www.amazon.com/-/es/Arthur-F-Dalley-PhD-FAAA/dp/8418892749>
- 33 Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional: Tomo 1. Cabeza y Cuello [Internet]. 11.a ed. Vol. 1. España: Elsevier Masson; 1970. 651 p. Disponible en: <https://tienda.elsevier.es/anatomia-humana-descriptiva-topografica-y-funcional-tomo-1-cabeza-y-cuello-9788445813133.html>

- 34 Guarderas C, Castro León A. Texto de biología moderna Tomo II. Sexta edición. Quito: Ediciones Offset Ecuador; 1996. 385 p.
- 35 Córdova A. Fisiología dinámica. 6.a ed. España: Elsevier; 2003. 804 p.
- 36 González Houdelath K. Acromegalia. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2020 [citado 14 de agosto de 2024];5(7):13. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7604652>
- 37 Calderón M del R, Delgado E, García Campos F. Acromegalia y tumores asociados: ¿qué debemos saber los gastroenterólogos? Gastroenterol Hepatol [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 14 de agosto de 2024];40(1):41-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-acromegalia-tumores-asociados-que-debemos-S0210570516000273>
- 38 Rojas D. MANEJO DE LOS TUMORES DE HIPÓFISIS. Rev Med Clin Condes [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 14 de agosto de 2024];28(3):409-19. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manejo-de-los-tumores-de-S0716864017300664>
- 39 Rivas Alpízar EM, Cuéllar Hernández CC, Zerquera Trujillo G, Rivas Alpízar EM, Cuéllar Hernández CC, Zerquera Trujillo G. Acromegalia. A propósito de un caso. MediSur [Internet]. diciembre de 2021 [citado 14 de agosto de 2024];19(6):1015-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2021000601015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 40 López Gavilanez E, Guerrero Franco K, Solórzano Zambrano N, Navarro Chávez M, López Estrella C, Vaca Burbano L, et al. Epidemiología de la acromegalia en Ecuador. Endocrinol Nutr [Internet]. 1 de agosto de 2016 [citado 14 de agosto de 2024];63(7):333-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-epidemiologia-acromegalia-ecuador-S1575092216300407>
- 41 Lorenzo-Solar M, Peinó-García R, Casanueva-Freijo F. Etiología y patogenia de la acromegalia. Endocrinol Nutr [Internet]. 2 de octubre de 2005 [citado 14 de agosto de 2024];52:7-10. Disponible en: <http://www.elsevier.es/>

es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-etilogia-patogenia-acromegalia-13087975

- 42 Rozniecki J, Grabski W. [Extrabronchial effects of Bronchodilat in patients with asthma and chronic asthmatic bronchitis]. *Gruzlica*. noviembre de 1975;43(11):995-1000.
- 43 Cadena-Obando DA, Remba-Shapiro I, Abreu-Rosario CG, Mercado M. Acromegalia y sus implicaciones cardiovasculares. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]*. 2021 [citado 14 de agosto de 2024];59(1):73-80. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457766370013/html/>
- 44 Núñez Delgado N. Acromegalia. *Rev Med Cos Cen [Internet]*. 15 de agosto de 2016 [citado 14 de agosto de 2024];73(620):485-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67646>
- 45 Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. noviembre de 2014;99(11):3933-51.
- 46 Carmichael J. Manual MSD versión para profesionales. 2023 [citado 14 de agosto de 2024]. Gigantismo y acromegalia - Trastornos endocrinológicos y metabólicos. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/profesional/trastornos-endocrinologicos-y-metabolicos/trastornos-hipofisarios/gigantismo-y-acromegalia>
- 47 Capatina C, Wass JAH. 60 Years of Neuroendocrinology: Acromegaly. *Journal of Endocrinology [Internet]*. 1 de agosto de 2015 [citado 14 de agosto de 2024];226(2):T141-60. Disponible en: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/226/2/T141.xml>
- 48 Muñoz G. Hepatomegalia | *Pediatría integral*. 14 de julio de 2015 [citado 14 de agosto de 2024];3(1: 180-97):19. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/hepatomegalia/>
- 49 Pereira Despaigne OL, Palay Despaigne MS, Rodríguez Cascaret A. Acromegalia: diagnóstico y tratamiento. *MEDISAN [Internet]*. marzo de 2015 [citado 14 de agosto

de 2024];19(3):403-16. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192015000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- 50 López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1 de febrero de 2011 [citado 14 de agosto de 2024];64(2):140-9. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-obesidad-corazon-articulo-S0300893210000667>

51

- 52 Tejera Pérez C, Olivier Pascual N, Sánchez Bao AM, Arroyo Castillo MR. Síntomas oculares en la acromegalia, más allá de la alteración del campo visual. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 1 de abril de 2022 [citado 9 de septiembre de 2024];69(4):309-11. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-sintomas-oculares-acromegalia-mas-alla-S253001642100149X>

Unger AK. *Acromegalia: aspectos clinicos y epidemiologicos*. UPCH. Facultad de Medicina Alberto Hurtado; 1987. 71 p.

- 53 Instituto Nacional del Cáncer. NIH. 2011 [citado 13 de septiembre de 2024]. *Acromegalia*. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados>

- 54 Alhambra Expósito MR. Implicación de las características clínico-patológicas, radiológicas y marcadores moleculares en el tratamiento de la acromegalia. *Association between clinicopathological, radiological parameters and molecular characteristics in treatment of Acromegaly* [Internet]. 2021 [citado 9 de septiembre de 2024]; Disponible en: <http://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/22021>

- 55 Bernabeu I, Cámara R, Marazuela M, Puig Domingo M. Documento de expertos sobre el manejo de la acromegalia. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 9 de septiembre de 2024];65(8):428-37. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-documento-expertos-sobre-el-manejo-S2530016418301320>

- 56 Guerrero Pérez F, Lisbona Gil A, Robledo M, Iglesias P, Villabona Artero C. Adenoma hipofisario asociado a feocromocitoma/paraganglioma: una nueva forma de neoplasia endocrina múltiple. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 1 de noviembre de 2016

- [citado 9 de septiembre de 2024];63(9):506-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-adenoma-hipofisario-asociado-feocromocitoma-paranglioma-una-S1575092216301140>
- 57 Carpió C, Santiago A, García de Lorenzo A, Álvarez-Sala R. Función pulmonar y obesidad. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. noviembre de 2014 [citado 14 de agosto de 2024];30(5):1054-62. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112014001200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 58 Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 1 de octubre de 2013 [citado 14 de agosto de 2024];60(8):457.e1-457.e15. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-practica-diagnostico-tratamiento-acromegalia-S1575092213000934>
- 59 Lima-Martínez MM, Zerpa J, Guerrero Y, Rivera J, Gómez-Pérez R. Manejo de pacientes con acromegalia: Guías Clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* [Internet]. febrero de 2013 [citado 14 de agosto de 2024];11(1):39-48. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1690-31102013000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 60 Melgar V, Espinosa E, Cuenca D, Valle V, Mercado M. Diagnóstico y tratamiento actual de la acromegalia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2015 [citado 14 de agosto de 2024];53(1):74-83. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55112>
- 61 Lamas Olviera C. Presentación de ACROGUÍA - Guía práctica en acromegalia. 2020. En: *Acroguía guía práctica en acromegalia - Sociedad española de endocrinología y nutrición* [Internet]. España; 2020. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2707/270821_105447_9241186157.pdf
- 62 Hanzu F, Venegas E. Diagnóstico: criterios y algoritmo. En: *Acroguía guía práctica en acromegalia - Sociedad española de endocrinología y nutrición* [Internet].

- España; 2020. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2707/270821_105447_9241186157.pdf
- 63 Hanzu F, Venegas E. Estudio genético: síndromes genéticos asociados a la acromegalia. En: Acroguía guía práctica en acromegalia - Sociedad española de endocrinología y nutrición [Internet]. España; 2020. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2707/270821_105447_9241186157.pdf
- 64 Alcalde-Loyola C, Ramos-Yataco A, Ildefonso-Najarro S, Gallardo-Rojas W, Concepción-Urteaga L, Concepción-Zavaleta M, et al. Acromegalia por macroadenoma hipofisiario en paciente con síndrome de McCune-Albright. Reporte de caso y revisión de la literatura. Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo [Internet]. 30 de junio de 2022 [citado 14 de agosto de 2024];15(2):273-6. Disponible en: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1136>
- 65 Borstnar CR, Cardellach F. Farreras Rozman. Medicina Interna [Internet]. Elsevier España; 2016. 7081 p. Disponible en: https://books.google.com.py/books?id=zDI_DAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false
- 66 Matsuzaki S, Endo M, Ueda Y, Mimura K, Kakigano A, Egawa-Takata T, et al. A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 14 de junio de 2017 [citado 9 de septiembre de 2024];17:188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471854/>
- 67 Trujillo B, Vasconez SM, Medina M. Panhipopituitarismo secundario a Síndrome de Sheehan. Mediciencias UTA [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 9 de septiembre de 2024];2(2):18-23. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/view/1307>
- 68 Durán RSP. Características clínicas del clínicas del síndrome de Sheehan. Propósito de 14 casos. Revista Cubana de Medicina [Internet]. 16 de enero de 2020 [citado

- 9 de septiembre de 2024];14(4). Disponible en: <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/950>
- 69 Meregildo D. Acute Sheehan's Syndrome: A case and an updated literature review. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr* [Internet] [Internet]. 2017; Disponible en: <https://www.revistadeendocri>
- 70 Norris TL, Tuan RL. Porth. Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos, 10e [Internet]. 10.a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2020. Disponible en: <https://cienciasbasicas.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2908>
- 71 Valassi E. Patología hipofisaria y gestación. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 9 de septiembre de 2024];68(3):184-95. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-patologia-hipofisaria-gestacion-S2530016420302196>
- 72 Carmichael JD. Hipopituitarismo generalizado - Trastornos endocrinológicos y metabólicos - Manual MSD [Internet]. 2023 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-hipofisarios/hipopituitarismo-generalizado>
- 73 Zarranz JJ. Neurología [Internet]. 6.a ed. España: ELSERVIER; 2018. Disponible en: <https://booksmedicos.org/neu>
- 74 Cipriano AL de C, Silva HRSP. A importância do diagnóstico precoce na Síndrome de Sheehan: uma revisão integrativa. 18 de mayo de 2022 [citado 9 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/1491>
- 75 Boron WF, Boulpaep EL. Fisiología médica. 3a. Ed. Barcelona: Elsevier; 2017. 1290 p.
- 76 Tello Arroyo JSS, Gonzalez Soto MB. Hipopituitarismo Sintomático en paciente con Síndrome de Silla Turca Vacía. *Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque: REM* [Internet]. 2015 [citado 9 de septiembre de 2024];1(1):25-7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5971560>

- 77 Gricourt S, Peigné M, Luton D. Síndromes endocrinológicos del posparto. EMC - Ginecología-Obstetricia [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 9 de septiembre de 2024];55(3):1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283081X19424983>
- 78 Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, Atmaca H, Kelestimur F. Sheehan syndrome. Nat Rev Dis Primers. 22 de diciembre de 2016;2:16092.
- 79 Fernandez S L, Viruez-Soto JA, Vera-Carrasco O. Panhipopituitarismo secundario a hemorragia obstétrica profusa. Cuadernos Hospital de Clínicas [Internet]. diciembre de 2020 [citado 9 de septiembre de 2024];61(2):47-50. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1652-67762020000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 80 Gómez Tabares G, Gutiérrez K. Síndrome de Sheehan: Epidemiología, clínica, diagnóstico y manejo. Rev colomb menopaus [Internet]. 2019 [citado 9 de septiembre de 2024];25-32. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/jvfvcg>
- 81 Castillo Silva MF, Bravo Vidal ADLÁ, Vaca Morla FA, Jara León IO. Diagnóstico del síndrome de Sheehan. RECIAMUC [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 9 de septiembre de 2024];3(3):817-37. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/305>
- 82 Latarjet M, Liard AR. Anatomía Humana [Internet]. 4.a ed. Vol. 1. Ed. Médica Panamericana; 2004. 932 p. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=Gn64RKVTw0cC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- 83 Hammer G, McPhee S. Fisiopatología de la enfermedad [Internet]. 7.a ed. Vol. 12. Mexico: McGraw-Hill; 2015. Disponible en: https://www.ingebook.com/ib/NPcd/IB_BooksVis?cod_primaria=1000187&codigo_libro=6712
- 84 Ramos López L, Pons Canosa VM, Juncal Díaz JL, Núñez Centeno MB. Síndrome de Sheehan tras hemorragia obstétrica. Revista española de anestesiología y reanimación [Internet]. 2014 [citado 9 de septiembre de 2024];61(10):575-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7118957>

- 85 Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison's Manual of Medicine, 17th Edition [Internet]. New York; 2009. 1264 p. Disponible en: <https://www.amazon.com/-/es/Anthony-Fauci/dp/0071477438>
- 86 Lopez De La Peña XA. Fisiopatología médica en esquemas [Internet]. 2020. 404 p. Disponible en: <https://www.amazon.com/-/es/Xavier-Lopez-Pe%C3%B1a/dp/6071740339>
- 87 Argente H, Álvarez ME. Semiología Médica 3a Ed [Internet]. 2021. 1760 p. Disponible en: <https://www.amazon.com/-/es/Horacio-Argente/dp/9500696614>
- 88 Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:663-72.
- 89 Jones DP. Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and Hyponatremia. *Pediatr Rev.* enero de 2018;39(1):27-35.
- 90 Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Treatment of hyponatremia induced by the syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone secretion: a multidisciplinary spanish algorithm. *Nefrología.* 2014;34(4):439-50.
- 91 Çakırgöz MY, Duran E, Topuz C, Kara D, Turgut N, Türkmen ÜA, et al. Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética relacionado con el síndrome de Guillain-Barré tras colecistectomía laparoscópica. *Brazilian Journal of Anesthesiology (Edición en Español)* [Internet]. 1 de mayo de 2014 [citado 9 de septiembre de 2024];64(3):195-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255496313001335>
- 92 Nakano H, Yanase D, Yamada M. Erratum to: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with lateral medullary syndrome: case report and literature review. *BMC Neurol* [Internet]. 3 de octubre de 2016 [citado 9 de septiembre de 2024];16:192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5048670/>

- 93 Nakayama T, Fujisaki H, Hirai S, Kawauchi R, Ogawa K, Mitsui A, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the perioperative period. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2019;20(1):1470320319834409.
- 94 Kounatidis D, Liakopoulou C, Brozou V, Dimopoulou G, Vallianou N. Chronic idiopathic hyponatremia in an elderly patient due to inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) syndrome. *Hippokratia* [Internet]. 2019 [citado 9 de septiembre de 2024];23(1):42-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7124873/>
- 95 Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507777/>
- 96 Tejedor A, Alexandru S, Tejedor Bravo M. Hiperonatremia posquirúrgica. *Nefrología* [Internet]. 1 de noviembre de 2011 [citado 9 de septiembre de 2024];2(6):35-47. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-hiponatremia-posquirurgica-articulo-X2013757511000225>
- 97 Sinno E, De Meo D, Cavallo AU, Petriello L, Ferraro D, Fornara G, et al. Is postoperative hyponatremia a real threat for total hip and knee arthroplasty surgery? *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 15 de mayo de 2020 [citado 9 de septiembre de 2024];99(20):e20365. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253792/>
- 98 Nawaz Z, Amala CS, Oyibo SO. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Trimethoprim-Related Hyponatremia Following Transurethral Bladder Wall Biopsy. *Cureus.* agosto de 2021;13(8):e17454.
- 99 Jiménez-Bulnes J, Anda-Maldonado HD, Cruz-Sandoval G, Chavero-Flores CA, Guerrero-Reyna AG, Castro-Lizano N, et al. Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y disminución de densidad mineral ósea. *Residente* [Internet].

- 7 de agosto de 2019 [citado 9 de septiembre de 2024];14(2):36-46. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=88242>
- 100 Hernández JJC, Sánchez CAR, Morillo E del B, Sánchez EF. Oncología Clínica [Internet]. Elsevier España; 2017 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=867504>
- 101 Franco Hidalgo S, Prieto de Paula JM, Nalotto L, Martín Carbayo JL. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por fármacos. Semergen: revista española de medicina de familia [Internet]. 2011 [citado 9 de septiembre de 2024];(3):142-7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3625779>
- 102 Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract.* octubre de 2009;63(10):1494-508.
- 103 Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología (Madrid)* [Internet]. agosto de 2017 [citado 9 de septiembre de 2024];37(4):370-80. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0211-69952017000400370&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 104 Hussein Z, Tzoulis P, Marcus HJ, Grieve J, Dorward N, Bouloux PM, et al. The management and outcome of hyponatraemia following transsphenoidal surgery: a retrospective observational study. *Acta Neurochir (Wien).* abril de 2022;164(4):1135-44.
- 105 Pedrós Cholvi C, Arnau de Bolós JM. Hiponatremia y SIADH por medicamentos. *Revista española de geriatría y gerontología: Órgano oficial de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología* [Internet]. 2010 [citado 9 de septiembre de 2024];45(4 (Julio / Agosto)):229-31. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3255981>
- 106 Zhou M, Shi N, Zheng J, Chen Y, Wang S, Xiao K, et al. Case Report: A Chinese Family of Woodhouse-Sakati Syndrome With Diabetes Mellitus, With a Novel Biallelic Deletion Mutation of the DCAF17 Gene. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:770871.

- 107 Shah K, Jan A, Ahmad F, Basit S, Ramzan K, Ahmad W. Woodhouse-Sakati syndrome in a family is associated with a homozygous start loss mutation in the DCAF17 gene. *Clin Exp Dermatol*. marzo de 2020;45(2):159-64.
- 108 Kumari R, Holla VV, Phulpagar P, Sriram N, Hegde AG, Vengalil S, et al. Whole exome sequencing and transcript analysis discover a novel pathogenic splice site mutation in DCAF17 gene underlying Woodhouse-Sakati syndrome. *J Neuroendocrinol*. octubre de 2022;34(10):e13185.
- 109 Abusrair A, Bohlega S. Hypogonadism, alopecia and neurological manifestations: evolving syndromes from an old association. (P4.9-060). *Neurology [Internet]*. 9 de abril de 2019 [citado 9 de septiembre de 2024];92(15_supplement):P4.9-060. Disponible en: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.92.15_supplement.P4.9-060
- 110 Yasmin T. In silico comprehensive analysis of coding and non-coding SNPs in human mTOR protein. *PLoS One [Internet]*. 5 de julio de 2022 [citado 9 de septiembre de 2024];17(7):e0270919. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9255762/>
- 111 Alharbi MS. Woodhouse-Sakati syndrome (WSS): A case report of 3 Saudi sisters with urogenital anomalies. *Saudi Medical Journal [Internet]*. 1 de noviembre de 2021 [citado 9 de septiembre de 2024];42(11):1237-42. Disponible en: <https://smj.org.sa/content/42/11/1237>
- 112 Woodhouse NJ, Sakati NA. A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities. *J Med Genet [Internet]*. junio de 1983 [citado 9 de septiembre de 2024];20(3):216-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1049050/>
- 113 Blocka J. Molecular mechanisms underlying Woodhouse-Sakati syndrome: characterization of DCAF17 with specific, polyclonal antibodies [Internet]. Universität Würzburg; 2019 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/frontdoor/index/index/docId/17476>

- 114 Aranda F, Chávez M, Quispe-Mauricio A, Caro A. Síndrome de Woodhouse Sakati. *Anales de la Facultad de Medicina* [Internet]. diciembre de 2008 [citado 9 de septiembre de 2024];69(4):260-2. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-55832008000400007&lng=es&nrm=iso&tln-g=es
- 115 Bohlega S, Abusrair AH, Al-Ajlan FS, Alharbi N, Al-Semari A, Bohlega B, et al. Patterns of neurological manifestations in Woodhouse-Sakati Syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. diciembre de 2019;69:99-103.
- 116 Bohlega SA, Abusrair A. Woodhouse-Sakati Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378974/>
- 117 Ali RH, Shah K, Nasir A, Steyaert W, Coucke PJ, Ahmad W. Exome sequencing revealed a novel biallelic deletion in the DCAF17 gene underlying Woodhouse Sakati syndrome. *Clin Genet*. septiembre de 2016;90(3):263-9.
- 118 Ali R, Al-Dewik N, Mohammed S, Elfituri M, Agouba S, Musa S, et al. Expanding on the phenotypic spectrum of Woodhouse-Sakati syndrome due to founder pathogenic variant in DCAF17: Report of 58 additional patients from Qatar and literature review. *Am J Med Genet A*. enero de 2022;188(1):116-29.
- 119 Abusrair AH, Bohlega S, Al-Semari A, Al-Ajlan FS, Al-Ahmadi K, Mohamed B, et al. Brain MR Imaging Findings in Woodhouse-Sakati Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. diciembre de 2018;39(12):2256-62.
- 120 Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. En: *GeneReviews®* [Internet] [Internet]. University of Washington, Seattle; 2023 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1121/>
- 121 Laugel V. Cockayne Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle

- (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1342/>
- 122 Newman WG, Friedman TB, Conway GS, Demain LA. Perrault Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK242617/>
- 123 Mejorado Molano FJ, Soriano Guillén L. Diabetes insípida. Enfoque diagnóstico y terapéutico Diabetes insipidus. Diagnostic and therapeutic approach. Revista Española de Endocrinología Pediátrica [Internet]. 8 de junio de 2021;12(2):11. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=644&idlangart=ES>
- 124 Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 9 de septiembre de 2024];34(5):101385. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X20300129>
- 125 Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. enero de 2019;90(1):23-30. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.13866>
- 126 Carmichael J. Introducción a la hipófisis - Trastornos hormonales y metabólicos [Internet]. 2023 [citado 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-hormonales-y-metabolicos/trastornos-de-la-hipofisis/introducción-a-la-hipofisis>
- 127 Paneque Ramos ER, Alonso Cuervo R, Mora López I. Neurohipófisis y Diabetes Insípida: Presentación de un caso. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. marzo de 2007 [citado 10 de septiembre de 2024];6(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2007000100011&lng=es&nrm=iso&tIng=es

- 128 Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Ortiz-Flores AE, Escobar-Morreale HF. Eje hipotálamo hipofisario. Fisiología y patología. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];13(15):846-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220301992>
- 129 Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med* [Internet]. julio de 2021;290(1):73-87. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13261>
- 130 Badía A P, García V E, Atienza M V, Reyes C B. Diabetes Insípida inducida por el embarazo o gestacional: A propósito de un caso. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* [Internet]. junio de 2018 [citado 10 de septiembre de 2024];83(3):329-35. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262018000300329&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 131 Levy M, Prentice M, Wass J. Diabetes insipidus. *BMJ* [Internet]. 28 de febrero de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];364:l321. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.l321>
- 132 Hui C, Khan M, Khan Suheb MZ, Radbel JM. Arginine Vasopressin Disorder (Diabetes Insipidus). En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470458/>
- 133 García García E. Diabetes insípida. *AEP* [Internet]. 2019;14. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03_diabetes.pdf
- 134 Martínez Rodríguez A. La conexión Hipotálamo - Neurohipófisis :estructura, funciones y enfermedades asociadas. *The Hypothalamus - Neurohypophysis connection: structure, functions and associated diseases* [Internet]. 4 de junio de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/23517>

- 135 Buele L. Abordaje diagnóstico de la diabetes insípida central. 2019 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <http://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/4639808>
- 136 Táquez-Castro CL, Mirón-García J, Olalde-Carmona R. Central diabetes insipidus. Case analysis and diagnostic guide. *Rev Mex Pediatr* [Internet]. 15 de enero de 2017 [citado 10 de septiembre de 2024];83(5):163-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen1.cgi?IDREVISTA=30&IDARTICULO=69619&IDPUBLICACION=6788>
- 137 Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, Verbalis JG. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidu. 2000 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537591>
- 138 Velásquez JC, Campuzano Maya G, Alfaro Velasquez JM. Diabetes insípida: generalidades y diagnóstico en pacientes pediátricos. *Medicina & Laboratorio* [Internet]. 2013 [citado 10 de septiembre de 2024];19(7-8):353-79. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8741655>
- 139 Rodríguez-Contreras J, Castro-Feijóo L, Vela Desojo A, Muchart López J, Muñoz Torres M, De Sotto Esteban D. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica - XXVIII Curso de postgrado SEEP de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica [Internet]. 1.a ed. ES: Pulso ediciones, S.L.; 2022 [citado 10 de septiembre de 2024]. 101 p. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.XXVIIICursoSEEP.2022>
- 140 Lacerda Soares AL, Bernardes Leite C, Alencar dos Santos M, Robadey de Souza M, Fernandes Gago P, Rodrigues da Silva RP, et al. Diabetes Insipidus Central: uma revisão da literatura / Central Diabetes Insipidus: a review of the literature. *Brazilian Journal of Development* [Internet]. 6 de julio de 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];8(7):49677-85. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/49992>
- 141 Solano-Trujillo MH, Casas-Patarroyo CP, Espinosa-Redondo DL, Abello-Polo V, Parra L, Palacios A. Respuesta a la prueba de desmopresina: estudio de cohorte en un hospital de Bogotá. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y*

- Hemoterapia [Internet]. 14 de septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];36(2). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1085>
- 142 Alcántara Montero A, Medina Polo J, Matsuki Martín de Prado MT, Julián García B. Aproximación diagnóstica y terapéutica de la nocturia en Atención Primaria. Medicina de Familia SEMERGEN [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];46(7):487-96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359320301295>
- 143 Corredor Andrés B, Muñoz Calvo MT, López Pino MÁ, Márquez Rivera M, Travieso Suárez L, Pozo Román J, et al. Engrosamiento del tallo hipofisario en niños y adolescentes con diabetes insípida central: causas y consecuencias. An Pediatr (Barc) [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];90(5):293-300. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es-engrosamiento-del-tallo-hipofisario-ninos-articulo-S1695403318301826>
- 144 ascual Corrales E, Araujo Castro M, Ortiz Flores A, Escobar Morreale HF. Diabetes insípida. Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];13(18):993-6. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7617471>
- 145 García-Ruiz VR, Suárez-Rojas J, Álvarez-Gamero JC, Paz-Ibarra JL. Diabetes insípida adípsica en paciente posoperado de macroadenoma hipofisario. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];58(6):740-5. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457769357014/html/>
- 146 Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. septiembre de 2020;34(5):101398.
- 147 Pastor DA. Introducción a la anatomía y fisiología femenina género diverse. Proyecto Ovotabú [Internet]. 2021 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <http://bibliotecadigital.cin.edu.ar/handle/123456789/2798>

- 148 Hernández-Guzmán A, Bazán Pérez A, Ortiz-Reyes R, Maldonado-García JL, Terrones-Lozano A. Perspectiva neuroinmunoendocrina de la lactancia materna: prolactina, más que una hormona lactógena. *Revista Mexicana de Endocrinología y Metabolismo y Nutrición*. 24 de mayo de 2022;9.
- 149 Sancho Marquina I. Prolactin: More than just a hormone. 2020;45.
- 150 Stangerup I, Hannibal J. Localization of Vasoactive Intestinal Polypeptide Receptor 1 (VPAC1) in Hypothalamic Neuroendocrine Oxytocin Neurons; A Potential Role in Circadian Prolactin Secretion. *Front Neuroanat* [Internet]. 29 de octubre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroanatomy/articles/10.3389/fnana.2020.579466/full>
- 151 Carrillo-Mora P, García-Franco A, Soto-Lara M, Rodríguez-Vásquez G, Pérez-Villalobos J, Martínez-Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Revista de la Facultad de Medicina (México)* [Internet]. febrero de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];64(1):39-48. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0026-17422021000100039&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 152 Kabel AM. Pituitary Adenomas: Insights into the Recent Trends. *Journal of Cancer Research and Treatment* [Internet]. 10 de septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];8(2):21-4. Disponible en: <https://pubs.sciepub.com/jcrt/8/2/3/index.html>
- 153 Zielinski G, Ozdarski M, Maksymowicz M, Szamotulska K, Witek P. Prolactinomas: Prognostic Factors of Early Remission After Transsphenoidal Surgery. *Front Endocrinol* [Internet]. 7 de julio de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00439/full>
- 154 Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med* [Internet]. 13 de diciembre de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];8(12):2203. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947286/>

- 155 Durán Vargas E, Chacon-Aponte A, Moscote-Salazar L. Epidemiología de los adenomas hipofisarios: Una vista de América Latina y el mundo. 29 de marzo de 2022;28:45-68.
- 156 Calzada González M. Estrés oxidativo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Proyecto de investigación: [Internet]. 3 de julio de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/73162>
- 157 Yedinak C. Prolactin Producing Adenomas: Prolactinomas and Hyperprolactinemia. En: Llahana S, Follin C, Yedinak C, Grossman A, editores. *Advanced Practice in Endocrinology Nursing* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 10 de septiembre de 2024]. p. 343-63. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6_19
- 158 Gorvin CM, Newey PJ, Rogers A, Stokes V, Neville MJ, Lines KE, et al. Association of prolactin receptor (PRLR) variants with prolactinomas. *Human Molecular Genetics* [Internet]. 15 de marzo de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];28(6):1023-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy396>
- 159 Roof AK, Jirawatnotai S, Trudeau T, Kuzyk C, Wierman ME, Kiyokawa H, et al. The Balance of PI3K and ERK Signaling Is Dysregulated in Prolactinoma and Modulated by Dopamine. *Endocrinology* [Internet]. 2 de mayo de 2018 [citado 10 de septiembre de 2024];159(6):2421-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172703/>
- 160 Yao S, Lin P, Vera M, Akter F, Zhang RY, Zeng A, et al. Hormone levels are related to functional compensation in prolactinomas: A resting-state fMRI study. *J Neurol Sci* [Internet]. 15 de abril de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];411:116720. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096250/>
- 161 Yang A, Cho SY, Park H, Kim MS, Kong DS, Shin HJ, et al. Clinical, Hormonal, and Neuroradiological Characteristics and Therapeutic Outcomes of Prolactinomas in Children and Adolescents at a Single Center. *Front Endocrinol* [Internet]. 4 de agosto de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00527/full>

- 162 Huynh PP, Ishii LE, Ishii M. Prolactinomas. *JAMA*. 12 de enero de 2021;325(2):195.
- 163 Ordóñez EG, Ruiz DA, Pinzón M, Patiño JG, Mejía JS. Presentación atípica de un tumor pituitario neuroendocrino productor de prolactina que imita la imagen de un craneofaringioma adamantinomatoso. *Revista chilena de radiología* [Internet]. 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];28(3):113-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-93082022000300113&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 164 Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Ortiz-Flores AE, Escobar-Morreale HF. Protocolo diagnóstico de la hiperprolactinemia. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];13(15):865-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220302018>
- 165 Ruilova Gavilanes KM, Vela López TK, Bravo Galarza IP, Medina Idrovo LA. Diagnóstico y tratamiento de prolactinoma. *RECIAMUC* [Internet]. 31 de enero de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];5(1):140-7. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/602>
- 166 Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. *Cancers (Basel)*. 24 de julio de 2022;14(15):3604.
- 167 Corrêa Portari LH, Correa-Silva SR, Abucham J. MON-LB60 Prolactin Response to Metformin in Cabergoline-Resistant Prolactinomas: A Prospective Study. *Journal of the Endocrine Society* [Internet]. 8 de mayo de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];4(Supplement_1):MON-LB60. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.2082>
- 168 Hage C, Salvatori R. Predictors of the Response to Dopaminergic Therapy in Patients With Prolactinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];105(12):e4558-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa652>
- 169 Stiles CE, Lloyd G, Bhattacharyya S, Steeds RP, Boomla K, Bestwick JP, et al. Incidence of Cabergoline-Associated Valvulopathy in Primary Care Patients With

- Prolactinoma Using Hard Cardiac Endpoints. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];106(2):e711-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa882>
- 170 Song YJ, Chen MT, Lian W, Xing B, Yao Y, Feng M, et al. Surgical treatment for male prolactinoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 13 de enero de 2017 [citado 10 de septiembre de 2024];96(2):e5833. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5266175/>
- 171 Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology* [Internet]. 18 de marzo de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];109(1):42-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000495775>
- 172 Furusawa S, Kameda H, Mizushima M, Okamoto M, Miya A, Nomoto H, et al. ODP328 Longitudinal Multidisciplinary Approach for Cabergoline-Resistant Aggressive Prolactinoma Complicated by Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Journal of the Endocrine Society* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];6(Supplement_1):A499. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.1037>
- 173 Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews* [Internet]. 1 de agosto de 2006 [citado 10 de septiembre de 2024];27(5):485-534. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>
- 174 Saeger W, Koch A. Chapter 26 - Pathology of pituitary adenoma. En: Honegger J, Reincke M, Petersenn S, editores. *Pituitary Tumors* [Internet]. Academic Press; 2021 [citado 10 de septiembre de 2024]. p. 373-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128199497000299>
- 175 Sánchez Malo MJ, Hidalgo Sanz J, Hernández Abadía R, Arlabán Carpintero L, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, et al. Déficit de hormona de crecimiento, ¿influye el primer año de tratamiento en la talla final? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];18(4):305-311. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endnu.2021.09.005>

- 2024];68(8):534-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016421000483>
- 176 Álvarez Lovillo A. Déficit de la hormona del crecimiento: el caso del gigante Leo Messi [Internet]. Salud más deporte. Expertos en medicina deportiva y deporte saludable. 2018 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.saludmasdeporte.com/deficit-hormona-crecimiento-messi/>
- 177 Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect*. junio de 2018;7(6):R212-22.
- 178 Chuquisea Torres M. Enanismo. 2024 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://www.academia.edu/8778037/ENANISMO>
- 179 Coll-Bujardón D, Cabrera-Figueroa I, Sellén-Sanchén E, Rodríguez-Rosa Y, Coll-Bujardón D, Cabrera-Figueroa I, et al. Déficit de hormona del crecimiento como causa de baja talla. *Revista Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. agosto de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];25(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-02552021000400013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 180 Carvajal Martínez F, Piz Ramos Y. Riesgo aterogénico en el déficit de hormona de crecimiento: una mirada desde la infancia. *Ciencia y Salud* [Internet]. 2018 [citado 10 de septiembre de 2024];2(2):9-20. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7139851>
- 181 Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. diciembre de 2001;55(6):735-40.
- 182 Ares Segura S, Quero Jiménez J, Morreale de Escobar G. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. *Pediatría Atención Primaria* [Internet]. octubre de 2009 [citado 10 de septiembre de 2024];11:173-204. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1139-76322009000600005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- 183 Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, Marín del Barrio S, Heath KE, Marín Reina P, et al. Acondroplasia: actualización en diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *Anales de Pediatría* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];97(6):423-423.e10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403322002284>
- 184 Fernández Rodríguez E. Epidemiología, características clínicas y morbi-mortalidad del hipopituitarismo en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidade de Santiago de Compostela; 2011 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=109449>
- 185 Ramírez López LR, Vinuesa López DE, Jácome Sánchez MF, Viteri Rodríguez JA, Ramírez López LR, Vinuesa López DE, et al. Enanismo tipo Laron, el síndrome con incidencia disminuida en diabetes y cáncer: revisión bibliográfica. *Revista Universidad y Sociedad* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];13(6):548-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2218-36202021000600548&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 186 López LRR, López DEV, Sánchez MFJ, Rodríguez JAV. Enanismo tipo Laron, el síndrome con incidencia disminuida en diabetes y cáncer: revisión bibliográfica. *Universidad y Sociedad* [Internet]. 13 de noviembre de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];13(6):548-54. Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2420>
- 187 Perales Martínez JI, Pina Marqués B, Congost Marín S, Odriozola Grijalba M, Vara Callau M, Lalaguna Mallada P. Hipocondroplasia debida a mutación en el gen FGFR3. A propósito de un caso. *Revista Española Endocrinología Pediátrica* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 10 de septiembre de 2024];(6). Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Aug.308>
- 188 García García E, Gómez Gila AL, Merchante E, Rivero Garvia M, Venegas Moreno E, Soto Moreno A, et al. Manifestaciones endocrinas de los tumores germinales del sistema nervioso central en niños. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* [Internet].

- 1 de octubre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];67(8):540-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016420300446>
- 189 Riquelme J, Linares J, Mericq V. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* [Internet]. junio de 2015 [citado 10 de septiembre de 2024];13(2):64-77. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1690-31102015000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 190 Soto Obrador S. *Manual de Semiología* [Internet]. 2.a ed. Vol. 1. Chile: EDITORIAL ANDRES BELLO; 1978. 285 p. Disponible en: http://www.drsantiagosoto.cl/pdfdir/Manual_de_Semiologia.pdf
- 191 McPhee SJ, Hammer GD. *Pathophysiology of Disease An Introduction to Clinical Medicine, Sixth Edition*. New York; 2009. 768 p.
- 192 Argente J. Avances clínico-moleculares en el diagnóstico de la talla baja. *Revista Española Endocrinología Pediátrica* [Internet]. octubre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];(11 Suppl). Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2020.Aug.591>
- 193 Martell González MR, Cuevas Bailón MA, Martell González MR, Cuevas Bailón MA. Diagnóstico radiológico del síndrome de interrupción del tallo hipofisario. Neurohipófisis ectópica. *Revista de la Facultad de Medicina (México)* [Internet]. febrero de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];64(1):32-6. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0026-17422021000100032&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 194 Menor F. El eje hipotálamo-hipófisis en el niño: consideraciones de imagen. *Radiología* [Internet]. 1 de noviembre de 2005 [citado 10 de septiembre de 2024];47(6):305-21. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-el-eje-hipotalamo-hipofisis-el-nino-13082046>
- 195 García H, Arteché I, Mericq V, Codner E, Ávila A, Henríquez C, et al. Deficiencia somatotrófica en niños: características clínicas y bioquímicas según la etiología

- en 75 casos. Rev chil endocrinol diabetes [Internet]. 2008 [citado 10 de septiembre de 2024];7-16. Disponible en: http://revistasoched.cl/1_2008/2008-1-2.pdf
- 196 Castro LC, Martín SE, Bulacio S, Dichko D, Silvano L, Sobrero G, et al. Síndrome de interrupción del tallo pituitario: Relaciones clínicas, bioquímicas y neurorradiológicas. Rev argent endocrinol metab [Internet]. 2017 [citado 10 de septiembre de 2024];151-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342017000400001
- 197 Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, Lo KS, Wood AR, Kjaer TR, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. Nature. 9 de febrero de 2017;542(7640):186-90.
- 198 Sprogøe K, Mortensen E, Karpf DB, Leff JA. The rationale and design of TransCon Growth Hormone for the treatment of growth hormone deficiency. Endocr Connect. noviembre de 2017;6(8):R171-81.
- 199 Pinzón Serrano E, González López V, Toro Ramos M, Argente Oliver J, Barrero Garzón L, Mendivelso Duarte F, et al. Recomendaciones para el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en pacientes pediátricos de talla baja en Colombia. 2020 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <http://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/51862>
- 200 Guevara Luna MS, Roche Triviño JM. Tratamiento en pacientes con Síndrome de Laron en Ecuador [Internet]. 2021 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://rraae.cedia.edu.ec/Record/UG_0fc64076cf66b4dfcbda22f481355465
- 201 Tejedo-Flors D, Arguello-Gordillo T, López-Muñoz B, Soriano C, Navarro C, Serrano-Corredor S, et al. 250 - Síndrome de Laron: Descripción de un caso clínico en tratamiento con IGF-1 recombinante - Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2021; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-congresos-62-congreso-nacional-sociedad-espanola-137-sesion-casos-clinicos-6477-comunicacion-sindrome-de-laron-descripcion-de-77922>
- 202 Camaño F, Guadalupe A, Machado K, Camaño F, Guadalupe A, Machado K. Hipocondroplasia en pediatría: reporte de un caso. Archivos de Pediatría del

- Uruguay [Internet]. diciembre de 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];93(2). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-12492022000201317&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 203 Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Ortiz-Flores AE, Escobar-Morreale HF. Adenomas hipofisarios funcionantes. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];13(15):821-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220301979>
- 204 Barahona Ulloa WF, García Iñiguez JD, Jiménez Encalada MG, Sacoto Molina AM. Adenomas hipofisarios: características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de 250 casos. *Neurología Argentina* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];13(4):205-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S185300282100029X>
- 205 Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF. The causes and consequences of pituitary gigantism. *Nat Rev Endocrinol*. diciembre de 2018;14(12):705-20.
- 206 Román González A, Padilla Zambrano HS, López Montoya V, Gutiérrez J, Builes-Barrera CA. Causas genéticas de acromegalia: revisión narrativa. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* [Internet]. 31 de marzo de 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];9(2). Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/737>
- 207 Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Hipocrecimiento - Sección de la Asociación Española de Pediatría. noviembre de 1999;183. Disponible en: <https://www.seep.es/images/site/publicaciones/oficialesSEEP/LibrosPostgrado/hipocrecimiento.pdf>
- 208 Moscote-Salazar LR, Villafañe PAC, Gil-Barrera S, Corrales-Santander H, Villegas YR, Jaimes YAP, et al. Acromegalia y adenomas hipofisarios: una revisión de la literatura. *Ciencia e Innovación en Salud* [Internet]. 25 de octubre de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://revistas.unisimon.edu.co/index.php/innovacionsalud/article/view/3352>

- 209 Iglesias Fuentes JN, García Rodas RL, Tómalá Vera GM, Vaca Antepará BA. Diagnóstico y tratamiento de macroadenomas hipofisarios en pediatría. *RECIMUNDO* [Internet]. 7 de abril de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];3(2):82-102. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/437>
- 210 Arce VM, Devesa Múgica J, Tresguerres JAF. Capítulo 72: Hormona de crecimiento. En: *Fisiología humana*, 5e [Internet]. 5.a ed. New York, NY; [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=134369499&bookid=1858>
- 211 Naranjo Velasco S, Chica Vergara A, Naranjo Merchán E. Principales complicaciones posterior al tratamiento en pacientes con adenoma hipofisario productores de hormona del crecimiento. *FACSAUD-UNEMI* [Internet]. 7 de diciembre de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];5(9):29-38. Disponible en: <https://ojs.unemi.edu.ec/index.php/facsalud-unemi/article/view/1438>
- 212 Rivas Alpízar EM, Aguilar Morales JA, Quintana Marrero A, Rivas Alpízar EM, Aguilar Morales JA, Quintana Marrero A. Gigantismo acromegaloide. Presentación de un caso. *MediSur* [Internet]. febrero de 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];20(1):154-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2022000100154&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 213 Sánchez Barreto J, Ayala Blanco LS. Análisis de impacto presupuestal para Octeotride, Lanreotide y Pasitotide en el tratamiento de la Acromegalia y Gigantismo en Colombia. 2019 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/1381>
- 214 Lodish MB, Trivellin G, Stratakis CA. Pituitary gigantism: update on molecular biology and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. febrero de 2016;23(1):72-80.
- 215 Rostomyan L, Potorac I, Beckers P, Daly AF, Beckers A. AIP mutations and gigantism. *Ann Endocrinol (Paris)*. junio de 2017;78(2):123-30.
- 216 ojas García W, Tovar Cortes H, Florez Romero A. Pituitary gigantism: a case series from Hospital de San José (Bogotá, Colombia). *Arch Endocrinol Metab* [Internet].

- 29 de julio de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];63:385-93. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/aem/a/Gg4GjvDsfYvqFr45CkVdqYr/abstract/?lang=en>
- 217 Bogusławska A, Korbonits M. Genetics of Acromegaly and Gigantism. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. enero de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];10(7):1377. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/7/1377>
- 218 Trarbach EB, Trivellin G, Grande IPP, Duarte FHG, Jorge AAL, do Nascimento FBP, et al. Genetics, clinical features and outcomes of non-syndromic pituitary gigantism: experience of a single center from Sao Paulo, Brazil. *Pituitary* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];24(2):252-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01105-4>
- 219 Bendor-Samuel OM, Pal A, Cudlip S, Anderson G, Salgia S, Makaya T. Pituitary gigantism: a rare learning opportunity. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];105(2):111-6. Disponible en: <https://ep.bmj.com/content/105/2/111>
- 220 Cunha C, Saraiva C, Marques CC, Duarte JS. Successful treatment of pituitary gigantism. *BMJ Case Reports CP* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];14(12):e247989. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/14/12/e247989>
- 221 Trivellin G, Faucz FR, Daly A, Beckers A, Stratakis CA. HEREDITARY ENDOCRINE TUMOURS: CURRENT STATE-OF-THE-ART AND RESEARCH OPPORTUNITIES: GPR101, an orphan GPCR with roles in growth and pituitary tumorigenesis. *Endocrine-Related Cancer* [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];27(8). Disponible en: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/250699>
- 222 Daly AF, Beckers A. Chapter 12 - Medical management of pituitary gigantism and acromegaly. En: Stratakis CA, editor. *Gigantism and Acromegaly* [Internet]. Academic Press; 2021 [citado 10 de septiembre de 2024]. p. 245-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128145371000026>
- 223 Dunnington L, Rodriguez-Buritica D, Gould H. eP114: De novo prenatal diagnosis of X-linked Acromegaly Gigantism (X-LAG). *Genetics in Medicine* [Internet]. 1 de

- marzo de 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];24(3):S72. Disponible en: [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(22\)00167-8/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(22)00167-8/fulltext)
- 224 Mihai G, Korbonits M. Pituitary Disorders Affecting Linear Growth: Tall Stature. En: Samson SL, Ioachimescu AG, editores. Pituitary Disorders throughout the Life Cycle: A Case-Based Guide [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 10 de septiembre de 2024]. p. 17-31. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-99918-6_2
- 225 Tyrtova LV, Викторова ТЛ, Olenev AS, Сергеевич ОА, Parshina NV, Васильевна ПН, et al. Pituitary gigantism. The possibility of medical treatment. *Pediatrician (St Petersburg)* [Internet]. 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];10(5):93-9. Disponible en: <https://doi.org/10.17816/PED10593-99>
- 226 Srirangam Nadhamuni V, Iacovazzo D, Evanson J, Sahdev A, Trouillas J, McAndrew L, et al. GHRH secretion from a pancreatic neuroendocrine tumor causing gigantism in a patient with MEN1. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Internet]. 13 de mayo de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];2021:20-0208. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8240703/>
- 227 García-Uría Santos M, Fernández Mateos C, Lucas Morante T, García-Uría J. Gigantism: microsurgical treatment by transsphenoidal approach and prognostic factors. *Pituitary* [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 10 de septiembre de 2024];26(1):51-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01286-0>
- 228 Makri A, Lodish M. Gigantism and Acromegaly. En: Kohn B, editor. *Pituitary Disorders of Childhood: Diagnosis and Clinical Management* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 10 de septiembre de 2024]. p. 121-39. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-11339-1_7
- 229 Dénes J, Korbonits M. The clinical aspects of pituitary tumour genetics. *Endocrine* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];71(3):663-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02633-0>

- 230 Nechifor - Potorac I, Rostomyan L, Daly A, Petrossians P, Beckers A. Gigantism: Clinical diagnosis and description. 2021 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/292218>
- 231 Cornejo E. V, Raimann B. E. ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA. Revista chilena de nutrición [Internet]. noviembre de 2004 [citado 4 de septiembre de 2024];31:170-6. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75182004031100004&lng=es&nrm=iso&tln-g=es
- 232 Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. J Inherit Metab Dis. agosto de 2006;29(4):516-25.
- 233 Antonowicz I, Lloyd-Still JD, Khaw KT, Shwachman H. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. Observations over a period of 6 years. Pediatrics. junio de 1972;49(6):847-53.
- 234 Mediavilla de Pedro N. Estudio y tratamiento de la galactosemia. 2018 [citado 4 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/31174>
- 235 Badiu Tişa I, Achim AC, Cozma-Petruţ A. The Importance of Neonatal Screening for Galactosemia. Nutrients [Internet]. 20 de diciembre de 2022 [citado 4 de septiembre de 2024];15(1):10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9823668/>
- 236 Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. J Inherit Metab Dis. mayo de 2017;40(3):325-42.
- 237 Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G van den, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment [Internet]. Springer Science & Business Media; 2006. 548 p. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=-chW0k3aFXMC>
- 238 Hegde VS, Sharman T. Hereditary Fructose Intolerance. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 4 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559102/>

- 239 Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 22 de junio de 2020 [citado 4 de septiembre de 2024];2020(6):CD012272. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387091/>
- 240 Ministerio de Salud Pública. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia - Guía de Práctica Clínica (GPC) [Internet]. 2013. Disponible en: https://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/Participacion_Normativos/Guias_en_proceso_de_actualizacion/Guia%20de%20galactosemia.pdf
- 241 Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 4 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>
- 242 Hughes J, Ryan S, Lambert D, Geoghegan O, Clark A, Rogers Y, et al. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediatr*. mayo de 2009;154(5):721-6.
- 243 Nobre S, Rodríguez AP. Galactosémia clássica | *Pedipedia - Enciclopédia Online* [Internet]. 2018 [citado 4 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://pedipedia.org/artigo-profissional/galactosemia-classica>
- 244 López-Uriarte GA, Ortiz-Figueroa AC, Calvo-Anguiano G, Sánchez-Peña A, Torres-Sepúlveda M del R, Lugo-Trampe J de J, et al. Mayor frecuencia de variantes génicas en el gen de la galactocinasa en una serie de casos del norte de México con galactosemia. *Revista mexicana de pediatría* [Internet]. agosto de 2021 [citado 4 de septiembre de 2024];88(4):143-8. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0035-00522021000400143&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 245 Sant Joan de Déu. Guía metabólica. 2010 [citado 4 de septiembre de 2024]. Galactosemia y sistema nervioso: nuevos

conocimientos. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/galactosemia-sistema-nervioso-nuevos-conocimientos>

- 246 Plaza-Díaz J, Martínez Augustín O, Gil Hernández Á. Los alimentos como fuente de mono y disacáridos: aspectos bioquímicos y metabólicos. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. julio de 2013 [citado 11 de septiembre de 2024];28:5-16. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112013001000002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 247 Pedragosa González V, Berrocal Elu A, Sánchez Barrón G, Candala Ramírez D, Pérez Caamaño N, Elu Escalante M. Galactosemia, revisión bibliográfica. *Revista Sanitaria de Investigación* [Internet]. 2021 [citado 4 de septiembre de 2024];2(3):65. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7877326>
- 248 Coss KP, Doran PP, Owoeye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD, et al. Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis*. enero de 2013;36(1):21-7.
- 249 Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I, et al. Fallo hepático aguda asociado a enfermedades metabólicas hereditarias en niños pequeños. *Anales de Pediatría* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 4 de septiembre de 2024];88(2):69-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403317300784>
- 250 Organización Panamericana de Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima revisión (CIE-10), volúmenes 1, 2 y 3. *Revista Española de Salud Pública* [Internet]. octubre de 2003 [citado 4 de septiembre de 2024];77(5):661-661. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272003000500015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 251 Gutiérrez García E, Barrios garcía B, Carrillo Estrada Ú, Lantigua Cruz A. Galactosemia: diagnóstico de 5 casos con deficiencia de transferasa. *Revista Cubana de Pediatría* [Internet]. junio de 2001 [citado 4 de septiembre de 2024];73(2):75-80. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo>

php?script=sci_abstract&pid=S0034-75312001000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- 252 Mejía LL, Vázquez MV, López SG, Olivan FL. Actualidades en el tratamiento nutricional de pacientes con galactosemia clásica. *Acta Pediátrica de México* [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 4 de septiembre de 2024];39:75S-80S. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1724>
- 253 De Céspedes Montealegre C. Intolerancia a la lactosa. *Acta Médica Costarricense* [Internet]. junio de 2020 [citado 4 de septiembre de 2024];62(2):54-6. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0001-60022020000200054&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- 254 De los Santos Mercedes M, Sánchez-Valverde Visus F. Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. Clucogenosis, galactosemia, fructosemia. En: *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*, 2021, ISBN 9788417844998, págs 505-522 [Internet]. Ergon; 2021 [citado 4 de septiembre de 2024]. p. 505-22. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8223331>
- 255 Salgado CG, Mendoza AS, Mondragon FZ, Monjaraz ET, Leon JC, Arellano KI, et al. Galactosemia: Revisión de la literatura. *Acta Pediátrica de México* [Internet]. 6 de enero de 2021 [citado 4 de septiembre de 2024];42(1):27-43. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1968>
- 256 Bozano GP, Caamaño BF. Malabsorción de hidratos de carbono. *An Pediatr Contin* [Internet]. 1 de mayo de 2014 [citado 11 de septiembre de 2024];12(3):111-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-malabsorcion-hidratos-carbono-S1696281814701787>
- 257 Meseeha M, Sankari A, Attia M. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 4 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442030/>
- 258 Cedeño Ruiz A, Solórzano Morales H, Cabezas Peña J, Montalván DA, Reyes Herrera P, Cedeño Ruiz B, et al. Adenoma paratiroideo. Reporte de un caso. *Medicina*

- [Internet]. 16 de diciembre de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];23(3):147-50. Disponible en: <https://rmedicina.ucsg.edu.ec/index.php/ucsg-medicina/article/view/1117>
- 259 D'Addino JL, Grosso CP, Meza G, Zabala M. Hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo doble con glándulas paratiroides eutópica y ectópica. Duazary [Internet]. 3 de agosto de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];18(3):321-7. Disponible en: <https://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/4236>
- 260 Tresguerres J. Fisiología humana. 4.a ed. McGraw-Hill Interamericana de España S.L.; 2010. 912 p.
- 261 Alanoca Mamani G, Urquizo Ayala G. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. Revista Médica La Paz [Internet]. 2018 [citado 10 de septiembre de 2024];24(2):45-8. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-89582018000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 262 Gericke-Brumm P, Reyna-Villasmil E. Adenoma paratiroideo mediastínico como causa de hiperparatiroidismo primario. CES Medicina [Internet]. 27 de septiembre de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];33(3):241-7. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/4895>
- 263 Rappoport W. D, Caballero Q. MG, Cortés B. N, Cabané T. P, Gac E. P, Rodríguez M. F, et al. Hiperparatiroidismo primario. Revista de cirugía [Internet]. abril de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];73(2):222-6. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2452-45492021000200222&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 264 Santiago-Peña LF. Fisiología de las glándulas paratiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en paratiroides. Revista ORL [Internet]. septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];11(3):341-5. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2444-79862020000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- 265 Pazos MB, Solano AJC. Abordaje moderno del hiperparatiroidismo primario. *Revista Medica Sinergia* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];6(4):e626-e626. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/626>
- 266 Lema Tixi CE, Padilla Manzano EP, Salinas Martínez ÁR. Niveles de Parathormona relacionado con eventos coronarios agudos en pacientes con enfermedad renal crónica. *RECIMUNDO* [Internet]. 30 de octubre de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];5(4):143-51. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1312>
- 267 Guzmán GSD, Gutiérrez AAGA. Hiperparatiroidismo primario: conceptos para el cirujano general. *Revista Colombiana de Cirugía* [Internet]. 7 de enero de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];36(1):110-9. Disponible en: <https://www.revis-tacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/688>
- 268 Barba-Valadez LA, Pérez-Álvarez CI, Gómez-Suástegui HO, Jurado-Reyes JG. Resección de paratiroides mediastinal supernumeraria como tratamiento del hiperparatiroidismo secundario persistente. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];58(3):366-71. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457768136021/html/>
- 269 González-Cantú A, Romero-Ibarguengoitia ME, Quintanilla-Flores DL, Reza-Albarrán A, Herrera-Hernández M, Pantoja-Millán JP, et al. Eficacia a largo plazo de la paratiroidectomía en hiperparatiroidismo secundario y terciario. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [Internet]. 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];57(6):371-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457764437008/html/>
- 270 Erráez-Jaramillo P, Ortiz-Hidalgo C. Patología básica de las glándulas paratiroides. Principios elementales para el residente de patología, cirugía y endocrinología. Basic pathology of the parathyroid glands. Elementary principles for the resident of pathology, surgery and endocrinology. *Revista Latinoamericana de Patología*. 1 de enero de 2021;59:1-14.

- 271 Alvarez EEL, Delfino KG, Ramírez LR, Batista LM. Hiperparatiroidismo primario por un carcinoma paratiroideo, asociado a carcinoma papilar tiroideo. *Correo Científico Médico* [Internet]. 9 de abril de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];25(2). Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3237>
- 272 Rojano Rada J, Paniagua Nogue R. Hiperparatiroidismo primario clásico secundario a un adenoma paratiroideo. *Biociencias* [Internet]. 2018 [citado 10 de septiembre de 2024];125-34. Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/biociencias/article/view/5004/4274>
- 273 Delgado-Gomez M, Hoz-Guerra S de la, Garcia-Duque M, Vega-Blanco M, Blanco-Urbaneja I, Delgado-Gomez M, et al. Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. *Revista ORL* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];11(3):347-59. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2444-79862020000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 274 Fuentes M, Varas De D, Sánchez A, Porrero C, Fuentes M, Varas De D, et al. Experiencia en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo* [Internet]. septiembre de 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];56(3):31-40. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1851-30342019000300031&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 275 Salazar Velez M, Delgado A, Sánchez J, Soto F, Jiménez A, Maldonado I. Un paciente con hipertiroidismo. *Medicina Integral* [Internet]. 1 de mayo de 2001 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: https://www.academia.edu/34860739/Un_paciente_con_hipertiroidismo
- 276 Sánchez-Marcos AI, Corrales-Hernández JJ, Herrero-Ruiz A, Iglesias-López RA, Mories-Álvarez MT, Sánchez-Marcos AI, et al. Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario. *Revista ORL* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];11(3):361-8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2444-79862020000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- 277 Gómez Ramírez J. Cirugía endocrina [Internet]. 3.a ed. España: Arán; 2020 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=831949>
- 278 Pazos-Guerra M, Moraga-Guerrero I, Ramos-Carral E, Pérez-Candel X, Ochagavía-Cámara S. Hiperparatiroidismo primario secundario a quiste paratiroideo funcional. Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna [Internet]. 30 de abril de 2023 [citado 10 de septiembre de 2024];8(1):53-5. Disponible en: <https://www.reccmi.com/RECCMI/article/view/825>
- 279 Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Endocrinología Pediátrica [Internet]. 2023 [citado 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=home>
- 280 Arias Loyola ML, Rojas J, Bermúdez V. Hiperparatiroidismo primario con nefrolitiasis en mujer menopaúsica a propósito de un caso. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];38(3). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/16818
- 281 Mintegui G, Mendoza B, Mintegui G, Mendoza B. Incidencia de hipocalcemia posquirúrgica en tiroidectomías en el Hospital de Clínicas. Revista Médica del Uruguay [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];36(3):134-56. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-03902020000300134&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 282 Alva-Rodríguez D, Cieza J, Málaga G. El medio interno del adulto mayor comparado con el del adulto joven de pacientes que acuden al servicio de emergencia de un hospital general de Lima-Perú, estudio de casos y controles. Acta Médica Peruana [Internet]. abril de 2017 [citado 10 de septiembre de 2024];34(2):101-5. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1728-59172017000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 283 Barrientos López IA, Castillo Ventura BB, Barrientos López IA, Castillo Ventura BB. Escisión transcervical de un adenoma paratiroideo mediastínico gigante. Revista de la Facultad de Medicina (México) [Internet]. abril de 2021 [citado 10 de

- septiembre de 2024];64(2):38-45. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0026-17422021000200038&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 284 González González D, Chambón C, Armand Ugón G, González González D, Chambón C, Armand Ugón G. Hiperparatiroidismo primario por adenoma gigante de paratiroides. Abordaje quirúrgico selectivo. Revista Médica del Uruguay [Internet]. marzo de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024];37(1). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-03902021000102702&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 285 Gil Carcedo-Sañudo E, Heras-Flórez P de las, Herrero-Calvo D, Fernández-Cascón S, Vallejo-Valdezate LÁ, Gil Carcedo-Sañudo E, et al. Anatomía quirúrgica de las glándulas tiroides y paratiroides. Revista ORL [Internet]. junio de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];11(2):161-78. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2444-79862020000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 286 Pardal-Refoyo JL. Tiroidología y paratiroidología en cirugía de tiroides y paratiroides. Revista ORL [Internet]. septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];11(3):243-52. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2444-79862020000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 287 Casado Cerrada JM, Parra Caballero P, Vega Piris L, Suárez Fernández C. Relación entre hormona paratiroidea y riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia de vitamina D. Medicina clínica [Internet]. 2013 [citado 10 de septiembre de 2024];141(7):292-4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4398452>
- 288 Orue-Echebarria MI, Seisdedos L, Martín L, Amunategui I, Mercader E. Adenoma paratiroideo ectópico localizado en la vaina carotídea. Revista Cirugía del Uruguay [Internet]. 2018 [citado 10 de septiembre de 2024];2(1):40-1. Disponible en: https://revista.scu.org.uy/index.php/cir_urug/article/view/36
- 289 Gilligan G, Moine L, Ferreyra R, Panico R. Lesiones óseas multicéntricas por trastorno paratiroideo: Reporte de de un caso clínico. Odovtos-Int J Dent Sc [Internet].

- 6 de febrero de 2018 [citado 10 de septiembre de 2024];20(1):25-32. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76998>
- 290 Dedivitis RA, Matos LL de, Souza FGS, Bogado Ortiz JL. Association between Thyroiditis and Multifocality in Papillary Thyroid Carcinoma. *Int Arch Otorhinolaryngol.* abril de 2021;25(2):e219-23.
- 291 American Thyroid Association. Tiroiditis de Hashimoto [Internet]. American Thyroid Association. 2024 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.thyroid.org/tiroiditis-de-hashimoto/>
- 292 Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
- 293 Muñoz Jadán XE, Lema Martínez LA, Muñoz Mata MJ, Guamán Quezada JE, Rodríguez Quintana T, Lomas Delgado NL, et al. Tiroiditis de Hashimoto. *Revista Electrónica de Portales Medicos [Internet].* 7 de octubre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];XV(19). Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/casos-clinicos-articulos/tiroiditis-de-hashimoto/>
- 294 Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* mayo de 2021;44(5):883-90.
- 295 Boucai L. Tiroiditis de Hashimoto - Trastornos hormonales y metabólicos [Internet]. 2024 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/hogar/trastornos-hormonales-y-metabolicos/trastornos-de-la-glándula-tiroidea/tiroiditis-de-hashimoto>
- 296 García R, Lizeth E. Tiroiditis de Hashimoto desde un enfoque nutricional actualizado. 10 de septiembre de 2021 [citado 10 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://repositori.urv.cat/fourrepopublic/search/item/TFM%3A1048?lang=es>
- 297 González Rodríguez RI, Jiménez Escobar I, Conde Lozano A, Arzate Soriano RE. TIROIDITIS DE HASHIMOTO EN UNA ADOLESCENTE CON OBESIDAD. *Revista Científica Ciencia Médica [Internet].* 2019 [citado 10 de septiembre de

- 2024];22(1):62-7. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-74332019000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 298 Tomarelli R. G, Ampuero A. C, Hevia J. P, Donoso F. A, Arriagada S. D, Tomarelli R. G, et al. Desarrollo de Síndrome nefrótico en paciente con Tiroiditis de Hashimoto. *Andes pediátrica* [Internet]. agosto de 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];93(4):574-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2452-60532022000400574&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 299 Parlá Sardiñas J, González Hernández O, de la Rosa Sánchez JJ, Yanes Quesada M, Cubas Dueñas I, Pérez Gesen C, et al. Factores clínicos y ambientales asociados a la tiroiditis de Hashimoto. *Revista Cubana de Endocrinología* [Internet]. abril de 2022 [citado 10 de septiembre de 2024];33(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532022000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 300 Braunstein GD. Tiroiditis de Hashimoto - Trastornos endocrinológicos y metabólicos [Internet]. 2024 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-endocrinologicos-y-metabolicos/trastornos-tiroideos/tiroiditis-de-hashimoto>
- 301 Martinez Quintero B, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 1 de diciembre de 2021;104(6):609-17.
- 302 Bahena García AL, Elizondo Benet S, Arriaga Cázares HE, Garza Fuentes S. Tiroiditis de Hashimoto: manifestaciones clínicas, bioquímicas y su asociación con enfermedades autoinmunes y no autoinmunes. *Pediatr aten prim* [Internet]. 2023 [citado 10 de septiembre de 2024];137-44. Disponible en: <https://pap.es/articulo/13963/tiroiditis-de-hashimoto-manifestaciones-clinicas-bioquimicas-y-su-asociacion-con-enfermedades-autoinmunes-y-no-autoinmunes>
- 303 Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician*. 15 de septiembre de 2014;90(6):389-96.
- 304 Tauriz Navarro W, Cañarte Alcívar J, Anzules Guerra J. Consideraciones clínicas e inmunológicas del hipotiroidismo subclínico: Una revisión documental. *Revista*

- Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud Salud y Vida [Internet]. 2019 [citado 10 de septiembre de 2024];3(6):818-38. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7097524>
- 305 Vadillo ED, Jurado FJA. EXPLORACIÓN CERVICAL: INSPECCIÓN, PALPACIÓN, EXAMEN POR LA IMAGEN. 2022; Disponible en: <https://seorl.net/PDF/cabeza%20cuello%20y%20plastica/122%20-%20EXPLORACI%C3%93N%20CERVICAL%20INSPECCI%C3%93N,%20PALPACI%C3%93N,%20EXAMEN%20POR%20LA%20IMAGEN.pdf>
- 306 Galofré JC, Davies TF. Utilidad clínica de los anticuerpos antitiroideos. Revista de Medicina de la Universidad de Navarra [Internet]. 2008 [citado 10 de septiembre de 2024];3-8. Disponible en: <https://revistas.unav.edu/index.php/revista-de-medicina/article/view/7714>
- 307 Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84(6):729-35.
- 308 Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 8 de marzo de 2021;106(3):883-92.
- 309 Galofré Ferrater JC. <https://www.cun.es>. 2023 [citado 10 de septiembre de 2024]. Tiroiditis de Hashimoto: Síntomas, diagnóstico y tratamiento. Clínica Universidad de Navarra. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/tiroiditis-hashimoto>
- 310 Martín Hernández JA. Ecografía del bocio y las enfermedades difusas que afectan al tiroides [Internet] [masterThesis]. Universidad Internacional de Andalucía; 2019 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://dspace.unia.es/handle/10334/4010>
- 311 Rodríguez Ramos JF, Boffill Corrales AM, Rodríguez Soria A. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río [Internet]. octubre de 2016 [citado 10 de septiembre de 2024];20(5):113-28. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942016000500014&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- 312 Katzung BG, Vanderah TW, Katzung, Bertram G. Farmacología básica y clínica, 15e [Internet]. 15e ed. New York: McGraw-Hill Education Inc.; 2020. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.biblioproxy.umanizales.edu.co/book.aspx?bookid=3038>
- 313 American Thyroid Association. Tratamiento Con Hormona Tiroidea [Internet]. American Thyroid Association. 2024 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.thyroid.org/tratamiento-hormona-tiroidea/>
- 314 Corrales-Hernández JJ, Sánchez-Marcos AI, Recio-Córdova JM, Iglesias-López RA, Mories-Alvárez MT, Corrales-Hernández JJ, et al. Tratamiento médico del hipertiroidismo. Revista ORL [Internet]. septiembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];11(3):273-81. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2444-79862020000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 315 Arroyo Bros J, Gil Lluís P, Llauradó Cabot G, Caixàs Pedragós A. Hipotiroidismo primario: consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina. Med Clin (Barc) [Internet]. 26 de febrero de 2011 [citado 10 de septiembre de 2024];136(5):207-14. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hipotiroidismo-primario-consideraciones-una-buena-S0025775309010070?code=90vwfAGHLpsi7y8iYCF5tKUVoZTc-1k&newsletter=true>
- 316 Dickel LK, Pedrozo WR, Ares RM, Bonneau GA. Disfunción tiroidea y factores de riesgo cardiovascular en adultos de la ciudad de Obligado-Paraguay. Revista de Ciencia y Tecnología [Internet]. diciembre de 2020 [citado 10 de septiembre de 2024];(34):1-10. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1851-75872020000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 317 Aguilar Sosa KA. Evaluación y análisis de conocimiento, actitudes y prácticas relacionadas con la alimentación en pacientes con hipotiroidismo primario [Internet] [engd]. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2023 [citado 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.medicina.uanl.mx/endocrinologia/>

- 318 Novelli JL, Novelli F, Batalles SM. Cirugía de tiroides. Revisión histórica y nuevas tecnologías. Rev med Rosario [Internet]. 2017 [citado 10 de septiembre de 2024];123-7. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/e6b9f4Novelli.pdf>
- 319 Guldvog I, Reitsma LC, Johnsen L, Lauzike A, Gibbs C, Carlsen E, et al. Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients With Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2 de abril de 2019;170(7):453-64.

REDLIC | Red Editorial
Latinoamericana de
Investigación Contemporánea

**TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS
POCO FRECUENTES. ALGORITMOS DE
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

2024

TOMO I

Este libro ofrece una revisión exhaustiva de los trastornos endocrinológicos poco frecuentes, abordando su impacto en la salud y su diagnóstico complejo. A través de una exploración detallada de síndromes raros como el síndrome de woodhouse sakati, la acromegalia, el síndrome de sheehan, entre otros, el lector descubrirá cómo estas afecciones afectan el funcionamiento hormonal y su influencia en múltiples sistemas del cuerpo. La obra proporciona una perspectiva clara sobre los avances en la investigación endocrinológica y las innovaciones terapéuticas que mejoran el manejo de estas enfermedades.

Dirigido a profesionales de la salud, investigadores y estudiantes, este libro es una herramienta esencial para quienes buscan profundizar en el estudio de patologías raras que desafían el diagnóstico y tratamiento convencionales. Con un enfoque basado en evidencia y ejemplos clínicos reales, se convierte en una referencia fundamental para comprender mejor los trastornos endocrinos menos conocidos y sus implicaciones en la práctica médica.



ISBN: 978-9942-659-11-8

