

URGENCIAS ENDOCRINOLOGICAS EN EL PERIODO NEONATAL

AUTORES: ELISA VAIANI, NADIA GENIUK, ALICIA BELGOROSKY
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE PEDIATRIA J .P.GARRAHAN

URGENCIAS ENDOCRINOLOGICAS EN EL PERIODO NEONATAL

INTRODUCCION

El nacimiento marca el fin de la vida fetal y comienzo de una nueva etapa. Finaliza la nutrición y oxigenación transplacentaria para comenzar la nutrición enteral y oxigenación pulmonar. El sistema cardiovascular también se adapta bruscamente aumentando el flujo pulmonar y la presión arterial periférica. El recién nacido se halla inmerso en un medioambiente poblado de innumerables estímulos nuevos y cambiantes. Cambios estructurales y funcionales menos evidentes pero también dramáticos ocurren en otros órganos y sistemas como el sistema endocrino.

Actualmente existe abundante información sobre los cambios que ocurren en el sistema endocrino en esta etapa de la vida.

A pesar de su baja incidencia en el ámbito pediátrico, las emergencias derivadas de patologías del sistema endocrino revisten especial importancia, dado que los síntomas suelen ser poco específicos y el retraso en el diagnóstico y el inicio de la terapéutica adecuada conllevan a un importante aumento de la morbimortalidad ¹

En este capítulo se discutirán brevemente la embriología, los cambios hormonales que ocurren en el periodo neonatal, así como la etiología, diagnóstico y manejo terapéutico de las emergencias endocrinas ocasionadas por la disfunción de las siguientes glándulas endocrinas

1-Sistema Hipotálamo-Hipofisario

3-Corteza Adrenal

2-Glándula Tiroidea

4-Glándula Paratiroidea

1- SISTEMA HIPOTALAMO HIPOFISARIO (H-H)

EMBRIOLOGÍA Y FISILOGIA

La glándula hipófisis madura es un órgano complejo formado por la antero y póstero hipófisis, dos estructuras de origen embriológico diferente cuyas principales funciones a través de las hormonas secretadas son las de regular el metabolismo, crecimiento y desarrollo y respuesta al stress en la vida postnatal.

La organogénesis hipofisaria es un proceso complejo que se inicia hacia la 5ta y 6ta semana de vida embrionaria.

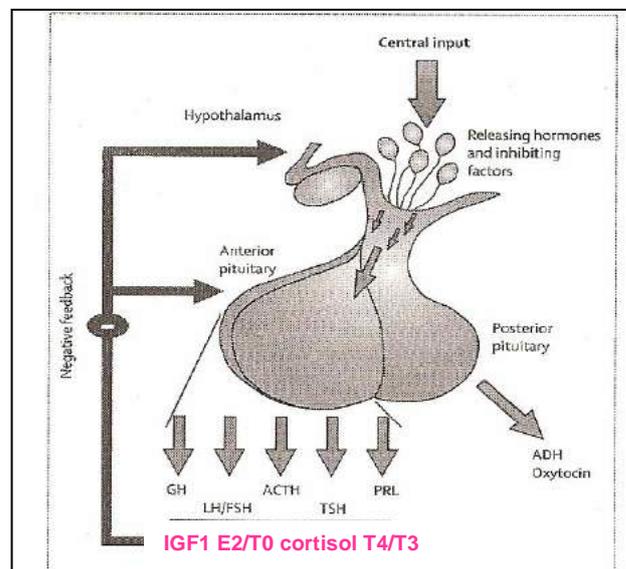
La antero hipófisis se origina a partir de una invaginación del ectodermo oral primitivo (bolsa de Rathke's pouch) que se pone en contacto con una evaginación del diencefalo primitivo (ectodermo neural) que va a formar la neurohipófisis. Este contacto es fundamental para continuar la organogenesis hipofisaria. Una cascada de moléculas de señalización y factores de transcripción van a permitir la expresión o represión de distintos genes en forma coordinada témporo y espacialmente. El producto final será la determinación, diferenciación y proliferación de las cinco estirpes celulares que van a sintetizar y secretar las hormonas antero-hipofisarias : **2-3**

Somatotropo: hormona de crecimiento (GH)
Lactotropo: prolactina,
Tirotrópo: TSH (tirotrófina)
Corticotropo: ACTH (adrenocorticotrofina)
Gonadotropo: LH/FSH (gonadotrofinas).

La anterohipofisis se halla regulada por factores estimuladores e inhibidores hipotalámicos que llegan a través de la circulación porta-hipofisaria que rodea el tallo hipofisario y por las hormonas secretadas por los órganos blanco que establecen en general mecanismos de feedback negativos. Estos mecanismos regulatorios se instituyen tempranamente en la vida fetal **Fig1**.

La posterohipofisis contiene las prolongaciones axónicas que llegan a través del tallo hipofisario de los núcleos hipotalámicos supra-óptico y paraventricular y constituye un órgano de reserva de las hormonas ADH (antidiurética) y Oxitocina. Sus principales funciones son la regulación del metabolismo hídrico y del parto respectivamente.

Figura 1 Regulación hipotalamo-hipofisaria



Período neonatal

Las concentraciones séricas fetales de GH son altas y decaen luego del nacimiento. No obstante los niveles séricos de GH durante el **período neonatal** son más altos que en los meses y años posteriores de la vida.⁴ En esta etapa de la vida el crecimiento no depende de la GH que tendría un rol principalmente metabólico.

La ACTH todavía no tienen un ritmo circadiano maduro y por lo tanto los niveles basales matutinos de cortisol pueden ser normalmente bajos en esta etapa de la vida.

La TSH sérica aumenta bruscamente al nacer para luego descender a valores normales en 48hs en los RNT.

INSUFICIENCIA HIPOTALAMO-HIPOFISARIA (IHH) EN EL PERIODO NEONATAL

Se define **insuficiencia hipofisaria o hipopituitarismo** a la insuficiencia aislada o múltiple de las hormonas secretadas por la glándula hipófisis. La incidencia se estima en 1/50000 ⁵

ETIOLOGIA

En la mayoría de los casos la causa de la IHH es desconocida ⁴. Sin embargo, en los últimos años se han descrito tanto en modelos animales como en humanos mutaciones en los genes que codifican para distintos factores transcripcionales que resultan en una interrupción del proceso de organogenesis hipotálamo hipofisario y condicionan fenotipos variables que van desde una insuficiencia aislada o múltiple hipofisaria hasta desórdenes mas complejos como la displasia septooptica y la holoprosencefalia.² Mutaciones en los genes que codifican las hormonas pueden ocasionar insuficiencia aislada de las mismas.

En la **tabla 1** se detallan las causas mas frecuentes de IHH que comprometen las siguientes hormonas hipotalámicas-hipofisarias : Factores inhibidores y liberadores de GH ,TRH(factor liberador de TSH)-TSH ,CRH(factor liberador de ACTH)-ACTH.

Con respecto al traumatismo periparto aún existen controversias en cuanto a la causalidad del mismo ya que la IHH fetal por sí misma podría originar dificultades en la progresión del parto normal. En estos pacientes se ha observado mayor frecuencia de presentación podálica, distress intraparto, etc ⁴. Por otro lado, el traumatismo originado por un parto distócico podría destruir la frágil estructura hipotálamo hipofisaria.

Tabla1 causas de IHH que comprometen las hormonas Hipotalamo Hipofisarias : Factores +/- GH, TRH-TSH,CRH-ACTH

etiologia	Deficits hormonales	gen	Fenotipo(tipo de herencia)
Idiopática	aislado/múltiple	?	
Genética	aislado	GH1 / GHRH-R	D- GH (AD-AR)
		TSHβ/TRH R	D-TSH (AR)
		T-PIT	D-ACTH (AR)
		AVP NPII	D-antidiurética (AR-AD)
	múltiple	PROP	D GH,TSH, LH/FSH,Prola, ACTH(AR)
		PIT1	D-GH,TSH,Prol (AR,AD)
		HEX1	DSO (AR,AD)
		LHX3	anomalias cervicales (AR)
		LHX4	anomalias cerebelosas(AD)
		SOX2	anoftalmia.atresia esofágica(AD)
		SOX3	Retardo mental
		GLI2	Holoprosencefalia(AD)
		GLI3	S. Pallister Hall (AD)
		PITX2	S.Rieger(AD)
Tumor SNC	aislado/múltiple		Craneofaringioma
Traumatismo periparto	aislado/múltiple		
Infecciones perinatales	aislado/múltiple		

GH: hormona de crecimiento, GHRH-R: receptor del factor liberador de GH,TSH tirotrófina, ACTH: adrenocorticotrofina ,LH/FSH: gonadotropinas, prol: prolactina, D: deficiencia, AD autosómico dominante, AR:autosómico recesivo.DSO displasia septooptica

DIAGNOSTICO

1- Signo-sintomatología clínica

2- Estudios de laboratorio

3- Diagnostico por imagen

1-Signo-sintomatología clínica

La presencia de hipoglucemia persistente con /sin convulsiones, ictericia prolongada, micropene y defectos estructurales de la línea media en el período neonatal debe hacer sospechar el diagnostico de IHH.

En la tabla 2 se encuentran resumidas las principales características clínica que nos deben hacer sospechar el diagnostico de IHH

Tabla 2 Espectro clínico del hipopituitarismo según los ejes hipotálamo-hipofisarios afectados

	GH	TRH/TSH	CRH-ACTH	LH/FSH
Hipoglucemia/convulsiones	+		+	
Ictericia prolongada/colestasis	+	+	+	
Mala progresión de peso	+	+/-	+	
Micropene	+			+
Defectos estructurales de la línea media, nistagmus, atrofia de papila	+	+	+	+

Los signos y síntomas IHH se deben a las distintas deficiencias hormonales y en general son **inespecíficos** en el periodo neonatal.

La **hipoglucemia** persistente o recurrente ante situaciones de stress, con o sin convulsiones es uno de los signos mas frecuentes de presentación de la insuficiencia GH y/o Cortisol en los primeros 2 años de vida postnatal .4-6

En el periodo neonatal los requerimientos de glucosa son superiores en relación a etapas posteriores de la vida. A su vez las reservas hepáticas de glucógeno son escasas siendo la gluconeogenesis la principal fuente de glucosa. Por este motivo sustratos gluconeogeneticos y ácidos grasos libres son esenciales para mantener la normoglucemia.7

La **GH** y el **cortisol** juegan un rol esencial como hormonas contrareguladoras en presencia de hipoglucemia. Incrementan la gluconeogenesis, glicolisis y antagonizan los efectos de la insulina generando resistencia a la misma. A su vez el efecto lipolítico de GH contribuiría con el aporte de sustrato metabólico alternativo.8

Los síntomas clínicos de hipoglucemia en los neonatos suelen ser: letargia, hipotonía, dificultad en la alimentación, hipotermia, taquipnea, apnea, llanto débil, temblor, irritabilidad, convulsiones, coma.

Este cuadro sólo se revierte con el tratamiento sustitutivo hormonal.

La demora en el diagnóstico y consecuentemente en el tratamiento lleva al daño mental irreversible

La ictericia prolongada es otro de los signos más usuales en la deficiencia aislada o múltiple de GH, ACTH, TSH 9

En un comienzo suele predominar la bilirrubina indirecta y posteriormente prevalecer la forma directa. El desarrollo de una hepatitis colestásica con aumento de transaminasas (GOAT/GPT), Fosfatasa alcalina y gamaGT normal o discretamente elevada en suero ,ha llevado frecuentemente a la indicación innecesaria de una biopsia hepática.6-10-11

Con respecto a su etiopatogenia ha sido sugerida la falta de maduración hepática en la síntesis y transporte de ácidos biliares 5-10

Si bien la evolución natural de la hepatitis es la resolución espontánea, ha sido reportada la persistencia de la colestasis y daño hepático irreversible por falta de instauración del tratamiento hormonal sustitutivo precoz 11

Otros signos clínicos

La presencia de micropene es un dato clínico relevante ya que suele observarse tanto en la deficiencia de GH como en la de gonadotropinas. Se ha propuesto que la GH podría intervenir en el crecimiento del pene durante el último trimestre de la vida intrauterina. Las gonadotropinas, en especial la hormona luteotrófica (LH) activan en este período la célula de Leydig en el intersticio testicular produciendo un aumento de testosterona la cual interviene en el crecimiento del pene. La falta de descenso testicular también puede observarse en la insuficiencia gonadotrófica ya que en el intersticio testicular, la célula de Leydig, además produce un factor denominado Insl-3 regulado por LH que interviene en el descenso testicular.

Otros signos clínicos que sugieren el diagnóstico de IHH son: defectos estructurales de la línea media como paladar hendido, presencia de nistagmus, hipoplasia de papila (displasia septo óptica).

La insuficiencia suprarrenal secundaria a diferencia de las formas primarias no presenta alteraciones hidroelectrolíticas ni hiperpigmentación como veremos más adelante. La descompensación hemodinámica y shock por insuficiencia adrenal se produce por alguna intercurrentia como un cuadro infeccioso o cirugía.

Los signos y síntomas del hipotiroidismo central son los mismos que en el hipotiroidismo primario pero suelen ser menos severos a excepción de las mutaciones del receptor de TRH o de la subunidad β de la TSH, ya que frecuentemente tienen secreción residual de TSH. El pediatra debe estar alerta ante la sospecha de hipotiroidismo ya que estos pacientes presentan pesquisa neonatal de TSH normal.

En caso de insuficiencia de hormona antidiurética los pacientes presentan poliuria. Este signo muchas veces puede verse enmascarado por la insuficiencia conjunta de cortisol. El cortisol actúa a nivel renal aumentando la excreción de agua libre.

La Insuficiencia-Hipotalamo- Hipofisaria está presente frecuentemente en el recién nacido afectado, con sintomatología característica del neonato, pero es importante para el pediatra estar alerta al hecho que diferentes deficiencias pueden aparecer en el curso de la evolución, a pesar del carácter congénito de la anomalía.

2- Estudios de laboratorio

Las pruebas diagnósticas muchas veces no son ideales y por lo tanto la decisión de iniciar el tratamiento sustitutivo en los pacientes menores de un año tiene umbrales más laxos. 2

La GH se secreta por pulsos y por lo tanto las concentraciones séricas bajas en una extracción basal no es indicador de insuficiencia ya que puede corresponder a un nadir luego de un pulso de secreción.

Las concentraciones séricas basales de cortisol /ACTH en general tampoco son de utilidad diagnóstica ya que como se describió previamente a esta edad todavía no se ha establecido el ritmo circadiano de secreción.

La primera aproximación en un neonato con sospecha diagnóstica de IHH es la extracción de sangre en presencia de **hipoglucemia** para realizar los dosajes séricos hormonales enumerados en la tabla 3

Tabla 3 Estudios de laboratorio para el diagnóstico de IHH

Dosajes en suero en muestra aislada
Hormona de crecimiento*
Cortisol*
Insulina*
Cuerpos cetónicos * **
Acido láctico
Ácidos grasos libres
ACTH
TSH
T4
T4 libre
Prolactina
LH/FSH/Testosterona
Estudio genético***

* extracción basal en hipoglucemia (glucemia < 50mg/dl) ** dosaje en sangre y orina, *** En linfocitos de sangre periférica.

Si bien la hipoglucemia es un importante estímulo para la secreción de las hormonas contrarreguladoras GH y cortisol, en el período neonatal puede **normalmente** no observarse un aumento de los niveles séricos de las mismas (ej cortisol >20microg/ml) durante una hipoglucemia espontánea. [12-13](#)

Por este motivo para establecer el diagnóstico de insuficiencia de GH y Cortisol muchas veces se debe recurrir a pruebas funcionales como el estímulo con arginina y ACTH respectivamente o a la prueba de glucagón para ambas. [14](#)

Característicamente la hipoglucemia por déficit de GH y cortisol es hipercetogénica, los niveles séricos de insulina están inhibidos. Estos pacientes no responden a la prueba de glucagón ya que el hígado tiene insuficiente reserva de glucógeno.

La presencia de otros déficits hormonales como TSH/T4, Prolactina, LH/FSH T0, nos orientan al diagnóstico de IHH.

3- Diagnóstico por imagen

Los niños con diagnóstico de insuficiencia hipofisaria en el período neonatal tiene una alta incidencia de anomalías estructurales de la región hipotálamo hipofisaria, displasia septoóptica y otras malformaciones cerebrales [4](#)

La RMN de la región hipotálamo hipofisaria constituye una herramienta de crucial importancia en el diagnóstico. La mayoría de los niños con hipopituitarismo congénito presentan anomalías estructurales de la glándula hipofisis como hipo o hiperplasia de la glándula, agenesia del tallo hipofisario, ausencia o localización ectópica de la neurohipofisis. También es posible detectar defectos estructurales de la línea media, hipoplasia de los nervios ópticos, agenesia de septum, hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso. [2-4-15](#)

La **ecografía transfontanelar** puede ser utilizada como recurso diagnóstico para detectar tumores congénitos como el craneofaringioma, agenesia de septum pellucidum, cuerpo calloso, etc.

TRATAMIENTO

La hipoglucemia es una emergencia endocrinológica que requiere un pronto diagnóstico y tratamiento específico para evitar de esta manera la alta morbimortalidad asociada.

En presencia de hipoglucemia debe establecerse una vía endovenosa (ev) y previo inicio de la corrección con dextrosado al 5 o 10% es fundamental obtener muestras de sangre para establecer el diagnóstico etiológico.

Ante la sospecha de insuficiencia hipofisaria administrar Hidrocortisona ev a 60mg/m² (aproximadamente 20mg en el neonato de término) en forma rápida y luego continuar con 60mg/m² ev /24hs repartidos en intervalos cada 4hs hasta la recuperación del cuadro. Luego continuar con tratamiento sustitutivo por vía oral

Cuando coexiste insuficiencia de GH, el tratamiento sustitutivo con GH recombinante humana debe iniciarse en forma inmediata ya que la hipoglucemia suele persistir a pesar del tratamiento corticoideo.

La hormona de crecimiento recombinante humana se aplica en forma subcutánea en dosis diarias que varían entre 0.2 - 0.3 mg/kg/ semana.

En caso de insuficiencia del eje TRH-TSH debe administrarse tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas vía oral.

Conclusión IHH

Ante un neonato con hipoglucemia asociado a otros signos clínicos como ictericia prolongada, alteración de la línea media, nistagmus, micropene, criptorquidia deben utilizarse todos los recursos diagnósticos disponibles para confirmar IHH, asegurar un tratamiento precoz y evitar de esta manera la muerte o un daño del Sistema Nervioso Central irreversible.

Como se describió en el apartado de etiología, en las últimas décadas ha habido un importante avance en el conocimiento de los genes involucrados en la organogénesis hipofisaria. El progreso en el conocimiento de las bases genéticas permitirá comprender las diferencias fenotípicas e impactar positivamente en la morbimortalidad y en las decisiones terapéuticas.

2- CORTEZA SUPRARRENAL

El programa de desarrollo que da origen a la glándula suprarrenal comienza en épocas tempranas de la embriogénesis y continúa hasta la vida adulta.¹⁶

La corteza adrenal fetal deriva de células mesenquimáticas en contraste con la médula adrenal de origen ectodérmico neural. Un precursor adrenogonadal común va a dar origen a las células secretoras de esteroides adrenales y gonadales. Las células destinadas a generar la corteza suprarrenal migran desde el epitelio celómico formando la glándula suprarrenal primitiva, en el repliegue urogenital alrededor de la octava semana de gestación. Esta glándula suprarrenal primitiva contiene un agrupamiento interno de células grandes, eosinófilas, llamadas zona fetal. Inmediatamente después, un segundo agrupamiento de células, se desarrolla para formar una capa celular densa externa, la zona definitiva.

La adrenal fetal es el sitio de síntesis de grandes cantidades de precursores androgénicos DHEA y de DHEAS, desde momentos tempranos del desarrollo ¹⁷ y su función es hasta el momento desconocida.

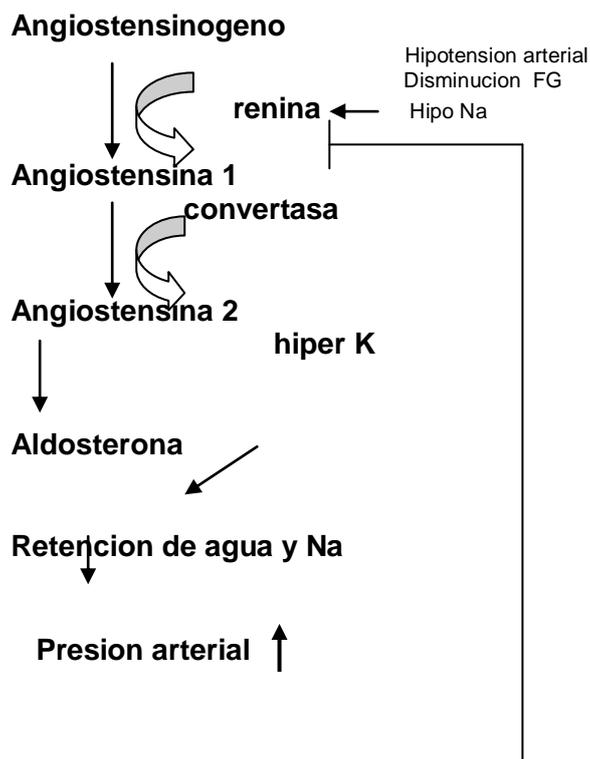
Las células de la zona definitiva tienen un fenotipo proliferativo que persiste a través de la gestación, y adquieren capacidad para la síntesis de mineralocorticoides. Una tercera zona, la zona de transición, se desarrolla, entre las zonas definitiva y fetal, alrededor de mitad de la gestación y expresa las enzimas necesarias para la síntesis del cortisol ¹⁷. Los niveles de cortisol del feto son bajos y comienzan a elevarse a partir de la mitad de la gestación.

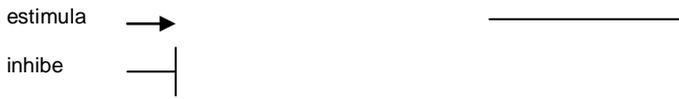
Múltiples genes que codifican para factores de transcripción han sido asociados al desarrollo de las células adreno-corticales y a la modulación de la función esteroidogénica. ¹⁸⁻¹⁹.

Al nacimiento la glándula adrenal tiene un tamaño similar a las adrenales adultas a expensas de la adrenal fetal que constituye el 85% de la misma. Posteriormente, la adrenal fetal involuciona rápidamente por mecanismos apoptóticos entre otros, teniendo a las 2 semanas de vida un 3 % del volumen total para desaparecer hacia el sexto mes de vida post-natal. Esta involución depende de la edad gestacional ya que en los bebés prematuros la adrenal fetal continúa secretando andrógenos hasta que llegan a la edad de término. La zona más pequeña y externa que se desarrollará en la vida postnatal está formada por la corteza definitiva constituida por la glomerulosa, lugar de síntesis de los mineralocorticoides y la zona de transición compuesta por la fasciculata donde se sintetiza el cortisol y la reticularis (poco desarrollada en la etapa preadrenarquica (< 5 años de edad cronológica) productora de andrógenos. En los RNPT los niveles de cortisol y aldosterona son más bajos que en los RNT sugiriendo una inmadurez en las enzimas 21 α hidrolasa, 11 β hidroxilasa y 18 hidroxilasa ^{.20}

La **aldosterona** es el esteroide con mayor actividad mineralocorticoide sintetizado por la glándula adrenal. Su función es la de regular la retención de sodio a nivel renal y de esta manera influenciar el balance electrolítico, el volumen intravascular y la presión arterial. Su secreción está principalmente regulada por la angiotensina 2 y el potasio, siendo el rol de la ACTH secundario. La secreción diaria es de 0.1 mg. En **la fig 2** podemos ver en forma esquemática la regulación del sistema renina angiotensina aldosterona.

Fig 2 Regulación del sistema renina angiotensina aldosterona





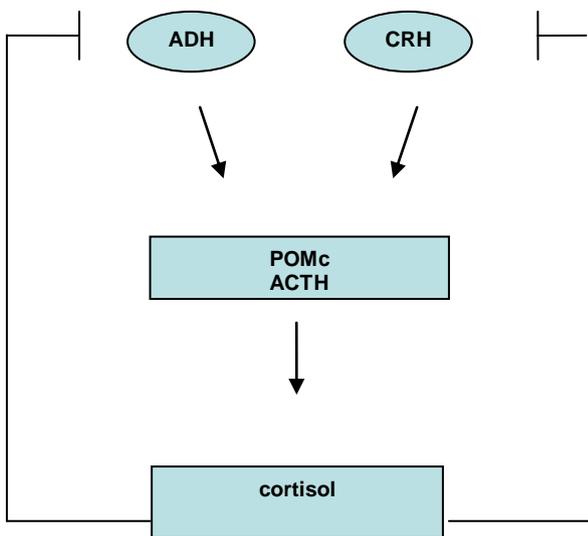
El **cortisol** es el principal producto esteroideo de la glándula suprarrenal. Regula funciones metabólicas, cardiovasculares, inmunes y psicológicas. En condiciones de reposo su principal función es prevenir la hipoglucemia y la hipotensión arterial. La secreción diaria es 6 -9 µg /m2 /día. El cortisol y la ACTH se secretan por pulsos cada 35 minutos y tienen un ritmo circadiano con valores más elevados a la mañana y un nadir a la noche que se desarrolla recién hacia los 2 o 3 años de edad cronológica. Por este motivo, valores bajos de cortisol a la mañana en el periodo neonatal no son indicativos de insuficiencia del mismo.

Los **andrógenos adrenales** intervienen en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, fundamentalmente del vello pubiano en la mujer.

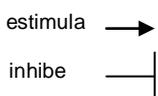
La síntesis y secreción de cortisol esta regulada por la ACTH hipofisaria cuya secreción y síntesis a su vez depende del CRH hipotalámico y en menor medida de la hormona antidiuretica. La ACTH estimula en forma aguda la esteroidogénesis, la captación de colesterol de la LDL sérica, incrementa la concentración de colesterol libre intracelular y la síntesis de la proteína StAR (steroidogenic acute regulatory protein) que regula el pasaje de colesterol de la membrana externa a la membrana interna de la mitocondria donde tiene lugar el inicio de la síntesis esteroidea. En forma cronica la ACTH estimula la síntesis de todas las enzimas involucradas en la esteroidogénesis.

El cortisol a su vez a través de un mecanismo de feed back negativo regula su propia síntesis inhibiendo la secreción y síntesis de CRH y ACTH a nivel hipotalámico e hipofisario respectivamente. En forma esquemática se muestra la regulación del eje H-HA en la **Fig3**

Fig 3 Regulacion del eje HHA



ADH: hormona antidiuretica, CRH :factor liberador de ACTH, POMc: propiomelanocortina, ACTH : adrenocorticotrofina



INSUFICIENCIA SUPRARRENAL (IA) EN EL PERIODO NEONATAL

La insuficiencia suprarrenal produce alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y de los carbohidratos que pueden llevar al colapso cardiocirculatorio, hipoglucemia, coma y muerte

- 1-Etiología
- 2-Diagnóstico
- 3-Tratamiento

1-Etiología

Los avances en el conocimiento genético de estas enfermedades han permitido entender en parte los mecanismos fisiopatológicos del funcionamiento adrenal.

Con fines didácticos podemos clasificar a la insuficiencia suprarrenal en **primaria** (IAP) cuando el defecto se produce en la glándula suprarrenal y **secundaria** o **terciaria** (IAS) cuando la alteración ocurre por una disfunción a nivel hipofisario e hipotalámico respectivamente.

En la **tabla 4** se hallan resumidas las causas de la ISP e ISS

Tabla 4 Etiopatogenia de la insuficiencia adrenal primaria (IAP) y secundaria (IAS)

		Síndrome o enfermedad	Genes conocidos (localización cromosómica)
IAP	Disgenesia o hipoplasia adrenal	S Pallister-Hall (también presenta insuficiencia de GH)	GLI3
		Hipoplasia adrenal congénita por deficiencia o deleción del DAX, SF1, otros	DAX1(Xp21-Xp21.3-p21.2), SF1(9q33) otros
		Resistencia fliar a los glucocorticoides(tipo1,2) S tripleA	ACTHR(18p11)(tpo1) AAAS gene
		Asociación IMAGE	?
	Destrucción de la glándula	ALD	Xq28
		Infecciones- sepsis	
		Hemorragias	
	Alteración en la esteoidogenesis	Biosíntesis del colesterol : SLO	DHCR7 (11q12-q13)
		Biosíntesis esteroidea: StAR HSC Enfermedades mitocondriales	8p11 CYP21(6p21.3), otros
	IAS	Insuficiencia de ACTH y/o CRH	Insuficiencia - Aislada de ACTH
- IHM			HEX1-LHX3-SOX3-PROP1
Insuficiencia o alteración en el procesamiento del POMC		POMC-MC1	
Tumores del SNC Craneofaringioma *			

ALD . adrenoleucodistrofia ,slo: S. Smith Lemli Opitz HSC: hiperplasia suprarrenal congenita, IHM: insuficiencia hipofisaria multiple.Pomc: propiomelanocortino.

* En la edad pediátrica , además del craneofaringioma ,ocurren otros tumores como gliomas, germinomas.,y deficiencias secundarias al tratamiento de los mismos .

Desde el punto de vista **etiopatogénico** la IAP podemos agruparla en tres grandes categorías:

- 1 Disgenesia o hipoplasia adrenal
- 2 Destrucción adrenal
- 3 Alteración en la esteroidogénesis

1- Disgenesia o hipoplasia adrenal

Si bien la compleja regulación del desarrollo de la glándula suprarrenal es en gran parte aun desconocida actualmente se sabe que distintos factores transcripcionales y moléculas de señalización intervienen en la diferenciación inicial de la glándula mientras que en la diferenciación terminal y zonificación intervendrían principalmente factores hormonales.²¹ Estudios en pacientes con IA Congenita (C) han permitido establecer un rol central en la diferenciación inicial de la corteza adrenal a factores transcripcionales como el **GLI3, Dax1 y SF1**

El **GLI3** es una proteína que actúa como activador transcripcional del desarrollo adrenal entre otras funciones. Su mutación causa el S de Pallister Hall caracterizado por la presencia de hipoplasia adrenal, hipopituitarismo,polidactilia,ano-imperforado hamartoblastoma hipotalámico.(AR)

Los factores transcripcionales **DAX1 y SF1** pertenecen a la familia de receptores nucleares que interactúan entre si, coexpresándose en el desarrollo normal de la gónada, adrenal e hipotálamo.

El gen **DAX1** (dosage -sex reversal adrenal hypoplasia gene o NR0B1) se localiza en el cromosoma Xp21.Se han descrito más de 80 mutaciones y es la causa más frecuente de Hipoplasia Adrenal Congenita (HAC) en el varón ligada al cromosoma X. Su expresión fenotípica es variable, la IA puede presentarse en el período neonatal o más tarde durante la infancia y adolescencia, suele asociarse a hipogonadismo hipogonadotrófico en grado variable.²² La disgenesia adrenal se caracteriza por la ausencia de la corteza definitiva y la presencia de adrenal fetal de aspecto megalocítico y vacuolado. Se han descrito mutaciones puntuales ,deleciones completas del gen y en una menor proporción grandes deleciones que abarcan genes contiguos ocasionando el síndrome del gen contiguo .En este síndrome, dependiendo del tamaño de la deleción, a la IA se asocian retardo mental, déficit de glicerol quinasa, déficit de ornitintrascarbamilasa (OTC) y distrofia muscular de Duchene. El aumento de la CPK serica, y/o del glicerol (serico y en orina) sumado a una pseudohipertrigliceridemia permiten el diagnostico precoz de la distrofia muscular de Duchene y deficiencia en la glicerolquinasa respectivamente . La hiperamonemia caracteriza al déficit de OTC. (AR) ²¹.Si bien su presentación es frecuentemente en varones, recientemente se ha descrito este síndrome en una niña portadora de una deleción Xp21 en el alelo materno y una inactivación total del cromosoma X paterno.²³

También se han descrito otras formas de HAC autosómicas recesivas no ligadas al cromosoma X.

El gen **SF1** se localiza en Cromosoma 9q33 y se han descrito mutaciones en homo y heterocigosidad con un amplio espectro de presentación clínica que puede ir desde la IA con ambigüedad genital en el varón hasta individuos totalmente normales. La niñas no tiene afectación del desarrollo adrenal. Mecanismos moleculares como dosis génica, efectos dominantes negativos, requerimientos de ligandos específicos entre otros muchos desconocidos, intentan explicar la variabilidad fenotípica. ²¹

Síndromes de resistencia a la ACTH

Las resistencias familiares a los glucocorticoides son enfermedades autosómicas recesivas. Se han descrito dos formas: tipo 1 (mutación en el receptor de ACTH (melanocortin 2 receptor) y tipo 2 donde no se ha podido encontrar mutación del receptor. Usualmente la insuficiencia es glucocorticoidea, pero en algunos casos se ha observado insuficiencia mineralocorticoidea parcial.

El síndrome conocido como de la triple A o S de Allgrove, se caracteriza por la presencia de resistencia a la ACTH, acalasia y alacrima. Es autosómico recesivo y se debe a mutaciones en la proteína Aladin (gen AAAS). Esta proteína estaría involucrada en mecanismos de señalización post receptor de ACTH. El 15% de los pacientes desarrolla también crisis salina.

Asociación **IMAGE**: síndrome autosómico recesivo cuya etiología es aun desconocida. Estos pacientes presentan insuficiencia adrenal asociada a RCIU, displasia ósea, dismorfias faciales, y anomalías genitales en los varones (criptorquidia e hipospadia). [24](#)

2-Destrucción de la glándula adrenal.

Hemorragias y sepsis

La hemorragia adrenal si bien puede ser un acontecimiento frecuente en el periodo neonatal raramente ocasiona IAP. [25](#). Se han descrito los siguientes factores de riesgo para la misma: traumatismo de parto, infección intrauterina, asfixia perinatal, sepsis (sobre todo en RN prematuros extremos). [26](#)

En las hemorragias adrenales bilaterales deben realizarse estudios de funcionalidad hormonal mientras que en las unilaterales hay que realizar diagnóstico diferencial con neuroblastoma. En todos los casos se debe realizar un seguimiento clínico y ecográfico.

La **adrenoleucodistrofia** es una enfermedad hereditaria que se transmite en forma recesiva ligada al X. El defecto genético se localiza en el locus Xq28 que codifica un transportador peroxosomal de membrana, necesario para la β oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML). Su déficit resulta en un aumento en la circulación periférica de AGCML y en la acumulación de los mismos en la adrenal y en la sustancia blanca cerebral ocasionando la aparición de IAP y una progresiva desmielinización del sistema nervioso central. Su presentación en el periodo neonatal es rara. Se observa en varones y en general ocurre a partir de los 3 años. La incidencia es 1/20000. [27](#)

3-Alteración en la esteroidogénesis

Deficiencia en la síntesis de colesterol

La biosíntesis de las hormonas esteroideas se inicia a partir del colesterol proveniente de la dieta (LDL colesterol) y del sintetizado intracelularmente. Los pacientes con S. Smith Lemli Opitz (SLO) tienen una incapacidad para sintetizar colesterol. Presentan una mutación en la enzima que cataliza el paso final en la síntesis de colesterol (sterol delta 7 reductasa) (locus: 11q12q13). Estos pacientes tienen IAP, microcefalia, cardiopatía, facies típicas, ambigüedad genital en los varones y severo daño neurológico. Herencia autosómica recesiva

Alteración en la síntesis esteroidea

Enfermedades mitocondriales por delección o mutación del ADN mitocondrial. Estos desordenes genéticos son muy heterogéneos y pueden afectar un solo órgano o varios órganos y sistemas

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) [29](#)

Es la causa más frecuente de ISP en el periodo neonatal en ambos sexos.

Se denomina hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), a un grupo de enfermedades ocasionadas por un defecto genético en alguna de las cinco enzimas o proteína (StAR) involucradas en la esteroidogénesis adrenal. Es una de las causas más frecuentes de errores congénitos del metabolismo.

El modo de herencia es autosómico recesivo. La deficiencia enzimática produce un defecto en la síntesis de cortisol y la consecuente hipersecreción de ACTH.

El defecto enzimático más frecuente es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, que da cuenta del 90- 95% de los casos de HSC. Otros defectos enzimáticos menos frecuentes son: P450_{scc}, 3βOHesteroideshidrogenasa, y defectos combinados por deficiencia de una flavoproteína transportadora de electrones (POR).

Déficit de Proteína StAR o Hiperplasia adrenal lipoide por deficiencia de Star protein (steroidogenic acute regulatory protein) (8p11). La proteína StAR interviene en el pasaje de colesterol a través de la membrana mitocondrial, ofreciendo así el sustrato a la enzima P450_{SCC} que inicia la síntesis de hormonas esteroideas.

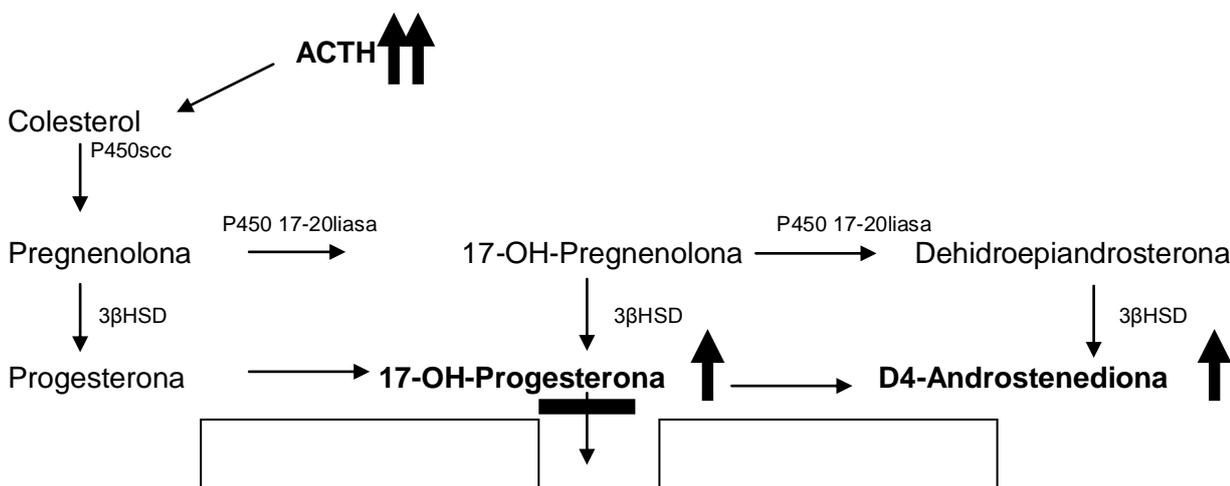
Cuando la actividad de una enzima de la esteroidogénesis es nula o disminuida se acumulan los metabolitos precursores.

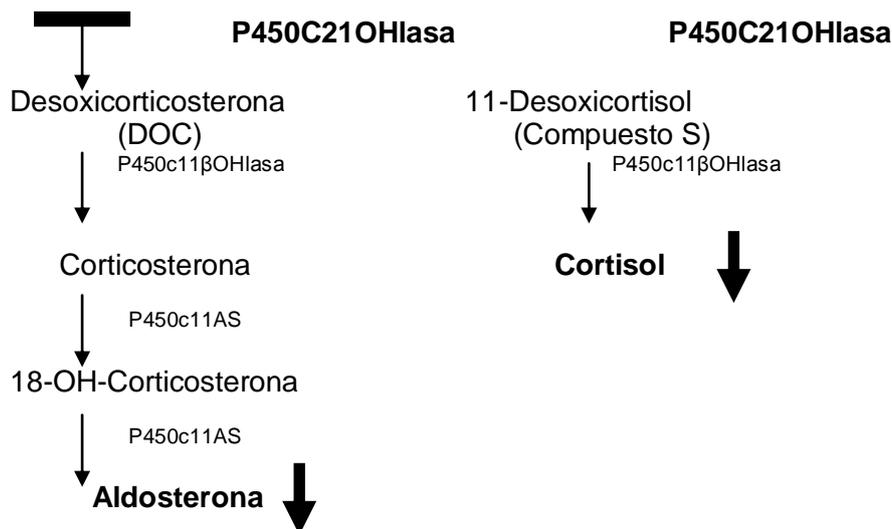
En el caso de la deficiencia de 21αhidroxilasa el metabolito que aumenta entre otros es la 17 OH- Progesterona convirtiéndose en un sensible marcador diagnóstico y útil en la pesquisa neonatal.

La incidencia de HSC por déficit de 21αhidroxilasa basada en la detección por pesquisa neonatal varía según las diferentes poblaciones siendo el rango de 1/21270 en Nueva Zelanda a 1/5000 recién nacidos vivos en Arabia Saudita. En EEUU la incidencia es de 1/15981 y en Europa 1/14970 recién nacidos vivos.(1) En Argentina (BsAs) :1/8937.²⁸

La deficiencia de 21-αhidroxilasa resulta en una deficiente producción de cortisol y también de aldosterona en las formas más severas. Esta deficiencia de cortisol en la vida fetal temprana, lleva a un aumento en la secreción de CRH y ACTH, por falta de la retro-alimentación negativa hipotálamo-hipofisaria. Los niveles incrementados de ACTH llevan a una estimulación e hiperplasia de la corteza adrenal, con el consiguiente exceso de secreción de los precursores androgénicos previos al bloqueo. En la **fig 4** se encuentra esquematizada la esteroidogénesis en la HSC por déficit 21αhidroxilasa. Estos precursores androgénicos que se metabolizan a andrógenos más potentes no afectan la diferenciación sexual de los fetos masculinos pero sí de los fetos femeninos ocasionándoles ambigüedad genital. El exceso de andrógenos en el feto femenino inhibe la formación separada de los canales uretral y vaginal originándose un seno urogenital. Además, viriliza los genitales externos produciendo hipertrofia de clítoris, fusión de los repliegues labio escrotales y migración rostral del orificio uretral en grado variable (la virilización se cuantifica según escala de Prader en 5 grados, siendo el grado 5 masculinización completa). Los genitales internos femeninos se desarrollan normalmente (útero, trompas, ovarios).

Fig 4 Esteroidogénesis adrenal





Formas clínicas de HSC por deficiencia de 21- α hidroxilasa

Existe un amplio espectro de presentación clínica de la misma enfermedad dependiendo del grado de déficit de actividad enzimática. Las formas clásicas (objetivo de la pesquisa) se presentan en el periodo neonatal y pueden ser: a) formas con deficiencia grave de actividad enzimática o perdedoras de sal 75% de los casos (deficiencia de cortisol y aldosterona) y b) formas menos severas virilizantes simples 25% de los casos (deficiencia de cortisol solamente).

Los recién nacidos (RN) con la **forma clásica** perdedora de sal desarrollan entre los 7-30 días de vida la "crisis adrenal". En caso de no recibir tratamiento adecuado, la evolución es hacia el shock hipovolémico y la muerte. Las niñas afectadas presentan ambigüedad genital con diferente grado de virilización. Los varones afectados presentan genitales normales al nacer por lo que la sospecha diagnóstica en general se hace tardíamente cuando presentan la crisis adrenal.

En las **formas clásicas virilizante simple** no se produce la crisis adrenal.

Las niñas presentan ambigüedad genital y los varones genitales normales. En estos últimos el diagnóstico suele hacerse durante la infancia por presentar signos de pubertad precoz (signos puberales con testículos chicos).

DIAGNOSTICO

1-Signo-sintomatología clínica

2-Estudios de laboratorio

3-Diagnostico por imagen

1-Clinico

Como se describió en el apartado de IHP la insuficiencia adrenal secundaria se caracteriza por disfunción del sector glucocorticoideo y clínicamente se manifiesta con severa hipoglucemia frecuentemente acompañada de convulsiones, ictericia colestática, y mala progresión de peso. También presentan hipotensión pero en menor grado que en la IAP.

En la IA primaria a estos síntomas se le agregan aquellos producidos por la insuficiencia mineralocorticoidea. **Tabla 5**

La **crisis adrenal** es la presentación aguda de la insuficiencia adrenal caracterizada por mala actitud alimentaria, pobre ganancia ponderal, vómitos, diarrea, pérdida de sal, deshidratación, hipotensión, colapso circulatorio e hipoglucemia. En caso de no recibir tratamiento adecuado, la evolución es hacia el shock hipovolémico y la muerte.

El antecedente de hermanos muertos por muerte súbita surge frecuentemente en el interrogatorio.

En los RN Prematuros extremo el cuadro clínico puede semejar un shock séptico. [26](#)

Tabla 5 características clínicas de la IAP y IAS

	IAP	IAS
Hiperpigmentación	+	-
Deshidratación (hiponatremia /hiperkalemia)	+	-*
hipoglucemia	+	+
Colapso cardiovascular, hipotensión	++	+
Otros signos		Insuficiencia de otras hormonas hipofisarias Anomalías de la línea media

* A veces la presencia de hiponatremia en estos casos se debe a una imposibilidad de excretar el exceso de agua libre por insuficiencia corticoidea.

Ante la presencia de una alteración en la diferenciación sexual (insuficiente virilización en los varones o virilización en las niñas) como suele ocurrir en muchos de estos casos en que existe una insuficiente o excesiva producción de andrógenos se deben profundizar los estudios hormonales y realizar cariotipo.

2-Laboratorio

En la tabla 6 se enumeran los estudios de laboratorio que permiten realizar el diagnóstico IAP e IAS

Tabla 6 características diagnósticas de la IAP-IAS

	IAP	IAS
ACTH	elevada	Normal o baja
Cortisol (microgr/dl) basal	Bajo (<5)	Bajo (<5)
Renina (actividad de renina o masa)	elevada	normal
Na	bajo	normal
K	alto	normal
Hipoglucemia	si	si

La extracción de sangre para los estudios diagnósticos debe realizarse idealmente previa institución del tratamiento.

En general las muestras para dosajes hormonales deben recolectarse en tubo seco, (a excepción de la ACTH y Renina en tubos con EDTA) y ser centrifugadas para la extracción del suero. En caso de necesitar el traslado de la muestra esta debe realizarse en forma refrigerada (hielo seco) lo más pronto posible. Contactarse con centro especializado para asesoramiento.

El test de estímulo con ACTH endovenoso es útil para el diagnóstico de IAP y alteración en la esteroidogénesis adrenal.

Para realizar el diagnóstico etiológico ver **tabla 7**

Tabla 7

Diagnóstico Específico	IAP	IAS
HSC	17 OH progesterona *	
Gen contiguo	Triglicéridos CPK	
ALD	AC grasos de cadena larga	
Otras hormonas H-H		IHH múltiple

*Dependiendo de la sospecha diagnóstica se solicitarán el resto de los andrógenos adrenales.

Debe realizarse cariotipo a todo paciente con genitales ambiguos.

HH: hipotálamo-hipofisis I: insuficiencia

Con respecto al diagnóstico de HSC(21OH), actualmente su detección precoz se ha incorporado en el programa de pesquisa de enfermedades metabólicas neonatales. Es importante tener en cuenta que los resultados de 17hidroxiprogesterona de la pesquisa neonatal no son específicos y deben siempre reconfirmarse con valores en suero. La confirmación diagnóstica debe realizarse con **dosajes séricos de 17hidroxiprogesterona (con método extractivo) previo al inicio del tratamiento.**

Los estudios diagnósticos de biología molecular son de creciente utilidad no solo para confirmar el diagnóstico sino para un mejor seguimiento y asesoramiento genético.

Ante la presencia de genitales ambiguos no debe asignarse sexo hasta que un grupo multidisciplinario de expertos evalúen toda la información y en conjunto con los padres se asuma la asignación de sexo.

Cuando se sospecha insuficiencia secundaria la deficiencia de otras hormonas de los ejes hipotálamo-hipofisarias ayudan en la orientación diagnóstica.

Imágenes

La ecografía es de utilidad en el seguimiento de las hemorragias adrenales y ante la presencia de genitales ambiguos para valorar presencia de estructuras müllerianas.
La RMN del SNC es útil en el diagnóstico de IAS

TRATAMIENTO

Objetivo: lograr una adecuada dosis sustitutiva basal y durante situaciones de stress.

A Crisis adrenal

-Frente a la sospecha clínica de crisis adrenal se debe optar por una actitud agresiva de manejo dada la alta mortalidad asociada al retraso en el tratamiento.

El tratamiento es el mismo independientemente de la causa.

En el periodo neonatal suele ser la manera de presentación del cuadro de IA o puede desencadenarse ante situaciones de stress por ejemplo infecciones
Previo a la corrección debería idealmente realizarse extracción de muestra de sangre para estudios diagnósticos. Tener en cuenta que las pruebas diagnósticas no deben diferir el tratamiento que puede ser vital.

Las medidas recomendadas en esta situación son:

- Reposición del volumen hidroelectrolítico : iniciar bolos de 10ml/kg de solución de CLNa 0.9% y mantener infusión de acuerdo al estado hemodinámico del paciente. En general los requerimientos de volumen durante las primeras 24 horas son de 100-120 ml/kg
- En caso de hipoglucemia realizar corrección de la misma con solución glucosada al 5 o 10%.
- Administrar Hidrocortisona endovenosa (ev) a 60mg/m² (aproximadamente 20mg en el neonato de término) en forma rápida y luego continuar con 60mg/m² ev /24hs repartidos en intervalos cada 4hs hasta la recuperación del cuadro.

Cuando no es posible obtener una vía endovenosa por el colapso circulatorio se debe administrar la misma dosis de hidrocortisona en forma intramuscular. En estos casos los intervalos de administración son cada 6 horas.

La administración de mineralocorticoides no es necesaria ya que esta función es suplantada por las dosis altas de hidrocortisona.

B Tratamiento basal

En condiciones basales el paciente debe recibir hidrocortisona en dosis sustitutivas por vía oral. La secreción de cortisol endógena normal en los neonatos se estima en 7–9 mg/M²/d ³⁰ Por lo tanto y teniendo en cuenta que se absorbe aproximadamente el 50% de la cantidad administrada, la dosis de mantenimiento recomendada es entre 10-15 mg/m² /día repartida en 3 dosis diarias.

En caso de necesitar tratamiento sustitutivo mineralocorticoide, debe indicarse 9 alfa fluor hidrocortisona en una sola toma diaria en dosis que oscilan entre 0.05 y 0.1mg/día. Estos pacientes deben suplementarse además con extra sal entre 1–3 g/d (17–51 mEq/d), repartidos en el día. El contenido de Na de la leche humana y de fórmula es de 8 mEq/l ³¹ Bajo el tratamiento sustitutivo con extrasal y mineralocorticoides debe realizarse un control riguroso de la tensión arterial.

C Tratamiento en situaciones de stress

El refuerzo de las dosis de hidrocortisona tiene como objetivo imitar el incremento de secreción de cortisol que normalmente se produce ante situaciones de stress como las enfermedades y las cirugías.

Estos pacientes deben incrementar la dosis de hidrocortisona que reciben ante situaciones de stress. Por este motivo, es de vital importancia instruir a los padres o a las personas que estén al cuidado del niño sobre las pautas a seguir en caso de stress.

En presencia de un stress leve como fiebre, cuadros respiratorios de vías aéreas superiores, es necesario duplicar la dosis de hidrocortisona que normalmente recibe cada 8 horas.

En caso de intolerancia oral, o situaciones de stress moderado o grave debe administrarse hidrocortisona intramuscular o endovenosa siguiendo las pautas de tratamiento de la crisis adrenal.

Previo a una cirugía se debe administrar hidrocortisona ev 60mg/m² (aproximadamente 20 mg) 1 hora antes, y 60mg/m² durante la misma. Luego continuar con las recomendaciones para crisis adrenal.

En todas estas situaciones en que se aumenta la hidrocortisona a dosis farmacológicas debe suspenderse la medicación mineralocorticoidea, ya que la hidrocortisona en estas concentraciones tiene actividad mineralocorticoidea.

Las dosis de hidrocortisona expresadas en mg/m² descritas en los ítems B y C son las mismas que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia adrenal a cualquier edad pediátrica.

D tratamiento en prematuros extremos

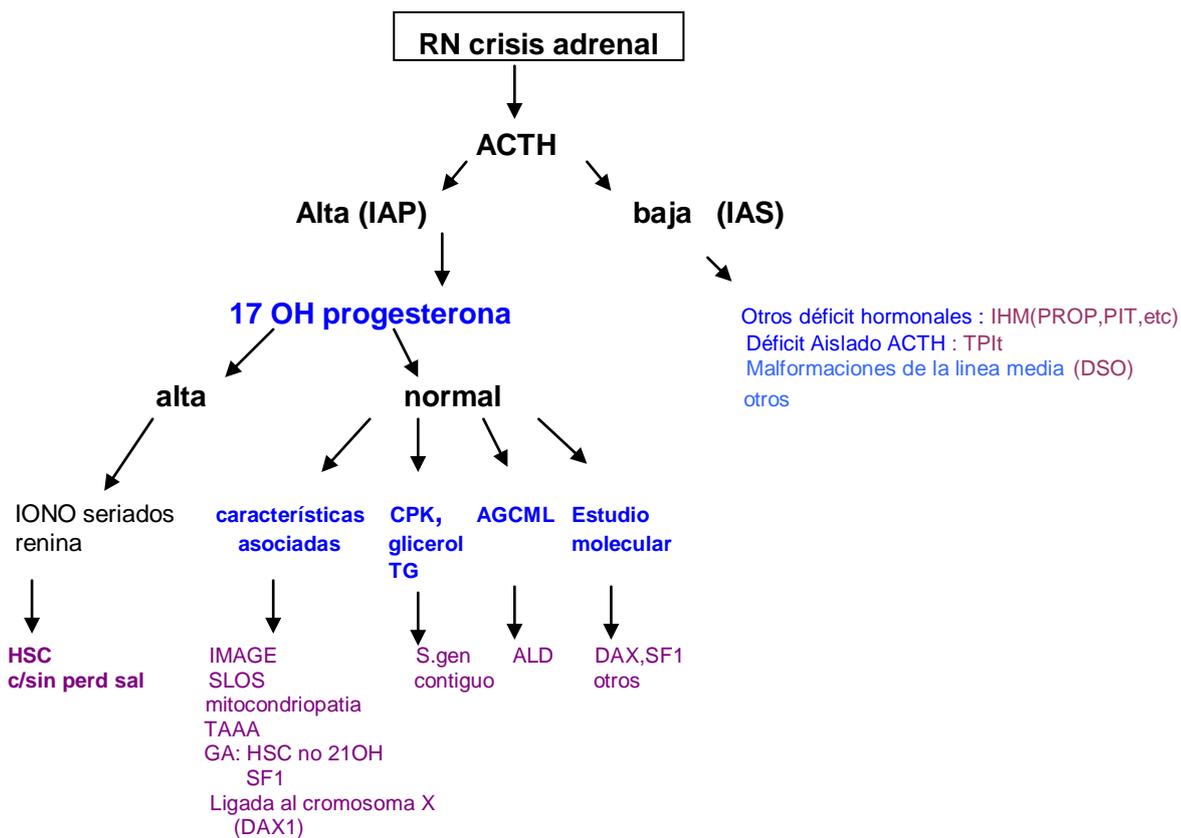
Insuficiencia adrenal en los prematuros extremos

El diagnóstico y tratamiento de la IA en los RN prematuros (P) extremos es actualmente un tema controvertido. Algunos autores recomiendan el uso de hidrocortisona a dosis de 1 mg/kg en RNPT extremos que presentan hipotensión refractaria a los tratamientos vasopresores.

Se postula que en este grupo de pacientes habría una inmadurez del eje H-H-A sobre todo del desarrollo adrenal y que por lo tanto no tendrían una respuesta de cortisol adecuada al stress. Este cuadro es reversible y requiere un corto tiempo de tratamiento. ²⁶⁻³²

Para finalizar en la **figura 5** podemos ver un algoritmo diagnóstico de insuficiencia adrenal

Fig 5 Algoritmo diagnóstico



IHM: insuficiencia hipofisaria multiple,DSO: displasia septooptica, HSC: hiperplasia suprarrenal congenita, IMAGE: asocia RCIU, displasia osea, otros, SLOS: S. Smith Lemli Opitz,TAAA: s tripleA, GA: genital ambiguo,

Conclusión IAP e IAS

La insuficiencia de la glándula suprarrenal produce independientemente de su etiología hipoglucemia, colapso cardiocirculatorio, shock y muerte del paciente si no se instituye el tratamiento precozmente. El pediatra neonatólogo debe estar alerta para sospechar el diagnóstico.

LA GLÁNDULA TIROIDEA

Las hormonas tiroideas intervienen en el metabolismo energético celular, aumentan la termogénesis, el transporte de iones y agua, el metabolismo de aminoácidos y lípidos. Potencian las acciones adrenérgicas de las catecolaminas. En el período fetal – y primeros 2 años de vida intervienen en la diferenciación y organización de numerosos tejidos, principalmente del sistema nervioso central.

Embriología y Fisiología 33-34-35

El primordio de la glándula tiroidea (células foliculares) se origina a partir de un engrosamiento medial en el piso de la faringe primitiva hacia las 4ta semana de edad gestacional. Posteriormente se van a fusionar dos evaginaciones del 4to arco faríngeo que van a dar origen a las células parafoliculares (productoras de calcitonina). La determinación fenotípica, así como el crecimiento y descenso del primordio tiroideo a través del conducto tirogloso hasta su localización definitiva en la cara anterior del cuello, resultan de la acción específica y coordinada temporoespacial de numerosos factores de transcripción como el TTF1, TTF2 y Pax 8 que se expresan en presencia de diferentes coactivadores locales.

La glándula tiroidea madura está compuesta por unidades funcionales llamadas folículos. Estos folículos contienen 2 tipos de células, los tirocitos (células foliculares productoras de hormonas tiroideas) y las células C (parafoliculares, productoras de calcitonina) que circundan el coloide. Una membrana basal separa el folículo del medio (vasos, linfáticos, nervios). La sustancia coloidal está compuesta principalmente por la tiroglobulina, una glicoproteína dimérica, grande, yodada, rica en residuos tirosílicos, precursores de las hormonas tiroideas levotiroxina (T4) y triiodotiroxina (T3).

La ontogenia de la función tiroidea madura es compleja e involucra el desarrollo y maduración de la interacción del eje Hipotálamo- Hipofisario - Tiroideo, maduración de mecanismos de metabolización, de transporte y acción de las hormonas tiroideas.

A las 7 semanas de vida embrionaria la glándula tiroidea ya es capaz de sintetizar tiroglobulina y a las 11 semanas adquiere capacidad para concentrar yodo y sintetizar tiroxina. Entre las 10 y 12 semanas la hipófisis comienza a secretar TSH, hormona glicoproteica, que estimula el crecimiento y desarrollo de los folículos tiroideos. La concentración sérica fetal de hormonas tiroideas aumenta gradualmente durante la gestación. Cerca de la semana 20 los receptores de TSH son capaces de responder al TSH.

Hacia las 28 semanas de gestación se establece el mecanismo de regulación negativo (feed-back) Hipotálamo-Hipofisario-Tiroideo. La capacidad de la glándula de reducir el atrapamiento de yodo cuando hay un exceso del mismo se desarrolla hacia las 36 semanas de gestación.

La síntesis y secreción de hormonas tiroideas comprende una compleja serie de eventos todos producidos en forma simultánea en la misma célula y regulados por la TSH.

La TSH se une a un receptor de membrana en el tirocito acoplado a proteína G estimuladora. Además de estimular la captación de yodo, síntesis y secreción de las hormonas tiroideas T4 y T3, la TSH como se describió previamente, interviene en el desarrollo, crecimiento y proliferación de las células foliculares. Se encuentra bajo el control positivo del TRH hipotalámico y el control negativo de las hormonas tiroideas. A su vez inhiben su secreción la dopamina, somatostatina y los corticoides Fig 6

Unidad feto placentaria placentaria

La placenta tiene un rol importante en el desarrollo y función del eje tiroideo, permitiendo el pasaje de algunas sustancias y metabolizando otras.

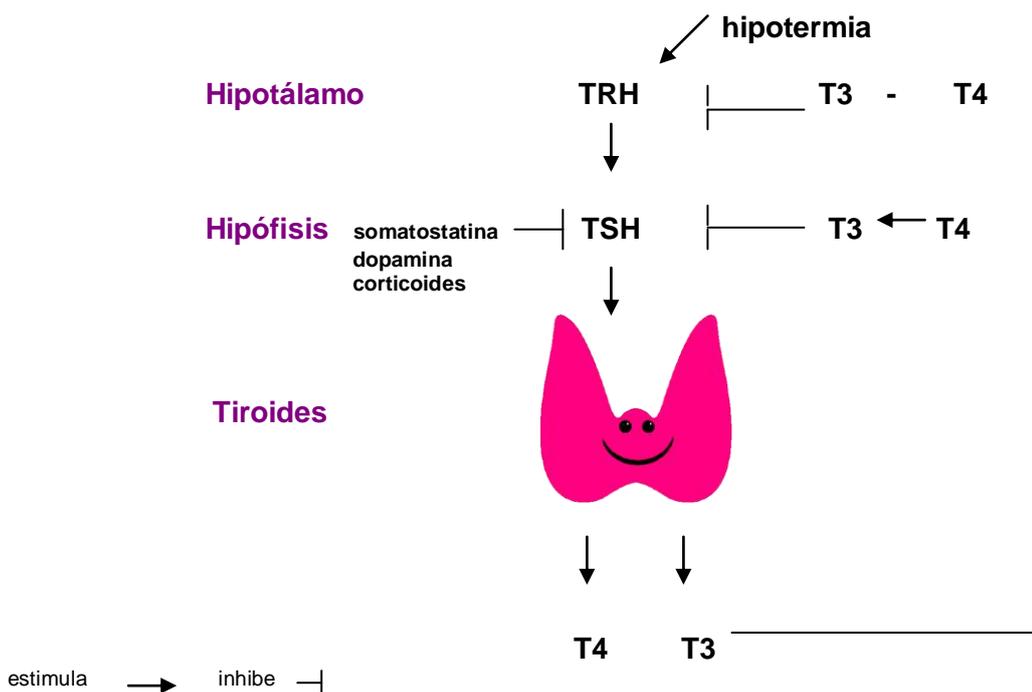
Durante la vida fetal la T4 atraviesa escasamente la placenta, gran parte es metabolizada a T3 reversa (T3r, inactiva) por la Deiodinasa 3 placentaria. No obstante, las cantidades de T4 son suficientes para permitir el desarrollo normal del cerebro en etapas tempranas de la embriogénesis. Este mecanismo supletorio permite proteger el desarrollo neurológico del feto en caso de hipotiroidismo congénito durante todo el embarazo. También es importante el pasaje de Yodo transplacentario.

Contrariamente a lo deseado, los anticuerpos funcionantes antitiroideos (inmunoglobulinas) maternos capaces de unirse al receptor de TSH, así como la medicación antitiroidea atraviesan fácilmente la placenta pudiendo ocasionar disfunción de la glándula tiroidea fetal.

Periodo neonatal

Al nacimiento se produce un aumento brusco de la TSH y de las concentraciones séricas de T4 y T3. Esto último debido al estímulo tirotrófico y a la maduración de la acción de las enzimas deiodinasas (D). Las D son seleno proteínas encargadas de regular específicamente las necesidades locales en los diferentes tejidos de hormonas tiroideas. La D1 aumenta la conversión de T4 a T3, hormona tiroidea activa y disminuye la producción de T3r. El aumento de la D2 en la grasa parda provoca un mayor aumento de la T3 sérica. Hacia las 24 hs de vida post natal las concentraciones séricas de hormonas tiroideas descienden a los valores normales para la edad.

Fig 6 Regulacion del eje Hipotalamo-Hipofiso-Tiroideo



Dibujo de la glandula tiroides: Guido Maltz

DISFUNCION DE LA GLANDULA TIROIDEA

Como ya se ha mencionado las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y maduración de muchos órganos en especial el cerebro y el sistema esquelético. El **hipotiroidismo congénito primario (HC)** es la endocrinopatía neonatal más frecuente y el diagnóstico y tratamiento precoz del mismo es primordial para prevenir el daño mental. El 95 % de los recién nacidos que padecen HC no presentan signos y/o síntomas evidentes al nacer, resultando imprescindible la implementación de programas de pesquisa neonatal masiva para su detección precoz. En nuestro país se utiliza para la pesquisa neonatal la medición de TSH en papel de filtro. Es importante tener en cuenta que el hipotiroidismo central no puede ser pesquisado con el dosaje de TSH y por lo tanto el diagnóstico del mismo debe sospecharse por la presencia de otras deficiencias anterohipofisarias o signos sintomatología clínica.

Por otro lado el **hipertiroidismo** si bien es menos frecuente es capaz de producir una alta mortalidad perinatal y neonatal constituyendo su diagnóstico y tratamiento precoz una **emergencia** endocrinológica.

En este capítulo nos referiremos a la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento del **hipertiroidismo feto-neonatal**.

HIPERTIROIDISMO FETO-NEONATAL

El hipertiroidismo feto-neonatal es una emergencia endocrinológica capaz de producir la muerte fetal o neonatal si no se instituye el tratamiento adecuado precozmente.

A largo plazo los efectos deletéreos se evidencian en el desarrollo del sistema nervioso central, siendo el rasgo más constante la craneo-sinostosis. Otras alteraciones descritas comprenden desde trastornos leve del aprendizaje a severo daño mental.³⁶

Etiología

Por su etiopatogenia, a diferencia del hipotiroidismo congénito, en la gran mayoría de los casos el hipertiroidismo neonatal es transitorio siendo su causa más frecuente el pasaje transplacentario de anticuerpos anti-receptor de TSH de la madre con antecedentes de enfermedad de Graves o más raramente tiroiditis de Hashimoto.

- 1- Pasaje transplacentario de anticuerpos (Ac) estimuladores del receptor de TSH
- 2- Mutación activante del receptor de TSH.
- 3- Mutación activante de la subunidad α de la proteína G.

1-Pasaje transplacentario de anticuerpos (Ac) estimuladores del receptor de TSH

Los Ac anti-receptor de TSH (TRAb o TBII) son inmunoglobulinas G, capaces de atravesar la placenta y de unirse y estimular o bloquear el receptor de TSH.

Aproximadamente el 1-2% de los hijos de madres con antecedentes de enfermedad de Graves pueden desarrollar hipertiroidismo neonatal. El riesgo se incrementa significativamente, cuando existe una alta concentración de TRAb/TBII en la circulación materna y/o cuando persisten requerimientos de medicación antitiroidea hacia el final del embarazo, en estos casos la incidencia puede llegar a ser de un 22%. [37- 38.](#)

Las concentraciones fetales de TRAb se incrementan progresivamente llegando a tener las concentraciones maternas hacia las 30 semanas de gestación .El hipertiroidismo fetal se evidencia a partir de la segunda mitad del embarazo, momento en que como se ha descrito previamente los receptores de TSH son capaces de responder tanto a la TSH endógena como a los TRAb ,esto ocurre especialmente en las mujeres con altas concentraciones de Ac.[36](#)

Es importante tener en cuenta que los Ac pueden seguir produciéndose a pesar del antecedente de la ablación de la glándula tiroidea materna ya sea por radioyodo o cirugía. En estos casos los Ac maternos no van a producir signo-sintomatología en la madre pero si en la glándula tiroidea fetal o neonatal.

El hipertiroidismo por pasaje de Ac es un proceso autolimitado y la duración del mismo depende de la potencia y la tasa de desaparición de los Ac estimuladores circulantes, usualmente se ha descrito una duración entre 8- 20 semanas.[33-39](#)

2- Mutación activante del receptor de TSH: se han descrito mutaciones en células germinales que provocan aumento de la actividad del receptor, la herencia es autosómica dominante .La mayoría de las mutaciones activantes han sido descritas en los dominios transmembrana e intracitoplasmático del receptor. Debe sospecharse el diagnóstico cuando hay antecedentes familiares positivos, aunque puede presentarse en forma esporádica .La edad de presentación es variable, en general es la misma en el grupo familiar afectado. [40](#)

3- Mutación activante de la subunidad α de la proteína G (gen GNAS).El receptor de TSH esta acoplado a un sistema la proteína G estimuladora. Las mutaciones de la subunidad α provoca la actividad constante del receptor no regulable. Las mutaciones ocurren en células somáticas y por lo tanto la forma de herencia es esporádica. El hipertiroidismo se observa formando parte del síndrome de Mc Cune Albright.[41](#)

Diagnóstico

- 1 -Signo-sintomatología clínica
- 2-Estudios de laboratorio
- 3-Diagnóstico por imagen

El diagnóstico debe sospecharse en todos los pacientes con factores de riesgo (cuadro 1) de padecer hipertiroidismo feto-neonatal.

Factores de riesgo para desarrollar Hipertiroidismo Fetal-Neonatal

- Madre con antecedentes de enfermedad de Graves actual o que halla recibido tratamiento ablativo y tenga niveles séricos altos de TRAb o TBII
- Hipertiroidismo durante el embarazo con requerimientos de medicación antitiroidea en el último trimestre
- Hipertiroidismo durante el embarazo no tratado o mal controlado.
- Antecedentes familiares de tirotoxicosis neonatal por mutación del receptor de TSH.

1-Diagnostico Clinico

En el **Tabla 8** se resumen los signos y síntomas del hipertiroidismo fetal y neonatal

En la vida fetal uno de los signos más precoces y confiables es la taquicardia $FC > 160$ latidos /min
En el neonato los signos más frecuentes son taquicardia, irritabilidad, pobre ganancia de peso y retracción palpebral.

Tabla 8 Manifestaciones clinicas del hipertiroidismo

<p>Hipertiroidismo fetal Taquicardia >160 latidos/min Bocio Retardo de crecimiento intrauterino Aceleración de la maduración ósea</p> <p>Muerte fetal Parto prematuro</p>
<p>Hipertiroidismo neonatal Bocio Irritabilidad Temblores Alteración del sueño Apetito voraz acompañado de mala progresión Diarrea, sudoración, fiebre , flushing, acrocianosis Retraccion palpebral Exoftalmos</p> <p>Alteraciones cardiovasculares: taquicardia, arritmias que pueden progresar hacia la insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar y sistémica.</p> <p>Aceleración de la edad ósea Craneosinostosis, microcefalia,retardo madurativo. Raramente: hepatoesplenomegalia y trombocitopenia.</p>

Los diagnósticos de **mutación activante del receptor de TSH y mutación activante de la subunidad α de la proteína G** deben sospecharse siempre ante la presencia de hipertiroidismo y ausencia de enfermedad autoinmune materna .El hipertiroidismo es definitivo y suele requerir un tratamiento más agresivo como la cirugía.³⁶

Como se describió previamente el hipertiroidismo por pasaje de Ac maternos es un proceso autolimitado. Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir tempranamente en la vida fetal o evidenciarse en el período neonatal en general hacia el final de la primera semana de vida o más tardíamente precedido de un estado eutiroideo o menos frecuentemente de hipotiroidismo.

Esto se debería en parte a los efectos de la medicación antitiroidea materna que atraviesa la barrera placentaria, y/o a la coexistencia de ac bloqueadores.

La coexistencia de Ac con actividad estimuladora y bloqueadora del receptor de TSH da origen a cuadros complejos de hipo e hipertiroidismo dependiendo del tipo de Ac que predomine, y el clearance metabólico de los mismos.

A su vez, algunos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo transitorio por alteración de los mecanismos de retroregulación hipotálamo-hipofisarios. Ha sido hipotetizado que el medio fetal hipertiroidico altera la maduración del eje H-H-T.⁴²

En la **tabla 9** se resumen los signos y síntomas que permiten el diagnóstico diferencial entre hipo e hipertiroidismo

2- Diagnóstico : Laboratorio

El diagnóstico se realiza por la presencia de niveles séricos de T4, T4libre, T3 elevada para la edad y TSH inhibida ($<0.3\mu\text{UI/ml}$).

La presencia de **TRAb/TBII** elevados en el bebé y la mamá confirma el diagnóstico de hipertiroidismo por pasaje de Ac maternos.

Los Ac capaces de unirse al receptor de TSH (**TRAb/TBII**), pueden medirse por ensayos inmunométricos o biológicos, estos últimos miden la actividad de los Ac sobre el receptor que puede ser estimuladora o inhibidora.³⁶

En nuestro laboratorio utilizamos un método inmunométrico que mide la capacidad de los Ac en el suero del paciente de desplazar al TSH de su receptor. El resultado se expresa como un porcentaje de desplazamiento. Al no medir actividad biológica, la interpretación del mismo se debe correlacionar con la clínica del paciente.

En nuestro medio se usan indistintamente los nombres TRAb (Thyrotropin receptor antibody) o TBII (Thyrotropin Binding Inhibitory Immunoglobuline). Cada laboratorio debe tener sus valores normales.

Los niveles de TRAb/TBII maternos en el último trimestre del embarazo y neonatales suelen correlacionar positivamente con el desarrollo de hipertiroidismo neonatal.

El dosaje en sangre de cordón de hormonas tiroideas no sería un buen predictor del desarrollo de hipertiroidismo neonatal, especialmente en las madres que están recibiendo tratamiento. Por el contrario los niveles de TBII han demostrado ser de mayor utilidad.³⁶

3- Diagnóstico por Imágenes

La ecografía prenatal realizada por ecografistas expertos a partir de la semana 20 de gestación es el método más sensible y específico para detectar disfunción tiroidea intraútero ³⁵

La **ecografía nos** permite valorar:

- La presencia de bocio tanto en el feto como en el neonato. En el eco dopler, se observa un aumento generalizado de la vascularización en el hipertiroidismo .
- Crecimiento fetal (diámetro bitemporal y largo femoral).
- Maduración ósea: los núcleos de osificación de la epífisis femoral aparecen normalmente hacia las 32 semanas de gestación.

Rx mano izquierda en el periodo neonatal nos permite estimar la presencia de núcleos de osificación que es una evidencia significativa de aceleración de la edad ósea.

Tabla 9 Diagnostico diferencial de hipertiroidismo vs hipotiroidismo

	hipertiroidismo	hipotiroidismo
FC	↑	Normal o ↓
bocio	si/no	si/no
RCIU	si	no
Edad osea	acelerada	atrasada
T4 total y T4 libre	↑	↓
T3	↑	↓
TSH	↓	Normal -o ↑

FC: frecuencia cardíaca

Tratamiento

El hipertiroidismo en esta etapa de la vida es una patología compleja que debe ser abordada por un equipo multidisciplinario integrado por el médico clínico, neonatólogo, obstetra, pediatra endocrinólogo y ecografista especializado. Idealmente estos pacientes deben ser manejados en un centro de referencia con experiencia en esta patología.

Tratamiento médico

- El tratamiento del hipertiroidismo fetal se lleva cabo administrando drogas antitiroideas a la madre .En general los niveles de T4I maternos correlacionan con los niveles séricos fetales. La dosis de medicación antitiroidea debe ser aquella que permita la normalización de la frecuencia cardíaca fetal. En general se logra manteniendo la T4 libre materna en el limite superior de lo normal.³⁵

Los pacientes con alto riesgo de desarrollar tirotoxicosis : (antecedentes de signos fetales compatibles, requerimientos maternos de drogas antitiroideas en el tercer trimestre del embarazo y niveles séricos maternos elevados de TBII o embarazo no controlado, antecedentes familiares de tirotoxicosis neonatal por mutación del receptor de TSH) deben internarse para control clínico y de laboratorio.

Los pacientes con menor riesgo de desarrollar hipertiroidismo:(como los hijos de madre con antecedente actual o pasado de enfermedad de Graves y títulos bajos de TBII) deben recibir pautas de alarma sobre signos de tirotoxicosis. Figura 9

-Drogas antitiroideas: metimazole (danantizol) Bloquea la organificación del yodo y la formación de hormonas tiroideas. El efecto no es inmediato, se evidencia una vez desaparecidas las hormonas tiroideas ya formadas.

Dosis 0.5-1.5 mg/kg/día en dosis única o fraccionada cada 8 horas por vía oral.

-Las drogas **β-bloqueantes** son efectivas para controlar los síntomas por estimulación adrenérgica especialmente la taquicardia.

El propranolol se utiliza en dosis de 0.27-0.75 mg/kg/dosis cada 8 horas. Se debe tener en cuenta los siguientes efectos adversos: hipoglucemia, hipotensión y bradicardia.

En los casos mas severos en que es necesario obtener una respuesta inmediata debe administrarse solución de Lugol (IK 5%) 1-3 gotas /día. La solución de Lugol Inhibe en forma aguda la liberación de hormonas tiroideas y la conversión periférica de T4 enT3.

El tratamiento con Prednisona : 2mg/kg/día ,también puede utilizarse para inhibir la conversión de T4 en T3 en forma aguda.

-Tratamiento de la insuficiencia cardíaca :digoxina y diureticos, en estos casos debe suspenderse el propranolol.

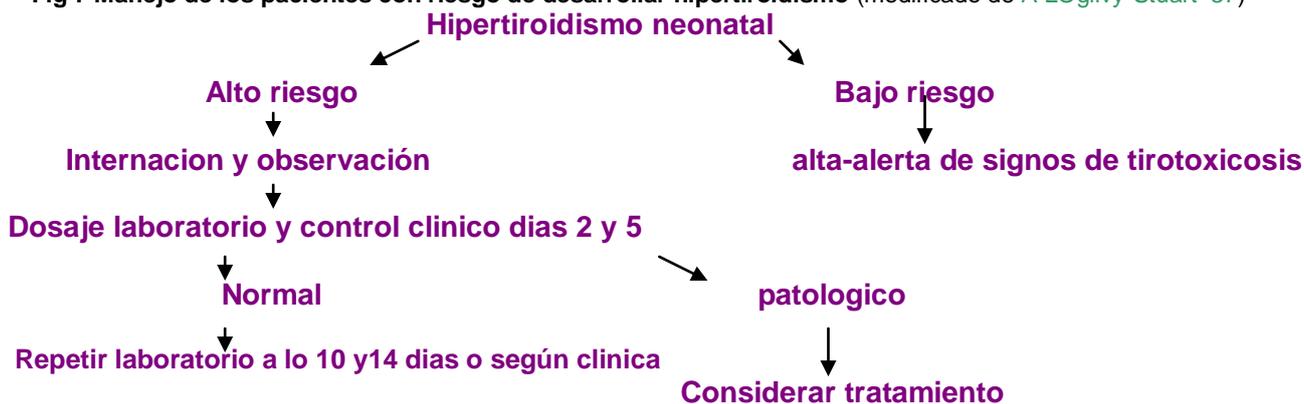
En nuestra experiencia no suspendemos la lactancia materna si las dosis de danantizol que recibe la madre son inferiores a 20 mg/día

El tratamiento es muy dinámico y en general son necesarios controles cada 5 o-7 días para monitorizar los valores de hormonas tiroideas y el descenso del TRAb/TBII .Las dosis de danatizol deben reducirse gradualmente.

Tratamiento quirúrgico

- En el hipertiroidismo secundario a mutaciones del receptor de TSH el tratamiento debe ser más agresivo como la tiroidectomía, para evitar los daños en el desarrollo del sistema nervioso central.

Fig 7 Manejo de los pacientes con riesgo de desarrollar hipertiroidismo (modificado de A LOgilvy-Stuart 37)



Conclusión hipertiroidismo neonatal

El hipertiroidismo neonatal es una enfermedad grave que en pocas horas puede llevar al neonato a la insuficiencia cardíaca y muerte. En la mayoría de los casos esta patología puede diagnosticarse precozmente haciendo una correcta anamnesis materna.

GLANDULA PARATIROIDEA

INTRODUCCION

El mantenimiento de una homeostasis adecuada del calcio, y por lo tanto de la calcemia, es un proceso complejo y dinámico que implica la absorción de calcio en el intestino, la filtración y reabsorción en el riñón y su almacenamiento y movilización en el hueso. Su regulación está sujeta a un estricto control hormonal en el que participan básicamente la Hormona Paratiroidea (PTH) y la Vitamina D o calcitriol (1-25 Vitamina D). La Calcitonina y el Péptido relacionado con la PTH (PTHrp) adquieren importancia principalmente durante la vida fetal (43).

Las glándulas paratiroides sensan la disminución de los niveles de calcio plasmático a través de su receptor de membrana y rápidamente generan la liberación de PTH. Esta liberación de Hormona requiere de una adecuada concentración de Magnesio. Una vez liberada la PTH promueve la movilización de calcio desde el hueso. En el riñón, estimula la retención urinaria de calcio y aumenta la actividad de hidroxilación necesaria para la síntesis de 1-25 Vitamina D, cuya acción principal es estimular la absorción de calcio a través del aumento de la síntesis de la proteína ligadora de Calcio (Calbindina D) en la mucosa intestinal. La formación 1-25 Vitamina D requiere contar con una adecuada cantidad de sustrato del precursor de Vitamina D de la dieta y de la exposición de la piel a los rayos UV. Finalmente, la normalización de la calcemia produce un feed back negativo e inhibe la secreción de PTH por la glándula Paratiroidea. (Figura 8)

La acción de la PTH en sus órganos blanco, está mediada por la unión a su receptor específico de membrana acoplado a una Proteína G y la activación de la vía de señalización intracelular del sistema adenilato ciclasa (44).

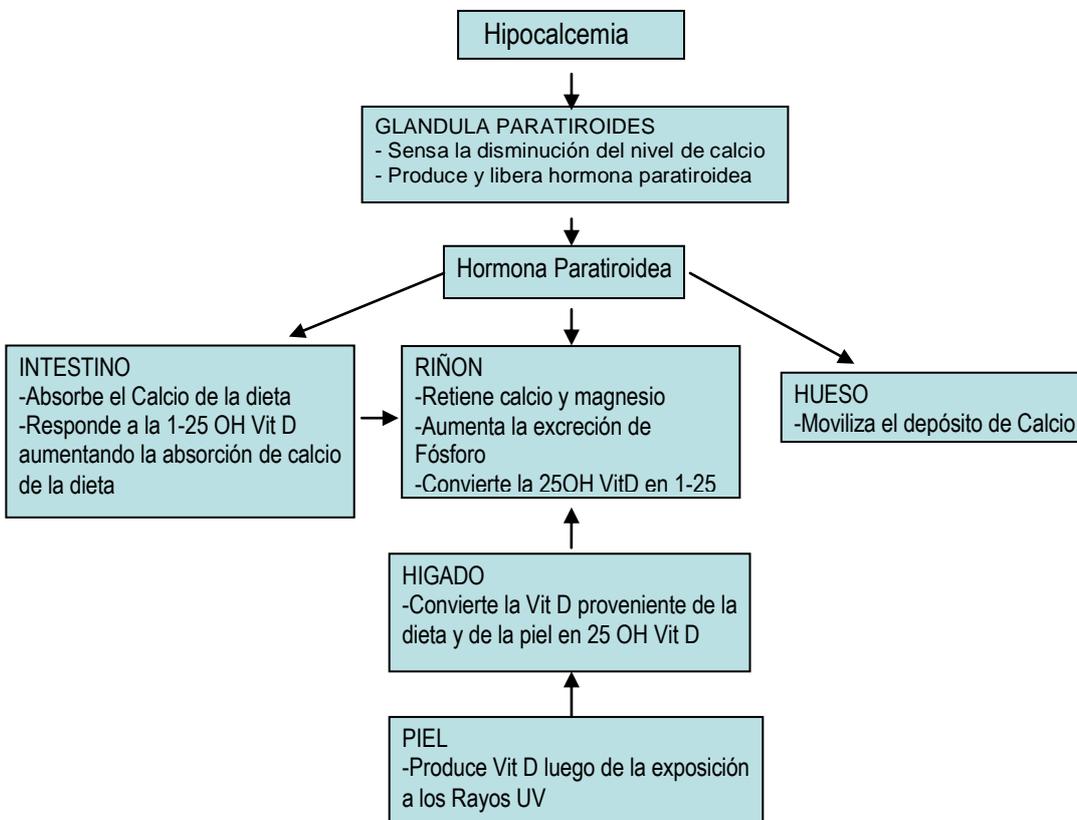


Figura 8. Homeostasis del calcio.

El esqueleto del feto requiere para su desarrollo alrededor de 30 g de calcio y aproximadamente el 80% durante el tercer trimestre. Esta demanda de calcio es provista por la madre que debe duplicar su absorción intestinal de calcio, mediado por la 1-25 Vitamina D y posiblemente por otros factores.

Los niveles calcio plasmático en la madre se mantiene constante durante todo el embarazo. Los valores de 1-25 Vitamina D maternos se duplican tempranamente en el embarazo y se mantienen elevados hasta el término, este incremento de la Vitamina D es independiente de la PTH materna, que decrece levemente desde el inicio del embarazo y estaría relacionado a la producción de factores por parte de la placenta como el PTHrp, el estradiol, la prolactina y el lactógeno placentario.

Otra de las acciones del PTHrp durante el embarazo es la regulación del transporte activo de calcio al feto través de la placenta (45).

Durante el último trimestre el transporte neto de calcio hacia el feto puede alcanzar hasta 150 mg/kg de peso fetal/día, lo que representa la mayor cantidad de ingreso de calcio que una persona tendrá en su vida. Tanto las concentraciones de calcio total como ionizado están aumentadas en la sangre fetal y son más altas que los valores maternos. La función de la PTH fetal estaría suprimida por la concentración sérica elevada de calcio en el feto. Tanto la PTH como la Calcitonina materna no atraviesan la placenta, pero si lo hace la 25 Vitamina D, observándose una relación directa entre los niveles de Vitamina D materna y fetal.

La concentración sérica de PTH en los recién nacidos de término aumenta después del nacimiento. El incremento coincide con una disminución de las concentraciones plasmáticas de calcio que se observa a partir de la 24- 48 hs de vida, reflejando la supresión brusca de la transferencia materno fetal de este mineral. Las concentraciones elevadas de PTH representan la producción creciente de esta hormona en un intento de rectificar la alteración de la concentración sérica de calcio. La capacidad de las paratiroides neonatales de responder a un estímulo hipocalcémico aumenta con la edad posnatal.

En los recién nacidos de pretérmino y en los hijos de madre diabética estaría suprimida la adaptación paratiroidea a un ambiente extrauterino con niveles séricos de calcio relativamente bajos. Por lo tanto en estos recién nacidos, el hipoparatiroidismo neonatal transitorio podía ser un problema que acentúa y perpetúa la tendencia a la disminución de la concentración sérica de calcio después del nacimiento.

Las concentraciones séricas de calcitonina en el recién nacido son elevadas, esto podría provocar agravamiento de la tendencia a la hipocalcemia a esta edad.

La concentración de 25 Vitamina D son más bajas en sangre de cordón que los valores maternos. Después del nacimiento, los niños pueden aumentar su concentración sérica de 25 Vitamina D cuando reciben suplemento de Vitamina D, en algunos recién nacidos de pretérmino puede producirse un retraso en la 25 hidroxilación de la Vitamina D (46).

El 99% del calcio corporal se encuentra en el hueso en forma de cristales que constituyen el componente mineral de la estructura ósea junto con el fósforo. Solo el 1% del calcio total orgánico se encuentra fuera del esqueleto distribuyéndose en equilibrio entre el espacio intracelular y el extracelular, donde desarrolla importantes funciones como cofactor de acciones enzimáticas y en diversos procesos celulares involucrados en la automaticidad nerviosa y muscular, la contractilidad cardíaca, del músculo esquelético y del músculo liso, la liberación de neurotransmisores, etc.

La concentración de calcio en el líquido extracelular se mantiene constante en un rango estrecho que oscila entre 8.5 y 10.5 mg/dl. Aproximadamente el 50% del calcio plasmático circula unido a proteínas, principalmente a la albúmina, mientras que la otra mitad circula libremente formando el calcio iónico, que constituye la forma biológicamente activa y regulable homeostáticamente (47).

HIPOCALCEMIA

DEFINICION

Se define como hipocalcemia a valores de calcio total sérico menores a 8.5 mg/dl con calcio iónico menor a 4 mg/dl (1 mmol/L).

La hipocalcemia es frecuente entre las 12 y 72 horas de vida, especialmente en recién nacidos prematuros, en recién nacidos con asfixia y en los hijos de madres diabéticas. En estos lactantes, la inmadurez funcional de las glándulas paratiroides es un factor involucrado, los niveles séricos de PTH son significativamente inferiores a los normales. Después del 2º a 3º día y durante la 1ª semana de la vida, el tipo de alimentación es un factor determinante del nivel de calcio sérico. La principal causa es el inadecuado aporte de calcio para cubrir los requerimientos del crecimiento. El pobre aporte de fósforo y vitamina D agregan un factor de riesgo. La alimentación parenteral prolongada, la alimentación con leche materna no enriquecida, la inmovilización prolongada, la malabsorción intestinal, la pérdida renal de calcio por el uso crónico de diuréticos son factores que contribuyen (48).

ETIOLOGIA

1. RELACIONADAS CON LA PTH

a. Ausencia o hipoplasia de las glándulas paratiroides o de PTH

Síndrome de Di George.

Hipoparatiroidismo Familiar Autosómico o Ligado al X

Mutación del gen de PTH

b. Disminución de la secreción de PTH

Hipomagnesemia

Alcalosis respiratoria

Mutación activante del Receptor Sensor de Calcio

c. Resistencia a la PTH

Pseudohipoparatiroidismo

2. RELACIONADOS CON LA VITAMINA D

a. Deficiencia de Vitamina D

Carencia en la dieta

Malaabsorción

b. Aceleración del metabolismo de Vitamina D

Anticonvulsivantes

c. Disminución de la 25 Hidroxilación de la Vitamina D

Enfermedad hepática

Isoniazida

d. Disminución de la 1 Hidroxilación de la Vitamina D

Falla renal

Mutación del gen 1 alfa hidroxilasa renal

e. Raquitismo dependiente de Vitamina D

3. OTRAS CAUSAS

a. Prematurez

b. Asfixia neonatal

c. Hijo de madre diabética

d. Hiperparatiroidismo materno

e. Síndrome de Kenny-Caffey

f. Síndrome de Kearns-Sayre

g. Quelación

Foscarnet

Infusión de fosfato

Infusión de hemoderivados con citrato

Infusión contraste con EDTA

Fluoruro

h. Enfermedades críticas

Pancreatitis

Síndrome de Shock tóxico

Pacientes en unidad de cuidados intensivos (47)

DIAGNOSTICO

Al detectar una hipocalcemia es necesario obtener una historia clínica completa y realizar un examen físico exhaustivo del paciente.

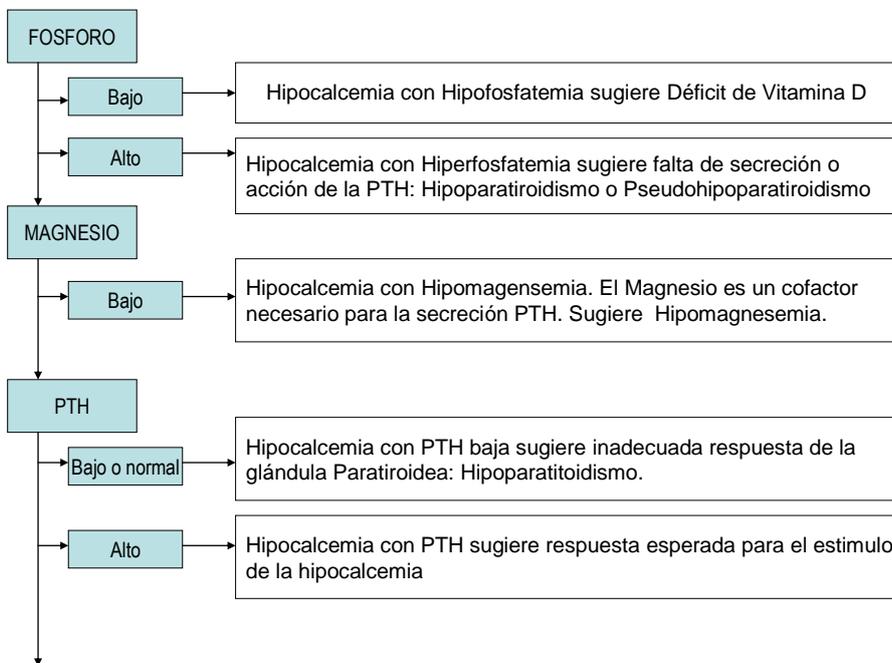
El diagnóstico de hipocalcemia se confirma con niveles de calcio plasmático por debajo del límite normal para la edad (total e ionizado).

Para la interpretación de la calcemia se debe tener en cuenta los niveles de albúmina sérica y los gases en sangre. Se considera que el calcio total desciende 0.8 mg/dl por cada gr/dl de descenso de la albúmina sérica por debajo de 4 gr/dl. Por lo tanto, el nivel de calcio sérico corregido se obtiene de acuerdo con la siguiente fórmula:

Calcio sérico + 0.8 (4.0 - albumina g/dl)

En relación al equilibrio ácido-base se debe considerar que el calcio iónico declina 0.2 mg/dl por cada 0.1 punto de ascenso del pH (al aumentar la fracción de calcio unido a proteínas séricas a medida que disminuye la concentración de hidrogeniones) y viceversa. Estas modificaciones solo se reflejan en la determinación del calcio iónico (49).

Se debe completar el estudio con determinación en sangre de fósforo, magnesio, creatinina, PTH, fosfatasa alcalina, 25 Vitamina D, 1- 25 Vitamina D y relación calcio/creatinina en orina para arribar al diagnóstico etiológico de la hipocalcemia (50). (Figura 9)



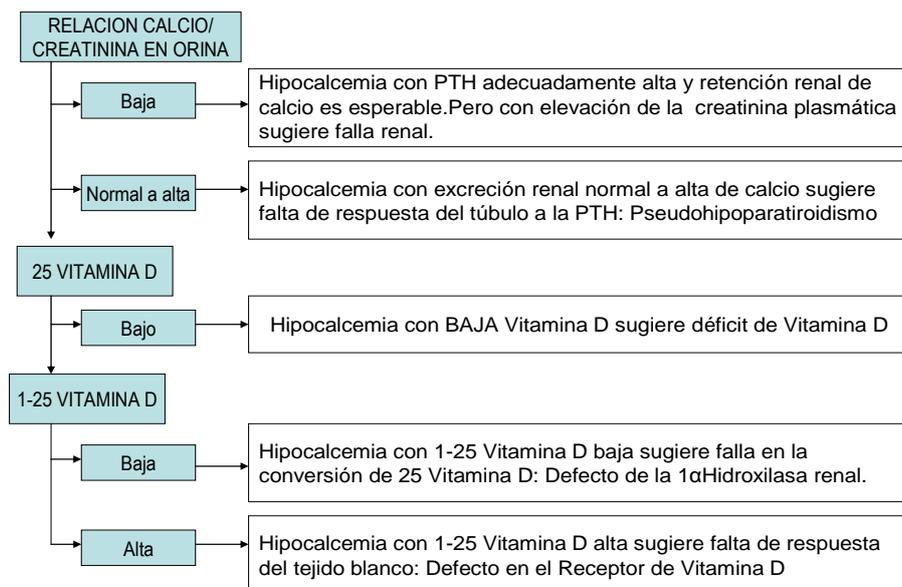


Figura 9. Aproximación a la interpretación de los resultados en el contexto de la hipocalcemia.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia dependen de la severidad y cronicidad de la misma. Los signos y síntomas predominantes son aquellos relacionados con la irritabilidad neuromuscular, como parestesias, temblores y tetania espontánea o latente. Alteraciones en el electrocardiograma incluyen prolongación del intervalo QT y cambios en el segmento ST, las arritmias ventriculares y la insuficiencia cardíaca congestiva son una complicación rara de la hipocalcemia. Tanto durante los episodios agudos como crónica pueden aparecer convulsiones. Éstas se producen por la hiperexcitabilidad motora del sistema nervioso central, generalmente son breves, recurrentes, generalizadas y suelen ser refractarias al tratamiento anticonvulsivante. En el periodo neonatal, la hipocalcemia se manifiesta principalmente por letargo, cianosis y rechazo del alimento y en los casos más severos convulsiones, laringoespasma, broncoespasmo y rigidez (47-51).

TRATAMIENTO

La hipocalcemia aguda es una emergencia que requiere atención inmediata.

Si los síntomas de irritabilidad neuromuscular están presentes el tratamiento con calcio por vía intravenosa está indicada hasta que los signos y síntomas de hipocalcemia desaparecen (51). Se debe administrar gluconato de calcio al 10 % a una dosis entre 9-18 mg/kg/dosis de calcio elemental (dosis máxima 60 mg/kg/día) o 1-2 ml/kg de la solución. La infusión se realizará en forma lenta y con monitoreo cardíaco. La tasa de infusión debe ser igual o menor a 2 ml/min. Esta dosis puede repetirse, según la calcemia alcanzada y la evolución del paciente, tres a cuatro veces en las primeras 24 hs. La extravasación puede producir necrosis tisular o depósito de calcio en el tejido celular subcutáneo. Recordar no mezclar con soluciones que contengan bicarbonato o fosfato dado que pueden precipitar con las sales de calcio. En pacientes refractarios al tratamiento se debe considerar la posibilidad de una hipomagnesemia como causa etiológica e indicar la terapéutica adecuada en caso de confirmarla.

Si el paciente se encuentra asintomático, se puede iniciar tratamiento vía oral con carbonato, gluconato o lactato de calcio, a una dosis de 50 a 100 mg/kg/día de calcio elemental fraccionado en 3 o 4 dosis, alejado de las comidas para favorecer su absorción. En algunos casos es necesario indicar además del aporte de calcio calcitriol (1-25 Vitamina D) a dosis de 0.025-0.050 µg/kg/día.

Con el tratamiento se intenta mantener el nivel de calcio sérico dentro del límite inferior normal (8.5-9 mg/dl) con lo que se logra la desaparición de la sintomatología y se evita el riesgo de hipercalcemia. Es importante asimismo mantener una adecuada ingesta hídrica y mantener la fosfatemia dentro de límites normales. Durante enfermedades intercurrentes (ej. procesos febriles, ayuno, cirugías) puede requerirse un incremento en las dosis de calcio o de 1-25 Vitamina D.

HIPERCALCEMIA

DEFINICION

La hipercalcemia se define por un nivel sérico de calcio total superiores a 11 mg/dl o, lo que es más importante, por un nivel de calcio iónico mayor de 5mg/dl (1.7 mmol/L). Hay que tener en cuenta que las variaciones de pH y de las proteínas inciden significativamente sobre los niveles de calcio y así, recién nacidos acidóticos o hipoalbuminémicos pueden presentar niveles de calcio iónico >5mg/dl con calcio total inferior a 10 mg/dl (52).

ETIOLOGIA

1. NUTRICIONAL

- a. Aporte prolongado y excesivo de calcio con insuficiencia de fósforo
- b. Nutrición Parenteral Total
- c. Exceso de Vitamina D o A

2. MATERNAS

- a. Tirotoxicosis materna
- b. Hiperparatiroidismo o Hipoparatiroidismo materno
- c. Administración prolongada de tiazidas a la madre
- d. Hipervitaminosis D o A materna

3. HIPERCALCEMIA HIPOCALCIURICA FAMILIAR

- a. Mutación inactivante del Receptor Sensor de calcio. Autonómica Dominante

4. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NEONATAL

5. SECUNDARIA A OTRA ENFERMEDAD

- a. Hipertiroidismo
- b. Insuficiencia Renal
- c. Insuficiencia Adrenal

6. OTRAS CAUSAS

- a. Necrosis grasa subcutánea
- b. Fármacos
Tiazidas, Teofilina
- c. Síndrome de Williams
- d. Condrodisplasia Metafisaria de Jansen (53)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de hipercalcemia debe ser confirmado por la determinación de calcio total y calcio ionizado junto con la medición de albúmina, creatinina, fósforo y estado ácido base.

Si se comprueba que tanto el aporte de calcio como de fósforo son los adecuados, con una relación calcio/fósforo de 2:1, y que el aporte de vitamina D es el correcto, habría que valorar la determinación de PTH inmunoreactiva y de los niveles de 25-OH Vitamina D esenciales para el diagnóstico etiológico, Figura 10. (47).

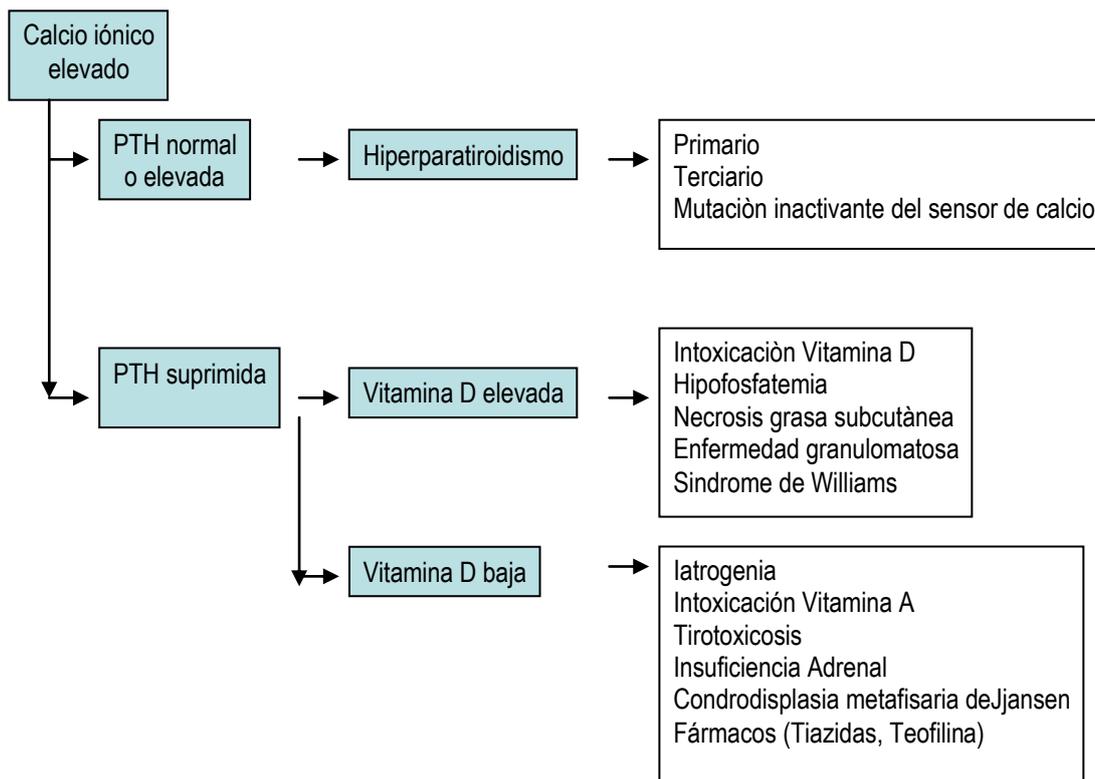


Figura 10. Diagnóstico de hipercalcemia

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas asociados a hipercalcemia aguda suelen presentarse con niveles por encima de 12 mg/dL y ser severos con niveles mayores a 15 mg/dL. Estos se expresan a nivel del sistema gastrointestinal, renal y nervioso y son inespecíficos.

Las manifestaciones clínicas incluyen escasa ganancia ponderal, hipotonía, letargia, poliuria y alteraciones del ritmo cardíaco. En el examen físico pueden hallarse bradicardia, sensorio deprimido, hiporreflexia y debilidad muscular. En el electrocardiograma se destaca una disminución del segmento ST y prolongación del QT.

En los casos más severos pueden existir alteraciones del sistema nervioso central como alteración del sensorio, convulsiones, coma. A nivel gastrointestinales, anorexia, náuseas, dolor abdominal y constipación. Dentro de las manifestaciones cardíacas pueden presentarse bradiarritmias, bloqueo cardíaco e hipotensión. La falla renal es otra de las manifestaciones en los casos severos (47).

TRATAMIENTO

La primera conducta ante un paciente con valores de hipercalcemia es constatar el aporte de calcio, fósforo y vitaminas que recibe, así como las medicaciones administradas.

Si el calcio plasmático es mayor a 15 mg/dL o asociado a sintomatología, debe iniciarse una agresiva terapia cuyos objetivos son optimizar la excreción de calcio, disminuir su absorción intestinal y disminuir su salida desde el compartimiento óseo.

El cuidado médico debe incluir monitorización cardiorrespiratoria permanente, dado el riesgo potencial de afectación cardíaca.

Las vías de actuación para disminuir la calcemia se basan en:

1-Aumento de la eliminación renal de calcio.

- Debe administrarse volumen con solución fisiológica (3000-4000 mL/m²/día), para mejorar la excreción urinaria de calcio forzando la diuresis y corrigiendo la depleción de volumen. La adición de un diurético de asa (furosemida 1 mg/ kg cada 6 h), optimiza este proceso al bloquear la reabsorción cálcica con lo que aumenta aún más el aclaramiento cálcico y está indicada complementando siempre la hidratación.

-La calcitonina (4-8 UI/kg/día cada 6-12 horas) administrada subcutánea, inhibe la reabsorción tubular cálcica, y desciende la calcemia en pocas horas.

-En situaciones especialmente graves, con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, calcemia superior a 17 mg/dl, o falta de respuesta al tratamiento, se puede recurrir al aclaramiento extrarrenal: hemodiálisis sin calcio.

2- Disminución en la absorción cálcica.

-Se restringe el aporte dietético de calcio y vitamina D.

-Administración de corticoides (Prednisona 1-2 mg/kg/día)

3-Disminución de la reabsorción ósea.

-La calcitonina inhibe la reabsorción osteoclástica, pero a largo plazo su efecto se desvanece (efecto "escape") por desensibilización osteoclástica, por lo que tiene menos utilidad.

- Los bifosfonatos inhiben la acción osteoclástica, apreciándose el efecto a los 2-4 días y persistiendo prolongadamente. Son muy tolerables, los efectos adversos reportados son fiebre baja, mialgias, linfopenia, gastritis, dolor óseo e hipocalcemia transitoria. El Pamidronato a 0,5-1 mg/kg, según la gravedad, en una sola dosis, en infusión con solución salina a pasar en 4 horas, es el de elección. No se puede administrar en pacientes insuficientes renales (54).

CONCLUSIÓN

En este capítulo sobre urgencias endocrinológicas en el periodo neonatal se describe la signosintomatología clínica que permite alertar al pediatra neonatólogo sobre la patología endocrina que requiere una intervención terapéutica inmediata para disminuir la morbimortalidad neonatal y evitar daños irreversibles que impactan en el desarrollo madurativo del niño.

REFERENCIAS

1 Aranguiz, O Trujillo, M Reyes. Emergencias endocrinas en pediatría: diagnóstico y manejo Rev Med Chile 2005; 133:1371-1380

2- Ameeta Mehta, Mehul T. Datan. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2008 Vol. 22(1); 191–206.

3- Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. Endocr Rev, 2002; 23: 431-442.

4- Ogilvy-Stuart AL. Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age: diagnostic specifics of GHD during the early phase of life. Horm Res. 2003;60(1):2-9. Review.

5- Wikrom Kamsakul, Pairunyar Sawathiparnich; Saroj Nimkarn; Supawadee Likitmaskul; Jeerunda Santiprabhob; Prapun Aanpreung *Kamsakul et al* Anterior pituitary hormone effects on hepatic

functions in infants with congenital hypopituitarism. *Annals of Hepatology* 2007; 6(2): April-June: 97-103.

6 -Pena-Almazan S, Buchlis J, Miller S, Shine B, MacGillivray M. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 5691-94.

7- Hypoglycemia in infants and children *Endocrinology and metabolism clinics of North America* vol 28(3), 1999, 619-646

8- Fowelin J, Attvall S, von Schenck H, Smith U, Lager I. Characterization of the insulin-antagonistic effect of growth hormone in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1995 Nov; 12(11):990-6.

9- Drop SL, Colle E, Guyda HJ: Hyperbilirubinaemia and idiopathic hypopituitarism in the newborn period. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68:277-80

10- Binder G, Martin D, Kantherl, Schwarze CP, Ranke MB. The Course of Neonatal Cholestasis in Congenital Combined Pituitary Hormone Deficiency. *J Pediatr Clin Endocrinol and Metab* 2007; 20, 695-701

11 CH. Spray, P McKiernan, KE Waldron, N Shaw, J Kirk and DA Kelly. Investigation and outcome of neonatal hepatitis in infants with Hypopituitarism *Acta Paediatr* 89: 951-4. 2000

12- P M Crofton, P C Midgley Cortisol and Growth Hormone Responses to spontaneous Hypoglycaemia in Infants and Children. *Arch Dis Child* 2004; 89:472-478.

13 Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Spontaneous Hypoglycemia in Childhood is accompanied by paradoxically low serum Growth Hormone and appropriate Cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8):3715-23.

14- Richmond E, Rogol A. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*, 2008 11:115-120

15- S Scommegna D Galeazzi S Piconec E Farinelli R Agostinoe Al Bozzaof Brunetto Boscherinig S Cianfaranig. *Horm Res* 2004; 62:10-16 Neonatal Identification of Pituitary Aplasia: A Life-Saving Diagnosis

16- A Belgorosky; M S Baquedano; G Guercio; M. Rivarola Adrenarca normal y prematura. *Endopedonline*, N9, julio 2006

17- Mesiano S, Coulter CL, Jaffe RB. Localization of cytochrome P450 cholesterol side chain cleavage, cytochrome p450/17,20 lyase and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase isomerase steroidogenic enzymes in human and rhesus monkey fetal adrenal glands: reappraisal of functional zonation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1184-1189.

18- Keegan CE, Hammer GD. Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:200-208.

19- Hammer GD, Parker KL, Schimmer BP Minireview: Transcriptional regulation of adrenocortical development. *Endocrinol* 2005; 146:1018-1024.

20 *Clinical Pediatric Endocrinology* Brook and Hindmarsh .2000. The adrenal cortex and its disorders. Chapter 21

21- P Kempna, C Fluck. Adrenal gland development and defects *Best Practice and Research Clin Endocrinol and Metab*. vol 22(1) 77-93 2008

- 22- Fujieda K and Tajima T. Molecular Basis of Adrenal Insufficiency. *Pediatr Res*, 2005, (57) 62-69
- 23- M G Shaikh, L Boyes, H Kingston, R Collins, G T N Besley, B Padmakumar, O Ismayl, I Hughes, C M Hall, C Hellerud, J C Achermann, P E Clayton. Skewed X inactivation is associated with phenotype in a female with adrenal hypoplasia congenital *J. Med. Genet.* 2008; 45:e1-5
- 24- Lienhardt A, Mas JC, Kalifa G, Chaussain JL, Tauber M. INAGe association: additional clinical features and evidence for recessive autosomal inheritance. *Horm Res* 2002, 57 (2) :71-78
- 25- Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S. Adrenal haemorrhage with cholestasis and adrenal crisis in a newborn of a diabetic mother *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007 20(3):441-4
- 26- Ng PC, Lam CW, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IH, Wong E. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 84(2):F122-4.
- 27- Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A. The plasma very long chain fatty acid assay permits precise diagnosis and is already abnormal at birth. X-linked adrenoleukodystrophy therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant.* 2005; 9 (7):55-62
- 28- Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Prieto L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: experience and results in Argentina. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 2008, 21, 73-78
- 29- Perrin C. White and Phyllis W. Speiser. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine Reviews*, 2000, 21:245–291.
- 30- Metzger DL, Wright NM, Veldhuis JD, Rogol AD, Kerrigan JR. Characterization of pulsatile secretion and clearance of plasma cortisol in premature and term neonates using deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993 . 77:458–463
- 31- S Ten, M New and N Maclaren. Clinical Review 130: Addison's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:2909-2922
- 32- Pak C. Ng. Is There a "Normal" Range of Serum Cortisol Concentration for Preterm Infants? *Pediatrics* 2008; 122:873-875
- 33- Clinical Pediatric Endocrinology edited by C Brook, P Hindmarsh, fourth edition. Blackwell Science, 2000. The Thyroid Gland, chapter 20.
- 34- De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004; 25: 722–746.
- 35- Polak M, Legac J, Vuillard J, Guibourdenche J, Castanet J, Luton J. Congenital Hyperthyroidism: The Fetus as a Patient. *Horm Res* 2006; 65:235–242
- 36- MIPolak, I Legac, E Vuillard, J. Guibourdenche, J. Leger, M. -E. Toubert, A. -M. Madec, J. -F. Oury, P. Czernichow, Dominique Luton Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism* 2004, 18 (2) ,289–302.
- 37- A LOgilvy-Stuart. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 87:F165-171.
- 38- Mortimer RH, Tyack SA, Galligan DA, et al. Graves' disease in pregnancy: TSH receptor binding inhibiting immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. *Clin Endocrinol* 1990; 32:141–52.

- 39- Skuza KA, Sills IN, Stene M, et al. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr* 1996;128:264–7.
- 40- Duprez L, Parma J, Van Sande J, Allgeier A, Leclere J, Schwartz C, et al: Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Genet* 1994; 7: 396–401.
- 41- Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T, Uehara Y, Niikawa N, Ito M, et al: A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 984–987.
- 42- T Kempers MJE, Van Tijn DA, Van Trotsenburg PAS, De Vijlder JJM, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5851–5857.
- 43- Metabolismo fosfocálcico. Fisiopatología. Yeste D, Audí L y Carrascosa A. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2000;44: 1117-1141.
- 44- The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. Spiegel AM. *Cecil textbook of medicine*. 22nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004.
- 45- Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. Kovacs C S, Kronenberg H M. *Endocr Rev* 1997. 18 : pp 832-872.
- 46- Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. Avery G. 3º Edición. 1987.
- 47- Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed.
- 48- Hormones and Peptides of Calcium Homeostasis and Bone Metabolism. Disorders of the Parathyroid. Doyle A, Di George A. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed.
- 49- Hypocalcemia: Pathogenesis, differential diagnosis and management. Shane E. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 1999, 39: 223-226.
- 50- Pediatric hypocalcemia: making the diagnosis. *Canadian Medical Association Journal*. December 2007. Volume 177, Issue 12.
- 51- Neonatal Hypocalcemia. Carpenter T, Favus M.J. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia, PA. Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 42: 235-238.
- 52- Loughhead JL, Mimouni F, Tsang RC. Serum ionized calcium concentrations in normal infants. *Am J Dis Child*, 1988; 142: 516-18.
- 53- Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation and management. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:542-547.
- 54- Emergencias endócrinas en pediatría: diagnóstico y manejo. Aránguiz C, Trujillo O, Loreto Reyes M. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1371-1380.