Nº 58 -2024-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 23 de Febrero de 2024

Visto, el expediente con Registro DG-002595-2024, que contiene el Memorando N° 104-2024-DG/INSN, con el cual se hace llegar la Guía Técnica: "GUÍA TÉCNICA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOPITUITARISMO EN PEDIATRÍA", elaborado por el Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, mediante Memorando N°67-DIDAMP-INSN-2024, de fecha 31 de enero del 2024, remite su opinión favorable para el documento "GUÍA TÉCNICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOPITUITARISMO EN PEDIATRÍA", elaborado por el servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño, lo cual es refrendado por el Memorando N°069-DEIDAEMNA-INSN-2024.

Que, con Memorando N° 104-2024-DG/INSN, de fecha 08 de febrero de 2024, la Dirección General autoriza la aprobación de la "GUÍA TÉCNICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOPITUITARISMO EN PEDIATRÍA", elaborado por el Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Con la opinión favorable de la Dirección General, la Oficina de Gestión de la Calidad, Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente y la visación de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;

SE RESUELVE:

Artículo Primero. – Aprobar la "GUÍA TÉCNICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOPITUITARISMO EN PEDIATRÍA", que consta de 21 páginas, elaborado por el Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño

Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "GUÍA TÉCNICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOPITUITARISMO EN PEDIATRÍA", en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
M.C. CARLOS URBANO DURAND
DIRECTOR GENERAL
C.M.P. 18710 - R.N.E. 19056

CLUD/REK
DISTRIBUCIÓN:
( ) DG
( ) DA
( ) DEIDAEMNA
( ) DIDAMP
( ) OEI
( ) OGC

Instituto Nacional de Salud del Niño

Líder en Pediatría

GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOPITUITARISMO EN PEDIATRÍA

Servicio Endocrinología y Metabolismo

enero 2024

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

ÍNDICE

		Pág.
I.	FINALIDAD	3
II.	OBJETIVO	3
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	3
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	3
	4.1 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10	3
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	3
	5.1 DEFINICIÓN	3
	5.2 ETIOLOGÍA	3
	5.3 FISIOPATOLOGÍA	4
	5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	5
	5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	5
	5.5.1 MEDIO AMBIENTE	5
	5.5.2 ESTILOS DE VIDA	5
	5.5.3 FACTORES HEREDITARIOS	5
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICA	5
	6.1 CUADRO CLÍNICO	6
	6.2 DIAGNÓSTICO	7
	6.2.1 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO	7
	6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	8
	6.3 EXÁMENES AUXILIARES	8
	6.3.1 DE PATOLOGÍA CLÍNICA	8
	6.3.2 DE IMÁGENES	9
	6.3.3 DE EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS	9
	6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	9
	6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS	9
	6.4.2 TERAPÉUTICA	10
	6.4.3 EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO	12
	6.4.4 SIGNOS DE ALARMA	13
	6.4.5 CRITERIOS DE ALTA	13
	6.4.6 PRONÓSTICO	13
	6.6 COMPLICACIONES	13
	6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	13
	6.6.1 CRITERIOS DE REFERENCIA	13
	6.6.2 CRITERIOS DE CONTRAREFERENCIA	13
	6.6.3 FLUJOGRAMA	14
VII.	RECOMENDACIONES	15
VIII.	ANEXOS	16
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

I. FINALIDAD:

Brindar recomendaciones, elaboradas de manera sistemática, para ayudar a los médicos endocrinólogos pediatras en la toma de decisiones informadas para la atención de los niños con hipopituitarismo, seleccionando las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas.

II. OBJETIVOS:

- Disminuir la variabilidad en la utilización de recursos.
- Disminuir la incertidumbre de la práctica clínica.
- Desarrollar estándares de calidad asistencial.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN:

Institutos especializados pediátricos de alta capacidad resolutiva, nivel III-2, para una población comprendida entre la etapa neonatal hasta antes de cumplir los 18 años de edad.

IV. PROCESO A ESTANDARIZAR:

Diagnóstico y tratamiento del hipopituitarismo en pediatría.

4.1 NOMBRE Y CODIGO CIE10

Hipopituitarismo CIE 10: E23.0

V. CONSIDERACIONES GENERALES:

5.1 DEFINICIÓN

El término hipopituitarismo hace referencia a la insuficiente secreción de una o varias hormonas hipofisarias, incluye todas las condiciones clínicas que pueden resultar en una falla de la hipófisis anterior y rara vez la posterior, esta falla puede ser parcial o completa. A nivel de la hipófisis anterior se producen seis hormonas: hormona de crecimiento (GH), las gonadotropinas hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la prolactina. Asimismo, la hipófisis posterior almacena dos hormonas: oxitocina y hormona antidiurética (ADH), producidas en el hipotálamo. (1,2,3)

5.2. ETIOLOGÍA

Es una consecuencia de desórdenes que comprometen la función secretora de la hipófisis anterior o que interfieren en la secreción de las hormonas hipotalámicas (hormonas liberadoras, ADH u oxitocina. Puede ser secundario a defectos genéticos, congénitos, lesiones adquiridas como: tumores (craneofaringiomas), post quirúrgico, anomalías vasculares, traumatismo, enfermedades infiltrativas e infecciosas (meningitis, hipofisitis, abscesos, encefalitis). (4)

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO DE MEDICINA

- **Causas de Hipopituitarismo**

- Craneofaringiomas
- Post cirugía de hipófisis hipotálamo
- Adenomas Pituitarios
- Gliomas hipotalámicos y del tracto óptico
- Quistes de Rathke
- Tumores epidermoides
- Germinomas
- Histiocitosis de Langerhans
- Meningitis
- Encefalitis
- Hipofisitis
- Abscesos de SNC
- Aneurismas
- Quistes aracnoideos
- Quistes coloidales del tercer ventrículo
- Radioterapia (4)

5.3 FISIOPATOLOGÍA

En las formas congénitas el trastorno del eje tiroideo, gonadal y suprarrenal es más grave si la presentación es precoz, esto puede ocurrir en la mutación genética PROP 1. En las formas adquiridas, su presentación depende de los ejes afectados y del grado de afectación, además de la rapidez de instauración. El orden de afectación de las trofinas suele ser el siguiente: GH, FSH y LH, TSH y ACTH cuando es por compresión mecánica hipofisaria. Cuando es por inflamación como en la hipófisis linfocitaria, la afectación puede no seguir ese orden y se compromete en forma aislada solo el eje de ACTH o TSH. Las células corticotropas y tirotropas parecen ser particularmente resistentes a la destrucción hipotalámica o hipofisaria y habitualmente son las últimas que pierden la capacidad funcionante. (5,6)

En el caso del craneofaringioma que es el tumor cerebral más común asociado con disfunción hipotalámica e infantilismo sexual, por su carácter expansivo e invasivo, estos pueden residir dentro o por encima de la silla turca o en situaciones raras encontrarse en la nasofaringe o en el tercer ventrículo. Sus síntomas incluyen: cefalea, alteraciones visuales, talla baja, diabetes insípida (poliuria, polidipsia), debilidad en extremidades. (5).

En el compromiso de la neurohipófisis se va a presentar Diabetes Insípida Central (DIC); asociada comúnmente, en la edad pediátrica, a tumores cerebrales (craneofaringioma o germinoma) o post cirugía. Las causas tumorales por orden de frecuencia son: el germinoma intracraneal, el craneofaringioma y el glioma óptico. (5,6).

La Diabetes Insípida Central idiopática se caracteriza por ausencia de síntesis de ADH y puede ser transitoria o permanente. En la DI transitoria la clínica se inicia en las primeras 24 horas luego de cirugía y se mantiene por 2 a 3 días debido a la disfunción transitoria de las neuronas productoras de ADH o por la reducción del aporte sanguíneo al tallo y a la hipófisis posterior,

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

suele resolverse a los 10 días; en la DI permanente ocurre en las primeras horas post cirugía, pero cuando ocurre una lesión del tallo hipofisiario o una destrucción de más del 90% de las células productoras de ADH. (7)

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Hay pocos estudios sobre la incidencia y prevalencia del hipopituitarismo. Se reporta una frecuencia estimada en España de 455 casos por un millón de habitantes, y una incidencia de 42.1 casos por millón de habitantes por año. En Suecia la incidencia nacional incremento a 2.03 casos por 100 000. En el reporte de análisis situacional de salud 2022 del Instituto Nacional de Salud del Niño se determinó la presencia de 6.8% pacientes atendidos por emergencia con diagnóstico de tumor supratentorial. La frecuencia por su causa es: tumores hipofisiarios (61%), causas no tumorales (30%), idiopáticas (11%) y tumores no hipofisarios (9%). (3, 4)

Respecto a los tumores intracraneales, el craneofaringioma es un tumor benigno, parcialmente quístico, derivado embriológicamente del epitelio de la bolsa de Rathke, por lo que se localiza en la región selar o supraselar. Su frecuencia es de 1 – 3% de los tumores en adultos y 5 -10% en niños. Durante la infancia constituye del 5.6 al 15% de todos los tumores intracraneales y entre ellos es el tercer tipo más frecuente después de los gliomas y meduloblastomas. Su incidencia tiene una distribución bimodal. El mayor pico se produce en niños entre 5 y 15 años, un segundo pico de incidencia ocurre en adultos entre los 45 y 60 años (8,9)

La DIC puede estar presente en 16 – 55% de los pacientes antes de ser operados, que luego de la cirugía puede incrementar al 90%. Si bien son benignos y de crecimiento lento, tienen la particularidad de adherirse a las estructuras vecinas tales como la hipófisis, el hipotálamo y el quiasma óptico, lo cual dificulta su exéresis y la misma puede provocar DIC transitoria o permanente. (8)

El tumor intracraneal de células germinales son neoplasias raras que afectan sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes. Se ubican inicialmente en la región pineal y como segundo lugar en la región hipotálamo – hipofisiaria, es más común en el sexo masculino y puede producir metástasis. (10,11)

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1 MEDIO AMBIENTE: Los agentes infecciosos causantes de meningoencefalitis, enfermedades granulomatosas como tuberculosis, sarcoidosis e histiocitosis X y agentes teratogénicos del medio ambiente (que pueden causar malformaciones congénitas) podrían estar relacionados a algunas causas de hipopituitarismo. (3)

5.5.2 ESTILO DE VIDA: accidentes con traumatismo craneoencefálico, pacientes post operados a nivel de hipófisis (adenoma hipofisiario), y problemas obstétricos están relacionados a algunas causas de hipopituitarismo. (3)

5.5.3 FACTORES HEREDITARIOS: existen algunas mutaciones genéticas relacionadas al hipopituitarismo congénito, como el gen HESX1 (gen de la bolsa de Rathke) y en los genes de poblaciones celulares de la adenohipófisis como PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, PITX1, OTX2, SOX2 Y SOX 3. (3)

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913
RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica es variada y va a depender de: la naturaleza y gravedad del daño en la región hipotalámica – hipofisaria, el orden resultante del daño, y el grado de deficiencia hormonal hipofisaria. (3)

En el caso de los craneofaringiomas por su naturaleza expansiva usualmente se presenta con signos de hipertensión intracraneal (irritabilidad, náuseas, vómitos, cefalea) en un 70 a 80%, alteración del campo visual (hemianopsia, escotomas) en un 50-70%, síntomas derivados de la afectación hipotalámica (hipotensión ortostática, obesidad/hiperfagia) en un 15 – 40%. En cuanto a las alteraciones endocrinas que se presentan, la disfunción hormonal más frecuente es el déficit de GH (75%), las gonadotropinas (40%), ACTH (25%), TSH (25%). (11, 12, 13) Los signos o síntomas por deficiencia hormonal individual se describen a continuación:

Deficiencia de hormona de crecimiento

Está determinado por la edad en la cual se presenta la deficiencia. Un neonato con deficiencia congénita o por traumatismo perinatal presenta frecuentemente en las primeras 24 horas de vida hipoglucemia persistente, frecuentemente asociado a convulsiones; también debe sospecharse en paciente que presentan hipoglicemia asociado a micropene.

Neonatos con defectos en la línea media deben de ser considerados en riesgo para deficiencia hormonal aislada o múltiple, importante recalcar que la deficiencia de GH no afecta el crecimiento fetal por lo que tendrán al nacer peso y longitud adecuada, posteriormente a ello presentarán falla en crecimiento.

Los niños con deficiencia de hormona de crecimiento presentan talla baja y disminución de la velocidad de crecimiento según edad. La deficiencia severa de hormona de crecimiento desarrolla una apariencia infantil característica con una frente prominente, tercio medio facial deprimido y dentición retrasada. (14,15)

Deficiencia de gonadotrofina

La deficiencia de gonadotrofina está determinada por la edad y el género en la cual la condición se desarrolla. En la adolescencia, el desarrollo puberal puede fallar para iniciar o para progresar normalmente. Puede presentarse ausencia de caracteres sexuales secundarios en niñas mayores de 13 años y en niños mayores de 14 años. (14)

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

Deficiencia de adrenocorticotrofina (ACTH)

La deficiencia de corticotrofina provoca insuficiencia suprarrenal secundaria, Es el déficit más serio de las deficiencias de la hipófisis anterior. Los síntomas relacionados al hipocortisolismo pueden ser letargia, fatiga, disminución de peso, dolor abdominal no específico, hipoglucemia, sin asociación a hiperpigmentación. (14)

Deficiencia de tirotrofina (TSH)

Los signos y síntomas asociados a deficiencia de tirotrofina son síntomas de hipotiroidismo como fatiga, intolerancia al frío, ganancia de peso, constipación, piel y cabello seco. El hipotiroidismo secundario provoca disminución de velocidad de crecimiento y edad ósea retrasada. (14)

Deficiencia de prolactina

La forma más frecuente de presentación es con la falla en la lactancia post parto en mujeres, puede ser un marcador de daño hipofisario severo. (14)

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico: El diagnóstico se confirma realizando una combinación de mediciones hormonales basales y pruebas funcionales en pacientes que se consideren con enfermedad hipotálamo-hipofisaria.

Deficiencia de hormona de crecimiento

Debe sospecharse en niños con velocidad de crecimiento disminuida, bajos niveles de IGF-1 e IGFBP-3 (marcadores de hormona de crecimiento), así como el retraso en la edad ósea. Así también se emplea test de estimulación de hormona de crecimiento usando diferentes agentes farmacológicos como la clonidina o L-dopa. Por su mayor sensibilidad utilizamos clonidina, considerándose el punto de corte >7 ng/ml, para una adecuada respuesta. (14, 15)

Deficiencia de adrenocorticotrofina

La deficiencia de adrenocorticotrofina se caracteriza por secreción inapropiada de ACTH, lo cual resulta en producción de cortisol anormal. Un valor de cortisol menor de 3 ug/dl indica insuficiencia adrenal, mientras que un valor mayor a 13 ug/dl hace el diagnóstico improbable y no se necesita prueba de estimulación. Al ser un eje con variaciones diurnas es necesario realizar pruebas dinámicas, las cuales no se realizan en nuestra institución por no contar con insumos sin embargo se mencionan en la bibliografía; una de ellas es la respuesta del cortisol sérico a la administración intramuscular de cosintropin 250ug, en el cual un valor de cortisol de 18ug/dl o mayor se considera una respuesta normal, junto con una ACTH normal. La prueba de la tolerancia a la insulina es la prueba estándar para evaluar el eje, un pico de respuesta

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

a hipoglucemia (glucosa sérica menor de 40mg/dl) de más de 20ug/dl se considera una respuesta normal. (15,16)

Deficiencia de tirotropina

En el hipotiroidismo central el nivel sérico de T4 libre es bajo, pero la tirotrofina (TSH) puede ser baja, normal o levemente elevada. (15,16)

Diabetes insípida central

Se caracteriza por incapacidad para concentrar la orina siendo secundario a la deficiencia de ADH, por lo que se debe definir la presencia de poliuria. Se considera poliuria al flujo urinario >4ml/kg/hora en niños y mayor a 6ml/kg/hora en neonatos. Así mismo debe determinarse si el paciente presenta polidipsia.
Luego de establecer que el paciente tiene poliuria con una recolección de orina en 24 horas, un examen de orina en la mañana y exámenes séricos, según los siguientes criterios puede diagnosticarse diabetes insípida central:

- Osmolaridad urinaria < 300mosm/kg
- Osmolaridad plasmática > 300mosm/kg
- Sodio plasmático > 150meq/l

Sin embargo, una prueba de restricción hídrica puede ser requerido si el diagnóstico no es claro, el paciente debe estar en ayunas por 7 horas y se le debe pesar, además realizar el dosaje de sodio plasmático, de osmolaridad plasmática y urinaria; se confirma el diagnóstico con la pérdida de peso, elevación del sodio plasmático y osmolaridad, junto con la falla para concentrar la orina. (15,16,17)

6.2.2. Diagnóstico Diferencial:

Diferenciar de causas más frecuentes de talla corta que el hipopituitarismo como la desnutrición, variantes normales de talla corta, hipotiroidismo primario, síndromes genéticos. En cuanto a los síntomas de poliuria y polidipsia se debería hacer un diferencial con diabetes mellitus, diabetes insípida nefrogénica y polidipsia psicógena. Con la presencia de retardo puberal se debe considerar como diferencial al síndrome de insensibilidad a los andrógenos, síndrome de Klinefelter, entre otras causas de Hipogonadismo. En cuanto a tumores hipofisarios se debe hacer un diagnóstico diferencial con adenomas hiperfuncionantes como prolactinomas, tumores productores de GH, enfermedad de Cushing. (14)

6.3 EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1 De patología clínica

Según el cuadro clínico, se puede evaluar la función hipofisaria con determinaciones de:

- TSH y T4 libre
- Cortisol am.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

- LH, FSH, Prolactina
- IGF-1 e IGFBP-3
- Prueba de estimulación de hormona de crecimiento.
- Diabetes insípida central:
  - ✓ Hiperosmolaridad plasmática (>300mOsm/l) a expensas de hipernatremia (≥150mEq/l).
  - ✓ Densidad urinaria baja: entre 1.001 y 1.010, con osmolaridad urinaria baja (<300mOsm/l).
  - ✓ Se puede determinar la ADH plasmática (valores normales: 0.5-2pg/ml). (15,16,17)

6.3.2 De imágenes

La resonancia magnética nuclear (RMN) de la región hipotálamo – hipofisaria debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de hipopituitarismo, delimita además del tamaño, la extensión en casos de lesión tumoral, la infiltración del hipotálamo y del tercer ventrículo, además el edema perineural, la gliosis reactiva, siendo así la prueba de elección para realizar el plan de abordaje quirúrgico. (12, 13)

De no ser posible realizar la RMN, una alternativa sería la TEM con contraste. RMN y TAC usualmente revelan un tumor quístico de la región intraselar y/o supraselar. La mayoría de los craneofaringiomas infantiles son adamantinomatosos, por lo tanto >90% de estos tumores contienen calcificaciones (46–64%). La TAC es mandatoria para detección de calcificaciones, siendo un estudio apropiado en el diagnóstico diferencial. La localización más común es supraselar, con una porción intraselar; 20% son exclusivamente supraselares y 5% exclusivamente intraselares. La combinación de un tumor calcificado con componentes sólidos y quísticos es una clave radiológica importante para el diagnóstico de craneofaringioma infantil. (12, 13)

6.3.3 De exámenes especializados complementarios

Si el caso lo requiere, podría ser necesaria la realización de campimetría para evaluar campos visuales. En caso de hipopituitarismo post quirúrgicos no resulta necesario la prueba de restricción hídrica de Miller (Consiste en restringir ingesta de líquidos después de la cena del paciente, posteriormente a las 8 am del día siguiente se registran todos los datos de funciones vitales, diuresis, peso y síntomas que puedan presentarse, así como la osmolaridad plasmática y osmolaridad urinaria de manera horaria).

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

Los pacientes con Hipopituitarismo y en especial los de causa neuroquirúrgica deben ser atendidos en establecimientos de salud de nivel III, que cuenten con las especialidades de Neurocirugía y Endocrinología Pediátrica.

6.4.1 Medidas generales y preventivas:

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DEPTO. DE MEDICINA

Incluidos dentro del manejo de estos pacientes están el reemplazo hormonal, el seguimiento de desarrollo de nuevas deficiencias hipofisarias, la vigilancia de la causa (usualmente tumoral) y el monitoreo. (3)

En el preoperatorio: Si el paciente es referido a Neurocirugía, es indispensable que sea compensado hidroelectrolíticamente antes de la cirugía. También se deberá evaluar la función hipofisaria en búsqueda de alteraciones hormonales que requieran tratamiento de reemplazo. En cuyo caso se solicitará:

- Cortisol
- ACTH
- TSH - T4 libre
- GH
- IGF-1
- LH/FSH
- Estradiol, testosterona
- Na-K
- Examen de orina (12)

En el postoperatorio inmediato: El paciente deberá permanecer en la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos donde será monitorizado para detectar signos tempranos de alteraciones en el flujo urinario y de trastornos hidroelectrolíticos (Na, K, Cl) para tomar las medidas correctivas necesarias.

Así mismo se debe realizar dosaje de cortisol sérico y ACTH una vez estabilizado el paciente en días posteriores y tras 24 horas de retirada la hidrocortisona recibida en el acto quirúrgico, esto debido a que la cirugía transcraneal se asocia a un aumento de la afectación del eje corticotropo con insuficiencia suprarrenal (23 al 59%), del eje tiroideo (20 a 38%) y de panhipopituitarismo (11 a 35%). La cirugía transesfenoidal se asocia a menos daño adenohipofisiario. (12)

La diabetes insípida central irreversible se presenta en 40 a 93% de casos de todas las resecciones completas y la deficiencia de hormona de crecimiento en 70 a 92 % de casos. (13,18)

Postoperatorio Tardío a los 2 o 3 meses de la cirugía: Se debe realizar una reevaluación hipofisiaria completa tanto morfológica (RM) como funcional, para evaluación del eje suprarrenal y somatotropo.

Nueva determinación de hormonas basales de T4L, LH, FSH, testosterona/estradiol, prolactina e IGF-1 están indicadas según la edad y el caso. Procederá en esta etapa la sustitución con esteroides sexuales en función de la edad y el sexo del paciente. (12,18)

6.4.2 Terapéutica: El objetivo es conseguir un adecuado reemplazo hormonal ante la insuficiencia hipofisaria.

Fase Aguda: el paciente neuroquirúrgico en el post operatorio deberá permanecer en la Unidad de Cuidados Intensivos con las medidas explicadas en el acápite anterior. Luego para el manejo se empleará:

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10984

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

Reemplazo con corticoides: Desde inicio de cirugía debe recibir Hidrocortisona a dosis de estrés (50-100 mg/m2/día) vía EV en infusión continua. *Efectos adversos o colaterales del tratamiento*: Puede desenmascar una diabetes insípida central o aumentando la necesidad de mineralocorticoides (12,17)

Diabetes insípida central: El fármaco de elección es la desmopresina (dDAVP - análogo de acción prolongada de la vasopresina), es un agonista del receptor vasopresína y posee una potente y duradera acción antidiurética. Puede administrarse de las siguientes formas (15,17):

- Intranasal: (comercializada en el país) aerosol 10ug/insuflación. Puede usarse en fase aguda y de mantenimiento. Un inconveniente es que con frecuencia hay importantes diferencias en la absorción debido a infecciones respiratorias o a una técnica de aplicación incorrecta. Debería aplicarse en la noche para prevenir la nicturia, y luego en la mañana, este medicamente puede darse hasta 3 dosis al día, la duración del efecto intranasal varía de 6 a 12 horas. (3,14,16)

- Endovenosa: (4ug/ml): *indicada en pacientes críticos. Dosis*: 0.025Ug/kg en 10 minutos (1-2ug para pacientes entre 20 y 50kg y 0.2-1ug para pacientes menores de 20kg). 1-3 veces al día en función de la respuesta. (14,16) En el instituto no se cuenta con esta presentación del fármaco.

- Subcutánea: se administra el mismo preparado que la preparación parenteral. Es útil en lactantes por producir menos fluctuaciones en la natremia que la forma intranasal. En estos casos, se inicia una dosis baja: 0.01ug/día SC, aumentando progresivamente hasta normalizar la natremia y la diuresis. Se diluye la solución parenteral (4ug/ml) con solución salina 1:10 en una jeringa antes de su aplicación subcutánea. (14, 16). En el instituto no se cuenta con esta presentación del fármaco.

- Oral: (comercializada en el país, no en INSN) tabletas de 0.1 a 0.2mg en 2 a 3 veces al día para terapia de mantenimiento. (14,16)

Una buena respuesta al tratamiento con desmopresina es aquel que logra reducir el flujo urinario, aumentar la densidad y la osmolaridad urinaria, normalizar la natremia y reducir la osmolaridad plasmática.

Fase de mantenimiento: Se utiliza desmopresina oral o intranasal. Actúa a los 30 o 60 minutos de la toma o aplicación, carece de acción presora y no tiene efectos secundarios reseñables. Su tiempo de acción es de 8 a 20 horas. Se inicia con una dosis antes de dormir y según respuesta clínica se aumenta la dosis y/o se acortan los intervalos de acuerdo a la respuesta del paciente (cada 12 horas). (14)

Terapia de reemplazo hormonal

- Reemplazo corticoideo

  La hidrocortisona es el glucocorticoide de elección para pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria, especialmente en niños porque no tiene efecto supresor de crecimiento, administrado 2 a 3 veces al

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DTO DE MEDICINA

Reemplazo con corticoides: Desde inicio de cirugía debe recibir Hidrocortisona a dosis de estrés (50-100 mg/m2/día) vía EV en infusión continua. *Efectos adversos o colaterales del tratamiento:* Puede desenmascar una diabetes insípida central o aumentando la necesidad de mineralocorticoides (12,17)

Diabetes insípida central: El fármaco de elección es la desmopresina (dDAVP - análogo de acción prolongada de la vasopresina), es un agonista del receptor vasopresína y posee una potente y duradera acción antidiurética. Puede administrarse de las siguientes formas (15,17):

- Intranasal: (comercializada en el país) aerosol 10ug/insuflación. Puede usarse en fase aguda y de mantenimiento. Un inconveniente es que con frecuencia hay importantes diferencias en la absorción debido a infecciones respiratorias o a una técnica de aplicación incorrecta. Debería aplicarse en la noche para prevenir la nicturia, y luego en la mañana, este medicamento puede darse hasta 3 dosis al día, la duración del efecto intranasal varía de 6 a 12 horas. (3,14,16)

- Endovenosa: (4ug/ml): *indicada en pacientes críticos. Dosis:* 0.025Ug/kg en 10 minutos (1-2ug para pacientes entre 20 y 50kg y 0.2-1ug para pacientes menores de 20kg). 1-3 veces al día en función de la respuesta. (14,16) En el instituto no se cuenta con esta presentación del fármaco.

- Subcutánea: se administra el mismo preparado que la preparación parenteral. Es útil en lactantes por producir menos fluctuaciones en la natremia que la forma intranasal. En estos casos, se inicia una dosis baja: 0.01ug/día SC, aumentando progresivamente hasta normalizar la natremia y la diuresis. Se diluye la solución parenteral (4ug/ml) con solución salina 1:10 en una jeringa antes de su aplicación subcutánea. (14, 16). En el instituto no se cuenta con esta presentación del fármaco.

- Oral: (comercializada en el país) tabletas de 0.1 a 0.2mg en 2 a 3 veces al día para terapia de mantenimiento. (14,16)

Una buena respuesta al tratamiento con desmopresina es aquel que logra reducir el flujo urinario, aumentar la densidad y la osmolaridad urinaria, normalizar la natremia y reducir la osmolaridad plasmática.

Fase de mantenimiento: Se utiliza desmopresina oral o intranasal. Actúa a los 30 o 60 minutos de la toma o aplicación, carece de acción presora y no tiene efectos secundarios reseñables. Su tiempo de acción es de 8 a 20 horas. Se inicia con una dosis antes de dormir y según respuesta clínica se aumenta la dosis y/o se acortan los intervalos de acuerdo a la respuesta del paciente (cada 12 horas). (14)

Terapia de reemplazo hormonal

- Reemplazo corticoideo

La hidrocortisona es el glucocorticoide de elección para pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria, especialmente en niños porque no tiene efecto supresor de crecimiento, administrado 2 a 3 veces al

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

día con la mayor dosis por la mañana y una dosis más bajas por la tarde simulando la secreción de cortisol. Los requerimientos de hidrocortisona son de 8 a 12 mg/m2/día, dado que son similares a la producción diaria. En periodo de estrés como cirugía, tratamiento dental o enfermedad intercurrente se debe incrementar la dosis (duplicar) o de administrar la dosis de glucocorticoide de forma parenteral a hasta 100mg/m2/día. Se puede monitorizar si el paciente está recibiendo una dosis adecuada midiendo: ACTH plasmático, cortisol sérico, cortisol en saliva y en orina. (14, 17)

- Reemplazo Tiroideo

  Se requiere sustitución de la función tiroidea, siendo levotiroxina el fármaco de elección con dosis promedio requerida de 1–3 mcg/Kg/día. El inicio de la sustitución debe darse con incremento gradual de la dosis y dependiendo de la condición cardiovascular y edad del paciente. (3) Se da una vez al día en la mañana, deben ser trituradas y diluidas con un poco de agua para ser administradas. Así también es de considerar dos cuestiones importantes:
  - No se debe administrar Levotiroxina hasta que la función adrenal, incluida la reserva de ACTH haya sido evaluada y encontrada normal o tratada; en la mayoría de los casos se debe de iniciar sustitución tiroidea a la segunda semana después de haber iniciado sustitución corticoide en pacientes con deficiencia comprobada de corticotrofina, debido al riesgo de desencadenar crisis adrenal.
  - No se puede usar TSH como medida de adecuado reemplazo tiroideo, se debe usar el T4 libre sérico. (3,15 17,19)

- Reemplazo de esteroides sexuales y gonadotrofina

  En niños para la inducción de la pubertad se requiere inicio de inyecciones con dosis bajas de 50mg de Testosterona cada 4 semanas; optimizar la dosis y permitir un crecimiento normal, se requiere de incremento de la dosis gradual hasta alcanzar la dosis del adulto 250mg/mes hasta en un periodo después de 3 años. (3,19)

  En niñas pueden ser usados estrógenos conjugados (estrógenos-progesterona) o etinil estradiol con dosis bajas para la edad puberal en niñas para optimizar el crecimiento y desarrollo puberal adecuado. (3,15,17,19)

- Reemplazo de deficiencia de hormona de crecimiento

  El beneficio del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante requiere de evaluación de cada caso individual. La dosis de inicio usual es de 0.2 a 0.35mg/kg/semana y se incrementa la dosis cada 2 a 4 semanas en relación a los niveles séricos de IGF-I en el tercio superior para la edad y género. (15,19)

6.4.3 Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO DE MEDICINA

- Disfunción endocrinológica post quirúrgica: déficit de GH, déficit de LH/FSH, déficit de ACTH.
- Disfunción hipotalámica post quirúrgica: trastorno en la percepción de la sed, hiperfagia y obesidad.
- Disfunción visual (12)

6.4.4 Signos de alarma:

- Signos de hipoglicemia (por la deficiencia de GH y ACTH)
- Vómitos persistentes (no pueden tomar medicación de reemplazo hormonal)
- Polidipsia
- Poliuria
- Cefalea
- Letargia (3, 17)

6.4.5 Criterios de alta:

- Paciente estable con la terapia de reemplazo hormonal.
- Flujo urinario normal: <3ml/kg/hora
- Natremia normal: 135-145mEq/l
- Osmolaridad urinaria sérica normal: 275–295mEq/l

6.4.6 Pronóstico

Las deficiencias hormonales pituitarias no son reversibles y por lo tanto el hipopituitarismo es una condición crónica, que de ser tratada adecuadamente es compatible con una vida normal, con controles cada 3 a 6 meses. (17)

6.5 COMPLICACIONES

Las complicaciones del hipopituitarismo son de curso crónico, dependiendo de la magnitud del daño a las estructuras cerebrales. Las secuelas pueden ser neurológicas, visuales y endocrinas, con deficiencia de una o más hormonas hipotálamo – hipofisarias. Los tratamientos de reemplazo hormonal pueden ser de por vida.

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

6.6.1 Criterios de Referencia:

Pacientes pediátricos procedentes de establecimientos de salud de menor capacidad resolutiva para tratamiento neuroquirúrgico.

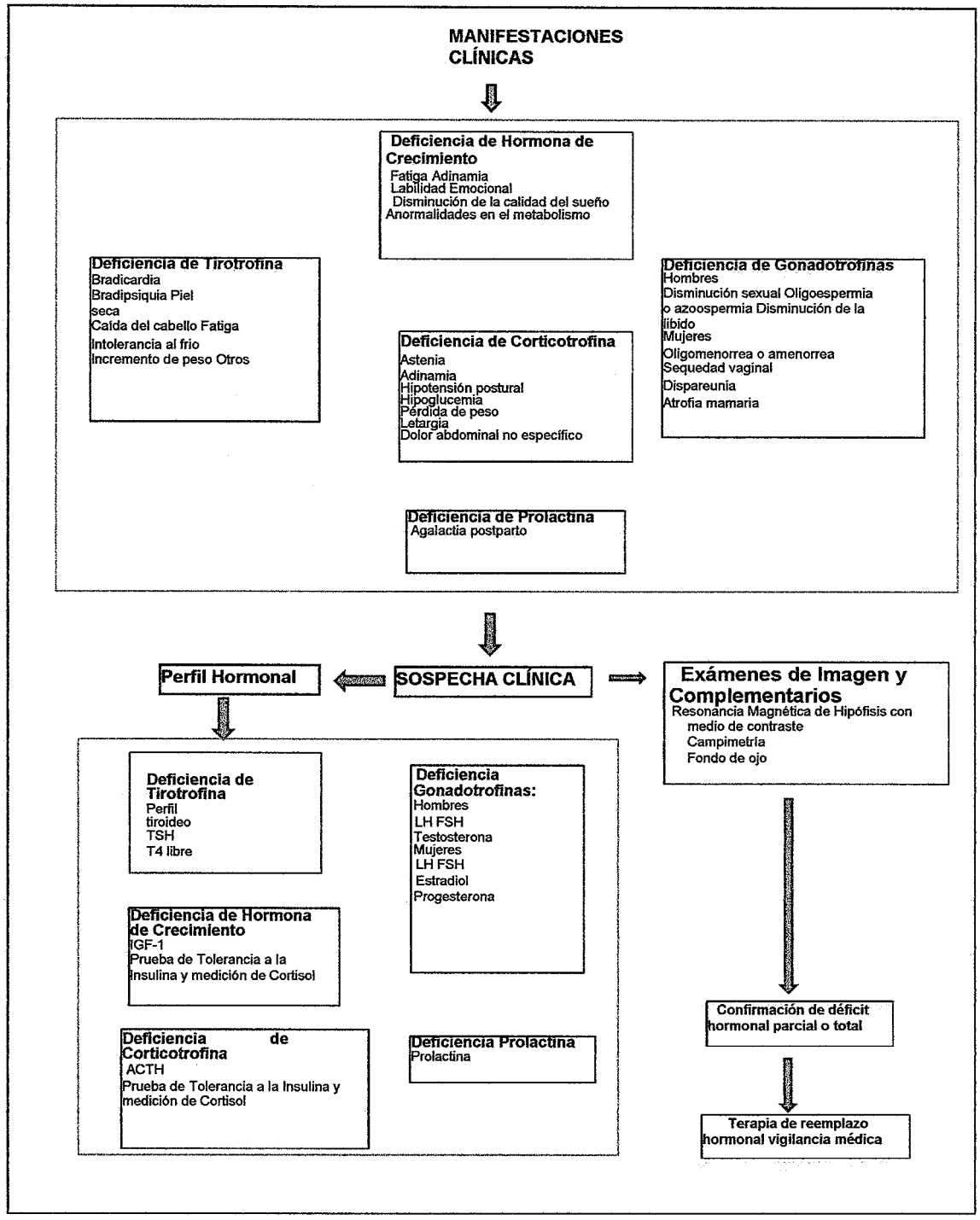
6.6.2 Criterios de Contrareferencia:

Pacientes intervenidos neuroquirúrgicamente en condiciones de seguir tratamiento y control ambulatorio.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

6.6.3 FLUJOGRAMA



1. Fuente: Del Águila C, Rojas M, Falen J, Lu L, Núñez O, Chávez E, Espinoza O, Pinto P, Calagua M, De Los Santos M. Endocrinología Pediátrica 2017; 4: 59 – 72.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913
RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

VII. RECOMENDACIONES

Los pacientes con hipopituitarismo requerirán de un tratamiento crónico, por lo que deben acudir a controles periódicamente y para monitoreo de terapéutica. El período de los controles será determinado por el médico tratante.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO DE MEDICINA

VIII. ANEXOS

ANEXO 8.1: PARTICIPANTES EN LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA TÉCNICA: GUIA TECNICA DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOPITUITARISMO EN PEDIATRIA

Elaborado por:	**Denisse Colina Cisneros**					
Firma y Sello:	Denisse Colina Cisneros MR. Endocrinología Pediátrica CMP. 72015 RNE. 40993 **					
	Fecha:		**Hora:**		**Lugar:**	

Revisado por:	**Luis Rómulo Lu de Lama**					
Firma y Sello:	MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DR. RÓMULO LU DE LAMA Médico Asistente-Servicio de Endocrinología y Metabolismo **C.M.P. 19913 R.N.E. 10964			** **		
	Fecha:		**Hora:**		**Lugar:**	

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO DE MEDICINA

	Jefe de Servicio				Jefe de Departamento	
Aprobado por:	Luis Rómulo Lu de Lama					
Firma y Sello:	MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DR. ROMULO LU DE LAMA Medico Asistente Servicio de Endocrinologia y Metabolismo ** C.M.P. 19913 R.N.E. 10964				MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña M.C. Wilmar Oswaldo Córdova Calderón Jefe del Departamento de Investigación, Docencia y Atención en Medicina Pediátrica **	
	Fecha:		Hora:	08:47 30/01/24	Lugar:	Lima

***** Colocar Firma y Sello del personal participante.***

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO. DE MEDICINA

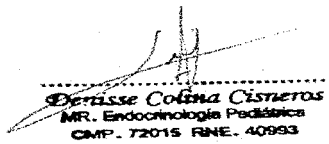
ANEXO 8.2: Declaración de conflicto de intereses

El/los elaborador(es), el/los revisor(es) y el/los Jefe(s) declaran no tener ningún conflicto de interés potencial con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de la Guía Técnica: *Diagnóstico y Tratamiento del Hipopituitarismo en Pediatría.*

ELABORADO POR:

Denisse Colina Cisneros

Firma y Sello:



Fecha, hora y lugar: 06/01/24, Lima -Perú

REVISADO POR:

Luis Rómulo Lu de Lama

Firma y Sello:

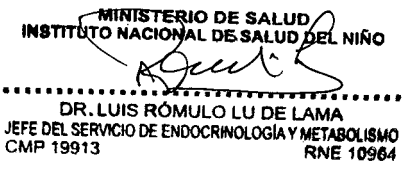
Fecha, hora y lugar: 09/01/24, Lima - Perú

APROBADO POR:

Jefe de Departamento: _____

Jefe de Servicio: _____

Firmas y Sellos:



ANEXO 8.3: INSUMOS, EQUIPOS BIOMÉDICOS Y/O MEDICAMENTOS UTILIZADOS

N°	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Presentación	Dosis
1	Hidrocortisona	20 mg	20mg	Tableta	8 – 12 mg/m2/día
2	Desmopresina acetato	10 ug/ 100uL	5ml	Aerosol	10 -30 ug/día
3	Levotiroxina	50 ug	50 ug	Tableta	1-3 ug/kg/día
4	Enantato de testosterona	250mg/ml	250mg/ml	Inyectable	50mg – 250mg/mes

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DPTO DE MEDICINA

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2. Rodríguez Fm Campos A, González I. Actualización del hipopituitarismo congénito. Aspectos clínicos y genéticos. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2018; 9 (Suppl 1)
3. Alexandraki K, Grossman A. Management of Hypopituitarism. J. Clin. Med. 2019, 8, 2153
4. Higham C, Johannsson G, Shalet S. Hypopituitarism. Lancet 2016; 388: 2403–15
5. Mendes H, Boguszewski C, Carvalho P, Alves M, Correa S, Abucham J, Castro N, Vilar L, Correa L, Gadelha M, Kasuki L, Ansaneli L, Czepielewski M, Skrebsky T, Henning F, Glezer A, Delano M. Management of hypopituitarism; a perspective from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2021;65/2
6. Styne D. Pediatric Endocrinology. Disorders of the Hypothalamic–Pituitary Axis. 2016; 3:17 -27; 4:28-45
7. Williams. Tratado de Endocrinologia. 2017; 8: 176 – 231; 10: 300 – 344
8. Martínez Antón A, Collado Caparrós JF. Diabetes insípida, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y síndrome pierde sal cerebral. Protoc diagn ter pediatr. 2021; 1:653-70.
9. Bereket A. Postoperative and Long – Term Endocrinologic Complications of Craniopharyngioma. Horm Res Paediatr 2020; 93:497–509.
10. Páramo C et al. Diagnóstico y tratamiento de lesiones paraselares Endocrinol Nutr. 2007;54(1):13-22
11. Zepeda D, Guarda F, Okuma C, Fernandez J, Naudy C, Hernandez M. A multicentric study of germinoma with isolated pituitary stalk involvement during the pandemic of COVID-19 in Chile. Horm Res Paediatr 2023;96(suppl 2):1–197
12. Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica 2009 ;29: 344 – 353
13. Venegas E, Blanco C, Martin T, Soto A. Guía práctica del manejo y tratamiento de los craneofaringiomas y otras lesiones paraselares. Endocrinol Nutr. 2014.
14. Daubenbüchel AM, Müller HL. Neuroendocrine Disorders in Pediatric Craniopharyngioma Patients. J Clin Med. 2015 Mar 9;4(3):389-413
15. Del Águila C, Rojas M, Falen J, Lu L, Núñez O, Chávez E, Espinoza O, Pinto P, Calagua M, De Los Santos M. Endocrinología Pediátrica 2017; 4: 59 – 72.
16. Yeliosof O, Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism. Curr Opin Pediatr 2019, 31:531–536
17. Kim S. Diagnosis and treatment of Hypopituitarism. Endocrinol Metab 2015; 30:443-455
18. Webb EA, Dattani MT, Understanding hypopituitarism, Paediatrics and Child Health (2015)
19. Harsh G, Recht L, Marcus K. Craneofaringioma. Uptodate 2023
20. Snyder P. Treatment of hypopituitarism. Uptodate 2023

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. LUIS RÓMULO LU DE LAMA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
CMP 19913 RNE 10964

INSN JEFATURA DEPTO. DE MEDICINA