



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE PRADER WILLI.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

AURA ISIS MARTÍNEZ MONTEERRUBIO

TUTORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO

ASESOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A DIOS.

Por permitirme el regalo de la vida y bendecirme todos los días de ella, por permitirme recorrer el camino para llegar hasta aquí. Por no estar nunca ocupado para mí, por escucharme y enseñarme, por darme amor y fuerza, por estar siempre conmigo. GRACIAS.

A mis padres.

A mi madre por su inmenso amor, sus sacrificios, sus enseñanzas, su apoyo, su tiempo, sus palabras, por ser la mejor madre del mundo, por darme todo lo que he necesitado y más de lo que he merecido, porque es la persona que más admiro y por ser mi gran ejemplo de vida.

A mi padre por su apoyo, su tiempo, su amor, los esfuerzos que ha hecho por mí, por su ayuda durante todos los años de estudio y estar siempre conmigo de una u otra manera.

A mi familia.

Gracias a mi hermana y a mis tías, tíos, primos y primas por ser mis primeros pacientes y confiar en mí, por su apoyo, su impulso, su ayuda y su compañía.

A Javier.

Ya que hemos crecido juntos desde el final de nuestra infancia, te agradezco todo tu apoyo, el tiempo que me has dedicado, el impulso que me has dado, por las experiencias que se volvieron aprendizaje, por estar siempre ahí y por tu noble e incondicional ayuda, por tu amor y por creer en mí.

Con admiración y respeto agradezco al Mtro. Octavio Godínez Neri por el tiempo que destinó a la revisión de este trabajo así como por transmitirme un poquito de su conocimiento.

Gracias a la Dra. Rebeca por su tiempo y gracias a la Dra. Luz del Carmen por el conocimiento que adquirí a lo largo de este seminario, por su tiempo y su disposición.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.	6
PRESENTACIÓN DEL TEMA.	7
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DE ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA.	8
1.1. Neuroanatomía funcional del hipotálamo.	8
1.1.1. Núcleos del hipotálamo.	10
1.1.2. Funciones del hipotálamo.	16
1.2. Hipófisis.	25
1.2.1. Datos anatomofisiológicos.	26
1.2.2. Funciones de la neurohipófisis.	28
1.2.3. Funciones de la adenohipófisis.	33
1.2.4. Insuficiencia hipofisiaria.	38
CAPÍTULO 2. SÍNDROME DE PRADER WILLI.	42
2.1. Antecedentes históricos.	42
2.2. Concepto.	44
2.3. Etiología.	45
2.3.1. Impronta genética.	45
2.3.2. Patofisiología.	47
2.4. Cuadro clínico.	52
2.4.1. Fases nutricionales.	52
2.4.2. Manifestaciones clínicas.	57
• Etapa fetal.	57
• Desarrollo.	57
• Craneofaciales.	57
• Oftalmológicas.	58
• Respiratorias y del sueño.	59
• Gastrointestinal.	59
• Genitourinarias.	60
• Óseas.	60
• Dermatológicas.	61
• Habla.	62
• Neurológicas.	62
• Endocrinas.	64
• Otros síntomas.	65
• Manifestaciones bucodentales.	65
2.5. Diagnóstico.	70

2.6. Diagnóstico diferencial.	73
2.7. Alternativas de tratamiento farmacológico.	74
2.7.1. Hormona del crecimiento.	74
2.7.2. Rimonobant.	76
2.7.3. Risperidona.	77
2.7.4. Oxitocina.	78
2.7.5. Alternativa para las dificultades respiratorias.	79
2.7.6. Carnitina.	79
2.8. Alternativas de tratamiento no farmacológico.	81
2.9. Complicaciones.	82
2.9.1. Apnea obstructiva del sueño.	82
2.9.2. Perfil cardiovascular.	83
2.9.3. Diabetes mellitus.	84
CAPÍTULO 3. MANEJO ODONTOLÓGICO.	86
CONCLUSIONES.	88
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	90



INTRODUCCIÓN

Seguramente todos hemos oído hablar del síndrome de Down, caracterizado por retraso mental y características fenotípicas distintivas, pero muy raramente escuchamos algo sobre el síndrome de Prader Willi, una alteración encontrada como uno de los primeros desordenes genéticos en el ser humano y el más relacionado con la obesidad, enfermedad que aqueja a México colocándolo en uno de los primeros países con porcentaje de obesidad a nivel mundial.

La transmisión de los rasgos que heredamos se deben a lo que llamamos genes, pero hay muchos rasgos que no se transmiten con las bases que la herencia mendeliana predice, esto puede deberse a la impronta genómica que trata de explicar los comportamientos aberrantes que cambian nuestra expresión fenotípica y un ejemplo de esto es el síndrome de Prader Willi.

Este es el tema de estudio que elegí para el presente trabajo para dar a conocer lo más reciente sobre este síndrome: la etiología, la patofisiología, el cuadro clínico incluyendo las manifestaciones bucodentales, así como las alternativas de tratamiento y las consideraciones odontológicas.



Presentación del tema.

El síndrome de Prader Willi es causado por una anomalía en el cromosoma 15 humano, afecta diferentes áreas del cuerpo provocando: hipotonía y debilidad muscular, estatura baja, densidad ósea disminuida, hipogonadismo, hiperfagia, diabetes mellitus, somnolencia diurna, apnea obstructiva del sueño, estrabismo, nistagmos, incontinencia urinaria, retención de líquidos, déficit cognitivo, retraso mental de leve a moderado, trastornos de la conducta como ansiedad, depresión, impulsividad, automutilación, regulación anormal de la temperatura, alto umbral al dolor y manifestaciones bucodentales como boca pequeña, procesos triangulares, hábitos perniciosos, saliva espesa y disminuida.

Es por esto que se hace necesaria la revisión de las estructuras diencefálicas.



CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DE ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

1.1. NEUROANATOMÍA FUNCIONAL DEL HIPOTÁLAMO

El sistema nervioso deriva del ectodermo dorsal del embrión, primero se forma un engrosamiento acintado que se denomina placa neural y posteriormente se invagina para dar origen primero al canal neural y luego al tubo neural.

La mayor parte del sistema nervioso deriva del tubo neural y de las crestas neurales llamadas también crestas ganglionares, otras porciones derivan de las placodas ectodérmicas. Del tubo neural embrionario derivan:

1. El prosencéfalo o vesícula cerebral anterior.
2. El mesencéfalo o vesícula cerebral media.
3. El rombencéfalo o vesícula cerebral posterior.
4. La médula espinal.

En estadios embrionarios posteriores, el prosencéfalo se subdivide en telencéfalo y en diencefalo.

El telencéfalo da origen a la corteza cerebral, al rinencéfalo o cerebro olfatorio y al cuerpo estriado.

El diencefalo da origen al tálamo óptico y al hipotálamo¹.

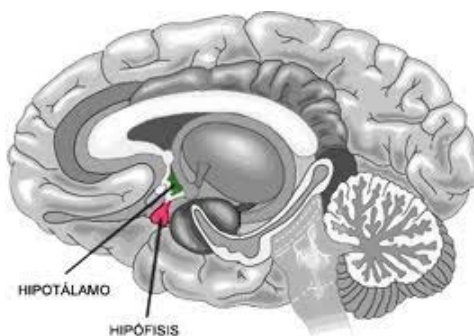


Figura1.1. Ubicación del hipotálamo en la base del cerebro².



HIPOTÁLAMO

El hipotálamo tiene una parte anterior y media, posterior y lateral. Pesa alrededor de 4g y forma menos del 1% del peso total del cerebro¹. El hipotálamo se encuentra entre los tálamos, delante y arriba del mesencéfalo.

El hipotálamo posee el control de funciones muy importantes, no sólo del sistema nervioso central sino también del sistema endocrino.

El hipotálamo interviene en: 1º. Control del despertamiento, del sueño, de la regulación y coordinación de la actividad de la corteza cerebral. 2º. Es el centro más importante de integración vegetativa. 3º. Ejerce un control neuroendocrino sobre la hipófisis, tanto del lóbulo anterior como del posterior. 4º. El hipotálamo y el tálamo óptico son los iniciadores del movimiento voluntario. 5º. El hipotálamo constituye parte importante de los circuitos de la agresión y de la placidez.

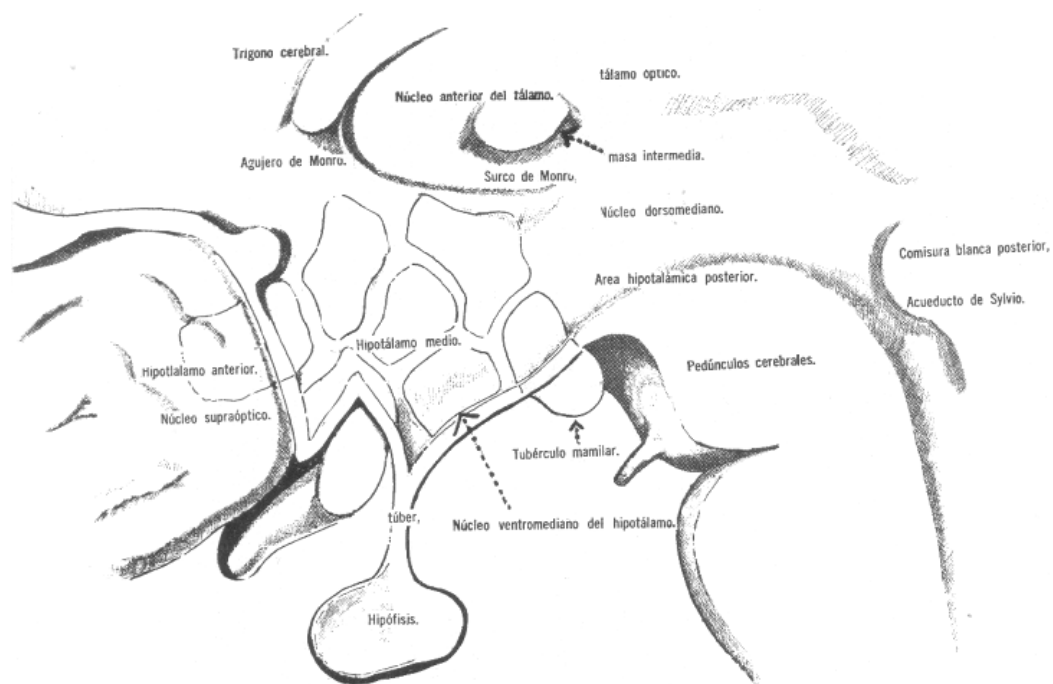


Fig. 1.2 Hipotalámo¹



1.1.1. NÚCLEOS DEL HIPOTÁLAMO

Los núcleos del hipotálamo según Le Gros Clark (1936) se dividen en 4 grupos: de la región anterior, los núcleos medios, de la región lateral y de la región posterior.

GRUPO ANTERIOR

El grupo anterior comprende los núcleos filiformes o paraventricular y el núcleo supraóptico.

El núcleo paraventricular está bien desarrollado en el hombre, está situado en la parte anterior del hipotálamo, en las paredes laterales del ventrículo medio, tienen la forma de un semi cono, con la base superior a nivel del surco de Monro y el vértice inferior, vecino a la cara superior del quiasma óptico. Está formado por células bipolares, unas de tamaño pequeño y otras muy grandes, en su interior existen vacuolas que los Scharrer y otros investigadores han comprobado que son neurosecreciones. Este núcleo envía sus cilindro-ejes al núcleo supraóptico, a la parte media del hipotálamo y los cilindro-ejes más largos al lóbulo posterior de la hipófisis a través de un fascículo denominado haz paraventriculo-cinereo de Greving (1931), otras fibras originadas en este núcleo se dirigen hacia atrás, cruzan el área hipotálmica posterior, donde se reúnen fibras y terminan en el casquete del mesencéfalo. Estas fibras forman parte del fascículo hipotálamo-tegmental anterior.

Morgan y Vonderahe (1939) han descrito en los sujetos muertos de insolación, alteraciones en las grandes neuronas de este núcleo, Crosby y Woodburne (1950) destruyeron la región hipotálmica anterior en los monos y cuando estos animales eran colocados durante una hora, en un cuarto muy caliente, la temperatura corporal de éstos ascendía 9º Fahrenheit más que en un mono normal usado como control, lo que significa que los monos



operados habían perdido la capacidad de regulación térmica frente al calor. La pérdida de esta capacidad es la responsable de la muerte de los que sufren insolación.

El núcleo supraóptico está situado inmediatamente arriba del quiasma óptico, posee una extensión anterior que algunos investigadores con criterio anatómico, la describen aparte, aunque desde el punto de vista funcional tienen el mismo significado. Están constituidos por células bipolares pequeñas, de tipo vegetativo y por células de mayor tamaño monopolares, piriformes con vesículas en la periferia del citoplasma.

Las vesículas de las células del núcleo supraóptico se consideran por Verney (1947), importantes en la regulación de la diuresis, este autor indica que son osmo-receptores, capaces de detectar la presión osmótica de la sangre que pasa a su nivel. Por otra parte, un grupo de investigadores señala que estas vesículas están formadas por la hormona antidiurética, que va a descender posteriormente, siguiendo el camino del fascículo supraóptico hipofisiario al lóbulo posterior de la hipófisis.

Las fibras aferentes al núcleo supraóptico provienen del núcleo paraventricular, de la amígdala y de la corteza cerebral del lóbulo orbitario.

Los cilindro-ejes de las neuronas del núcleo supraóptico se dirigen hacia abajo y atrás, hacia el lóbulo posterior de la hipófisis y constituyen el fascículo supraóptico hipofisiario. Existe una relación funcional íntima entre este núcleo y el lóbulo posterior de la hipófisis, que es interpretada de doble manera: para unos investigadores, el núcleo supraóptico envía impulsos al lóbulo posterior de la hipófisis, para que éste forme y secrete la hormona antidiurética; otro grupo sostiene que el núcleo supraóptico forma la hormona antidiurética o un precursor de ella.



La primera opinión establece que las células del núcleo supraóptico funcionan como osmo-receptores, capaces de apreciar el mayor o menor grado de concentración sanguínea. Verney (1947) observó que al inyectar en la carótida interna de los perros, soluciones hipertónicas; obtenía inhibición de la diuresis, y al provocar hemodilución aumentaba la diuresis, este autor estableció una relación directa entre el número de impulsos que envía el núcleo supraóptico al lóbulo posterior de la hipófisis y la concentración sanguínea. Después de la ingesta de gran cantidad de agua, hay dilución sanguínea que es registrada por los osmo-receptores del núcleo supraóptico, al no generarse impulsos, disminuye la formación de hormona antidiurética y se produce una diuresis con orina de bajo peso específico. Por lo contrario, en las grandes deshidrataciones consecuencia de las diarreas, quemaduras extensas, sudoraciones profusas, supresión de la ingesta de líquidos o administración de diuréticos; existe una pobre formación de orina, debido a la gran actividad del sistema supraóptico hipofisiario, que da origen a una mayor formación y secreción de la hormona antidiurética que provoca la reabsorción casi total del agua, a nivel de los túbulos contorneados *distalis* del nefrón. La orina así formada es muy concentrada, de alto peso específico y en poca cantidad.

Los enfermos que han padecido encefalitis con daño hipotalámico, pierden en ocasiones, la regulación de la reabsorción selectiva del agua en los túbulos distales del nefrón, por lo que el enfermo orina de 20 a 25 litros diarios de orina de muy baja densidad, la pérdida primitiva de agua provoca una sed muy intensa que el enfermo corrige bebiendo agua. El enfermo padece diabetes insípida, y se corrige sintomáticamente, al administrar hormona antidiurética o pitresina.

En el hipotálamo anterior existen núcleos pequeños, importantes desde el punto de vista funcional, en lo que se refiere a la conservación de la conciencia o del estar despierto.



GRUPO MEDIO

Los núcleos del grupo hipotalámico medio son: los núcleos ventro-mediano, el dorso-mediano y del túber.

Las células de estos núcleos son de dos tipos: bipolares y multipolares. La excitación de estos núcleos hipotalámicos ocasiona la presentación de fenómenos vegetativos de la esfera parasimpática, tales como la disminución de la frecuencia cardíaca o bradicardia y el aumento del peristaltismo intestinal, Masserman y Haetig (1938).

La excitación de estos núcleos hipotalámicos se observa en ocasiones en pacientes que padecen tumores o cisticercosis del hipotálamo; Penfield describió con el nombre de epilepsia autónoma la descarga vegetativa paroxística originada desde esta región.

Los núcleos del hipotálamo medio se relacionan con el asta de Ammon, el núcleo amigdalino, el lóbulo orbitario, el tálamo óptico y el *globus pallidus*, las conexiones son en doble sentido. El hipotálamo medio envía impulsos nerviosos hacia el tronco cerebral y médula espinal a través de las vías hipotálamo tegmental anterior y el fascículo longitudinal posterior.

Al excitar el núcleo ventromediano del hipotálamo se ha producido rechazo del animal a ingerir alimentos, la destrucción de este núcleo provoca hiperfagia o hambre constante como la observada en el síndrome de Prader Willi.

GRUPO LATERAL

Los núcleos del hipotálamo lateral están diferenciados en los antropoides y en el hombre; se estudian unidos con criterio funcional, la estimulación origina descargas simpáticas tales como taquicardia, elevación de la presión arterial, midriasis, inhibición del peristaltismo.



La excitación del área hipotalámica lateral ocasiona hambre continua en los animales de experimentación, la destrucción de esta área, se manifiesta por falta de hambre del animal, que incluso puede llegar a morir por falta de alimentación.

GRUPO POSTERIOR

Los núcleos del hipotálamo posterior son: el área hipotalámica posterior y los núcleos del tubérculo mamilar.

El área hipotalámica posterior está constituida por células grandes con carácter de efectoras, cuyos cilindro-ejes constituyen un sistema descendente que va a terminar en el asta lateral de la médula espinal.

Desde el área hipotalámica posterior se han obtenido al igual que desde la hipotalámica lateral, descargas simpáticas.

Cannon y Bard observaron que las reacciones de furia de los gatos desaparecen cuando se extirpa el hipotálamo posterior.

Desde Beattie, Brown y Long (1930) consideran los núcleos del hipotálamo anterior y medio, pertenecientes al sistema parasimpático y los núcleos del área hipotalámica lateral y posterior al sistema simpático.

Los núcleos del tubérculo mamilar son tres: el núcleo mamilar interno, el lateral y el intercalado. El núcleo mamilar interno está constituido por grandes neuronas multipolares, los dos núcleos siguientes están formados por neuronas pequeñas y de tamaño mediano. La principal vía aferente a los núcleos del tubérculo mamilar la forma el pilar anterior del trigono cerebral o fórnix. El tubérculo mamilar también recibe fibras ascendentes de la sustancia reticular del mesencéfalo a través del pedúnculo mamilar. Las fibras que emergen de los núcleos del tubérculo mamilar parten hacia el hipotálamo vecino y al núcleo anterior del tálamo óptico a través del fascículo



mamilotálamico de Vicq d' Azyr, algunas fibras descienden hacia el tronco cerebral.

En resumen, las conexiones extrínsecas de los núcleos del hipotálamo se establecen con: 1º.- El núcleo amigdalino a través de la estría terminalis y de un sistema de fibras de trayecto corto. 2º.- Con la corteza cerebral de la 5ª. circunvolución temporal y del asta de Ammon. 3º.- Con el nervio olfatorio. 4º.- Con los lóbulos orbitarios y de la ínsula. 5º.- Con el casquete del mesencéfalo y médula espinal. 6º.- Con el tálamo óptico. 7º.- Con el globus medialis del núcleo lenticular. 8º.- Con la cara inferior del lóbulo frontal. La mayoría de estas conexiones son en doble sentido¹.

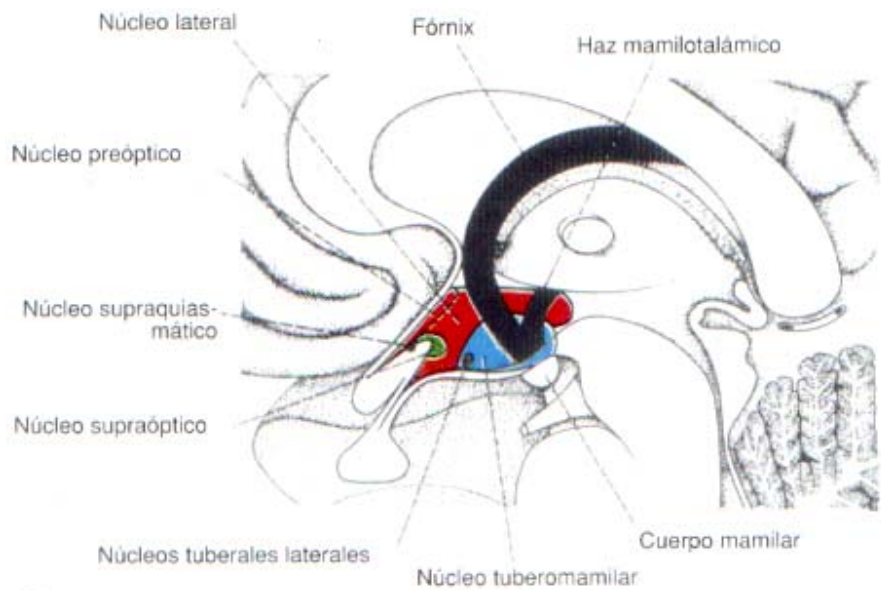


Fig. 1.3. Corte sagital del encéfalo que muestra los núcleos hipotalámicos².

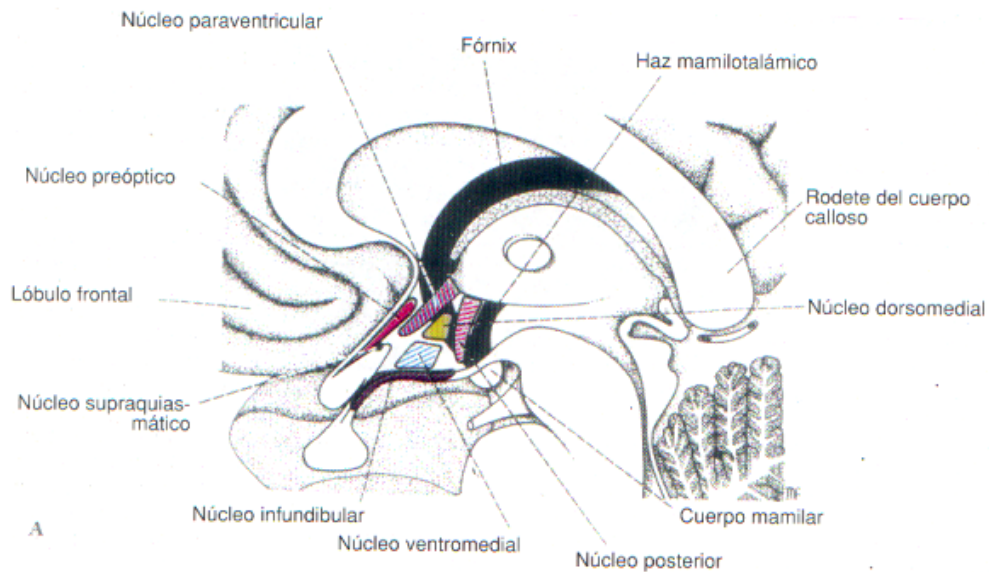


Fig. 1.4. Corte sagital del encéfalo que muestra los núcleos hipotalámicos².

1.1.2. FUNCIONES DEL HIPOTALAMO

El hipotálamo interviene en las siguientes funciones:

- 1º. Forma parte del sistema del despertamiento, del sueño y regulación de la excitabilidad de la corteza cerebral.
- 2º. Es un centro de integración vegetativa.
- 3º. Controla la producción y secreción de las hormonas hipofisarias.
- 4º. Inicia con el tálamo óptico el impulso del movimiento voluntario.
- 5º. Forma parte del circuito de la furia y de la placidez.

Sistema reticular ascendente.

La porción elevada de la sustancia reticular de los pedúnculos cerebrales, el hipotálamo, los núcleos talámicos de la línea media y los intralaminares, constituyen la base anatómica del sistema reticular ascendente que tiene por



funciones provocar el despertamiento de la corteza, o el sueño y la coordinación de las diversas funciones de los lóbulos cerebrales.

En los tratados clásicos se señala que el sueño y el estar despierto dependen exclusivamente del hipotálamo. Ranson provocó somnolencia prolongada en 35 monos, al lesionar el área hipotalámica lateral.

Harrison (1940) obtuvo los mismos resultados en gatos. Nauta (1946) al trabajar en ratas, provocó somnolencia por la destrucción del área hipotalámica lateral.

Globus (1940) describe el caso de dos pacientes que presentaban somnolencia prolongada, en la necropsia se observaron lesiones hipotalámicas, por las razones mencionadas se estimaba que el hipotálamo tenía por función provocar el sueño o inhibirlo, en la actualidad está bien demostrado que forma parte del sistema que lo origina.

Regulación vegetativa.

El hipotálamo representa el centro de integración vegetativa más importante y regula las siguientes funciones:

- a) Regulación de la temperatura corporal.
- b) Regulación del metabolismo del agua.
- c) Control de las funciones más importantes del aparato digestivo tales como: el hambre y la saciedad, la movilidad, las secreciones y el trofismo del tubo digestivo.
- d) Control del aparato cardiovascular.
- e) Control de los movimientos respiratorios.
- f) Control de la movilidad del aparato génito-urinario
- g) Control de otras funciones vegetativas tales como la distribución del depósito de grasa.



Regulación de la temperatura corporal.

La temperatura del cuerpo humano varía en una a dos décimas de grado en los diferentes sitios del organismo, con una cifra media de 36.8°C., frente a los cambios de temperatura del medio ambiente, el organismo mantiene la suya con muy pequeñas variaciones, esto sucede en todos los animales denominados homeotermos. Los animales que carecen de mecanismos reguladores de la temperatura se denominan poiquilotermos. Esta función homeostática se ejerce desde el hipotálamo que recibe la información necesaria a través del sistema de fibras aferentes o de los cambios de temperatura de la sangre que lo irriga.

Los mecanismos de pérdida de calor que se ponen en juego frente a las temperaturas elevadas son: la vasodilatación cutánea, la sudoración, el jadeo, la tendencia a la inmovilización del cuerpo. Es necesaria la integridad del núcleo filiforme para que se presenten estas respuestas.

Los mecanismos de que dispone el organismo para elevar la temperatura son: la piloerección, la elevación de la presión arterial, la movilización del glucógeno hepático, las sacudidas musculares constantes, que se presentan primero en los músculos masticadores y se conocen como castaño de los dientes. Para la génesis de estos mecanismos, es necesaria la integridad del hipotálamo lateral y posterior.

El escalofrío se presenta cuando la temperatura corporal desciende por debajo de los 36°C.

Kahn (1904), al calentar la sangre de la carótida interna en animales de experimentación, obtuvo vasodilatación cutánea, jadeo y sudoración. La estimulación eléctrica del hipotálamo anterior da origen a vasodilatación y jadeo, estas respuestas no se han obtenido al estimular otras porciones del hipotálamo. La lesión del hipotálamo anterior en gatos y monos abole la



respuesta termorreguladora frente al calor, mientras que las lesiones del hipotálamo posterior abolen las respuestas de adaptación al frío. El animal descerebrado pierde su capacidad de control de la temperatura y toma la del medio ambiente.

La región hipotalámica anterior origina respuestas vegetativas que favorecen la pérdida de calor; el hipotálamo posterior y el lateral organizan no sólo respuestas vegetativas sino también somáticas, como es el escalofrío, capaces de elevar la temperatura del organismo en varios grados.

Barbour indica que durante el frío se ponen en juego los mecanismos de elevación de temperatura del cuerpo, y se observan otros fenómenos colaterales como: una mayor diuresis y tendencia a efectuar ejercicios físicos.

Es interesante señalar que los mecanismos de pérdida de calor como la sudoración y el jadeo, pueden ser inhibidos si se introduce una extremidad en agua helada.

Regulación del metabolismo del agua.

Anderson (1953) sugiere que el mecanismo de la sed tiene un componente importante en la porción anterior y dorsomedial del hipotálamo, ya que la destrucción de estas áreas, disminuye grandemente el deseo de tomar agua en los perros.

Montemurro (1957) demostró que las lesiones realizadas bilateralmente en el área hipotalámica lateral, disminuyen o abolen el deseo de beber agua en las ratas.

El contenido de estas experiencias es aplicable a la especie humana, aunque puede presentarse la sensación de sed de manera constante, a pesar de que el hipotálamo esté íntegramente conservado.



El hipotálamo establece conexiones en ambos sentidos con el tálamo de la línea media, que a su vez envía sus fibras al lóbulo orbitario y a la ínsula de Reil, donde se hacen conscientes los impulsos viscerales que conducen esas fibras. Estos circuitos son la base anatómica y funcional del mecanismo consciente de la sed en la especie humana, de tal manera que desde la corteza cerebral de esas zonas, se puede provocar la activación de la sensación de la sed, sin que sea necesaria la deshidratación de la mucosa del istmo de las fauces, que es la principal señal para ingerir agua.

Control hipotalámico del aparato digestivo.

El hipotálamo no solo controla la motilidad, secreciones y trofismo del tubo digestivo, sino que regula también la sensación del hambre.

La sensación de hambre depende de los impulsos aferentes originados al contraerse la musculatura del estómago, de la cifra de glucosa sanguínea, de la acción dinámica específica de los alimentos, del movimiento de los líquidos orgánicos hacia el tubo digestivo, así como de hábitos adquiridos.

Desde principios del presente siglo XXI está bien establecida la relación directa entre las contracciones del estómago y la sensación de hambre; si se evitan estas contracciones, ya sea al administrar atropina o apretarse el cinturón, disminuye la sensación de hambre. En personas sanas existe una relación directa entre el descenso de la glucosa sanguínea y la sensación de hambre. Los alimentos con acción dinámica específica muy baja como las grasas, ocasionan sensación de saciedad al ser ingeridas, a diferencia de las proteínas. El paso de líquidos del organismo hacia el tubo digestivo que acompaña a la ingestión de alimentos, parece ser una señal fundamental para que se origine la sensación de saciedad.



Al estimular el área hipotalámica lateral, se ha obtenido un aumento considerable del hambre en los animales de experimentación; al lesionar estas áreas, los animales rehusan comer.

Los núcleos del hipotálamo medio son fundamentales para originar la sensación de saciedad y su destrucción hace que el animal esté comiendo constantemente.

En lo que se refiere al papel trófico del hipotálamo sobre las diversas porciones del tubo digestivo, se ha observado que en tumores u otros padecimientos que afectan el hipotálamo es frecuente la presentación de úlceras localizadas a esófago, estómago e intestino delgado. Cushing señala que la mayoría de las úlceras pépticas humanas son debidas a trastornos del hipotálamo.

Control cardiovascular.

Al estimular el hipotálamo se han obtenido respuestas vasopresoras y vasodilatadoras, la obtención de estas respuestas cardiovasculares no sólo depende del sitio del hipotálamo estimulado, sino también del ritmo de frecuencia de la estimulación. El efecto vasopresor obtenido al estimular el hipotálamo, se sostiene largo tiempo después de la terminación del estímulo; esto es debido a la presencia de circuitos cerrados de energía a nivel del hipotálamo o del asta lateral de la médula espinal.

Control respiratorio.

Si bien es cierto que el control respiratorio fundamental reside en la sustancia reticular del bulbo raquídeo, el estímulo del hipotálamo anterior causa jadeo, hasta de 300 movimientos respiratorios por minuto, en los animales de experimentación.



Control de la motilidad del aparato genitourinario.

El control del vaciamiento de la vejiga se realiza desde diversas porciones del sistema nervioso central como son: la médula espinal, el bulbo, la protuberancia, el hipotálamo y la corteza cerebral. La estimulación del hipotálamo posterior, produce el vaciamiento rápido de la vejiga en animales de experimentación.

Control de otras funciones vegetativas.

El hipotálamo interviene en el depósito de grasa subcutánea y probablemente en el depósito de los pigmentos retinianos rodopsina y yodopsina. En lesiones del hipotálamo se puede presentar un síndrome clínico caracterizado por exceso de depósito de grasa en la base de los miembros y en el abdomen en púberes, unido a hipoplasia genital, conocido como síndrome de Babinski-Frohlich. En la retinosis pigmentosa se han descrito alteraciones hipotalámicas.

Control de excreción y producción de hormonas hipofisarias.

El sistema nervioso central regula la actividad secretora de la hipófisis y a su vez, las secreciones internas producidas por las diversas glándulas endocrinas bajo la influencia hipofisaria, regulan al hipotálamo, no solo en lo que se refiere al control hormonal, sino también en la génesis de los movimientos que acompañan a la conducta sexual. Esta segunda acción hipotalámica fue ratificada por Michael R. (1961) al implantar la sal estrogénica di-N-butirato de estilbestrol en el hipotálamo de gatas ovariectomizadas, produjo la conducta sexual motora receptora típica de estos animales, consistente en pasividad, lordosis lumbar acentuada y desviación de la cola hacia un lado.

Algunos investigadores describen conexiones nerviosas entre el hipotálamo y el lóbulo anterior de la hipófisis. El control hipotalámico sobre el lóbulo



anterior se efectúa a través de vías sanguíneas y en especial del sistema venoso portal de Popa y Fielding (1930).

La estimulación eléctrica de varias regiones del hipotálamo excita la producción de las hormonas gonadotrópicas, adrenocorticotrópica y tiroestimulante formadas por el lóbulo anterior de la hipófisis.

Las lesiones del hipotálamo pueden originar una atrofia de las gonadas y como consecuencia de ello, la regresión de los caracteres sexuales secundarios, Aschner (1912).

Fiske V. (1961) ha notado una formación y secreción aumentada de la hormona gonadotrópica folículo estimulante en animales sometidos a una iluminación constante. El hipotálamo gobierna en gran parte la formación y la secreción de la hormona luteinizante o segunda hormona gonadotrópica. Markee menciona que la secreción de esta hormona depende de los núcleos simpáticos y que si se usa un bloqueador de estos mecanismos, se inhibe la ovulación que sigue al coito en las conejas.

La formación y liberación de la hormona adrenocorticotropa o estimulante de la corteza suprarrenal depende del hipotálamo, y forma parte del sistema de adaptación frente a los agentes estresantes. Porter y Jones (1950) recogen la sangre que proviene del hipotálamo de perros hipofisectomizados y encuentran que posee un gran poder de liberación de hormona adrenocorticotrópica. Saffran (1955) ratifica los estudios pasados y separa la sustancia liberadora de adrenocorticotropina y sugiere el nombre de sustancia hipofisiaria liberadora de corticotropina.

La aldosterona es una hormona formada por la corteza suprarrenal, su control depende primordialmente de los niveles sanguíneos de sodio y potasio, aunque parece ser que existe un mecanismo de control hipotalámico para la formación de esta hormona.



El control de la hormona tiroestimulante depende del yodo o de la concentración de hormonas tiroideas a nivel del hipotálamo. Las lesiones del hipotálamo en ratas, pueden provocar disminución, pero no abolición, de la secreción de la hormona tirotrópica, Bogdanove (1959).

No está bien demostrado el control hipotalámico de la hormona de crecimiento, aunque existen algunos trabajos científicos que lo apoyan, Bogdanove y col. (1956).

Nacimiento del impulso voluntario.

El tálamo óptico y el hipotálamo, dan origen al impulso del movimiento voluntario.

Si se estimula la circunvolución frontal ascendente en personas operadas del cerebro, con anestesia local, se originan movimientos que sorprenden al mismo enfermo y que él califica como impuestos y no provocados por su voluntad.

Peinfield demostró que el origen real de los movimientos voluntarios se encuentra en el sistema centroencefálico o sistema reticular ascendente; ya que al separar la circunvolución frontal ascendente de las circunvoluciones vecinas y dejarla conectada exclusivamente al centro encéfalo; sugirió al enfermo que efectuara movimientos voluntarios con las extremidades opuestas y lo hizo sin ninguna dificultad, lo que significa que los estímulos sensoriales de cualquier naturaleza, y en este caso, los acústicos; después de llegar a la corteza cerebral a las áreas correspondientes, descienden posteriormente al centroencéfalo de donde nace el impulso voluntario que asciende a la circunvolución frontal ascendente.

Circuitos de la furia y de la placidez.

El hipotálamo constituye parte de los circuitos de la furia y de la placidez.



Schereiner L., demostró la existencia de estos circuitos, el primero de ellos ocasiona las manifestaciones de agresividad y se constituye en la siguiente forma: del hipotálamo posterior ascienden fibras hacia el núcleo anterior del tálamo óptico, que genera nuevas fibras que ascienden y terminan en la circunvolución del cuerpo calloso o, del cíngulo, de esta circunvolución parten fibras hacia la quinta circunvolución temporal y el asta de Ammon, de donde nace el trígono cerebral o fórnix que regresa el impulso hacia el hipotálamo y el túberculo mamilar.

El circuito de la placidez se organiza a partir de fibras que parten del hipotálamo medio y anterior hacia el núcleo dorsomediano del tálamo, que a su vez envía fibras hacia adelante a terminar en el lóbulo frontal, de donde parten fibras en sentido opuesto a las pasadas, que regresan al núcleo dorsomediano, que a su vez se comunica con el hipotálamo.

Estos circuitos están alimentados por impulsos nerviosos provenientes de las vías aferentes, del tálamo óptico o la corteza cerebral¹.

1.2. HIPÓFISIS

La hipófisis es un órgano endocrino que desempeña funciones muy importantes en los vertebrados, ya que regula el crecimiento, el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, así como el desarrollo y el mantenimiento anatómico y funcional de las principales glándulas de secreción interna (sexuales, tiroides y corteza suprarrenal); además actúa en el mecanismo de control de la diuresis y en la expulsión de leche. El sistema nervioso, a través del diencefalo (hipotálamo), influye sobre la actividad hipofisiaria y, por lo tanto, sobre el resto de las funciones endocrinas. La hipófisis interviene así, en la integración de las funciones del organismo.



1.2.1. DATOS ANATOMOFISIOLÓGICOS

La hipófisis, se sitúa en la silla turca del esfenoides, está separada del cráneo por una delgada membrana (diafragma hipofisiario), la cual es atravesada por un tallo delgado (tallo hipofisiario), que une a la glándula con el hipotálamo. El quiasma óptico se halla encima de la parte anterior del diafragma hipofisiario.

La hipófisis consta de dos partes diferentes por su origen embriológico: a) la adenohipófisis, de origen epitelial, que deriva de la bolsa de Rathke (evaginación del ectodermo de la región bucofaríngea primitiva), y b) la neurohipófisis, que proviene de una evaginación del piso del tercer ventrículo, es decir, del hipotálamo.

La adenohipófisis está formada por la *pars distalis* (o lóbulo anterior), *la pars intermedia* y la *pars tuberalis* (que rodea la eminencia media y el tallo hipofisiario). Su relación con el hipotálamo es de naturaleza vascular por el sistema porta hipofisiario.

La neurohipófisis comprende el proceso infundibular (llamado también lóbulo neural o lóbulo posterior) y el tallo neural. El tallo, a su vez, se halla constituido por el pedículo infundibular (o tallo infundibular), el bulbo y la eminencia media del *tuber cinereum*, conocido también como infundíbulo, que puede ser considerada como parte del hipotálamo. El tallo hipofisiario está formado por el tallo neural junto con las porciones de la adenohipófisis que lo rodean (*pars tuberalis*). La neurohipófisis se encuentra directamente conectada con el hipotálamo por medio de los axones nerviosos que vienen desde los núcleos supraóptico y paraventricular y corren a lo largo del tallo hipofisiario³.

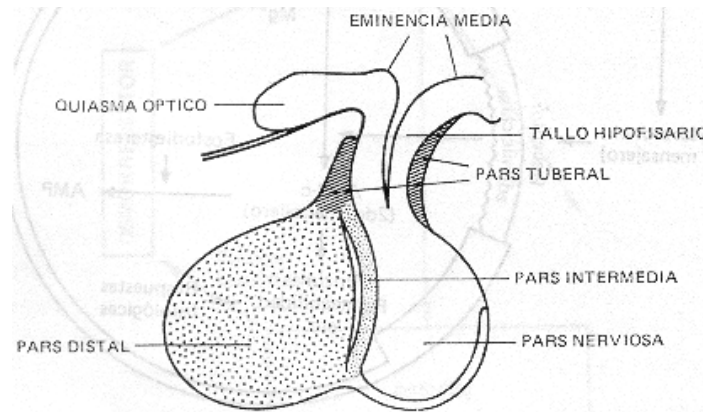


Fig.1.5. Esquema de la anatomía de la hipófisis humana.³

Irrigación.

La hipófisis recibe una rica irrigación sanguínea por una serie de arterias que nacen de la carótida interna. La neurohipófisis es irrigada directamente por medio de las arterias hipofisarias inferiores que se capilarizan en la glándula y hacen contacto con los axones provenientes de los núcleos supraópticos y paraventricular. La *pars distalis* y la *pars intermedia* reciben sangre de las arterias hipofisarias superiores, que se capilarizan en la eminencia media y constituyen el plexo capilar primario del sistema porta hipofisario. Estos capilares hacen contacto con axones de neuronas del hipotálamo basal medio (área hipofisotropa y núcleo arcuato). De estos capilares se forman los vasos portales largos, que descienden a lo largo del tallo hipofisario, y se capilarizan en la *pars distalis* y en la *pars intermedia* formando el plexo capilar secundario del sistema porta hipofisario. De este sistema capilar y del sistema de la neurohipófisis salen las venas hipofisarias que drenan en los senos cavernosos. Los vasos portales cortos pasan de la *pars nerviosa* al lóbulo anterior, y su importancia es mucho menor. Los vasos portales largos drenan sangre de la eminencia media hacia la anterohipófisis.

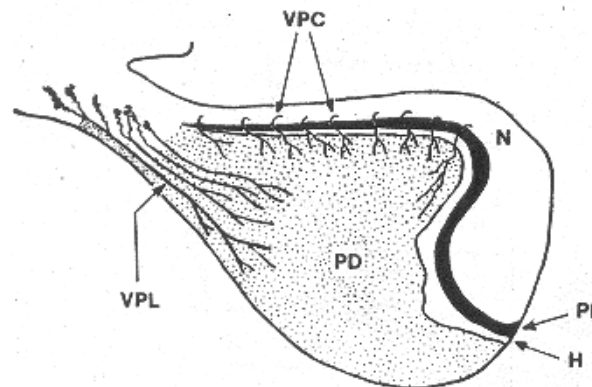


Fig. 1.6. Esquema de la irrigación de la hipófisis de la oveja. PD, *pars distalis*; N, lóbulo neural; PI, *pars intermedia*; H, hendidura hipofisiaria; VPL, vasos portales largos; VPC, vasos portales cortos³.

1.2.2. FUNCIONES DE LA NEUROHIPÓFISIS

El sistema hipotálamico-neurohipofisiario está formado por dos núcleos del hipotálamo anterior (el supraóptico y el paraventricular), por los haces hipotálamo-hipofisiario y por el lóbulo posterior de la hipófisis.

Las hormonas neurohipofisiarias, almacenadas y liberadas a la sangre por la neurohipófisis, son dos: la vasopresina y la oxitocina, segregadas por las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular. Fueron el primer ejemplo de neurosecreción, es decir, hormonas secretadas por neuronas. Son neuronas peptidérgicas, o sea, que segregan polipéptidos, y sus axones forman el haz hipotálamo-hipofisiario, pasan a través de la eminencia media al tallo hipofisiario y se distribuyen por el lóbulo posterior de la hipófisis. La neurosecreción, que está constituida por la vasopresina y la oxitocina unidas a proteínas transportadoras, desciende desde los núcleos a lo largo de las fibras nerviosas para depositarse y concentrarse en el lóbulo posterior, y se revela en su tránsito por la tonalidad oscura que toma con coloraciones especiales. Seccionando las vías nerviosas hipotálamo-hipofisiarias, la



neurosecreción se detiene y se acumula por encima del corte, mientras que desaparece del lóbulo posterior.

El lóbulo nervioso o proceso infundibular está formado por células gliales y astrocitos (alguna vez llamados pituicitos) y existen además gran número de fibras nerviosas provenientes de los núcleos supraóptico y paraventricular.

Las hormonas son almacenadas en las terminaciones neuronales, unidas a polipéptidos llamados neurofisinas. Hay una neurofisina para la oxitocina y otra para la vasopresina. Las hormonas serían separadas de los polipéptidos por peptidasas y liberadas a la circulación. Se encuentran neurofisinas en la sangre periférica, en la que han sido medidas por radioinmunoensayo.

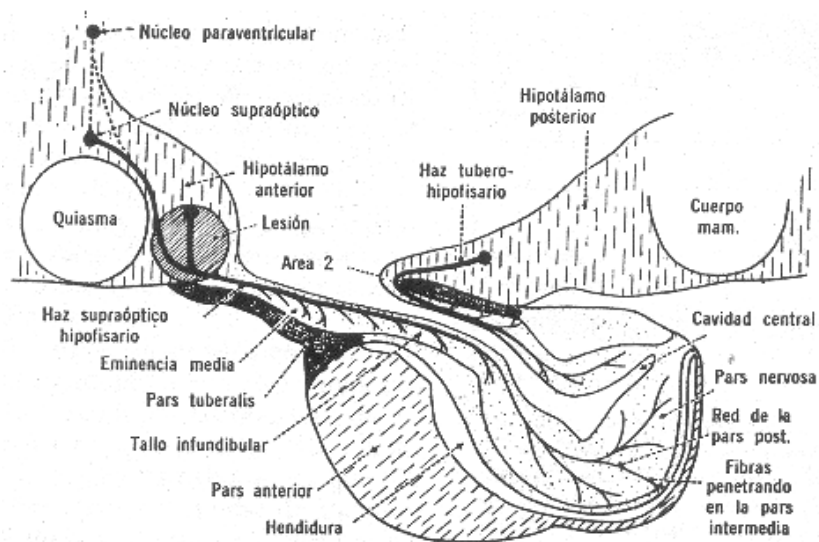


Fig. 1.7. Corte medio sagital del hipotálamo. Muestra las dos ramas del haz hipotálamo-hipofisario, los haces supraóptico y paraventricular y el haz túbero-hipofisario. El círculo rayado oblicuamente señala la posición de una lesión típica capaz de producir la diabetes insípida³.



Hormonas neurohipofisarias.

La vasopresina y la oxitocina son péptidos constituidos por ocho aminoácidos que contienen un anillo pentapéptido (con cinco aminoácidos) y una cadena lateral tripéptida (con tres aminoácidos).

Acciones de la vasopresina y la oxitocina. El principal efecto de la vasopresina es su acción antidiurética. Por eso se le llama hormona antidiurética. Aumenta el AMP-c en las células de los conductos colectores y tubos distales del nefrón. De esta manera incrementa la permeabilidad de esas células al agua, la cual es reabsorbida por acción del intersticio medular hipertónico. A través de los glomérulos renales ultrafiltran 180 litros de plasma en 24 horas, de los cuales se reabsorben unos 178.5 litros en los túbulos renales y se elimina apenas 1.5 en la orina. De la parte reabsorbida, solo 1/6 o 1/8 es modificado por acción de la hormona antidiurética (resorción facultativa), ya que, los 5/6 a 7/8 restantes se reabsorben sin intervención hipofisaria (reabsorción obligatoria).

Las dosis farmacológicas de extractos posterohipofisarios o de vasopresina aumentan la presión arterial, por una acción vasoconstrictora general sobre las arteriolas (acción vasopresora), que es directa sobre el músculo liso vascular y se comprueba en los vasos aislados; incluso se contraen las arterias coronarias o pulmonares. Sin embargo, la contracción es escasa y breve o falta en las arterias renales y cerebrales, que se dilatan pasivamente. A pesar de todo esto, se duda que en condiciones fisiológicas se segregue suficiente vasopresina como para producir esta acción vasopresora, aún en el caso de ciertos estímulos, como la hemorragia, que producen gran liberación de vasopresina.

La oxitocina tiene por función principal la expulsión de leche por contracción de las células mioepiteliales de los ácinos de la glándula mamaria. Su inyección contrae el útero aislado e *in situ*, y a éste con mayor intensidad



hacia el fin del embarazo, época en la que es más sensible. Podría ser liberada en el coito, pero es dudoso su papel en las contracciones uterinas, que facilitarían la llegada de espermatozoides a la trompa de Falopio.

Regulación de la eliminación del agua.

Tiene lugar principalmente por el sistema hipotálamo-neurohipófisis-riñón. El principal estímulo de este sistema es la presión ósmotica efectiva del plasma. Existen osmorreceptores en el hipotálamo anterior, los que informan al núcleo supraóptico (y al paraventricular) por medio de neuronas colinérgicas y adrenérgicas.

Cuando la presión osmótica del plasma se eleva, aumenta asimismo la secreción de vasopresina. Como consecuencia disminuye el volumen minuto y aumenta la concentración osmolar de la orina; es decir, se conserva más el agua que los solutos (antidiuresis). A causa de esto, se regulariza la presión ósmotica del plasma. Cuando la presión ósmotica disminuye, también lo hace la secreción de vasopresina. El resultado es que se incrementa el volumen minuto y disminuye la concentración osmolar de la orina; es decir, se pierde más agua que solutos, en otras palabras, se pierde agua libre de solutos (diuresis acuosa). De esta manera se normaliza la presión ósmotica del plasma.

Durante el ejercicio muscular y por la acción de estímulos que producen estrés (traumatismos, dolor, emociones, hemorragia, etc.), la secreción de vasopresina aumenta y la diuresis hídrica disminuye. La secreción de vasopresina es estimulada por distintos agentes farmacológicos (acetilcolina, morfina, nicotina, barbitúricos y algunos anestésicos generales) y es inhibida por el frío y el alcohol, que así facilitan la diuresis.



Acción sobre el útero y el parto.

La secreción de oxitocina por el hipotálamo materno es estimulada por a) estímulos reflejos provenientes del útero, cuello uterino o vagina; b) estímulos del medio externo (estimulan o inhiben), y c) agentes liberados por la placenta que llegan al hipotálamo por vía sanguínea (relación estrógenos/progesterona, prostaglandinas). El etanol inhibe la liberación de oxitocina y la respuesta endometrial a oxitocina y prostaglandinas; por eso se ha usado en el tratamiento de la amenaza de aborto.

Los niveles de oxitocina en la sangre materna serían bajos en la primera etapa y altos en la segunda etapa del parto. El feto también libera oxitocina durante el parto.

La liberación endógena de oxitocina probablemente no es necesaria para el comienzo y el mantenimiento del parto, pero su presencia lo acelera y reduce al mínimo la hemorragia posparto.

Evacuación de la leche.

Los extractos u hormonas de la neurohipófisis o del lóbulo posterior producen la evacuación de la leche; la oxitocina es 5 veces más activa que la vasopresina. La oxitocina contrae las células mioepiteliales de los ácinos mamarios, y de esta manera determina la eyección de la leche. La succión del lactante o la estimulación táctil del pezón estimulan por vía nerviosa aferente al núcleo paraventricular (también al supraóptico).

La oxitocina, por acción de diferentes estímulos, tendría un patrón de liberación intermitente; en cambio, la hormona antidiurética tendría un patrón de liberación continua, regulada por la presión ósmotica del plasma.



Poliuria insípida.

Es producida experimentalmente por lesiones del sistema hipotálamo-neurohipofisiario, con disminución o desaparición de la secreción de la hormona antidiurética.

Se caracteriza por abundante secreción de orina diluida de baja densidad. Se llama poliuria o diabetes insípida porque no contiene glucosa, como en la diabetes mellitus. La poliuria insípida es permanente por lesiones experimentales del hipotálamo y transitoria por extirpación del lóbulo posterior.

Algunos factores endocrinos modifican esta poliuria. Se comprobó que la presencia de la *pars distalis* de la hipófisis favorece la poliuria insípida humana. El estudio experimental ha demostrado también que aquélla no es necesaria para que se produzca la poliuria permanente si la desnervación de la neurohipófisis es total; sin embargo, la poliuria es menos intensa cuando falta la *pars distalis*. Si queda un pequeño resto funcional de la neurohipófisis, la presencia de *pars distalis* mantiene la poliuria y su extirpación la suprime. La acción de la *pars distalis* parece deberse a tres hormonas: la hormona de crecimiento, la tirotrópica y la adrenocorticotrópica.

1.2.3. FUNCIONES DE LA ADENOHIPÓFISIS

La *pars distalis* de la adenohipófisis, llamada corrientemente lóbulo anterior, desempeña múltiples funciones, que pueden clasificarse en: 1) de crecimiento y morfogenéticas; 2) de estimulación y regulaciones endocrinas; 3) sexuales y reproductivas; 4) metabólicas. Por sus acciones de crecimiento, metabólicas y endocrinas, la adenohipófisis es necesaria para desarrollar y mantener al individuo en estado normal, mientras que por su acción sobre las funciones de reproducción es indispensable para la supervivencia de la



especie. La adenohipófisis es el órgano central de la constelación de las glándulas endocrinas del organismo, contribuye a desarrollar y mantener la estructura y función de la tiroides, suprarrenales y gónadas. Al extirpar el lóbulo anterior de la hipófisis se producen intensas atrofias de esas glándulas. Por medio del hipotálamo llegan a la hipófisis influencias del organismo que regulan y modifican sus funciones.

Relación con el hipotálamo

La relación del hipotálamo con la adenohipófisis es de naturaleza vascular por el sistema portal hipofisiario. Los vasos portales largos, como se ha descrito, unen dos plexos capilares, el plexo capilar primario, que se halla en la eminencia media del hipotálamo y el plexo capilar secundario formado por los capilares sinusoides de la *pars distalis*. Los vasos portales acompañan al tallo hipofisiario. La sangre va del hipotálamo a la hipófisis.

Los factores liberadores o inhibidores, llamados también hormonas hipotálamicas, son polipéptidos producidos en el hipotálamo y que pasan a la sangre en la eminencia media. Llegados en la adenohipófisis estimulan la liberación o inhiben la liberación de hormonas adenohipofisiarias.

Estas hormonas hipotalámicas, conocidas con el nombre de hipofisotropas, se producirían en una zona hipotalámica denominada área hipofisotropa. Está área, situada en el hipotálamo basal medio, comprendería en la rata al núcleo arcuato, parte anterior del núcleo ventromediano y de la región paraventricular ventral y la parte media del área retroquiasmática. El nombre de área hipofisotropa se debe a que es responsable de la histología hipofisiaria normal. Destrucciones a ese nivel producen atrofia de tiroides, suprarrenales o gónadas.

Los axones de esas neuronas hipotalámicas, llamadas peptidérgicas porque segregan polipéptidos, llegan a la eminencia media, donde se ponen en



contacto con los capilares. La eminencia media sería un lugar de almacenamiento y donde pasan a la sangre las hormonas hipofisotropas liberadoras o inhibidoras. También llegan a la eminencia media terminaciones de neuronas aminérgicas (que segregan monoaminas) que regulan la liberación de tales hormonas.

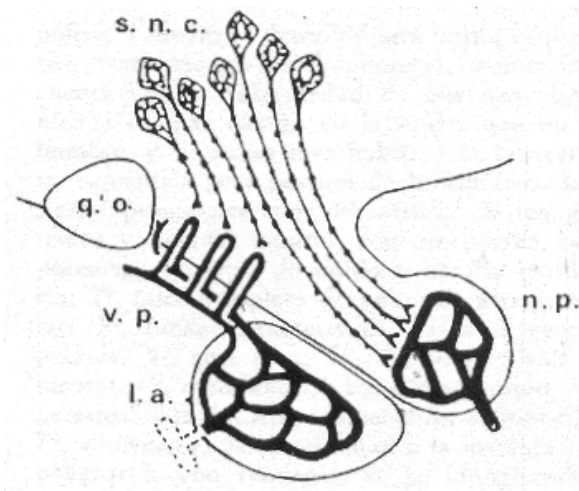


Fig. 1.8. Esquema de las relaciones hipotálamo-hipofisarias. Las hormonas producidas en las neuronas del sistema nervioso central (s.n.c.) envían su secreción al lóbulo posterior (n.p) por cuyos vasos pasa a la circulación. Las sustancias que actúan sobre el lóbulo anterior (l.a.) van desde las neuronas a las asas o glomérulos de los vasos portales largos (v.p.) de la eminencia media. Desde esta estructura se dirigen por dichos vasos y sus capilares a estimular las células del lóbulo anterior. De allí, las secreciones de éste siguen por las venas.³

Se postulan las siguientes hormonas hipotalámicas hipofisotropas liberadoras o inhibidoras: la hormona liberadora de corticotropina, hormona liberadora de tirotrópina, hormona liberadora de somatotropina, hormona liberadora de folículoestimulante, hormona liberadora de la luteinizante, hormona liberadora de prolactina, hormona inhibidora de prolactina, hormona liberadora de melanocito-estimulante y la hormona inhibidora de la melanocito estimulante.



Las hormonas liberadoras actuarían sobre la célula adenohipofisaria respectiva por el mecanismo del AMP-c. Se unirían a un receptor de membrana específico con la consecuente activación de la adenilciclase y aumento del AMP-c intracelular. Esto produciría aumento de la permeabilidad al Ca^{2+} de la membrana celular y, por eso, la despolarización específica de la célula. El proceso de despolarización activaría la liberación de gránulos secretores almacenados en el interior de la célula y el paso de estos gránulos a la superficie celular, desde la cual se liberarían por emiocitosis a la sangre capilar. Al ocurrir de esta manera una disminución de los gránulos secretores almacenados en el interior de la célula, se reactivaría la maquinaria de síntesis de estos mismos gránulos y la célula estaría nuevamente en condiciones de producirlos al ser despolarizada.

Se ha considerado también que las hormonas inhibidoras tienen un mecanismo de acción inverso al anterior. Producirían hiperpolarización de la membrana (tal vez por disminución del AMP-c), con lo que se impediría el pasaje del Ca^{2+} al interior de la célula. De ese modo disminuiría o desaparecería la liberación de gránulos secretores de la hormona adenohipofisaria a la sangre.

En la secreción de las hormonas hipotalámicas hipofisotrópicas intervienen neuronas hipotalámicas colinérgicas (que producen acetilcolina) y monoaminérgicas (que producen monoaminas). Las principales monoaminas que participan en la neurotransmisión son la noradrenalina, la dopamina, y la serotonina, y éstas se hallan en concentración muy elevada en el hipotálamo. Mecanismos adrenérgicos intervendrían en la liberación de somatotropina, adenocorticotropina y gonadotropinas, mientras que mecanismos dopaminérgicos favorecen la liberación de somatotropina y gonadotropina, e inhiben la secreción de prolactina.



Las drogas que interfieren en la síntesis, almacenamiento o acción de estos neurotransmisores alteran las funciones neuroendocrinas al producir modificaciones en la síntesis y liberación de las hormonas hipotalámicas. Así, por ejemplo, la clorpromazina, que bloquea los receptores a la dopamina (dopaminérgicos), disminuye la secreción de hormona folículoestimulante y aumenta la secreción de prolactina. A causa de ello puede producir amenorrea y galactorrea en mujeres, lo que es aún más acentuado con drogas de espectro más amplio como la sulpirida.

Hormonas adenohipofisarias. Funciones.

Las hormonas adenohipofisarias se designan con el nombre del órgano sobre el que actúan, agregando la terminación trofina, tropina o estimulina. Trofina significa que estimula la nutrición y función del órgano, mientras que tropina indica que la sustancia va al órgano. Las 7 hormonas adenohipofisarias son:

- 1) De crecimiento, somatotropina u hormona somatotrópica, que promueve anabolismo proteico y crecimiento.
- 2) Tirotropina u hormona tirotrópica, que regula y mantiene la estructura y función de la tiroides.
- 3) Adrenocorticotropina, o corticotropina, que regula y mantiene la estructura y función de la corteza suprarrenal.
- 4) Folículoestimulante o de maduración, responsable del crecimiento de los folículos ováricos en la hembra (juntamente con la luteinizante) y de regulación de los tubos seminíferos en el macho.
- 5) Luteinizante o estimulante de las células intersticiales, que provoca la ovulación y formación del cuerpo amarillo en la hembra (juntamente con la hormona folículoestimulante) y regula el tejido intersticial del testículo en el macho.



- 6) Prolactina u hormona lactogénica, que regula la secreción de leche en la mama preparada y que tiene una acción luteotrópica sobre el ovario.
- 7) Melanocito estimulante o melanotropina, que estimula la pigmentación de la piel.

1.2.4. INSUFICIENCIA HIPOFISIARIA

La extirpación de la hipófisis produce trastornos múltiples y profundos en el organismo (metabólicos, de crecimiento y endocrinos). Si el animal es joven, se observa retraso o detención del crecimiento y queda con características infantiles, el pelo es lanuginoso, y hay hipoplasia o atrofia de la tiroides, corticosuprarrenal, de las gónadas y de los órganos sexuales. Si no se proporcionan alimentos con frecuencia, los mamíferos hipofisoprivos presentan hipoglucemia y caída del glucógeno hepático y muscular a las pocas horas del ayuno, y mueren pronto si no les suministran hidratos de carbono. El metabolismo basal está disminuido y la temperatura puede ser ligeramente subnormal; la presión arterial suele descender algo en todas las especies. La actividad y el tono muscular se hallan ligeramente disminuidos, aunque en grado variable según el animal. Hay una supresión muy rápida de la secreción de la leche y luego atrofia de la mama. En el perro puede observarse adiposidad, generalmente moderada, en tanto que las ratas hipofisoprivas tienen escaso apetito y enflaquecen. Los hipofisoprivos resisten poco al ayuno, infecciones, traumatismos, frío, agentes hipotensores o hipoglucemiantes y anestésicos, y es preciso cuidarlos mucho para que no mueran. Aunque la hipófisis no es esencial para mantener la vida, su ausencia favorece la aparición de trastornos metabólicos y endocrinos intensos que llevan fácilmente a la muerte.



En el ser humano, cuando la insuficiencia hipofisiaria ocurre en la infancia, se acompaña de considerable retraso del crecimiento y de la maduración de los tejidos, lo cual da origen a un cuadro de enanismo con infantilismo (enanismo hipofisiario). La insuficiencia hipofisiaria en niños o adultos puede ser selectiva para alguna tropina hipofisiaria, sin insuficiencia de las restantes. Así, tenemos los cuadros clínicos del hipotiroidismo secundario (o mixedema hipofisiario), de la insuficiencia suprarrenal secundaria y del hipogonadismo secundario (por ejemplo, el eunocoidismo hipo-gonadotrópico).

Todos los trastornos de la insuficiencia hipofisiaria pueden compensarse fácilmente en la rata mediante la implantación diaria de anterohipófisis de la misma especie. En el ser humano adulto debe hacerse terapéutica de sustitución para las funciones suprarrenal, tiroides y gónadas, muy especialmente de la primera, mediante la administración de glucocorticoides por vía oral.

Función de la *pars intermedia*.

La parte intermedia de la hipófisis desempeña un papel importante en los batracios, en muchos peces y en algunos reptiles, en los que gobierna el color de la piel; esta función se halla sometida a una influencia nerviosa reguladora. El color de la piel de estos animales se debe a células llamadas cromatóforos, que contienen gránulos pigmentarios (cromatosomas). Las principales células pigmentarias son los melanóforos o melanocitos (con gránulos de melanina).

La parte intermedia de la hipófisis de batracios, peces y reptiles segrega una hormona que mantiene cierto grado de dispersión fisiológica de los melanosomas. Se llama hormona estimulante de los melanocitos o melanotropina. El cambio de color de la piel por mayor o menor secreción de



esta hormona es un importante mecanismo de defensa de varios de estos animales.

Las aves y mamíferos no tienen melanóforos con melanosomas. Las células pigmentarias del hombre se llaman melanocitos. Sin embargo, la hormona melanocito estimulante inyectada al hombre es capaz de pigmentar la piel humana. En las aves y mamíferos es producida por la adenohipófisis, pero no se sabe en que parte de ella se elabora.

Hipófisis y crecimiento.

La *pars distalis* de la hipófisis es la glándula endocrina más importante para el estímulo y la regulación del crecimiento posnatal de los vertebrados, aunque no es necesaria para el crecimiento de los invertebrados. El crecimiento se produce en el embrión y el feto de los mamíferos y en las primeras semanas después del nacimiento incluso si se extirpa la hipófisis. En las ratas, la presencia de la hipófisis no es necesaria hasta los 30 días de vida. Alcanzada cierta etapa, sin embargo, la acción de la glándula se vuelve indispensable en los mamíferos y aves. En efecto, después de la hipofisectomía en mamíferos jóvenes se observa un retraso considerable del crecimiento y a veces su detención, razón por la cual los animales quedan enanos. Al mismo tiempo hay una maduración muy lenta de los tejidos. En la insuficiencia hipofisiaria humana infantil se produce el cuadro clínico del enanismo con infantilismo, es decir, gran disminución del crecimiento, de la maduración del esqueleto y de otros tejidos, y un aspecto externo acorde con la edad por estatura pero no con la edad cronológica.

La hormona hipofisiaria a la cual se debe esta acción sobre el crecimiento y diferenciación de los tejidos (entre ellos el esquelético) es denominada hormona de crecimiento hipofisario o somatotropina u hormona somatotrópica.



Acciones de la somatotropina.

La somatotropina produce crecimiento y diferenciación de la mayor parte de los tejidos. Intensifica el crecimiento esquelético, por aumento de la condrogenesis cuando las epifisis están abiertas; pero, cuando éstas se cierran, solo se incrementa el crecimiento en espesor de los huesos (como ocurre en la acromegalia). De esta acción sobre el cartílago de conjugación de los huesos largos depende el aumento del crecimiento en estatura en los seres humanos.

La somatotropina aumenta también el tamaño de las vísceras, como hígado, corazón, riñones, etc. No regularía el tamaño de las glándulas endocrinas, aunque colaboraría con la hormona adrenocorticotropa sobre las suprarrenales y con los andrógenos sobre los caracteres sexuales secundarios.

La somatotropina produce retención de nitrógeno, fósforo, calcio y potasio. Aumenta el contenido en proteínas y disminuye el contenido en grasa del animal inyectado. Determina un descenso en los aminoácidos y en el nitrógeno no proteico del plasma y del hígado, con fijación de sustancias nitrogenadas y de proteínas en los tejidos. La acción de crecimiento es una acción anabólica proteica a nivel ribosómico.

La somatotropina tiene acción antiinsulínica y mantiene en el hipofisoprivo el glucogéno muscular y hepático y el nivel normal de glucemia durante el ayuno; por otra parte, en dosis altas es diabetógena. La acción hiperglucemiante se debe a un aumento de la producción de glucosa por el hígado y a una disminución de la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. Ocasiona insulinoresistencia.

En el tejido adiposo tiene acción lipolítica, es decir, moviliza las grasas y aumenta los ácidos grasos libres no esterificados del plasma.³



CAPÍTULO 2. SÍNDROME DE PRADER WILLI.

2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El médico francés Edouard Seguin (1812-1880) describió primero en 1846, la condición clínica que luego llevaría el nombre de síndrome de Down, 22 años después, John Langdon Down (1828-1896), describió esta condición en 1866, llamándola mongolismo, un término no muy adecuado porque los enfermos de este síndrome tienen, entre otras de sus características un importante déficit intelectual, que nada tiene que ver con la capacidad mental de los habitantes de Mongolia. Sin embargo este padecimiento ahora se le reconoce como síndrome de Down, sin anteponer, como sería lo justo el nombre de Seguin y denominar correctamente a este síndrome de Seguin y Down.

Curiosamente en 1887 el mismo J. Langdon Down describió otra condición diferente que cursa con déficit cognitivo importante además de otras anomalías, sugerente de lo que después sería identificado como el síndrome de Prader Willi y la llamo polisarcia.

La paciente que sufría de esta patología y que describió muy bien J. Langdon Down tenía 13 años de edad, presentaba enanismo y obesidad, su estatura era de 1.32 m y pesaba 87 kg. Y a los 25 años de edad pesaba 95 kg. Sus pies y manos permanecían pequeños (acromicria), no tenía vello en las axilas y era escaso en el pubis (hipogonadismo). Presentaba amenorrea primaria ya que nunca había menstruado y ausencia de libido. Tenía alteraciones de las vías aéreas superiores, su ruidosa respiración y sus ronquidos perturbaban a sus compañeros por las noches a causa de la apnea nocturna del sueño que padecía y tenía somnolencia durante el día. Down logró una pérdida de peso de 30 kg. en un año con una rigurosa dieta y el uso diligente de extracto de *fucus vesiculosus* preparado por los señores Pew and Co. de Regent Street.⁴



Luego en 1956, tres médicos suizos: Andrea Prader, Alexis Labhart y Heinrich Willi describieron el mismo cuadro clínico en nueve pacientes. No sabemos porque este padecimiento ahora se le reconoce como síndrome de Prader Willi ignorando a Labhart y sobre todo a Down que les antecedió y con mucho. Por lo que a este síndrome debería denominarse correctamente como de Down y Prader Willi.

Andrea Prader permanece como una figura importante en la pediatría europea y es considerado uno de los fundadores de la endocrinología pediátrica. Su mentor fue Guiod Fanconi a quien le sucedió como presidente de pediatría en el Hospital de niños de Alemania.⁵

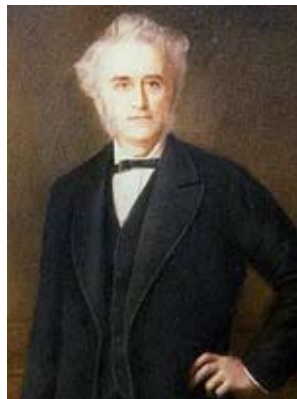


Figura 2.1. Dr. John Langdon Down.⁵



Figura 2.2. Paciente del Dr. Langdon Down.⁵



Figura 2.3. Dr. suizo Andrea Prader.⁵



2.2. CONCEPTO

El Síndrome de Prader Willi, descrito primero por Langdon Down, es un desorden neurogenético, que ahora sabemos es el resultado de la ausencia de la expresión de la región paterna del cromosoma 15q11-13. Cerca del 70% de los casos es causado por una delección paterna (Butler y col., 1986), alrededor del 25% de los casos por una disomía uniparental materna (Holm y col., 1993) y en 1-5% por otro defecto como translocación o mutación (Cassidy, 1997).

El Síndrome de Prader Willi afecta a ambos géneros igualmente y sucede en las personas de todas las regiones geográficas; su incidencia se estima de 1 en 15 000 nacidos vivos. Este síndrome se caracteriza por defectos físicos somáticos, cognitivos y de la conducta. Las características más significativas son: la hipotonía muscular de manera importante en la infancia y que dificulta la alimentación en los primeros meses de vida, el hipogonadismo, la hiperfagia que comienza alrededor de los 3 a 4 años de edad, la obesidad, la baja estatura, el retraso mental, el retraso psicomotor, el déficit cognoscitivo, y leves características faciales de dismorfia facial⁶ (ver pág. 57).

Sin un adecuado control de la obesidad y del manejo del comportamiento de la comida, la obesidad morbida y las complicaciones asociadas de la diabetes mellitus, así como problemas cardíacos, ocurre habitualmente la muerte y sucede en la cuarta década de la vida. Con el cuidado del control de peso, las personas con síndrome de Prader Willi pueden permanecer saludables aún durante su vida de adulto mayor y se han conocido algunas personas que han vivido hasta la séptima década.⁷



2.3. ETIOLOGÍA

2.3.1 IMPRONTA GENÉTICA

Todos heredamos dos copias de cada gene autosómico, que se transportan en los cromosomas paternos y maternos homólogos⁸. Se solía prestar poca atención a si el sexo del progenitor transmisor tenía algún efecto en la expresión de los genes, pero en las dos últimas décadas se han realizado estudios que han aportado pruebas definitivas de que, en un número considerable de trastornos genéticos, la expresión del fenotipo de la enfermedad depende de si se ha heredado del padre o de la madre⁹. Estas diferencias se deben a procesos epigenéticos, llamados impronta, la impronta genética, supone modificaciones específicas en la línea germinal que producen diferencias de expresión del material genético dependiendo de su procedencia, materna o paterna. En la mayoría de los casos, el proceso de impronta inactiva de forma selectiva el alelo paterno o materno. Así pues, se llama impronta materna al silenciamiento transcripcional del alelo materno e impronta paterna a la inactivación del alelo paterno. La impronta sucede en el óvulo o el espermatozoide antes de la fecundación y se transmite de manera estable a todas las células somáticas durante la mitosis. En el humano se han encontrado que los cromosomas 11, 15, 7 y 14 tienen regiones en las que ocurre el fenómeno de impronta.⁸

El síndrome de Prader Willi tiene como base molecular la impronta genética. En un 65 a 70% de los casos, se reconoce una deleción de la banda q12 en el brazo largo del cromosoma 15, la deleción es la pérdida de una porción del material genético comprendida entre dos puntos de rompimiento cromosómico. En la mayoría de los casos, la rotura se produce en el mismo lugar y da origen a una deleción de 5 Mb (megabases). En todos los casos la deleción afecta al cromosoma 15 de origen paterno. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Prader Willi, los pacientes que presentan el



fenotipo del síndrome de Angelman: retraso mental, ataxia, convulsiones y moria o risa inapropiada, nacen con una deleción de la misma región cromosómica, pero de origen materno.

Se sabe que un gene o conjunto de genes del cromosoma materno 15q12 se inactivan, y por lo tanto, se silencian, de tal forma que el único alelo funcional viene aportado por el cromosoma paterno. Cuando éstos se pierden como consecuencia de una deleción, la persona desarrolla el síndrome de Prader Willi. Los estudios realizados en pacientes que resultan normales en exámenes a nivel citogenético, es decir, los que no tienen una deleción han demostrado tener dos copias del cromosoma 15 de origen materno⁸. La herencia de ambas copias del cromosoma 15 de la madre y ninguna copia del padre se llama disomía uniparental y ocurre en 25 a 30% de los casos de pacientes con el síndrome de Prader Willi. Por último el síndrome de Prader Willi ha sido descrito como resultado de otro defecto como mutación o translocación balanceada que afecta al cromosoma 15, esto ocurre en 1 a 5% de los casos⁷.

A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Angelman, donde el gene afectado es el UBE3A que se expresa a partir del alelo materno, principalmente en regiones específicas del encéfalo, en el síndrome de Prader Willi no ha resultado posible implicar un gene concreto⁸. Se cree que participan un conjunto de genes localizados en el intervalo 15q11.2-q13 (inhibidos en el cromosoma materno y expresados a partir del cromosoma paterno). El posible gene responsable se encuentra en el grupo de genes de SNORD116¹⁰. En esta región existe un gene que codifica una pequeña riboproteína nuclear N que controla la separación de los genes y que se expresa en gran cantidad en el encéfalo y el corazón. La pérdida de la función de la riboproteína nuclear N pequeña, parece contribuir al síndrome de Prader Willi. El diagnóstico molecular de este síndrome se basa en el



estado de metilación de los genes marcadores y en la hibridación *in situ* y fluorescencia (FISH en inglés).⁸

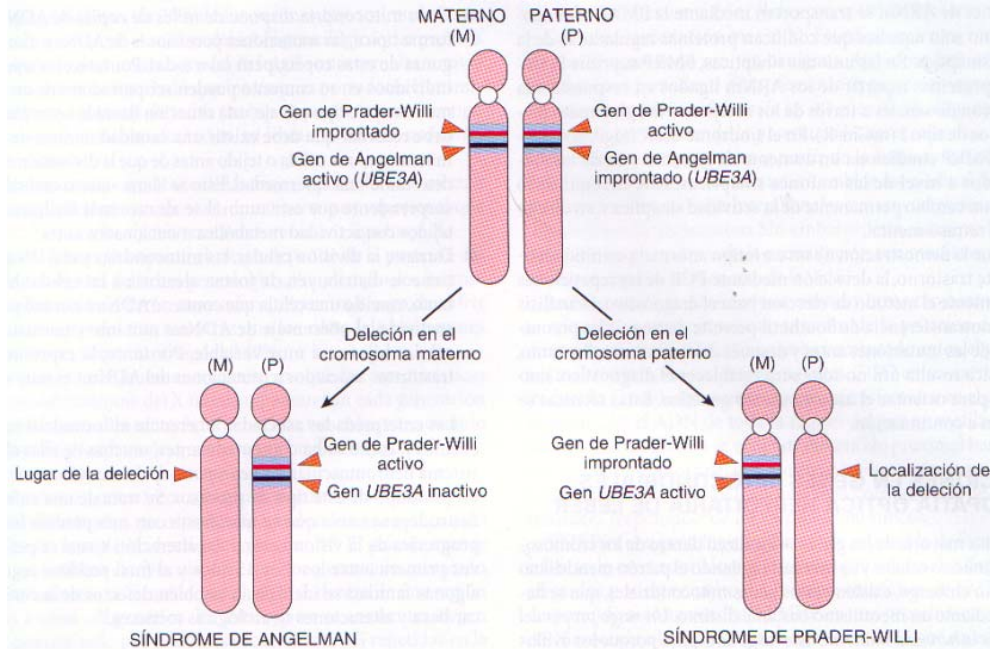


Fig 2.4. Representación del síndrome de Prader Willi y de Angelman.⁸

2.3.2. PATOFISIOLOGÍA

La patogénesis del síndrome de Prader Willi queda aún por ser dilucidado. Muchos de los síntomas del síndrome indican una disfunción hipotálmica aunque esto no se ha demostrado¹¹. La sugerencia de un defecto localizado en el núcleo ventrolateral o ventromedial es plausible (ver pág. 13), pero tal lesión no ha sido reportada.⁴



Hiperfagia y obesidad.

La regulación central anormal del apetito debida a disfunción en el núcleo ventro medial y a un posible desequilibrio de neurotransmisores, como la grelina han sido propuestos por ser la causa de la excesiva ingesta alimentaria y ausencia de saciedad posterior a la alimentación en el síndrome de Prader Willi.

La grelina es un péptido orexigénico, secretado de la mucosa gástrica¹². Es la única hormona intestinal conocida que incrementa la ingesta alimentaria, esta hormona actúa uniéndose al receptor secretagogo de la hormona de crecimiento, que es abundante en el hipotálamo y la hipófisis. Aunque los mecanismos de acción precisos de la grelina no se han identificado, muy probablemente estimula neuronas que aumentan la ingesta alimentaria. Las concentraciones de grelina aumentan antes de la comida y caen entre 1 y 2 horas después de comer. Sin embargo, en individuos obesos la supresión posprandial de grelina se atenúa, conduciendo al mantenimiento de la obesidad.⁸

La hipergrelinemia encontrada en los pacientes con síndrome de Prader Willi, podría explicar la obesidad con reducida saciedad. La obesidad podría resultar de la acción de la grelina controlando el apetito posiblemente debido a diferentes receptores o diferentes moduladores¹³.

Otra característica que puede contribuir a la obesidad es la deficiencia de la hormona del crecimiento considerada casi universal en los pacientes con síndrome de Prader Willi.³

Los niveles bajos de hormona del crecimiento y de la insulina como factor1 del crecimiento pueden ser responsables del disminuido crecimiento y de la alta masa corporal grasa.¹²



La etiología del cambio de la pobre alimentación/falta de crecimiento a obesidad/hiperfagia todavía no está dilucidado, pero se piensa que está asociada con anomalías en el sistema de circuitos hipotalámico o señales de saciedad periférica.

Los pacientes tienen diferencias en niveles hormonales, entre estas dos etapas: altos niveles de obestatina (una hormona anorexigenica) en la infancia, y después niveles marcadamente elevados de grelina. Esto puede corresponder posiblemente al cambio entre la pobre alimentación y la hiperfagia y la obesidad. Este cambio entre pobre alimentación y la hiperfagia ocurre entre los 18-36 meses de vida.¹⁴

Conducta emocional.

Se ha reportado también un déficit de oxitocina, producida por neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo en estos pacientes. La oxitocina fue identificada como un neuropéptido clave involucrado en las interacciones sociales, parece ser la principal neurohormona que explica la empatía y la teoría de la atención. La teoría de la atención es un concepto que describe la capacidad que nos permite comprender el pensamiento de otros y tomar en cuenta sus opiniones, mientras que la empatía es parte del proceso afectivo interpersonal, necesario para la salud social y el desarrollo de la moral. La hipótesis de su intervención en este síndrome, es que la deficiencia de la oxitocina en estos pacientes podría explicar en parte, la incapacidad de estos pacientes para controlar las emociones y su escaso ajuste social, el cual, a su vez podría explicar las conductas impredecibles y los frecuentes estallidos de temperamento.¹⁵

Funcionamiento neuromuscular.

La hipotonía se define como falta de tono muscular. Puede ser el signo de un problema en cualquier parte a lo largo de la ruta que controla el movimiento



muscular. Para tratar de explicar la hipotonía y las dificultades motrices en los pacientes con síndrome de Prader Willi se han realizado estudios del funcionamiento neuromuscular. Las alteraciones musculares pueden ser compatibles con la miopatía primaria o atrofia neurogénica, pero también podrían ser secundarias a temprana inmovilidad y desuso. El funcionamiento de la corteza motora parece estar afectada en pacientes adultos con síndrome de Prader Willi; resultados de la estimulación magnética transcraneal indican hipo-excitabilidad de las áreas corticales motoras.

Estudios cualitativos de biopsias del músculo revelan algunas anormalidades del tejido: atrofia de las fibras tipo 2, deficiencia de las fibras tipo 2B, y una incrementada cantidad de fibras inmaduras tipo 2C, así como, anormalidades morfológicas de elementos contráctiles y de la mitocondria. Además el tamaño de las fibras tipo 1 es significativamente disminuido y la variabilidad aumentada, esto puede contribuir a la hipotonía y debilidad muscular.

Los resultados del ultrasonido muscular son normales, la intensidad del eco no está aumentada, lo cual indica, que el tejido muscular no es reemplazado por grasa o fibrosis en los pacientes con síndrome de Prader Willi.

Los niveles de coenzima Q10, que es una coenzima esencial para la síntesis de la energía, están disminuidos en estos pacientes e indica una posible disfunción mitocondrial.

Los resultados de presión de inspiración y espiración máxima, así como, el dinamómetro isoquinético para evaluar el funcionamiento de los músculos torácicos y el flexor de la rodilla, muestran disminuida fuerza muscular. Comparada a la fuerza del músculo flexor de la rodilla, los músculos torácicos tienen 70% menos fuerza, lo cual conduce a deterioro de la función pulmonar en los pacientes con síndrome de Prader Willi.⁷



Hipogonadismo.

El hipogonadismo se presenta en la mayoría de los pacientes y se debe a la deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropina. Por tal motivo se evidencia clínicamente en la pubertad por el desarrollo sexual insuficiente.

Se ha sugerido que la causa común del hipogonadismo en los pacientes con síndrome de Prader Willi, tanto mujeres como hombres, está relacionado a un defecto único en la secreción de inhibina B.

Durante la foliculogénesis normal, la inhibina B es secretada por pequeños y medianos folículos antrales en respuesta a la estimulación de la hormona folículoestimulante. En el síndrome de Prader Willi la bolsa de los folículos ováricos no se desarrollan. Los primeros estadios de desarrollo folicular independiente de la hormona folículoestimulante ocurren, pero la maduración folicular subsecuente se suspende.¹⁶

Sueño y respiración.

Hasta hace poco, se había pensado que la obesidad severa de los pacientes con síndrome de Prader Willi era la causa mayor de las alteraciones respiratorias. Sin embargo se ha demostrado que estas alteraciones aparecen incluso desde el nacimiento.

La patofisiología de las alteraciones del sueño relacionado con la respiración es muy compleja en el síndrome de Prader Willi y muchos factores están involucrados: la hipotonía, el dismorfismo craneofacial, la obesidad, la hipertrofia adenotonsilar y la disfunción hipotalámica. Se cree que la disfunción hipotalámica induce el control respiratorio anormal, pero esto aún no se ha caracterizado. Las hormonas de la tiroides también juegan un papel en el control respiratorio central y del 10 al 30% de los niños con este síndrome tienen un bajo nivel de T4 libre. Estas anormalidades junto con la escoliosis (curvatura de la columna vertebral) que ocurre en 40% de los



pacientes podrían explicar en parte la apnea central y la obstructiva reportadas en ellos. La presencia de hipertrofia de las adenoides que puede presentarse particularmente en el tratamiento con hormona del crecimiento, puede empeorar la apnea obstructiva.¹⁷

La disfunción hipotalámica es sospechosa de ser la causa de la somnolencia en el síndrome de Prader Willi . Alguna anomalía en el sistema hipocretina puede estar involucrada. Sin embargo, la naturaleza exacta de la disfunción y el papel del sistema hipocretina queda por determinarse.¹⁸

2.4. CUADRO CLÍNICO

2.4.1. FASES NUTRICIONALES

El síndrome de Prader Willi se describe típicamente en dos distintas etapas nutricionales: la etapa uno cursa con pobre alimentación, hipotonía y falta de crecimiento y la etapa dos se caracteriza por hiperfagia que conduce a la obesidad.

Recientes estudios afirman que los cambios en el apetito y la ganancia de peso son más graduales y complejos para considerar solo dos etapas nutricionales, por lo tanto se consideran ahora 7 fases nutricionales en el síndrome de Prader Willi.

Características clínicas de las fases nutricionales.

Etapas 1. Movimientos fetales disminuidos y bajo peso al nacer.

Peso al nacer de 15 a 20% menor a lo normal, la edad gestacional es normal, el 85% tiene movimientos gestacionales disminuidos.

Etapas 2. Hipotonía con dificultad para alimentarse (0-9 meses).



Succión débil, normalmente no puede ser amamantado, necesita asistencia para alimentarse, a través de tubos de alimentación (tubo gástrico nasal/oral o tubo de gastrotomía) u oralmente con pezones especiales ampliados, muchos podrían morir sin esta asistencia, los movimientos de la boca son muy lentos. El apetito está severamente disminuido, muestra poca o ninguna evidencia de tener hambre, no llora para reclamar su alimento y no muestra emoción alguna al momento de ser amamantado. El llanto es débil.

Etapa 3. No hay dificultad de alimentación y el crecimiento corresponde con la curva normal de crecimiento (9-25 meses).

No necesita más asistencia para alimentarse. El crecimiento continúa según la curva de crecimiento con alimentación normal. El apetito es normal.

Etapa 4. El peso aumenta sin haber un incremento en el apetito o exceso de calorías (2.1-4.5 años).

Los niños comienzan a disminuir su crecimiento según la curva de crecimiento. El apetito no aumenta y es apropiado con la edad.

Etapa 5. El peso aumenta con un aumento en el apetito (4.5-8 años).

El interés en la comida aumenta, frecuentemente hacen preguntas relacionadas con la comida, están preocupado por la siguiente comida o bocadillo, por ejemplo, ellos preguntan si empacaron su “lunch” para la escuela. El apetito aumenta, ingieren más alimento que un niño normal de su misma edad si se les permite, comerán todo lo que se encuentre a su alcance y se volverán obesos si se les permite comer lo que ellos quieren. En esta etapa pueden ser fácilmente redireccionados en cuanto a su alimentación. Pueden sentirse satisfechos y dejar de comer voluntariamente.

Etapa 6. Hay hiperfagia y raramente se siente satisfecho (8 años a la edad adulta).



Constantemente piensan en la comida, mientras están en una comida, ellos están pensando en la siguiente, se despiertan temprano por la mañana pensando en comida, continuarán comiendo si no se limita el tamaño de la ración. Raramente se sienten auténticamente satisfechos. Ellos son capaces de robar comida o dinero para comprarla. Ellos buscan y pueden comer restos de alimentos y otras fuentes incomedibles, por ejemplo, comida para perro, comida congelada o lápices de color. Ellos ganan peso considerablemente en un período corto de tiempo si no son supervisados (se conocen algunos individuos que ganan arriba de 9 kg por semana). La comida necesita estar bajo llave. Ellos son capaces de irrumpir en las casas de los vecinos por comida. Hay rabietas frecuentes relacionadas con la comida.

Etapa 7. El apetito ya no es insaciable (edad adulta).

El apetito puede todavía estar aumentado, ser normal o menos de lo normal. Hay una notable mejora en el control del apetito. Ellos pueden sentirse satisfechos y ya no están tan preocupados por la comida. No hay más rabietas relacionadas con la comida. Muchos adultos no llegan a esta etapa y puede ser que algunos nunca lo harán.¹⁴



Fig.2.5. Hombre de 45 años con síndrome de Prader Willi.¹⁹



Fig.2.6. Mujer de 37 años con síndrome de Prader Willi.¹⁹



2.4.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Etapas fetal.**

Las madres reportan casi sin excepción, hipomovilidad del bebé, comparada a sus otros embarazos. Hay predisposición a la presentación pélvica del producto al momento del parto, el cual se presenta antes de las 37 semanas de gestación en 26% de los casos.⁴

- **Desarrollo.**

Los hombres tienen una estatura promedio de aproximadamente 1.55 m y las mujeres de 1.48 m.

El crecimiento disminuido se observa en la mayoría de los niños, sus manos y pies pequeños (acromicria) se relacionan con el tamaño del cuerpo pero no con la edad. Sin embargo, los pacientes con estatura normal tienden a tener un tamaño normal de las manos.

La obesidad que presentan es central. El índice de masa corporal (IMC= kg/m^2) es siempre generalmente mayor a 30.¹⁹

- **Craneofaciales.**

Presentan un diámetro bifrontal estrecho, ojos en forma de almendra, con el ángulo externo más estrecho, frecuentemente en posición mongoloide suave, fisuras palpebrales inclinadas, labio superior delgado, boca pequeña, puente nasal prominente⁴, una cuarta parte de los pacientes presentan asimetría facial marcada, aunque la razón de esta asimetría no es clara²⁰, así como una disminuida actividad mímica.⁴



Fig.2.7. Pacientes con síndrome de Prader Willi mostrando características orofaciales como boca pequeña, labio superior delgado y puente nasal ancho²⁷.

- **Oftalmológicas.**

El 85% de los pacientes presentan problemas oculares como miopía (incapacidad del cristalino para enfocar correctamente los objetos lejanos), estrabismo (desviación de cualquiera de los dos ejes visuales), nistagmos (movimientos rápidos e involuntarios de los ojos), hipopigmentación ocular y raramente cataratas (opacificación del cristalino)¹⁸. Felan y col. (1988) presentaron una paciente, una niña de raza negra con albinismo oculocutáneo, con síndrome de Prader Willi causado por una deleción intersticial del cromosoma 15q11-2. Los pacientes con albinismo clásico tienen un recorrido inhabitual de fibras ópticas cruzando en el quiasma óptico, en lugar de proyectarse sobre el hemisferio ipsilateral. Wiesner y col (1987) encontraron que 14 de 29 pacientes con síndrome de Prader Willi tienen hipopigmentación ocular, estableciendo una posible relación entre la



hipopigmentación y la delección 15q.⁴ La hipopigmentación es la única excepción de manifestación que se encuentra confinada a los casos de pacientes que presentan este síndrome debido a la delección intersticial paterna del cromosoma 15, y se encuentra ausente en aquellos causados por disomía uniparental materna. Es una característica de alrededor de tres cuartos de estos pacientes.¹⁹

- **Respiratorias y del sueño.**

Los pacientes con síndrome de Prader Willi pueden tener excesiva somnolencia diurna (33% de los pacientes). Las alteraciones del sueño relacionadas con la respiración son comunes e incluyen la apnea central, la apnea obstructiva (episodios de interrupción en la respiración) y la hipoventilación (respiración superficial o lenta que no satisface las necesidades del cuerpo). La frecuencia de la apnea obstructiva en los estudios varía ampliamente (0-100%)¹⁸. La hipoventilación ocurre en el 100% de los niños menores a 2 años de edad y la frecuencia disminuye con la edad (Heussler y col. 2008).¹⁷

Los pacientes suelen despertar muy temprano por la mañana y despiertan por la noche para la búsqueda de comida. La polisomnografía (estudio monitoreado del sueño) es anormal en estos pacientes, la latencia del MOR (movimiento ocular rápido) está disminuido, lo que muestra falta de sueño profundo.²¹

El 40% de los pacientes presentan ronquidos casi cada noche.²⁰

- **Gastrointestinal.**

Cerca del 30% de los pacientes presentan constipación, sangrado rectal y úlcera rectales.¹⁹



La anemia puede presentarse con alguna frecuencia durante la etapa que precede a la hiperfagia por dificultades para alimentarse.¹⁴

- **Genitourinarias.**

El criptorquidismo o ausencia de testículos es casi universal, ocurre en un 98% de los hombres. En pocos pacientes los testículos descienden espontáneamente durante la infancia o después del uso de medicamentos hormonales (1000 unidades de gonadotropina coriónica humana I.M. 2 veces por semana durante 3 semanas), mientras que un porcentaje más alto necesita cirugía. La quinta parte de los pacientes padece hernia inguinal¹⁹. Las mujeres presentan genitales con labios y clítoris hipoplásicos.⁷

La incontinencia urinaria es más común en niños con incapacidad intelectual como en el caso del síndrome de Prader Willi, en el cual, el promedio de incapacidad intelectual es medio: el IQ es de 50 a 70. La enuresis nocturna se define como una incontinencia intermitente durante el sueño, se presenta en el 13.6% de los pacientes en un promedio de edad de 15 años. El 3.8% de los pacientes presenta incontinencia urinaria adicional durante el día, el 3.3% tiene incontinencia fecal. Los síntomas de las vías urinarias inferiores son comúnmente indicadores de vaciamiento disfuncional de la vejiga.²²

- **Óseas.**

La densidad ósea disminuida es común en el síndrome de Prader Willi. Butler y col. (2001) encontraron baja masa ósea u osteopenia en 4 de 9 pacientes con este síndrome con una edad superior a los 20 años. Alrededor del 45% de los pacientes con o sin diagnóstico de osteoporosis sufren de alguna fractura.

Los factores de riesgo para la osteoporosis en el síndrome de Prader Willi son los niveles bajos de hormona del crecimiento, los niveles bajos de hormonas sexuales, la hipotonía y la inactividad contribuyen a la baja



densidad ósea en estos pacientes. No hay diferencias de prevalencia entre los grupos de edad o de sexo¹⁹.

El rango de frecuencia para la escoliosis, que se define como la curvatura lateral (alejada de la línea media) de la columna vertebral, es del 41 al 80% en los pacientes con síndrome de Prader Willi. La prevalencia incrementa con la edad. Hay un incremento en la prevalencia del 10% cada 5 años, y se dispara durante la adolescencia, con una gran proporción de pacientes afectados en la madurez²³.

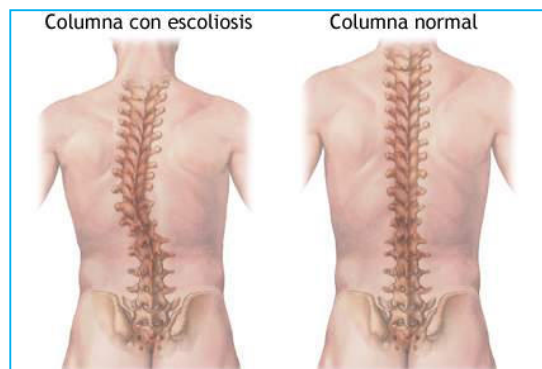


Fig.2.8. Columna con escoliosis (der.) y columna normal (izq.)⁴³

- **Dermatológicas.**

El edema de las piernas es una frecuente característica en los adultos y es frecuentemente exacerbado por la tendencia de estos pacientes de picar o desprender su piel. La causa del edema no es conocida, en algunos reportes ha sido atribuido a la obesidad. También puede presentarse hipopigmentación de la piel comparable al resto de la familia.¹⁹



Fig. 2.9. Edema severo en piernas en pacientes con síndrome de Prader Willi.¹⁹

- **Habla.**

El habla de estos pacientes se caracteriza por ser hipernasal. El 38% de los pacientes presenta dificultad para la diadococinesis, que es la capacidad de realizar movimientos alternados rápidamente, tienen dificultad para pronunciar una palabra tres veces repetida y secuencialmente. La articulación de lenguaje y la fonación están afectadas en 22% de los pacientes²⁰.

- **Neurológicas.**

Los pacientes presentan un retardo mental de leve a moderado: coeficiente intelectual (IQ) de 50 a 70, que se califica como limítrofe.

La función motriz está particularmente afectada en la infancia, en la mayoría de los casos, los recién nacidos presentan hipotonía muscular, lo que causa problemas de succión y deglución y son inactivos. Después de muchas semanas o meses, los niños muestran más respuesta y son capaces de más



movimientos espontáneos, sin embargo, continúan sufriendo hipotonía, debilidad muscular y un retraso en el desarrollo motriz, la coordinación gruesa y la coordinación fina están afectadas. Los problemas motrices están todavía presentes durante la adolescencia y la edad adulta y la actividad está disminuida⁶.

A pesar de que no se ha reportado disfunción en el cerebelo, es interesante remarcar que las deficiencias motoras como la adiadococinesia, la hipotonía muscular, la asinergia que puede involucrar los músculos del habla y el nistagmus que presentan estos pacientes, son signos característicos de disfunción cerebelar.²

Las personas con este síndrome pueden mostrar significativa conducta de inadaptación y características emocionales que incluyen: rabietas, conducta social inapropiada, automutilación, necedad, labilidad de humor, impulsividad, depresión, ansiedad, conductas obsesivas-compulsivas, y desorden del espectro del autismo. Cerca del 10% de los adultos desarrollan problemas psiquiátricos mayores, que van desde la depresión hasta los episodios psicóticos²⁴. Estas conductas son características cuando el lóbulo frontal se encuentra afectado, aunque no se han realizado estudios de éste hasta el momento.²

En la segunda década de vida, estos pacientes muestran niveles más altos de inadaptación y conducta compulsiva. Sin embargo las personas, en su tercera década de vida, parecen madurar en su conducta y mostrarse mucho menos destructivos, impulsivos y dejan de buscar comida a diferencia de los adultos más jóvenes. Más allá, en las personas más grandes de edad, no se conoce mucho de estos trastornos de conducta²⁴.

Las conductas obsesivas-compulsivas incluyen tanto las relacionadas con la comida, como las que no lo están, la excesiva limpieza, el orden, el arreglo, la necesidad de realizar preguntas constantemente, las conductas de



automutilación, incluyendo el dañar su piel. El desprendimiento de la piel, mediante las acciones de rascar, morder, cortar, pellizcar ó frotar, es particularmente prevalente en el síndrome de Prader-Willi, tiene un porcentaje del 69 a 95% de los pacientes. Esta conducta se presenta en un 20% en el síndrome de Down y en un 26% en individuos con retardo mental no específico; así que esta conducta es sobresaliente en la población con este síndrome.

El desprendimiento de la piel tiene consecuencias en la salud que pueden provocar sangrado, úlcera, infecciones, desfiguraciones, y la muerte inminente. Las áreas que tienden a dañar más, son: las manos (49%), las piernas (47%), la cara (44%), el área alrededor de las uñas (43%) y los brazos (38%). El impacto psicológico incluye deterioro en el entorno social, escolar y ocupacional así como ansiedad y depresión²⁵.

La frecuencia de convulsiones en los pacientes con síndrome de Prader-Willi es del 16% y tienden a tener más incidencia en aquellos pacientes con deleción paterna que con disomía uniparental materna aunque esto no está comprobado estadísticamente. Las crisis convulsivas tienen un buen pronóstico en general en estos pacientes²⁶.

- **Endocrinas.**

La deficiencia de hormona del crecimiento es considerada universal en el síndrome de Prader Willi, causando la baja estatura, el aumento de masa corporal grasa y una baja densidad ósea.

El hipogonadismo en este síndrome es del tipo hipogonadotrópico que es una forma de hipogonadismo consecuente a una gran variedad de alteraciones orgánicas o funcionales en el eje hipotálamo-hipofisario.

En este síndrome, el hipogonadismo afecta a mujeres y hombres. En las mujeres, la expresión del hipogonadismo es variable. La hipoplasia genital, el



desarrollo incompleto y retraso de la pubertad o la pubertad precoz pueden ocurrir en mujeres y hombres.¹⁶ Cerca de la mitad de las mujeres reportan una historia de al menos un sangrado vaginal espontáneo. La amenorrea primaria es menos prevalente en las mujeres obesas, que en las mujeres con un peso saludable. En general la menarca ocurre después que en la población en general. Ninguna de las mujeres tiene un ciclo regular menstrual. El desarrollo mamario se presenta alrededor de los 13.5 años y alcanzan un estadio de Tanner y Marshall a los 18 o 20 años. La infertilidad se considera común a hombres y mujeres, sin embargo, se han reportado esporádicos casos de mujeres embarazadas¹⁹.

Debido a la alta ingesta de calorías y el sedentarismo de estos pacientes, la diabetes tipo 2 se presenta durante o poco después del período de pubertad⁴.

- **Otros síntomas.**

Los problemas en la regulación de la temperatura, sobre todo en los primeros años y la alta resistencia al dolor son hechos frecuentes que pueden dificultar y retrasar el diagnóstico de infecciones, aumentando el riesgo potencial de las mismas.⁷

- **Manifestaciones bucodentales.**

Los exámenes dentales en estos pacientes revelan opacidades del esmalte limitada a los incisivos, erosión dental generalizada que puede ser debida a factores extrínsecos (bebidas ácidas) o a factores intrínsecos (reflujo gastroesofágico), sin embargo, estos pacientes no detectan un sabor agrio en la boca, ni vómito, que son indicativos de reflujo gastroesofágico. Entonces la erosión dental puede ser debida a un flujo salival bajo, junto con una ingesta alta de bebidas ácidas que consumen estos pacientes. Debido a



que la hipotonía reduce los mecanismos de limpieza normal de la boca, la alta ingesta de carbohidratos en la dieta, junto con el flujo salival bajo y la dificultad de los pacientes para cepillar sus dientes, se presenta un alto índice de caries y en menor porcentaje la enfermedad periodontal.²⁷



Fig.2.10. Pérdida de sustancia dental en caninos y molares primarios debida a erosión en un paciente con síndrome de Prader Willi.²⁷



Fig. 2.11. Molares permanentes superiores mostrando erosión en un paciente con síndrome de Prader Willi.²⁷



Los pacientes con síndrome de Prader Willi presentan retraso de la erupción dental. Los procesos alveolares de estos pacientes son triangulares y pequeños por lo que se presenta apiñamiento y maloclusión²⁷.



Fig. 2.12. Imagen clínica intraoral de un paciente masculino de 20 años de edad con síndrome de Prader Willi que muestra un arco superior de forma triangular, apiñamiento dental, maloclusión y enfermedad periodontal.²⁷

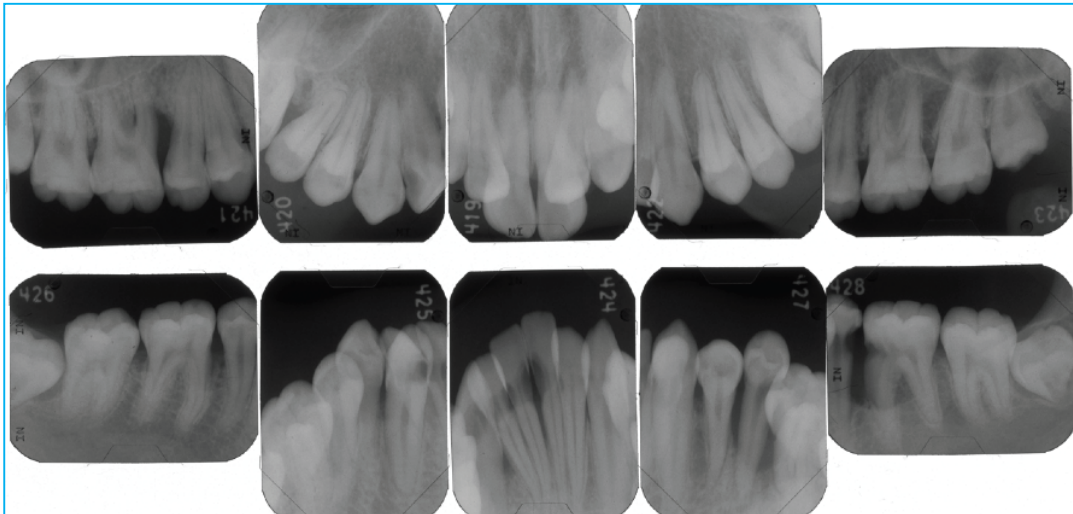


Fig. 2.13. Serie radiográfica del mismo paciente de la fig. 2.12 que muestra pérdida ósea vertical en la pared mesial del primer molar superior derecho y del primer molar inferior izquierdo.²⁸

La saliva en estos pacientes es escasa y viscosa. Mediante un estudio de sialometría se midió la cantidad promedio de saliva que acumulan estos pacientes, después de masticar un pedazo de cera, se obtuvo una cantidad de 1.53 ml/5 min mientras que la cantidad en una persona normal es de 1.2 ml/ 1min. Esto significa una disminución de 4 veces la producción de saliva.

Además en un estudio de cultivo de unidades formadoras de colonias (UFC) de la bacteria *Streptococcus mutans*, el 60% de los resultados de este cultivo tuvo un recuento de 1 000 000 de unidades formadoras de cultivo, cuando en un estado de salud bucal, se encuentra un recuento menor a 100 000 unidades formadoras de colonia, esto quiere decir que el riesgo de formación de caries está aumentado considerablemente por la alta presencia de la principal bacteria formadora de placa dentobacteriana.²⁹



Fig. 2.14. Saliva espesa cubriendo la lengua en un paciente con síndrome de Prader Willi.²⁷

El 42% de los pacientes tienen el hábito de succionar los dedos u objetos y el 22% aprietan su mandíbula o sus dientes durante el día. El 44% presentan derrame de saliva por la comisura de la boca durante el día.

Los pacientes tienen una apertura bucal del ancho de dos dedos, lo que significa apertura bucal mínima normal.

El 47% de los pacientes no pueden alcanzar el labio superior o la comisura labial con la punta de su lengua.

El 9% tienen dificultad de respirar con la nariz. Algunos pacientes presentan asimetría facial importante al mostrar sus dientes²⁰.



2.5. DIAGNÓSTICO

Los siguientes criterios son los necesarios para realizar el o los exámenes necesarios para diagnosticar el síndrome de Prader Willi, estos se establecieron por Holm en 1993 y son ampliamente aceptados hasta la fecha.

Mayor criterio:

- ✓ Hipotonía neonatal e infantil que mejora gradualmente con la edad.
- ✓ Problemas de alimentación en la infancia con la necesidad de técnicas especiales para alimentarse y poca ganancia de peso así como falta de crecimiento.
- ✓ Rápida ganancia de peso entre 1 y 6 años de edad causando obesidad central.
- ✓ Hiperfagia.
- ✓ Características faciales: diámetro bifrontal estrecho, ojos con forma de almendra, labio superior delgado, boca pequeña, puente nasal ancho (mínimo 3 características son requeridas).
- ✓ Hipogonadismo.

Menor criterio:

- ✓ Movimientos fetales disminuidos y letargia infantil que mejora con la edad.
- ✓ Problemas de conducta: rabietas, conductas obsesivo-compulsivas, robar o mentir.
- ✓ Alteraciones del sueño o apnea del sueño.
- ✓ Baja estatura.
- ✓ Hipopigmentación: piel y cabello más claro comparado con la familia.
- ✓ Manos y/o pies pequeños (25% menor tamaño que el correspondiente a la edad para las manos y 10% para los pies).



- ✓ Miopía.
- ✓ Saliva viscosa y espesa.

Criterios de apoyo:

- ✓ Alto umbral al dolor.
- ✓ Capacidad para vomitar disminuida.
- ✓ Escoliosis y/o xifosis.
- ✓ Amenorrea primaria.
- ✓ Osteoporosis.
- ✓ Inusual habilidad con los rompecabezas.
- ✓ Estudios neuromusculares normales.
- ✓ Inestabilidad de la temperatura en la infancia o sensibilidad alterada a la temperatura en adolescentes y adultos.

Para el escor o suma: 1 punto para cada manifestación del mayor criterio y ½ punto para cada una del menor criterio. Los criterios de apoyo incrementan la certeza del diagnóstico pero no tienen valor para la suma.

Requerimientos para el diagnóstico:

Para niños de 3 años de edad o menores, 5 puntos son requeridos, 4 de los cuales deben encontrarse entre los de mayor criterio.

Para niños mayores de 3 años de edad y adultos, un total de 8 puntos es requerido, 5 de los cuales deben encontrarse entre los de mayor criterio como mínimo.²⁹

La identificación apropiada de los pacientes para los exámenes permanece un reto para los profesionales de la salud porque muchas características del síndrome son inespecíficas y otras pueden ser sutiles y desarrollarse a través del tiempo.



Es sugerido que se realice el examen a: todos los recién nacidos con hipotonía inexplicable y pobre capacidad de succión, a niños entre 2 y 6 años que presenten hipotonía con historia de pobre capacidad de succión y retraso global de desarrollo, a niños de entre 6 y 12 años que presenten lo anterior y además hiperfagia y para los que tengan 13 años en adelante que presenten deterioro cognitivo, hiperfagia, obesidad central, hipogonadismo y problemas de conducta.

Exámenes de laboratorio.

Para realizar el diagnóstico del síndrome de Prader Willi son necesarios los estudios de análisis de metilación, los análisis estandarizados para estudios de disomía uniparental y la hibridación *in situ* y fluorescencia (FISH).

El análisis de metilación del ADN es la técnica con mayor sensibilidad para diagnosticar la existencia del síndrome de Prader Willi, pero no distingue entre los tres tipos de defecto molecular antes mencionados. Si la herencia de ambos padres es identificada, entonces el síndrome de Prader Willi es excluido. La hibridación *in situ* y fluorescencia (FISH) puede ser usada para documentar una delección y/o confirmar la disomía uniparental materna. La metilación anormal, los resultados negativos de la hibridación *in situ* (FISH) y de la disomía uniparental, por descarte, indican que el síndrome de Prader Willi es ocasionado por otro defecto como traslocación o mutación. ⁷



2.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las enfermedades que se asemejan clínicamente al Síndrome de Prader Willi, se encuentran: el Síndrome de Cohen, el Síndrome Bardet-Biedl y el síndrome de Alstrom.¹⁰

El síndrome de Cohen es de característica hereditaria, probablemente autosómica recesiva, hay estatura baja o alta, la obesidad está ubicada en el tronco. Ésta se presenta a la mitad de la infancia, alrededor de los cinco años. Las características craneofaciales comprenden puente nasal alto, paladar ojival, boca abierta y surco nasolabial corto. Las extremidades presentan hipotonía y las manos y los pies son estrechos. En cuanto a la función reproductora, la función gonadal puede ser normal o pueden presentar hipogonadismo hipogonadotrófico. Los pabellones auriculares son displásicos, hay retraso en la pubertad y el retraso mental es leve.

El síndrome de Ahlstrom es de característica hereditaria autosómica recesiva. La estatura puede ser normal y a veces baja. La obesidad se localiza en el tronco con un comienzo precoz entre los dos y los cinco años. No tiene características distintivas craneofaciales. Las extremidades no presentan anomalías. Se presenta hipogonadismo en los hombres pero no en mujeres. La inteligencia es normal.

El síndrome de Bardet-Biedl también llamado de Laurence-Moon-Biedl tiene como característica hereditaria ser autosómica recesiva. La estatura es normal y a veces baja. La obesidad se ubica en el tronco y tiene un comienzo precoz entre uno y dos años. No hay características distintivas craneofaciales. Presentan polidactilia en las extremidades y hay hipogonadismo primario.³⁰



2.7. ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

2.7.1. HORMONA DEL CRECIMIENTO.

Los estudios demuestran que la administración de hormona del crecimiento en los niños con síndrome de Prader Willi provoca, no solamente una notable respuesta de crecimiento, sino también, una mejora dramática en la composición corporal, con un decline en el porcentaje de grasa y un incremento en la masa corporal muscular, provocando un aumento en la fuerza muscular y agilidad, progresión normal de la edad ósea durante todo el tratamiento,³¹

La hormona de crecimiento se administra en una dosis de 1 mg/ m²/día. La dosis puede variar de 0.5-2.8 mg al día³². El tratamiento muestra: 1) 8.5% de reducción en grasa corporal; 2) un aumento de 14 mg/ dl de colesterol de alta densidad (HDL), así como 31 mg/dl de disminución en el nivel de colesterol de baja densidad (LDL); 4) una altura incrementada de 16 cm en promedio; 5) un aumento promedio de 19% en la densidad mineral ósea en el primer año de tratamiento; 6) disminución promedio de 20% en la masa grasa en los dos primeros años de tratamiento y 7) aumento de hasta 60% en la frecuencia respiratoria y en la sensibilidad del control central de la respiración a las concentraciones de bióxido de carbono.³³

La decisión acerca del uso de la hormona del crecimiento, es mejor tomada consultando a un endocrinólogo pediatra. Sin embargo, la hormona de crecimiento ha sido aprobada desde el año 2000 por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos, para niños con síndrome de Prader Willi, mayores a 2 años con falta de crecimiento documentada, la experiencia clínica ha sugerido que el tratamiento puede comenzar a temprana edad, alrededor de los 2 o 3 meses de edad. Es importante que los padres estén informados acerca de los beneficios y de los potenciales efectos adversos del tratamiento. La hipertrofia de las adenoides y la apnea



obstructiva pueden ocurrir durante la terapia con la hormona del crecimiento; por lo tanto, las recomendaciones comunes, incluyen la polisomnografía, antes y de 6 a 10 semanas después del inicio del tratamiento con la hormona del crecimiento, sin tener en cuenta la edad. Los resultados de la polisomnografía son frecuentemente anormales en personas con síndrome de Prader Willi, la apnea obstructiva del sueño y la apnea central son comunes. La evidencia de la apnea obstructiva del sueño puede ser manejada de acuerdo a los estándares aceptados de cuidado (descritos en la guía práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría del 2002 que no ha sido modificada desde entonces) y específicamente debe referirse a un otorrinolaringólogo para la evaluación de la ruta del aire, el aumento en el esfuerzo de disminuir el peso y la consideración de aplazar o detener el tratamiento de la hormona del crecimiento, hasta que la polisomnografía mejore. Ha sido sugerido también que la hormona de crecimiento puede estar asociada con la inesperada muerte a una edad temprana de 3 años dentro de un periodo de 6 meses de haber iniciado el tratamiento. El papel de la hormona del crecimiento en estas muertes, si hay alguno, no es conocido. Los estudios están en progreso para evaluar el uso de la hormona del crecimiento en adultos con síndrome de Prader Willi. Sin embargo, no hay nada que sugiera que la insuficiencia endógena de hormona del crecimiento mejore mas tarde en la vida futura, por lo tanto, es razonable considerar continuar la terapia hasta la edad que termina el crecimiento⁷.

La hormona de crecimiento está contraindicada en pacientes con síndrome de Prader Willi que están severamente obesos o que tienen severo deterioro respiratorio.³⁴

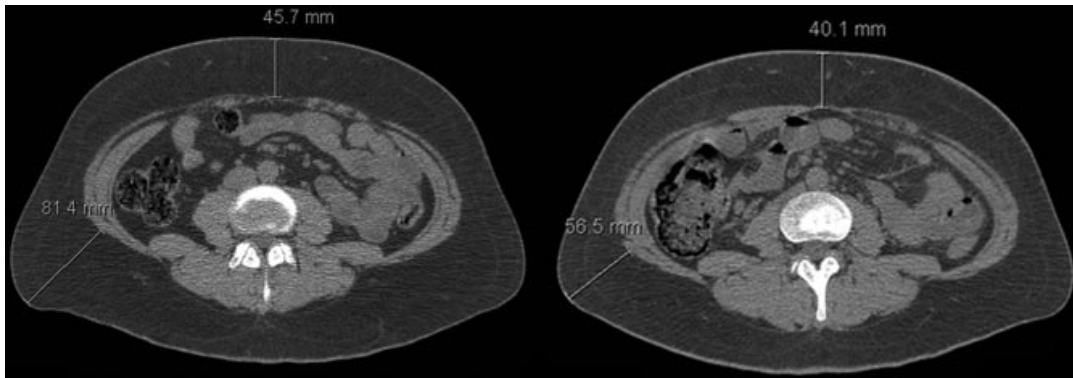


Fig. 2.15. Imagen del escáner en el nivel L2 de un hombre con síndrome de Prader Willi al inicio del tratamiento(izq.) y después de 1 año con hormona del crecimiento (der.), ilustrando la reducida cantidad de grasa visceral.³⁵

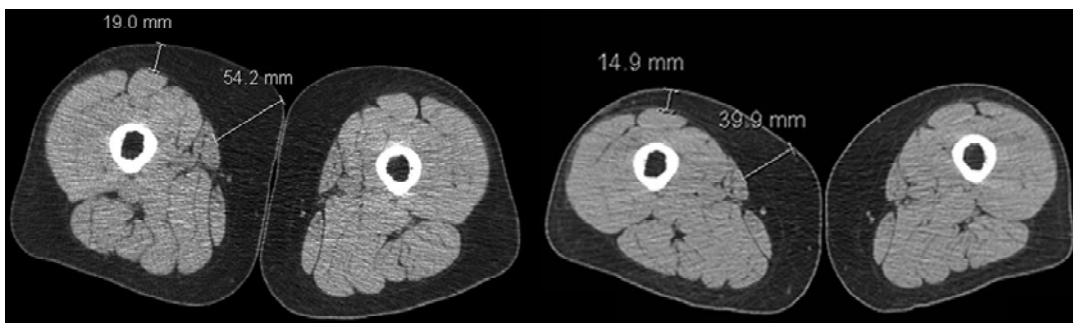


Fig. 2.16. Imagen de escáner a nivel de la altura media de un hombre con síndrome de Prader Willi al inicio (izq.) y después de 1 año con hormona del crecimiento (der.) ilustrando la reducida cantidad de grasa.³⁵

2.7.2. RIMONOBANT.

No hay tratamiento efectivo para la hiperfagia en el síndrome de Prader Willi.

El sistema endocanabinoide parece estar críticamente involucrado en la regulación del apetito, peso corporal y el metabolismo. El receptor antagonista endocanabinoide CB1 rimonobant, ha sido el objetivo de extensas investigaciones y es efectivo para el tratamiento en la obesidad en



adultos sin el síndrome de Prader Willi. El rimonobant promueve la pérdida de peso por múltiples mecanismos propuestos, incluyendo la disminución del apetito, la lipogénesis y el incremento en el gasto de energía. Los reportes también han mostrado que el receptor antagonista canabinoide CB1 bloquea preventivamente la elevación de la grelina durante el estado post-alimentación en ratas. Finalmente, la administración *in vitro* de un agonista CB1, inhibe directamente la secreción de hormona de crecimiento, mientras que el rimonobant revierte este efecto.

En un estudio donde se propuso administrar durante 6 meses el rimonobant (Acomplia, comprimidos de 20 mg) a pacientes con síndrome de Prader Willi, se obtuvo una disminución de aproximadamente el 30% de pérdida de peso, así como un incremento menos pronunciado en el nivel de grelina y un aumento en el nivel del factor 1 de crecimiento, sin embargo, se presentó una alta ocurrencia de efectos adversos psiquiátricos inaceptables en estos 6 meses, como son: ansiedad, distimia, paranoia, depresión y crisis psicóticas, por lo que se interrumpió el estudio. La alta incidencia de síntomas psiquiátricos con la administración del rimonobant puede ser debida al hecho de que los adultos con síndrome de Prader Willi, son particularmente vulnerables a desórdenes psiquiátricos. Los futuros antagonistas CB1, con menos efectos adversos psiquiátricos pueden ser deseables para la reevaluación del tratamiento en el síndrome de Prader Willi¹².

2.7.3. RISPERIDONA.

Varios modelos de medicaciones psicotrópicas han sido sugeridos para tratar los problemas de conducta en el síndrome de Prader Willi. Entre ellos: inhibidores de la serotonina, estimuladores del sistema nervioso central, litio, medicaciones anticonvulsivantes (ácido valproico, carbamazepina, etc). Sin embargo, hasta el momento no hay una modalidad de manejo comprobada y



eficiente para las manifestaciones de la conducta en el síndrome de Prader Willi, que haya sido establecida.

La risperidona, un agente antipsicótico atípico, es un antagonista altamente potente contra los receptores de dopamina D2 y la serotonina 2A. La decisión de escoger la risperidona como posible tratamiento del síndrome de Prader Willi es motivado por reportes recientes que describen a la risperidona como tratamiento efectivo para niños con autismo, con problemas de conducta similares a los del síndrome de Prader Willi como impulsividad y testarudez. La administración de máximo 1.5 mg por día (Rispolux) alivia las rabietas del paciente, la impulsividad y la testarudez, facilitando así la efectiva implementación de una terapia de conducta y resultando en un buen control de la tendencia del paciente a comer demasiado, logrando disminuir el índice de masa corporal hasta en un 60% y consecuentemente el riesgo de complicaciones como apnea obstructiva o alteraciones cardiovasculares debidas a la obesidad. La risperidona ha reportado tener menos efectos colaterales que las drogas antipsicóticas clásicas³⁶.

El topiramato (Topamax), un antiepiléptico que parece ser mejor tolerado que las drogas convencionales, ya que no ha reportado hepatotoxicidad ni hematotoxicidad, se ha propuesto para reducir la tendencia de estos pacientes a las lesiones autoinflingidas en piel, pero son necesarios más estudios donde se incluyan una mayor cantidad de pacientes y medicación controlada para confirmar estos descubrimientos²⁵.

2.7.4. OXITOCINA.

La hipótesis de que el déficit de oxitocina, puede explicar al menos en parte la incapacidad de estos pacientes para controlar sus emociones y su falta de ajuste social, condujo a un estudio donde se esperó mejorar la conducta de estos pacientes a base de la administración de oxitocina. Estos pacientes



recibieron una dosis única intranasal de oxitocina de 24 UI (Syntocinon). La dosis de 24 UI es la más frecuente reportada en la literatura.

Los pacientes mostraron un aumento significativo en la confianza en otros, menos tendencia hacia la tristeza y menor conducta destructora en los dos días siguientes a la administración intranasal. También mostraron una tendencia a menos conflictos con sus semejantes. Lo cual puede mejorar la socialización. Estos resultados sugieren que la oxitocina puede ser usada como opción terapéutica en el síndrome de Prader Willi¹⁵.

2.7.5. ALTERNATIVA PARA LAS DIFICULTADES RESPIRATORIAS.

Para tratar los problemas respiratorios, la presión positiva continua en la vía aérea o la presión de ventilación positiva intermitente no invasiva han demostrado un efecto positivo en la respiración y en la saturación de oxígeno arterial durante los días y las noches en los pacientes con síndrome de Prader Willi. Aún cuando estos métodos son efectivos, permanecen restrictivos para los pacientes y no curan las alteraciones. Por lo tanto, es de suma importancia encontrar nuevas terapias enfocadas en las alteraciones respiratorias¹⁷.

2.7.6. CARNITINA

La carnitina es un antioxidante celular que mejora la energía celular del metabolismo. La hipocarnitinemia puede ocurrir debida a enfermedad metabólica o puede ser debida a una ingesta inadecuada nutricional de alimentos con carnitina (Stephens y col., 2007). El suplemento de carnitina en los pacientes con síndrome de Prader Willi, no ha sido estudiado pero en otras condiciones como el síndrome de Down ha mostrado mejorar la hipotonía, la ataxia, los niveles de actividad y el estado de alerta. La combinación de la obesidad a lo largo de la vida asociada con este síndrome



y la restricción de calorías en la dieta que a los individuos con síndrome de Prader Willi les es prescrita, ya sea para prevenir o revertir la obesidad sugiere que estos individuos pueden tener un alto riesgo de deficiencia de carnitina a diferencia de la población en general. Ya que la dieta de estos pacientes es rica en frutas y vegetales y la carnitina se encuentra en productos animales, como la carne y pescado, pero es rara en frutas y vegetales.

Un estudio realizado en pacientes con síndrome de Prader Willi, a los cuales se les dio suplemento de carnitina (50 mg/kg/día dividida en dos dosis diarias) mostró mejoría en la tolerancia al ejercicio y en el estado de alerta durante el día en el 65% y en el 35% de los pacientes no tuvo ningún efecto o se presentaron efectos colaterales adversos³⁷.



Fig.2.17. Pacientes con síndrome de Prader Willi en su hora de comida con la dieta prescrita baja en calorías.¹⁹



2.8. ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICAS

Una de las alternativas no farmacológicas está enfocada al manejo de la conducta. La decisión de negar la comida a estos pacientes, es tomada debido al alto nivel de ansiedad que presentan las personas con síndrome de Prader Willi cuando la comida se encuentra a su alcance. Entonces debe mantenerse bajo llave los lugares de almacenamiento de la comida y no dejar nada al alcance que puedan comer estos pacientes.

Otro manejo consiste en mantener ocupados a estos pacientes con actividades simples o repetitivas, para tratar de desviar sus pensamientos de la comida, se ha observado una inusual habilidad para armar rompecabezas en estos pacientes, también pueden jugar cartas, o copiar un texto, las personas más jóvenes son fácilmente absorbidas en algunas actividades por períodos largos de tiempo.

También se propone el uso de la rutina, la mayoría de las familias encuentran que el paciente está más cómodo cuando éste sabe por adelantado, lo que va a comer y cuando³⁸.

Por otro lado es recomendable un programa de ejercicio para el gasto de calorías. En un estudio se propuso ejercicios matutinos como bicicleta fija durante 30 min., caminar 90 min. y ejercicio de tipo aeróbico sencillo durante 30 min. En la tarde, caminar 90 min., terapia psicomotriz y musicoterapia durante 120 min entre las dos actividades. Así como reducir la ingesta calórica a 1500 Kcal por día. Con todo esto se logró una disminución en promedio de 7 kg en un mes. Esta disminución no es proporcional al gasto calórico resultante de este régimen de ejercicio y dieta ya que los pacientes realizan las actividades mucho más lento y con muchas interrupciones, además de que en el peso se considera la retención de líquido que pueden presentar estos pacientes.³⁹



2.9. COMPLICACIONES

Las principales complicaciones que pueden presentarse en los pacientes con síndrome de Prader Willi son: la apnea obstructiva del sueño, las alteraciones cardíacas y las complicaciones asociadas de la diabetes mellitus tipo 2.

2.9.1. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La hormona de tratamiento es rutinariamente prescrita para los niños con síndrome de Prader Willi. Los padres de los niños con este síndrome proveen este tratamiento tan pronto como les es posible por la amplia publicidad de los efectos benéficos de la hormona del crecimiento. La mejoría en la composición corporal, la adquisición de habilidades motrices y pérdida de peso han sido notados cuando los niños son tratados con hormona del crecimiento; así, el tratamiento es frecuentemente iniciado tan pronto como el diagnóstico es realizado. Sin embargo, se necesita un monitoreo cercano de los pacientes.

La apnea obstructiva del sueño es pensada ser causada por un proceso dinámico del estrechamiento estructural de las vías aéreas superiores y el tono muscular anormal de estas. Una hipótesis de la relación entre el tratamiento con la hormona de crecimiento y la apnea obstructiva del sueño, es que la terapia puede causar hipertrofia de las adenoides, la cual, en combinación con la hipotonía, puede provocar apnea obstructiva del sueño.

El potencial de presentación para la apnea obstructiva del sueño aumenta con las infecciones de vías respiratorias, donde el aclaramiento mucociliar de las secreciones de las vías respiratorias está disminuido y los reflejos de la tos son suprimidos durante el sueño, lo cual, en combinación con disminución de tono de las vías aéreas respiratorias superiores en el sueño durante el movimiento ocular rápido (MOR), que es el momento del sueño



donde más sucede la apnea central y obstructiva, puede conducir a la oclusión de las vías aéreas respiratorias superiores. La respiración nasal es obligatoria en los niños, pero la respiración bucal puede ocurrir si la obstrucción nasal existe. Sin embargo, la respuesta del inicio de la respiración bucal debida a la obstrucción nasal es más lenta en niños que en los adultos y puede ser aún más lenta de suceder en los niños con síndrome de Prader-Willi a causa de las anomalías en el desarrollo cortical. La duración del episodio de apnea en los niños es asociado con la baja en el nivel de oxígeno. Estas bajas son, en promedio, el doble de grandes después de un período de apnea obstructiva que después de un periodo de apnea central de la misma duración.

El rango de muerte anual de individuos con síndrome de Prader-Willi es del 3%. Las causas más comunes identificadas en los niños que no son tratados con hormona del crecimiento son problemas respiratorios (infección o insuficiencia), aspiración de leche y diarrea con deshidratación. Los problemas respiratorios también son la causa más común de muerte en los niños tratados con hormona del crecimiento y jóvenes con síndrome de Prader-Willi. La mayoría de las muertes suceden durante los primeros 9 meses después del inicio de la terapia con hormona de crecimiento³⁸.

2.9.2. PERFIL CARDIOVASCULAR

En vista de la desfavorable composición corporal en pacientes con síndrome de Prader Willi, ellos pueden tener un perfil de riesgo poco favorable cardiovascular.

Los factores de riesgo cardiovascular son: la presión sanguínea diastólica elevada, la presión sanguínea sistólica elevada o la dislipidemia: niveles por encima de lo normal de colesterol de baja densidad (LDL), triglicéridos o



lipoproteínas, así como, niveles por debajo de lo normal de colesterol de alta densidad (HDLc). Un desfavorable perfil de riesgo cardiovascular es definido como la presencia de uno o más de los factores de riesgo.

En el 63% de los niños y 73% de los adolescentes, al menos uno de los factores de riesgo está presente en adición al alto porcentaje de grasa corporal e incrementados niveles de colesterol de alta densidad.⁴⁰

2.9.3. DIABETES MELLITUS

La morbilidad asociada a la diabetes se debe a varias complicaciones graves causadas principalmente por lesiones que afectan a las arterias musculares de calibre grueso y mediano (macroangiopatía) y disfunción capilar en los órganos diana (microangiopatía). La macroangiopatía produce aterosclerosis acelerada que aumenta el riesgo de infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y gangrena de las extremidades inferiores. Los efectos de la microangiopatía son más graves en la retina, los riñones y los nervios periféricos, y produce retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética.⁸

La arterioesclerosis es la principal causa de morbilidad y mortalidad del paciente con diabetes. Se produce por la presencia de placas de ateroma por la deposición de colesterol, particularmente colesterol LDL. También se observa una menor resistencia ante las infecciones ya que los granulocitos tienen mayor dificultad para atravesar la membrana basal. Los pacientes con diabetes pueden sufrir un incremento de la susceptibilidad a las infecciones, incluida la enfermedad periodontal⁴¹.

La obesidad por sí misma está asociada a la arterioesclerosis, la literatura muestra que la aterosclerosis en el síndrome de Prader Willi es más seria y más temprana que en la población obesa en general. El grosor de la arteria carótida no es evidente en los niños con síndrome de Prader Willi de la edad media de 10 años, un estudio demostró que los niveles elevados de grelina



en plasma se relacionan con el grosor de la íntima media de la arteria carótida. Este descubrimiento sugiere que los niveles elevados de grelina que presentan estos pacientes pueden ser un factor de riesgo que conduce a la arteroesclerosis y a la enfermedad coronaria dentro de las tres primeras décadas de la vida⁴².

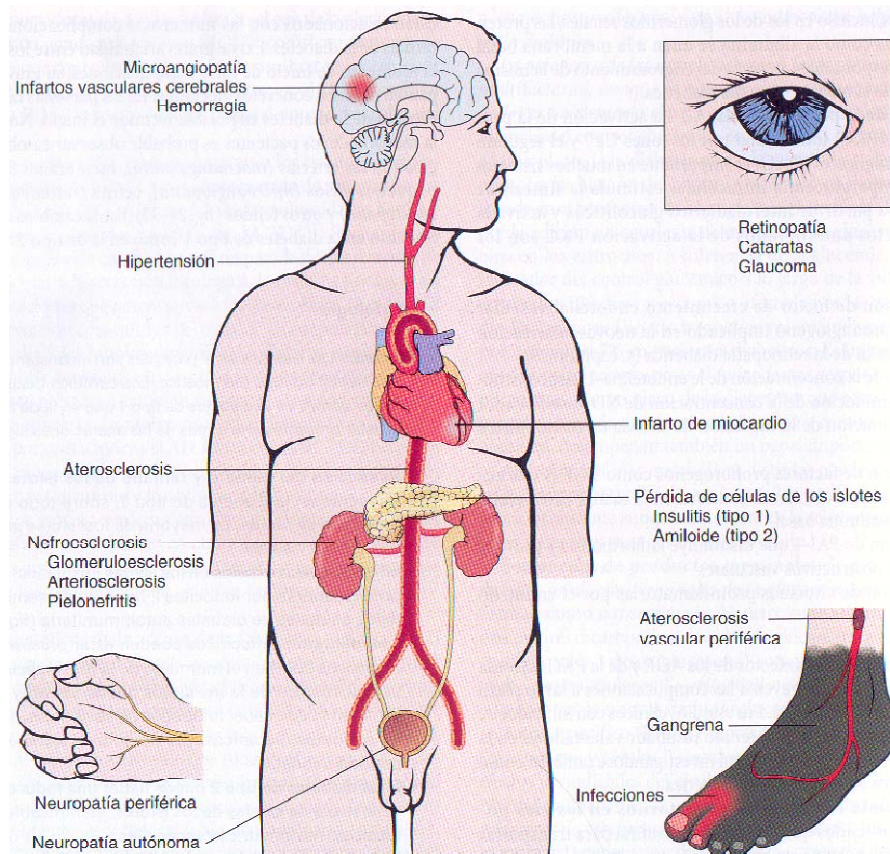


Fig.2.18. Complicaciones a largo plazo de la diabetes⁸



CAPÍTULO 3. MANEJO ODONTOLÓGICO

Las recomendaciones en el manejo odontológico de estos pacientes son las siguientes:

Realizar historia clínica para conocer el estado de salud del paciente, nivel de desarrollo y cualquier problema médico adicional, así como, los medicamentos que esté consumiendo el paciente.

Los cirujanos dentistas generales que tratan pacientes con síndrome de Prader Willi deben contactar al odontopediatra para conformar un equipo médico para la atención de los pacientes de esta edad.

La revista de Friedlander (La patofisiología, el manejo médico y las implicaciones dentales de los síndromes de la X frágil, Rett y Prader Willi, 2003) puede ser consultada para determinar el potencial de los efectos adversos de los medicamentos prescritos para estos pacientes.

El examen bucodental periódico, al igual que en los niños aparentemente sanos, debe iniciarse con la erupción del primer diente primario.

La guía dietética se desarrolla acorde con las necesidades que imponen el crecimiento y desarrollo, así como las limitaciones y los problemas bucodentales.

Se elabora un programa preventivo racional para la higiene y cuidado de la salud bucodental del paciente con el auxilio de un familiar o cuidador.

Los pacientes que sean capaces de cooperar con el cirujano dentista pueden tener tratamientos dentales aplicando los bloqueadores locales convencionales dentales e incluso tratamientos de ortodoncia.

El tratamiento odontológico de los pacientes que no cooperan es más complejo. Los niveles de sedación pueden producir depresión respiratoria y



efectos adversos a los medicamentos para la sedación que son difíciles de controlar. Cuando otras técnicas del manejo de la conducta fallan, los procedimientos de tratamientos largos e invasivos pueden realizarse usando anestesia general, excepto cuando los pacientes estén experimentando un episodio psicótico.

Para los casos de erosión dental, los enjuagues diarios con fluoruro pueden ser prescritos para limitar la desmineralización.

El seguimiento regular adaptado a las necesidades individuales del paciente debe ser instituido y agendado como en cualquier otro paciente²⁷.

Esto es de manera general, y específicamente, las consideraciones de cada paciente dependerán del estado de salud general. Si el paciente presenta diabetes, se debe conocer el grado de control de estos pacientes y estar preparados ante una situación de urgencia como una crisis convulsiva hipoglucémica. Los pacientes controlados pueden recibir cualquier tratamiento odontológico. Se indica a los pacientes que se alimenten normalmente para evitar una crisis hipoglucémica. Se recomienda el tratamiento matutino ya que así los valores de corticoesteroides endógenos son mayores y los pacientes pueden tolerar mejor las situaciones de estrés. Se aconseja tomar mediciones de glucemia antes del tratamiento. Se utilizan antibióticos de amplio espectro para cubrir la posible infección en estos pacientes, ya que son más susceptibles al tener disfunción del sistema inmune y mayor dificultad de cicatrización. Por último emplear con precaución los corticoides en las intervenciones quirúrgicas porque pueden elevar la glucemia de forma importante⁴¹.



CONCLUSIONES

Hace ya más de un siglo, el Dr. Langdon Down describió la condición clínica que hoy conocemos con el nombre de síndrome de Prader Willi, es por este hecho que, para hacer justicia debe llamarse síndrome de Down-Prader Willi.

La patogénesis de esta enfermedad únicamente se menciona en algunos textos como una probable disfunción hipotalámica y solo en uno se menciona como una probable alteración funcional de los núcleos ventromedial y ventrolateral del hipotálamo que intervienen en los mecanismos del hambre y de la saciedad, por lo tanto, a causa de las características clínicas presentes en esta alteración, se puede concluir que este trastorno se debe a una disfunción hipotalámico-hipofisiaria. Ya que la regulación de la temperatura, la regulación de la diuresis y el estado de alerta afectados son consecuencia de un daño, en algunos núcleos del hipotálamo; la profunda hiperfagia característica en estos pacientes, es consecuencia del daño en los núcleos del grupo medio del hipotálamo, específicamente el núcleo ventromediano; el daño en el grupo lateral afecta el peristaltismo y en el grupo posterior provoca las reacciones de furia, que pueden presentar estos pacientes. También el daño al hipotálamo puede provocar atrofia de las gónadas, otra de las características de este síndrome.

El sistema nervioso a través del hipotálamo influye sobre la actividad de la hipófisis y de esta manera sobre las funciones endocrinas, en el caso de esta alteración se puede inferir que se genera una insuficiencia hipofisiaria que se manifiesta con la falta de crecimiento y del desarrollo, la escasa presencia de libido, la ausencia de función reproductiva, la disminución del tono muscular, la disminución de la actividad muscular, la hipopigmentación de la piel y el metabolismo irregular de las grasas, todas son características de este síndrome.



En cuanto al plan de tratamiento de estos enfermos, podemos considerar los tratamientos efectivos para pacientes obesos, sin el síndrome de Down-Prader Willi para aplicarlos en los pacientes que sí lo tienen, como lo hizo en su tiempo y con buen éxito John Langdon Down, es decir, un tratamiento a base de dieta rigurosa, ejercicio acorde a sus capacidades físicas, así como actividades recreativas durante el día como musicoterapia, juegos de grupo o manualidades con el fin de mantenerlos distraídos y reducir las oportunidades de búsqueda de comida.

Solo conociendo los genes concretos involucrados en la causa de este síndrome y su acción específica sobre los tejidos, se podrá tener un mejor tratamiento para estos pacientes.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nava J. **Neuroanatomía funcional**. 6ª. ed. México. Editorial Impresiones Modernas, 1974. Pp: 125-131.
2. Patestas M., Gartner L. **Neuroanatomía clínica**. Colombia. Editorial Manual Moderno, 2008. Pp: 359-379
3. Houssay B. **Fisiología humana**. 5ª. ed. Argentina. Editorial "El Ateneo", 1980. Pp: 511-528.
4. Mckusick V. **Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders**. 11a. ed. London. Editorial The Johns Hopkins University Press, 1994. Vol. 1. Pp: 1208-1211.
5. Couper R. **Prader-Willi Syndrome**. Rev. The Lancet 2000 Agosto; 356: 673-675.
6. Reus L., Zwarts M., Vlimmeren L., Otten B., Nijhuis-van der Sanden M. **Motor problems in Prader –Willi syndrome: A systematic review on body composition and neuromuscular functioning**. Rev. Neuroscience and Biobehavioral 2011; 35: 956-969.
7. McCandless S. **Clinical report-Health Supervision for Children with Prader Willi Syndrome**. Official Journal of the American Academy of Pediatrics 2010; 127: 195-204.
8. Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster J. **Patología estructural y funcional**. 8ª ed. España. Editorial Elsevier, 2010. Pp:171-172,1138.
9. Thompson W., McInnes R., Willard F. **Genética en Medicina**. 4a ed. España. Editorial Masson, 1996. Pp: 13-15
10. Buiting K. **Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome**. American Journal of Medical Genetics 2010; 154C: 365-375.
11. Farholt S., Carlsen R., Sandahl J., Ostergaard J., Hoybye C. **Normal cortisol response to high-dose Synacthen and insulin tolerance test in children and adults with Prader-Willi Syndrome**. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(1): E173-E180.



12. Motaghedi R., Lipman E., Jeannette E., Christos P., Vogiatzi M., Angulo M. ***Psychiatric adverse effects of rimonobant in adults with Prader Willi syndrome.*** European J Med Genetics 2010; 54: 14-18.
13. Feigerlová E. y col. ***Hiperghrelinemia precedes obesity in Prader Willi syndrome.*** J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(7): 2800-2805.
14. Miller J. et al. ***Nutritional phases in Prader-Willi syndrome.*** Am J Med Genet 2011; Part A 155: 1040-104.
15. Tauber M. et al. ***Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients.*** Orphanet J Rare Diseases 2011; 6: 47-51.
16. Eldar T., Hirsch H., Benarroch F., Rubinstein O., Gross V. ***Hipogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction.*** European J Endocrinol 2010; 162: 377-384.
17. Zanella S., Tauber M., Muscatelli F. ***Breathing deficits of the Prader-Willi syndrome.*** Respiratory Physiology and Neurobiology 2009; 168: 119-124.
18. Wagner M., Berry R. ***An obese female with Prader-Willi syndrome and daytime sleepiness.*** J Clin Sleep Med 2007; 3 (6): 645-647.
19. Sinnema M., Maaskant M., Van Schrojenstein H., Van Nieupoort I., Drent M., Curfs L., Schrandt C. ***Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome.*** Am J Med Genet 2011; Part A 155: 2112-2124.
20. Saeves R., Asten P., Storhaug K., Bagesund M. ***Orofacial dysfunction in individuals with Prader-Willi syndrome assessed with NOT-S.*** Acta odontológica Scandinavica 2011; 69: 310-315.



21. Yee B. et al. **Assessment of sleep and breathing in adults with Prader-Willi syndrome: a case control series.** J Clin Sleep Med 2007; 3 (7): 713-718.
22. Gontard A., Didden R., Sinnema M., Curfs L. **Urinary incontinence in persons with Prader-Willi syndrome.** BJU International 2010; 106: 1758-1762.
23. Odent T. et al. **Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome.** J Ame Acade Pedia 2008; 122(2): e499-e503.
24. Sinnema M., Schrandt C., Verheij H., Meeuwse M., Maaskant M., Curfs L. **Dementia in a woman with Prader-Willi syndrome.** Eur J Med Genetic 2010; 53: 145-148.
25. Morgan J., Storch E., Woods D., Bodzin D., Lewin A., Murphy T. **A preliminary analysis of the phenomenology of skin-picking in Prader-Willi Syndrome.** Child Psychiatry Hum Dev 2010; 41: 488-463.
26. Fan Z., Greenwood R., Fisher A., Pendyal S., Powell C. **Characteristics and frequency of seizure disorder in 56 patients with Prader-Willi syndrome.** Am J Med Genet 2009; Part A 149: 1581-1584.
27. Forestier I., Verhaeghe V., Fryns J., Vinckier F., Declerck D., Vogels A. **The oro-dental phenotype in Prader-Willi syndrome: a survey of 15 patients.** Internat J Paediatric Dentis 2008; 18: 40-47.
28. Yanagita M., Hirano H., Kobashi M., Nozaki T., Yamada S., Kitamura M., Murakami S. **Periodontal disease in a patient with Prader-Willi síndrome: a case report.** J Med Case Reports 2011; 5: 329.
29. González L., Villa C. y Cárdenas A. **Prader Willi síndrome: saliva quantification and culture in 10 patients.** Med Oral Patol Cirugy Bucal 2008; 13(12): E774-E777.



30. Fauci A., Braunwald E., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J. Harrison. ***Principios de Medicina Interna***. 17^a ed. China. Editorial McGraw-Hill, 2009. Vol. 2. Pp:1171-1172.
31. Festen D., Wevera M., Lindgrent A., Bohmt B., Otten B., Wit J., Duivenvoorden H., Hooken C. ***Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome***. J Clinical Endocrinology 2008; 68: 919-923.
32. Roderick F. et al. ***Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome***. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (11): 4205-4215.
33. Carrel A., Myers S., Eicknoff J., Whitman B., Allen D. ***Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome***. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(3): 1131-1136.
34. Miller J., Shuster J., Theriaque D., Driscoll D., Wagner M. ***Sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study***. J Clin Sleep Med 2009; 5 (5): 448-453.
35. Carlsen R. et al. ***One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study***. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(11): 4943-4950.
36. Araki S., Ohji T., Shiota N., Dobashi K., Shimono M., Shirahata A. ***Successful risperidone treatment for behavioral disturbances in Prader-Willi syndrome***. Pediatrics International 2008; 52: e1-e3.
37. Miller J., Lynn C., Shuster J., Driscoll D. ***Carnitine and coenzyme Q10 levels in individuals with Prader-Willi syndrome***. Am J Med Genet Part A 2010; 155: 569-573.



38. Allen K. ***Managing Prader- Willi syndrome in families: an embodied exploration.*** Social Science and Medecine 2010; 72: 460-468.
39. Grolla E. et al. ***Specific treatment of Prader-Willi síndrome through cyclical rehabilitation programmes.*** Disability and Rehabilitation, 2010: 1-11.
40. Wijngaarden R., Cianflone K., Gao Y., Leunissen R., Hokken A. ***Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment.*** J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (4): 1758-1766.
41. Bagán J. ***Medicina Bucal.*** 1a ed. España. Editorial Medicina Oral S.L, 2008. Pp: 386-387.
42. Kim S., Paik K., Kim D., Choe J., Kim S., Jin D. ***Correlation between hyperghrelinemia and carotid artery intima-media thickness in children with Prader-Willi syndrome.*** Yonsei Med J 2010; 51(3): 339-344.
43. Pagina de internet: www.pediatraldia.cl. Consultado el día 7/10/2011 a las 7:45 pm.