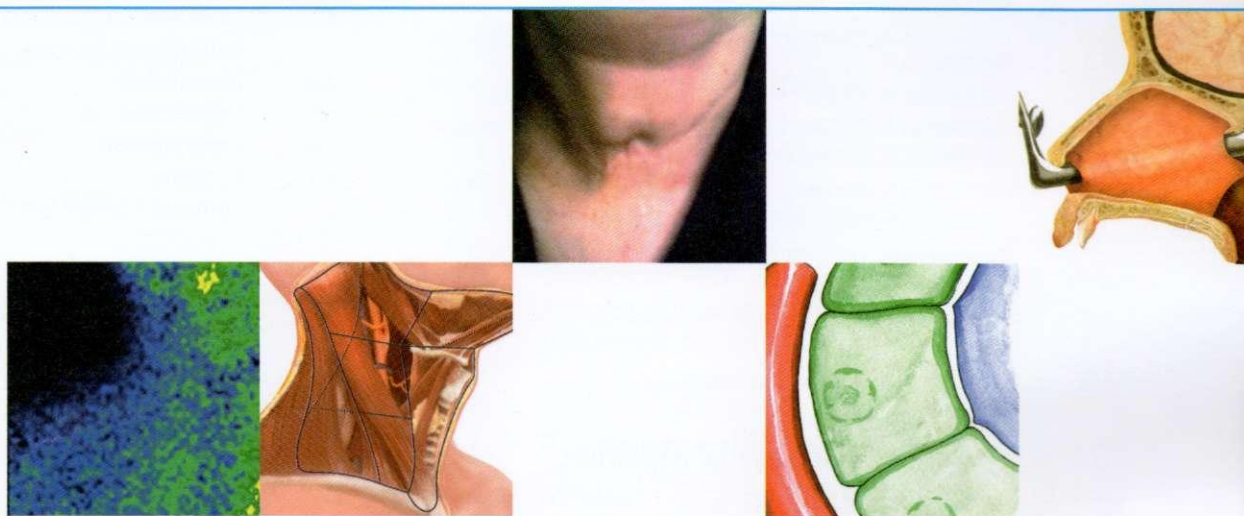


Manual CTO

de Medicina y Cirugía

8.ª edición



Endocrinología, metabolismo y nutrición

Autor

Manuel Luque Ramírez

Revisión técnica

José Ignacio Botella Carretero

David Pascual Hernández

 **Grupo CTO**
CTO Editorial

No está permitida la reproducción de este libro por ningún otro medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.
© CTO EDITORIAL, S.L. 2011
Diseño y maquetación: CTO Editorial
C/ Núñez de Balboa, 115; 28006 Madrid
Tfno.: 91 782 43 30 - Fax: 91 782 43 43
E-mail: ctoeditorial@ctomedicina.com
Página Web: www.grupocto.es
ISBN Endocrinología, metabolismo y nutrición: 978-84-12062-11-0
ISBN Obra completa: 978-84-12062-11-0
Depósito legal: M-9937-2011
Impreso en España - Printed in Spain
GRAMADOZA ARTES GRÁFICAS, S.L.
Avda. Moncalvo, 2; 28703 San Sebastián de los Reyes (Madrid)
Tfno.: 91 633 86 11

01. Fisiología del sistema endocrino

1.1.	Introducción	1
1.1.2.	Hormonas hipotalámicas e hipofisiarias	3
1.3.	Hormonas tiroideas (T3 y T4)	6
1.4.	Hormonas suprarrenales	8
1.5.	Hormonas gonadales	11
1.6.	Hormonas fundamentales implicadas en el metabolismo hidrocarbonado	12
1.7.	Homeostasis cálcica	13
1.8.	Otras sustancias biológicas de acción hormonal	15
1.9.	Nutrición y metabolismo lipídico	16

02. Enfermedades de la hipófisis y del hipotálamo

2.1.	Hiperprolactinemia	19
2.2.	Hipoprolactinemia	23
2.3.	Exceso de hormona de crecimiento: acromegalia y gigantismo	23
2.4.	Déficit de hormona del crecimiento (GH) y enanismo hipofisiario	26
2.5.	Alteraciones de las gonadotrofinas	27
2.6.	Alteraciones de la tirotrófina	28
2.7.	Alteraciones de la corticotrofina	28
2.8.	Enfermedades del hipotálamo	29
2.9.	Adenomas hipofisiarios	29
2.10.	Hipopituitarismo	31
2.11.	Síndrome de la silla turca vacía	32
2.12.	Diabetes insípida	32
2.13.	Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH)	35

03. Enfermedades de tiroides

3.1.	Síndrome eutiroideo enfermo o enfermedad sistémica no tiroidea	40
3.2.	Bocio simple	40
3.3.	Hipotiroidismo	42
3.4.	Hipertiroidismo	45
3.5.	Tiroiditis	53
3.6.	Tumores malignos del tiroides	54

04. Enfermedades de las glándulas suprarrenales

4.1.	Síndrome de Cushing	64
4.2.	Insuficiencia suprarrenal	69
4.3.	Hiperaldosteronismo	72
4.4.	Hipoaldosteronismo	74
4.5.	Incidentalomas suprarrenales	75
4.6.	Hiperandrogenismo	75
4.7.	Feocromocitoma	77

05. Diabetes mellitus

5.1.	Epidemiología	84
5.2.	Diagnóstico	84
5.3.	Clasificación	85
5.4.	Patogeniav	87
5.5.	Manifestaciones clínicas	88
5.6.	Complicaciones metabólicas agudas	89
5.7.	Complicaciones crónicas de la diabetes	93
5.8.	Tratamiento	96

Diseño y maquetación: CTO Editorial

C/ Núñez de Balboa, 115; 28006 Madrid

Tfno: 91 782 43 30 - Fax: 91 782 43 43

E-mail: ctoeditorial@ctomedicina.com

Página Web: www.grupocto.es

ISBN Endocrinología, metabolismo y nutrición: 978-84-15062-23-3

ISBN Obra completa: 978-84-15062-31-0

Depósito legal: M-9937-2011

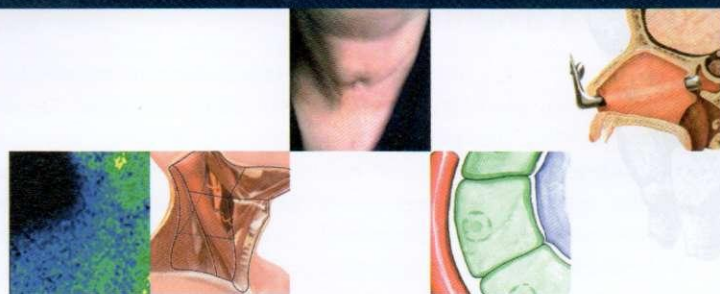
Impreso en España - Printed in Spain

GRAMADOSA ARTES GRÁFICAS, S.L.

Avda. Morcayo, 3; 28783 San Sebastián de los Reyes (Madrid)

Tfno: 91 653 86 11

CTO oquid
Grupo CTO
Editorial

**06. Hipoglucemia en el sujeto no diabético****108**

- 6.1. Clasificación y aproximación diagnóstica 108
6.2. Insulinoma 110

07. Nutrición, dislipemia y obesidad**113**

- 7.1. Principios generales de nutrición 113
7.2. Dislipemias y su tratamiento 116
7.3. Obesidad y su tratamiento 120

08. Trastornos del metabolismo del calcio**125**

- 8.1. Hipercalcemia 125
8.2. Hipocalcemia 130

09. Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos**135**

- 9.1. Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos 135
9.2. Síndromes poliglandulares autoinmunitarios 138

10. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP). Tumores y síndrome carcinoide.**139**

- 10.1. Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison 139
10.2. Insulinoma 140
10.3. Vipoma. Síndrome de Werner-Morrison 140
10.4. Glucagonoma 141
10.5. Somatostatina 141
10.6. Tumores no funcionantes y otros 141
10.7. Tumores carcinoides 141

11. Trastornos del desarrollo sexual**145**

- 11.1. Diferenciación sexual normal 145
11.2. Trastornos del desarrollo sexual 46XX (XX virilizada) 146
11.3. Trastornos del desarrollo sexual 46XY (XY subvirilizado) 147
11.4. Trastornos del desarrollo sexual del sexo cromosómico 148
11.5. Otros TDS 149
11.6. Pubertad precoz 149
11.7. Retraso de la pubertad 150

12. Bibliografía

- MIR 02-05, 748
- MIR 03-07, 247, 448
- MIR 03-08, 314, 318
- MIR 04-05, 340
- MIR 02-03, 137, 157
- MIR 01-04, 64, 227
- MIR 00-00, 730
- MIR 04-06, 220
- MIR 00-00, 214, 730
- MIR 04-05, 270
- MIR 04-06, 220, 230
- MIR 07-08, 132, 187

Existen tres tipos fundamentales de hormonas:

- **Aminas derivadas de aminoácidos.** Fundamentalmente son las tiroideas derivadas de la tiroxina: la dopamina y las catecolaminas suprarrenales (adrenalina y noradrenalina). Se forman gracias a la acción de enzimas situadas en el citoplasma de las células glandulares.
- **Proteínas y péptidos:** neopéptidos pequeños (GRF, TRH, somatostatina, vasopresina) y proteínas más grandes (GH, FSH, Gn, PTH, insulina, glucagón, entre otras). Estas hormonas se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso, generalmente como proteínas de gran tamaño sin actividad biológica (prohormonas). Posteriormente, en el aparato de Golgi, se encapsulan en vesículas y diversas enzimas fragmentan la prohormona en dos fragmentos: el fragmento activo y el inactivo. Se liberan por exocitosis.
- **Esteroides:** hormonas suprarrenales, hormonas sexuales y metabolitos activos de la vitamina D. El precursor común es el colesterol que, a través de pasos sucesivos en el citoplasma, retículo endoplasmático liso y mitocondria da lugar a las distintas hormonas. Una vez formadas, no se almacenan en cantidades apreciables, la excepción de la vitamina D, por lo que su secreción depende directamente de la regulación enzimática y de la velocidad de síntesis. Su secreción se produce por difusión a través de la membrana y en pro-exocitosis.



01.

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

Orientación

MIR

Se trata de un tema fundamental para la comprensión de la asignatura, aunque poco relevante en cuanto al número de preguntas en exámenes anteriores. Hay que prestar especial atención a la fisiología de la vitamina D y de la prolactina. Se recomienda repasar de forma detallada la fisiología de cada glándula antes de iniciar el estudio de su patología.

Aspectos esenciales

- 1 Las hormonas peptídicas emplean receptores de membrana para ejercer su acción; las más importantes las ligadas a las proteínas G. Las hormonas de naturaleza esteroidea, por el contrario, realizan su acción a través de receptores citosólicos.
- 2 La prolactina es la única hormona que presenta un control hipotalámico fundamentalmente inhibitorio que está mediado por la dopamina. La secreción del resto de hormonas hipofisarias es estimulada por distintas hormonas hipotalámicas que alcanzan la hipófisis mediante un sistema portal.
- 3 La principal función de la prolactina consiste en estimular la lactancia, mientras que los estrógenos son los encargados de potenciar el crecimiento ductal mamario. Los estrógenos también estimulan la secreción de prolactina a nivel hipofisario y son causa de hiperprolactinemia, pero inhiben su acción a nivel periférico, impidiendo de esta manera la lactancia hasta que sus niveles disminuyen tras el parto.
- 4 El aumento de la osmolaridad plasmática es el principal estímulo para la secreción de ADH. También favorecen su secreción la disminución del volumen plasmático, la bipedestación y la hipotensión, junto a distintos factores nerviosos y fármacos.
- 5 La tiroxina (T4) se sintetiza únicamente en el tiroides. La triyodotironina (T3) se genera de forma fundamental en los tejidos periféricos a partir de la T4, y es la hormona responsable de la mayor parte de las acciones sobre los tejidos.
- 6 El principal estímulo para la secreción de renina es la disminución de la presión de perfusión renal. Además, el sistema nervioso simpático, estimula también su secreción, mientras que el exceso de sodio en el túbulo distal, la hiperpotasemia y la angiotensina II, la inhiben.
- 7 La ACTH es la hormona que se encarga de estimular de forma preferente la secreción de glucocorticoides, que ejercen sus acciones metabólicas sobre los hidratos de carbono, proteínas y lípidos, al unirse a los receptores tipo II. La secreción de mineralcorticoides está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina, y controla el volumen y el metabolismo del potasio por su unión a los receptores tipo I.
- 8 El metabolismo fosfocálcico está regulado por la PTH, la vitamina D y la calcitonina. La PTH y la vitamina D se encargan de elevar la calcemia, y se diferencian fundamentalmente en sus acciones a nivel renal, al producir la PTH un aumento de la fosfatúria. La calcitonina realiza acciones antagonistas a las anteriores.
- 9 Entre las principales lipoproteínas, se deben recordar los quilomicrones, constituidos fundamentalmente por triglicéridos exógenos, y sus apoproteínas CII y E, y las LDL con su apoproteína B100.

1.1. Introducción

Existen tres tipos fundamentales de hormonas:

- **Aminas:** derivadas de aminoácidos. Fundamentalmente son las tiroideas (derivadas de la tirosina), la dopamina y las catecolaminas suprarrenales (adrenalina y noradrenalina). Se forman gracias a la acción de enzimas situadas en el citoplasma de las células glandulares.
- **Proteínas y péptidos:** neuropéptidos pequeños (GnRH, TRH, somatostatina, vasopresina) y proteínas más grandes (LH, FSH, GH, PTH, insulina, glucagón, entre otras). Estas hormonas se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso, generalmente como proteínas de gran tamaño sin actividad biológica (prohormonas). Posteriormente, en el aparato de Golgi, se encapsulan en vesículas y diversas enzimas fragmentan la prohormona en dos fragmentos: el fragmento activo y el inactivo. Se liberan por exocitosis.
- **Esteroides:** hormonas suprarrenales, hormonas sexuales y metabolitos activos de la vitamina D. El precursor común es el colesterol que, a través de pasos sucesivos en el citoplasma, retículo endoplasmático liso y mitocondria da lugar a las distintas hormonas. Una vez formadas, no se almacenan en cantidades apreciables (a excepción de la vitamina D), por lo que su secreción depende directamente de la regulación enzimática y de la velocidad de síntesis. Su secreción se produce por difusión a través de la membrana y no por exocitosis.

? Preguntas

- MIR 07-08, 248
- MIR 06-07, 247, 248
- MIR 05-06, 240, 246
- MIR 04-05, 248
- MIR 02-03, 137, 157
- MIR 01-02, 66, 223
- MIR 00-01, 248
- MIR 99-00, 220
- MIR 99-00F, 219, 220
- MIR 98-99, 218
- MIR 98-99F, 226, 230
- MIR 97-98, 132, 187

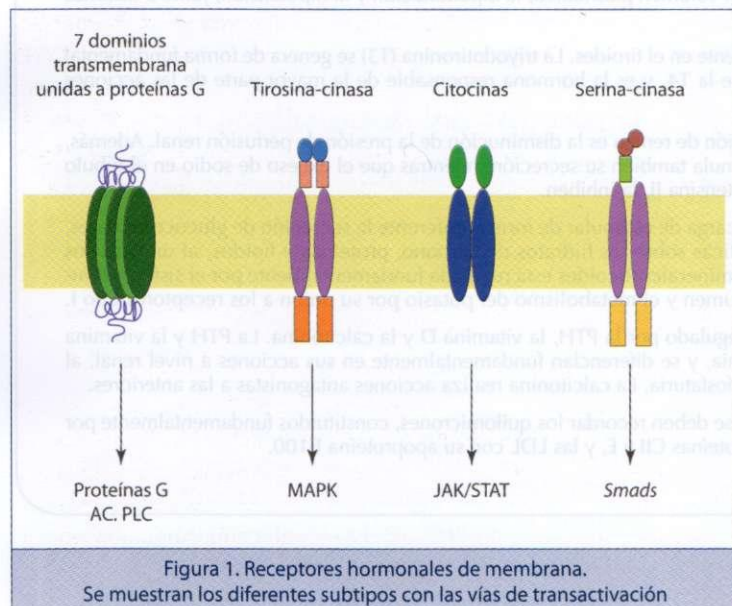
Transporte hormonal

Una vez secretadas, circulan por el plasma, bien en forma de moléculas libres, bien ligadas a proteínas transportadoras. Generalmente, las hormonas peptídicas y proteicas y las catecolaminas circulan libremente, ya que son hidrosolubles (existen excepciones), mientras que las hormonas esteroideas y tiroideas circulan unidas a globulinas específicas sintetizadas por el hígado o a la albúmina (MIR 98-99F, 230).

Receptores hormonales

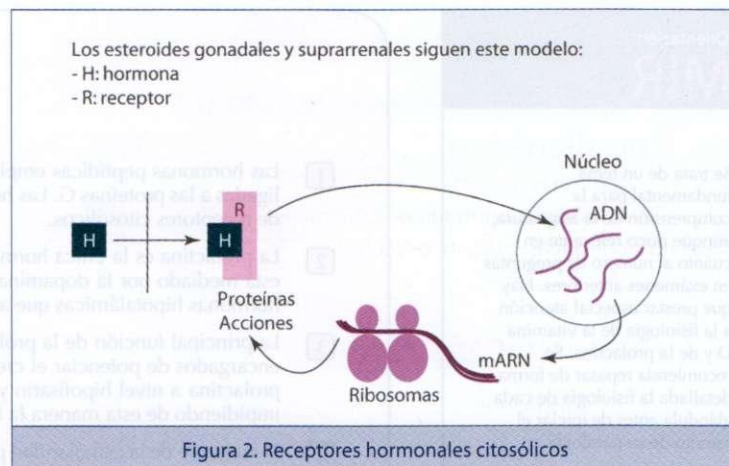
En general, las hormonas peptídicas y aminoras interaccionan con receptores de membrana, mientras que las esteroideas y tiroideas lo hacen con receptores que actúan en el núcleo (citoplasmáticos o nucleares).

- **De membrana.** Para hormonas polipeptídicas (como, por ejemplo, la insulina). La acción de las hormonas comienza en la activación de sus receptores, tras lo que sigue una cascada de acontecimientos intracelulares que termina en la expresión de determinados genes a nivel nuclear y otras acciones no dependientes de la activación de la transcripción. Podemos clasificar a los receptores hormonales de membrana en (Figura 1):

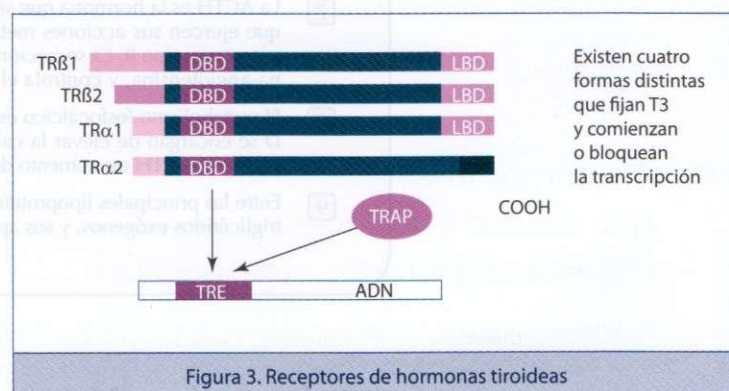


- **Receptores de siete dominios transmembrana (PTH, ACTH, TRH, somatostatina, TSH, glucagón, receptores adrenérgicos, entre otros):** unidos a las proteínas G (MIR 02-03, 137; MIR 01-02, 223). Estas proteínas tienen una subunidad α que hidroliza el GTP a GDP, y las subunidades β - γ que modulan la actividad de la primera. Tras la unión de la hormona con el receptor, la subunidad α se libera activando otras señales intracelulares como la generación de AMPc a través de la adenilciclase (G_s - α), o actuando en la fosfolipasa C (G_q - α).
- **Receptores tirosina cinasa (insulina, IGF y de factores de crecimiento):** unidos a una tirosina cinasa que posteriormente interactúa con otros factores intracelulares como el Shc y los IRS, activando posteriormente otras quinasas, como las MAPK.
- **Receptores de citocinas (GH, prolactina):** son análogos a los anteriores, pero aumentan la actividad de las cinasas tipo Janus (JAK) que posteriormente fosforilan señales de transducción y activadores de la transcripción (STAT).

- **Receptores serina cinasa (hormona antimülleriana, activina, TGF- β):** formados por dos subunidades que actúan a través de proteínas denominadas *smads*. Implicadas principalmente en funciones autocrinas y paracrinas.
- **Receptores unidos a guanidilciclase (PAN):** aumentan la actividad de la óxido nítrico sintetasa.
- **Citosólicos.** Para hormonas esteroideas (glucocorticoides, andrógenos, estrógenos, progesterona). Se forma el complejo hormona-receptor que se dirige al núcleo. Estos receptores contienen un área de unión al ligando y otra para unión al ADN (Figura 2).



- **Nucleares.** Para hormonas tiroideas (éstas también poseen receptores mitocondriales). Estos receptores poseen una zona a la que se une el ligando y otra, mediante la que se unen al ADN en una zona específica del mismo, denominada elemento de respuesta tiroidea (TRE). Dicha unión se estabiliza mediante proteínas auxiliaadoras (TRAP) (Figura 3).



Los receptores citosólicos y nucleares actúan en el núcleo celular principalmente y conceptualmente son ambos auténticos receptores nucleares. Desde el punto de vista de su actividad pueden ser:

- **Homodímeros (glucocorticoides, andrógenos, estrógenos, progesterona):** son dos dímeros que actúan ambos con la hormona en cuestión, activando su unión al ADN en regiones palindrómicas.
- **Heterodímeros (hormonas tiroideas, vitamina D, retinoides, PPAR):** se combinan con los receptores X de retinoides (RXR) y la unión a la hormona disocia a los correpresores e induce la unión del coactivador. Ello hace que exista una cierta actividad basal sobre el ADN, que se potencia por la unión de la hormona y se suprime por la unión del correpresor.

! RECUERDA

Las hormonas peptídicas y glicoproteínas actúan principalmente a través de receptores de membrana, mientras que las hormonas esteroideas y tiroideas lo hacen a través de receptores citosólicos nucleares.



1.2. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

Los factores hormonales hipotalámicos actúan ejerciendo un control sobre la secreción hormonal hipofisaria. Existe una regulación hipotalámica estimuladora sobre las hormonas hipofisarias que es predominante, salvo en el caso de la prolactina, en la que predomina el tono inhibitorio (Tabla 1).

Hormonas adenohipofisarias

Existen cinco tipos celulares diferentes en la hipófisis anterior que secretan seis hormonas distintas:

1. Las somatotróficas, hormona de crecimiento (GH).
2. Las corticotróficas, adrenocorticotrofina (ACTH).
3. Las gonadotróficas, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH).
4. Las células lactotróficas producen prolactina (PRL).
5. Las tirotróficas, tirotrófina (TSH).

Vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y oxitocina se producen por las neuronas del hipotálamo y se almacenan en el lóbulo posterior de la hipófisis (Figura 4).

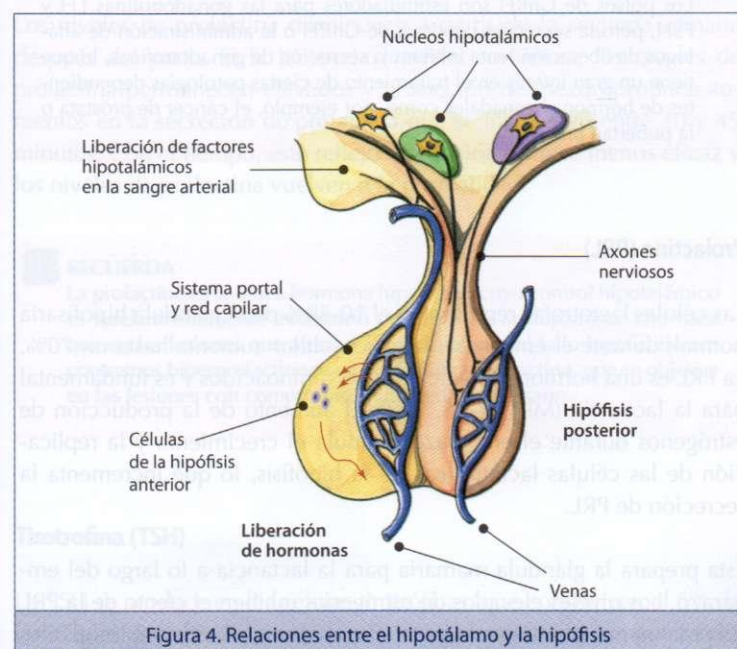


Figura 4. Relaciones entre el hipotálamo y la hipófisis

! RECUERDA

Aunque se almacenen en la neurohipófisis, la oxitocina y la vasopresina se sintetizan en el hipotálamo.

Hormona de crecimiento

La GH se secreta por las células somatotróficas, que representan aproximadamente el 50% de las células de la hipófisis. El gen hGH-N es el responsable de la producción hipofisaria de dos productos por *splicing* alternativo: la GH monomérica (22 KDa) y una forma más pequeña menos abundante (20 KDa) con actividad biológica similar. Existe una forma distinta que se produce en la placenta por el gen hGH-V que da lugar a la somatotropina coriónica humana.

La GH muestra una liberación pulsátil característica. Los niveles circulantes son prácticamente indetectables durante gran parte del día y se producen de cuatro a ocho picos de liberación durante el ejercicio, el sueño de ondas lentas, por trauma, estrés físico o la sepsis; los picos mayores se dan de noche, alrededor de una hora tras iniciarse el sueño profundo.

La GH es necesaria para el crecimiento lineal normal actuando conjuntamente con otros factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), así como otros de efecto en el hueso. La IGF-I es la más importante del crecimiento posnatal y se produce fundamentalmente en el hígado. Estos IGF van unidos a proteínas de transporte específicas (IGF-BP) que aumentan su vida media y hacen que las concentraciones se mantengan relativamente constantes a lo largo del día, a diferencia de la GH. De ellas, la más importante es la IGF-BP3 que es dependiente de GH y es responsable de la mayor parte de la IGF-I circulante. El crecimiento en la etapa prenatal y neonatal es independiente de la GH, pues depende principalmente de la insulina. La elevación de los niveles de IGF-I ocurre durante el brote de crecimiento puberal y es responsable de la aceleración del crecimiento en esa etapa de la vida.

La GH posee varios efectos metabólicos: estimula la incorporación de los aminoácidos a las proteínas y aumenta la liberación de los ácidos grasos libres por los adipocitos. Posee un efecto antagonista de la insulina e inhibe la captación de glucosa por los tejidos. En el déficit de GH, hay más susceptibilidad a la hipoglucemia inducida por la insulina, y en el exceso de GH, de resistencia insulínica.

La GH está controlada por una regulación hipotalámica dual: su secreción se estimula por la hormona liberadora de la hormona de

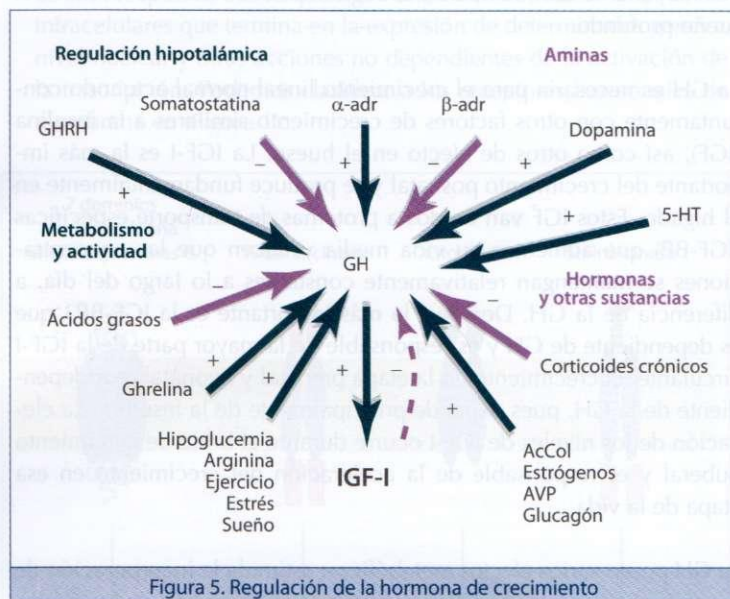
REGULACIÓN	HORMONA HIPOTALÁMICA	HORMONA HIPOFISARIA
Estimulación	Hormona liberadora de corticotrofina (CRH), 41 aminoácidos, liberada de neuronas paraventriculares, supraópticas, arcuatas y límbicas	Adrenocorticotrofina (ACTH), suponen el 20% de la hipófisis anterior, procede del gen de la proopiomelanocortina (POMC)
	Hormona liberadora de somatotrofina (GHRH), con dos formas de 40 y 44 aminoácidos	Hormona de crecimiento (GH) representa el 50% de la hipófisis anterior
	Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), 10 aminoácidos, liberada de neuronas preópticas	Hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) el 10%
	Hormona liberadora de tirotrófina (TRH), tres aminoácidos, liberada del hipotálamo anterior	Tirotrófina (TSH), 5% de la hipófisis anterior
	Factores liberadores de prolactina: serotonina, VIP, estrógenos, acetilcolina, opiáceos, etc.	Prolactina, las células lactotrofas suponen el 10-30% del total
	Somatostatina, 14 aminoácidos	Inhibe la GH principalmente
Inhibición	Dopamina, del núcleo arcuato	El control de la prolactina es inhibitorio de forma predominante

Tabla 1. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

crecimiento (GHRH), que es el efecto predominante, y se inhibe por la somatostatina. La GH es la primera hormona que se altera cuando existe una lesión estructural del hipotálamo, o bien cuando aparece un panhipopituitarismo secundario a radioterapia o cirugía, dando un déficit de GH. Otros reguladores de la GH son: 1) la ghrelina, induce la secreción de GHRH y también de GH directamente. Además de secretarse en el hipotálamo, también se produce en el estómago y tiene también funciones relacionadas con el hambre y la saciedad (véase *Sección Nutrición*); 2) los estrógenos inducen liberación de GH; 3) los glucocorticoides administrados o liberados de manera crónica inhiben la GH; 4) la IGF-I inhibe la GH dentro de la retroalimentación negativa que tiene con ésta (Figura 5).

! RECUERDA

La GH u hormona de crecimiento realiza múltiples de sus acciones a través de la IGF-I, lo que permite que en la clínica la determinación de esta última sea útil en el diagnóstico de exceso de hormona de crecimiento, dado que las concentraciones de IGF-I son más estables que las de GH que es secretada de forma pulsátil.



Adrenocorticotrofina (ACTH)

La ACTH se produce en las células corticotróficas, que constituyen el 20% de las células de la hipófisis anterior. Se sintetiza a partir de una molécula precursora, la proopiomelanocortina (POMC), que se escinde dando origen, además de ACTH, a varios otros péptidos como la β-lipotropina, la β-endorfina, metencefalina, y la α-MSH (hormona estimuladora de los melanocitos). Controla la liberación de cortisol a partir de la corteza suprarrenal y, aunque también estimula la liberación de aldosterona, se regula básicamente por el sistema renina-angiotensina. La ACTH se libera en pulsos con un ritmo circadiano predominante, su concentración máxima es a primera hora de la mañana y la mínima, por la tarde-noche.

La CRH hipotalámica es el regulador principal de la ACTH. La vasopresina también estimula la secreción de ACTH. El estrés, la cirugía, la hipoglucemia y los problemas psíquicos estimulan la liberación de ACTH. La sepsis y la inflamación aguda aumentan la secreción de ACTH a través de mediadores proinflamatorios entre los que se incluyen a la interleucina 6. El cortisol regula, mediante un sistema de retroalimentación negativa, la liberación de ACTH y CRH.

Gonadotrofinas

LH y FSH son liberadas por las células gonadotróficas, que constituyen el 10% de la hipófisis anterior. Son glucoproteínas de tamaño similar y comparten una subunidad α común (que también existe en TSH y gonadotrofina coriónica humana o hCG) y poseen una subunidad β característica.

LH y FSH son liberadas de forma pulsátil bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). La respuesta de LH y FSH varía considerablemente a lo largo de la vida; característicamente, la sensibilidad a GnRH disminuye hasta el inicio de la pubertad y, antes de la pubertad, la respuesta de FSH es mayor que la de LH. Con el desarrollo puberal aumenta la sensibilidad a GnRH y comienza la secreción pulsátil de LH, inicialmente durante el sueño.

Durante la vida fértil las pulsaciones de LH aparecen durante el día, y la respuesta de LH a GnRH es mayor que la de FSH. La secreción continua de GnRH, por el contrario, inhibe la secreción de gonadotrofinas. La síntesis de FSH, a diferencia de la de LH, también está regulada por dos péptidos gonadales, la activina e inhibina, que activan e inhiben, respectivamente, la síntesis de FSH (para más información, véase la *Sección de Ginecología y obstetricia*).

! RECUERDA

Los pulsos de GnRH son estimuladores para las gonadotrofinas LH y FSH, pero la secreción continua de GnRH o la administración de análogos de liberación lenta inhiben la secreción de gonadotrofinas, lo que tiene un gran interés en el tratamiento de ciertas patologías dependientes de hormonas gonadales como, por ejemplo, el cáncer de próstata o la pubertad precoz.

Prolactina (PRL)

Las células lactotrofas representan el 10-30% de la glándula hipofisaria normal; durante el embarazo, la masa celular aumenta hasta un 70%. La PRL es una hormona proteica de 198 aminoácidos y es fundamental para la lactancia (MIR 97-98, 187). El aumento de la producción de estrógenos durante el embarazo estimula el crecimiento y la replicación de las células lactotróficas de la hipófisis, lo que incrementa la secreción de PRL.

Ésta prepara la glándula mamaria para la lactancia a lo largo del embarazo. Los niveles elevados de estrógenos inhiben el efecto de la PRL sobre la mama, por lo que la lactancia no se inicia hasta que los niveles de estrógenos descienden después del parto.

En condiciones normales, la secreción de PRL se frena por el hipotálamo. Por eso, la concentración de PRL aumenta cuando se destruye el hipotálamo o se secciona el tallo hipofisario. El principal factor hipotalámico inhibidor de la PRL es la dopamina, que se sintetiza en el hipotálamo y se transporta por la circulación portal, actuando para inhibir la secreción de PRL sobre los receptores D2 (MIR 97-98, 132).

Existen varios factores y circunstancias que estimulan la prolactina: el estrés, las comidas, el ejercicio físico, la anestesia general, la cirugía menor, la lesión en pared torácica y la succión del pezón (reflejo de Ferguson-Harris), todos ellos, posiblemente, a través de una vías neurales; los opiáceos, por su efecto de inhibir la dopamina (al igual que otros fármacos como neurolépticos o depletores de neurotransmisores,

caso de la metildopa y reserpina); los estrógenos, por su acción central directa; la TRH hipotalámica, que explica la hiperprolactinemia que acompaña al hipotiroidismo primario; y el péptido intestinal vasoactivo (VIP); mientras que los glucocorticoides y las hormonas tiroideas inhiben débilmente la secreción de prolactina (Figura 6).

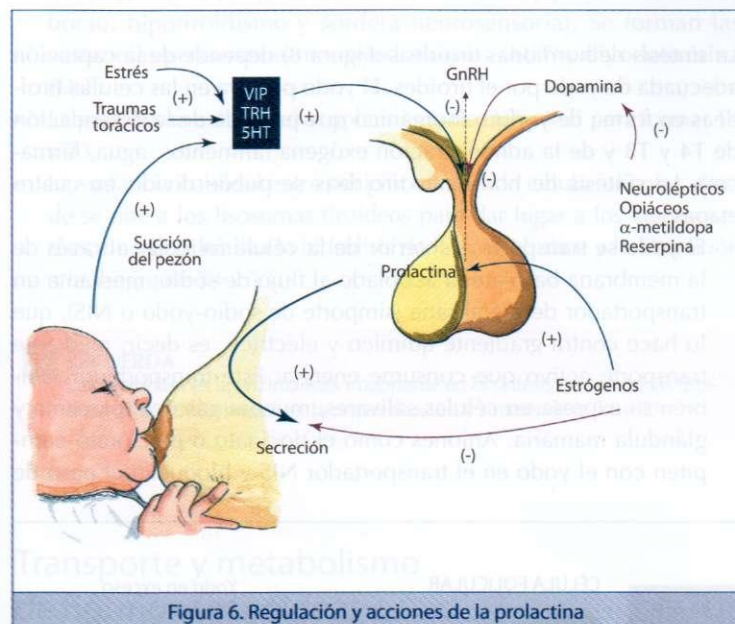


Figura 6. Regulación y acciones de la prolactina

Los niveles de prolactina disminuyen a partir de la segunda semana después del parto. Si la lactancia materna comienza, los niveles de prolactina permanecen elevados y la succión del pezón produce aumentos en la secreción de prolactina que se mantienen entre 30 y 45 minutos. Con el tiempo, este reflejo de succión se hace menos eficaz y los niveles de prolactina vuelven a la normalidad.

RECUERDA

La prolactina es la única hormona hipofisaria cuyo control hipotalámico es fundamentalmente inhibitorio por parte de la dopamina. Ello hace que en las lesiones que afectan al hipotálamo o al tallo hipofisario encontremos hiperprolactinemia y no déficit de prolactina, que se objetiva en las lesiones con compromiso puramente hipofisario.

Tirotrofina (TSH)

La TSH se produce en las células tirotróficas, que constituyen el 5% de las células de la hipófisis anterior. Es una glucoproteína compuesta por una subunidad α que comparte con FSH, LH y gonadotrofina coriónica (hCG) y una subunidad β característica.

Es la responsable de la regulación de la síntesis de las hormonas tiroideas y determina el tamaño del tiroides. TRH es un tripéptido que constituye el factor hipotalámico principal que regula la liberación de TSH. Las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) inhiben la producción de TSH por un mecanismo hipofisario directo. Somatostatina, dopamina y glucocorticoides disminuyen la liberación de TSH.

Hormonas neurohipofisarias

Oxitocina y vasopresina (AVP, hormona antidiurética o ADH) son sintetizadas como prohormonas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, emigran por los axones neuronales y se almacenan en gránulos secretorios dentro de las terminaciones nerviosas de la hipófisis posterior, desde donde son liberadas a la circulación. La ADH controla la conservación del agua, mientras que la oxitocina estimula las contracciones uterinas y la eyección de la leche.

Vasopresina (ADH, AVP)

La ADH es un nonapéptido cuya principal, si no, única función, es conservar el agua por un mecanismo de concentración de la orina. Para ello, la hormona se une en el túbulo contorneado distal y en los conductos colectores al receptor V2, potenciando la reabsorción de agua desde la luz tubular hacia el intersticio medular, contribuyendo a mantener constante la osmolaridad plasmática. Ello es posible gracias a la estimulación de la producción de AMPc intracelular con la consiguiente inserción y apertura de las aquaporinas (aquaporina tipo 2) en el túbulo colector medular. La ADH en dosis suprafisiológicas puede actuar sobre los receptores V1a y producir vasoconstricción, como ocurre en respuesta a la hipotensión grave. Se piensa que también ejerce efectos sobre la formación ósea a través de los receptores V1, de ahí que los pacientes con déficit central cursen con osteoporosis. También estimula la liberación de ACTH y GH (receptores V1b).

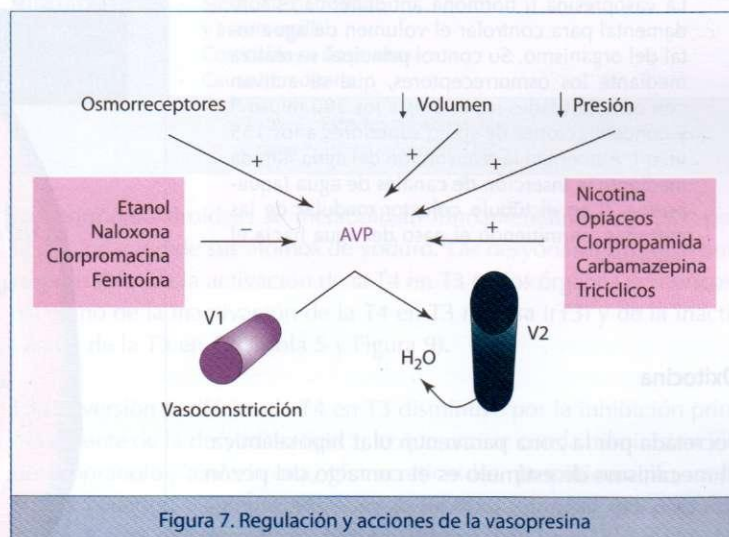


Figura 7. Regulación y acciones de la vasopresina

La liberación de ADH depende de varios estímulos (Figura 7):

- **Regulación osmótica.** La osmolaridad plasmática es el principal regulador de la liberación de ADH. Los osmorreceptores son neuronas hipotalámicas situadas en estrecho contacto con las neuronas productoras de ADH, y son muy sensibles a la variación de la concentración de solutos, fundamentalmente el sodio, pero insensibles a otros solutos como la urea y la glucosa. Pequeñas variaciones en la osmolaridad plasmática inducen a cambios de volumen en los osmorreceptores que estimulan la liberación de ADH. En sujetos sanos, el umbral osmótico de ADH se encuentra alrededor de los 280 mOsm/kg, equivalente a 135 mEq/l de concentración plasmática de sodio. Pequeños aumentos de la osmolaridad por encima del umbral (1-2%) inducen a un incremento lineal de la liberación de ADH. Si bien el umbral de liberación es relativamente constante, puede verse disminuido en el embarazo, durante el ciclo menstrual, el aumento de estrógenos y por reducciones agudas de la presión arterial o el volumen circulante.
- **Regulación de volumen circulante y presión arterial.** La disminución del volumen plasmático y/o presión arterial estimula la liberación de ADH (receptores de presión del corazón y grandes arterias) cuando se produce una caída de aquéllos superior al

otras células, las células parafoliculares o C, encargadas de liberar calcitonina.

- **Fármacos.** Estimulan la liberación de ADH: nicotina, morfina, vincristina, ciclofosfamida, clofibrato, clorpropamida, algunos antiepilépticos (carbamazepina) y algunos antidepresivos tricíclicos. Inhiben la liberación de ADH e incrementan la diuresis: etanol, naloxona, difenilhidantoína y clorpromacina.
- **Otros.** Las náuseas, la hipoglucemia aguda, el déficit de glucocorticoides, el tabaquismo y la hiperangiotensinemia estimulan la liberación de ADH. Las náuseas son un potente estímulo que puede aumentar más de 50 veces su secreción incluso sin que existan vómitos.
- **Sed.** Existe una estrecha relación entre la liberación de ADH y la sed, ya que ambas se encuentran reguladas por pequeños cambios de la osmolaridad plasmática. La sed está regulada también por un osmóstato situado en el hipotálamo ventromedial, cuyo umbral está fijado alrededor de un 5% superior al de la ADH, para asegurar que la polidipsia y la dilución del volumen circulante no ocurra hasta que la osmolaridad plasmática no ha superado el mecanismo defensivo antidiurético.

La síntesis de hormonas tiroideas (Figura 8) depende de la captación adecuada de yodo por el tiroides. El yodo penetra en las células tiroideas en forma de yoduro inorgánico que procede de la desyodación de T4 y T3 y de la administración exógena (alimentos, agua, fármacos). La síntesis de hormonas tiroideas se puede dividir en cuatro etapas:

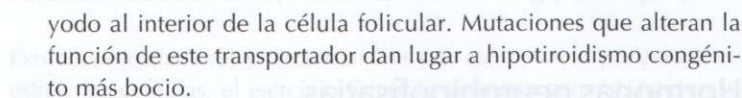
- El yodo se transporta al interior de la célula folicular a través de la membrana basolateral acoplado al flujo de sodio, mediante un transportador de membrana (simporte de sodio-yodo o NIS), que lo hace contra gradiente químico y eléctrico, es decir, mediante transporte activo que consume energía. Este transportador también se expresa en células salivares, mucosa gástrica, placenta y glándula mamaria. Aniones como el tiocinato o perclorato compiten con el yodo en el transportador NIS y bloquean el paso de

La vasopresina u hormona antidiurética es fundamental para controlar el volumen de agua total del organismo. Su control principal se realiza mediante los osmorreceptores, que se activan con osmolaridades superiores a los 280 mOsm/l y concentraciones de sodio superiores a los 135 mEq/l. Aumentan la reabsorción del agua filtrada mediante la inserción de canales de agua (aquaporina 2) en el túbulo colector medular de las nefronas, permitiendo el paso del agua hacia el intersticio.

Secretada por la zona paraventricular hipotalámica. El mecanismo de estímulo es el contacto del pezón (succión del lactante), aunque a veces se segrega con el simple juego de la madre con su hijo, al margen del acto de mamar.

Asimismo, el estímulo del tracto genital (endometrio) favorece su liberación. Su acción se ejerce sobre las células mioepiteliales de la mama, permitiendo la eyección láctea, y sobre el tono y contracciones uterinas. Asimismo, actúa sobre el peristaltismo intestinal, pieloureteral y de la vesícula biliar.

El tiroides adulto (peso 15-20 g) contiene dos lóbulos unidos por un istmo y se sitúa inmediatamente por debajo y por delante de los cartílagos laríngeos. Está formado por acinos o folículos cuyo epitelio se encarga de sintetizar las hormonas tiroideas, y cuyo interior está formado por una sustancia coloide que contiene la tiroglobulina, proteína fundamental para la síntesis de T4 y T3. En el tiroides existen además



- El yoduro se oxida en un proceso de organificación por la peroxidasa tiroidea (TPO) y se une a la tiroglobulina (TG) en la interfase célula-coloide para realizar la yodación de los residuos tirosilo de la tiroglobulina. Las oxidasas tiroideas (THOX) tam-

bién contribuyen en esta fase. El paso del yodo en la membrana apical de la célula folicular a la interfase célula-coloide para su organificación se realiza gracias a un transportador de membrana que se conoce como pendrina, presente también en el oído interno. Mutaciones en esta proteína producen el **síndrome de Pendred**, de herencia autosómica recesiva, y que cursa con bocio, hipotiroidismo y sordera neurosensorial. Se forman las sustancias precursoras monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT).

- La peroxidasa cataliza el acoplamiento de DIT y MIT para formar T4 y T3.
- La sustancia coloidal entra por pinocitosis a la célula folicular, donde se une a los lisosomas tiroideos para dar lugar a los fagolisosomas, donde se realiza la hidrólisis de la tiroglobulina y la liberación a la sangre de T4 y T3.

! RECUERDA

La peroxidasa es la enzima más importante en la síntesis de hormonas tiroideas, al ser fundamental en la organificación y síntesis de la T4 y T3.

Transporte y metabolismo de hormonas tiroideas

El tiroides es la única fuente de T4 endógena, pero sólo produce un 20% de T3. La formación extraglandular, por la 5'-monodesyodación de T4, es la responsable del 80% de los niveles sanguíneos de T3, que posee una potencia metabólica tres veces superior a T4 y es la responsable de la mayor parte de su acción sobre los tejidos. La T4 tiene una vida media de siete días, mientras que la de la T3 es de menos de 18 horas.

T4 y T3 se unen a las proteínas de la sangre. Se unen en orden creciente de intensidad a la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG), a la transtiretina (TTR o prealbúmina) y a la albúmina, aunque no es así en cantidad (Tabla 2). Las hormonas tiroideas se encuentran en equilibrio reversible con sus proteínas transportadoras, estando la mayor parte de la hormona ligada y una pequeña proporción libre, que es la que actúa.

	T3	T4
Libre	0,4%	0,04%
TBG	80%	70%
TBPA	10%	10%
ALB	9,6%	19%

Tabla 2. Unión de hormonas tiroideas a proteínas

Cuando existen alteraciones en las concentraciones de TBG (Tabla 3), pueden existir alteraciones en la cantidad total de hormona tiroidea (TBG, T4 total), pero la concentración de hormona libre se mantendrá intacta y la TSH normal. Este hecho es importante para la interpretación de los resultados de laboratorio.

Se denomina **hipertiroxinemia eutiroidea** a la situación en la que la T4 total está elevada, manteniéndose la T4 libre normal. Entre las causas de la misma se encuentra la elevación de concentración de TBG, así como mutaciones en la TBG, TTR o albúmina. La acción primaria de las hor-

monas tiroideas se ejerce a través de su unión a uno o varios receptores intracelulares, que a su vez se unen a lugares reguladores específicos de los cromosomas, modificando la expresión del genoma. Existen dos tipos de receptores nucleares de hormonas tiroideas: el TR- α y el TR- β . El primero se expresa, sobre todo, en cerebro, riñón, gónadas, corazón y músculo esquelético, mientras que el último predomina en hipófisis e hígado. Los TR tienen un dominio que liga la hormona tiroidea y otro que une el ADN en los denominados elementos de respuesta tiroidea (TRE). La afinidad de la T3 por los receptores es 10-15 veces mayor que la de la T4, lo que explica la mayor potencia de aquella. En ausencia de hormonas tiroideas, los TR se unen a correceptores, lo que explica los efectos inhibitorios profundos que tiene la ausencia de hormonas tiroideas, mayor que la delección de los genes de los TR.

Aumento de TBG	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperestrogenismo: embarazo, recién nacido, ACO • Tamoxifeno • Aumento síntesis hepática o disminución de aclaramiento: hepatitis crónica activa, cirrosis biliar, porfiria • Causa hereditaria
Disminución de TBG	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenismo • Disminución de síntesis hepática: cirrosis, enfermedad sistémica grave • Síndrome nefrótico y acromegalia • Corticoides a dosis altas • Causa hereditaria
Tabla 3. Estados de alteración de la concentración de TBG	

Las hormonas tiroideas se metabolizan fundamentalmente (70%) por la desyodación de sus átomos de yoduro. Las desyodasas tiroideas son responsables de la activación de la T4 en T3 en los órganos periféricos, así como de la inactivación de la T4 en T3 reversa (rT3) y de la inactivación de la T3 en T2 (Tabla 5 y Figura 9).

La conversión periférica de T4 en T3 disminuye por la inhibición principalmente de la desyodasa tipo 2, lo que ocurre con la administración de propranolol, amiodarona, glucocorticoides, propiltiouracilo, contrastes yodados, así como por el ayuno y el estrés grave como en los traumatismos o enfermedades graves (Tabla 4).

<ul style="list-style-type: none"> • Feto y neonato prematuro • Ayuno y desnutrición • Enfermedad sistémica grave, traumatismo o postoperatorio • Fármacos: amiodarona, dexametasona, propranolol, contrastes yodados, propiltiouracilo
Tabla 4. Estados asociados a una disminución de la conversión periférica de T4 en T3

La segunda vía metabólica de T4 y T3 es la conjugación en el hígado y su eliminación por la bilis. La eliminación fecal de ambas hormonas y sus metabolitos supone el 20% de la eliminación total de T4. Por último, un pequeño porcentaje es sometido a desaminación oxidativa y descarboxilación para producir tetrayodoacético y triyodoacético.

Regulación de la función tiroidea

La función tiroidea está regulada por dos mecanismos fundamentales: un mecanismo supratiroideo mediado por la TSH hipofisaria, y un mecanismo intratiroideo que depende de los cambios del

CARACTERÍSTICA	TIPO 1 (5')	TIPO 2 (5')	TIPO 3 (5)
Función	Proveer T3 plasma Forma T3 en el tiroides	Proveer T3 intracelular en tejidos específicos (activación hormonal). Supone 50% de T3 plasma	Produce rT3 y T2 (inactivación de T4 y T3, respectivamente)
Localización	Hígado, riñón, tiroides, hipófisis, pulmón, ¿SNC?	SNC, tejido adiposo marrón, hipófisis, placenta, tiroides, músculo, corazón	SNC, hígado fetal, placenta, hemangiomas
Sustrato	rT3 >> T4 > T3	T4 = rT3	T3 > T4
Inhibición	PTU, contrastes yodados	Contrastes yodados	Contrastes yodados
Actividad en hipotiroidismo	Disminuye*	Aumenta	Disminuye
Actividad en hipertiroidismo	Aumenta	Disminuye	Aumenta

Tomada de Bianco et al.

*Disminuye en tejidos periféricos, pero en el tiroides aumenta su actividad en el hipotiroidismo incipiente

Tabla 5. Características principales de las selenodesyodasas

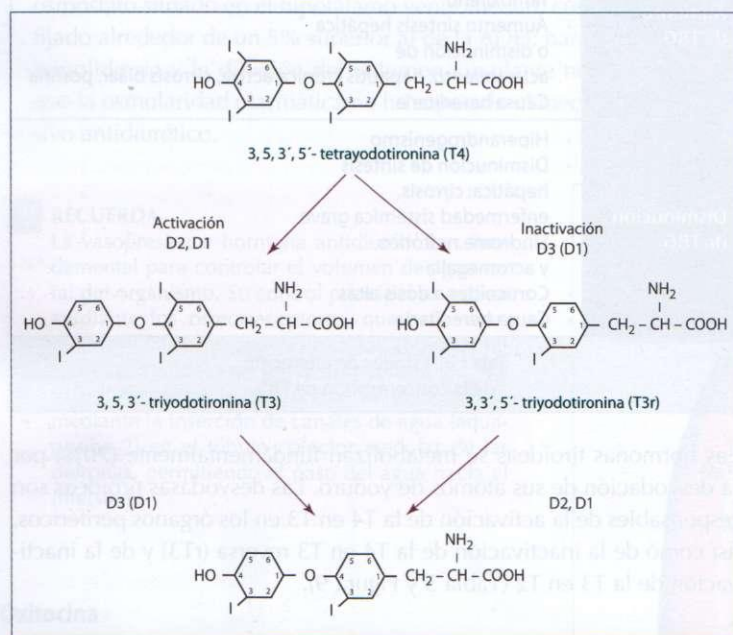


Figura 9. Estructura molecular y acciones de las selenodesyodasas

puede ser más duradero en tiroides patológicos, como aquéllos con enfermedades autoinmunitarias (Figura 10).

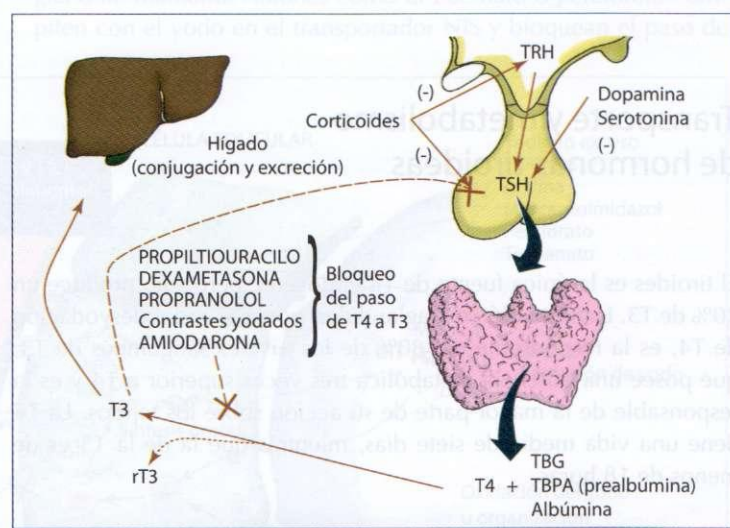


Figura 10. Regulación de las hormonas tiroideas

yodo orgánico glandular. La secreción de TSH depende de dos mecanismos opuestos sobre la célula tirotrófica: la TRH hipotalámica se encarga de estimular la secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas inhiben su liberación por un mecanismo de retroalimentación negativa. Esta regulación negativa se produce sobre la célula tirotrófica (el mecanismo fundamental) y sobre la secreción de TRH. El responsable principal de esta acción a nivel hipofisario es la T3. Este mecanismo inhibitorio es el principal, de tal manera que en el exceso de hormonas tiroideas, la respuesta de TSH a la estimulación con TRH está totalmente abolida. Por el contrario, el déficit de hormonas tiroideas en el hipotiroidismo primario suele producir una hipertrofia compensadora de las células tireotropas de la adenohipófisis (MIR 98-99F, 226). La TSH se libera en pulsos y tiene ritmo circadiano, siendo máxima en la noche, si bien estos pulsos no tienen gran amplitud y la vida media relativamente larga de la TSH (50 minutos) hace que las determinaciones aisladas de TSH sean un buen reflejo de la homeostasis del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Los glucocorticoides, la somatostatina y la dopamina inhiben la secreción de TSH, mientras que los estrógenos aumentan la respuesta a TRH, si bien esto es llamativo de forma farmacológica, más que fisiológica. Los niveles elevados de GH y, sobre todo, de IGF-I se asocian a bocio y predisposición a bocio multinodular. El déficit de yodo aumenta la vascularización del tiroides y la expresión del NIS, estimulando la captación de yodo. El exceso de yodo produce una inhibición transitoria de la producción de hormonas tiroideas (efecto Wolf-Chaikoff) en el tiroides sano, que

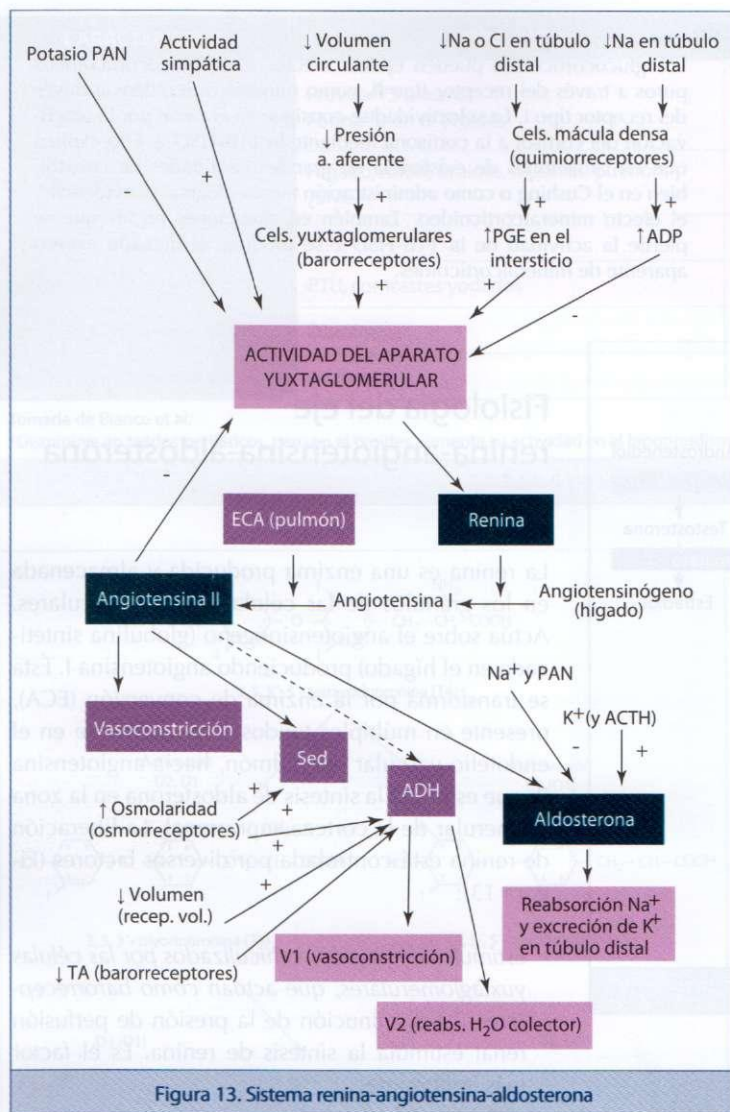
1.4. Hormonas suprarrenales

División funcional de las suprarrenales

- **Corteza.** Origen mesodérmico. Capas: glomerular (mineralcorticoides: aldosterona), fasciculorreticular (glucocorticoides: cortisol y andrógenos: DHEA).
- **Médula.** Origen ectodérmico. Perteneciente al sistema simpático. No es imprescindible para la vida. Contiene células cromafines pertenecientes al sistema APUD. Segrega principalmente adrenalina y en menor proporción noradrenalina.

Fisiología de los esteroides

La estructura básica de los esteroides es un núcleo de ciclopentano-perhidrofenantreno (tres anillos de seis carbonos y un anillo de cin-



La aldosterona realiza dos acciones, fundamentalmente: actúa como regulador del volumen del líquido extracelular y controla el metabolismo del potasio. El volumen se regula por la acción directa de la aldosterona sobre el transporte renal tubular de sodio; actúa sobre el túbulo contorneado distal, aumentando la reabsorción de sodio y aumentando la eliminación de potasio (y de hidrogeniones) en la orina. Los mecanismos primarios de control de la aldosterona son tres:

- El sistema renina-angiotensina (estimulación, el más importante).
- El potasio (estimulación).
- ACTH (estimulación, importancia secundaria).

! RECUERDA

Como la ACTH no es el estímulo principal para la secreción de los mineralcorticoides, en la insuficiencia suprarrenal secundaria (déficit de ACTH), los niveles de aldosterona son normales, por lo que no suelen existir alteraciones en el equilibrio ácido-base ni en el potasio.

La sobrecarga de sodio, el péptido atrial natriurético y la dopamina inhiben la secreción de aldosterona. Cuando se realiza una infusión intravenosa de aldosterona, se produce un aumento de la reabsorción renal de sodio que desaparece en 3-5 días. A esto se le denomina fenómeno de escape, y sólo ocurre con el sodio, lo que explica que en el hiperaldosteronismo primario no existan edemas. Se ha implicado un aumento del PAN en la génesis de este fenómeno. El potasio y los hidrogeniones no sufren dicho mecanismo de escape.

Existen efectos de la aldosterona sobre células no epiteliales, como el control de determinados genes de factores de crecimiento tisular en células como neuronas, cardiomiocitos, células endoteliales y células de músculo liso de la pared vascular.

! RECUERDA

La aldosterona produce un aumento de la reabsorción de sodio y un aumento en la eliminación de potasio e hidrogeniones, lo que explica que en el hiperaldosteronismo primario aparezcan hipopotasemia y alcalosis metabólica. El fenómeno de escape, que aparece entre 3-5 días tras la infusión de aldosterona y está mediado en gran parte por péptidos natriuréticos, evita la aparición de edemas por la retención de sodio en esta patología.

Fisiología de los glucocorticoides

Las concentraciones de ACTH y cortisol aumentan rápidamente en situaciones de estrés físico (traumatismos, cirugía) o psíquico (ansiedad, depresión), hipoglucemia y fiebre. Los niveles elevados de glucocorticoides protegen al organismo en situaciones de estrés. El cortisol, que es el principal glucocorticoide, ejerce su efecto sobre el metabolismo intermediario al actuar sobre los receptores de tipo II. Regulan el metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono, lípidos y ácidos nucleicos.

Los glucocorticoides aumentan la glucemia, ya que actúan como hormonas contrainsulares, inhibiendo la liberación de insulina, estimulando la gluconeogénesis hepática y disminuyendo la captación de glucosa en los tejidos periféricos. Además, favorecen la síntesis de glucógeno hepático. A nivel periférico, inhiben la captación y utilización de glucosa, motivo por el que los estados de exceso crónico de glucocorticoides pueden llevar a un aumento de la secreción de insulina.

El efecto sobre el metabolismo proteico es fundamentalmente catabólico, aumenta la degradación de proteínas y la eliminación de nitrógeno (MIR 06-07, 247). Inhiben la síntesis de ácidos nucleicos en la mayoría de los tejidos, excepto en el hígado, donde estimulan la síntesis de ARN. Estimula la movilización de los lípidos y estimulan la lipasa celular (estimulan la lipólisis). Los glucocorticoides tienen, además, otra serie de propiedades: antiinflamatorias, alteran la inmunidad celular (disminuyen los linfocitos T) y humoral (inhiben la producción de interferón por los linfocitos e interleucinas y otros mediadores) y suprimen la fiebre; sobre las células sanguíneas, producen leucocitosis con neutrofilia y eosinopenia; modifican la conducta (existen trastornos emocionales en los síndromes por exceso o defecto de cortisol, etc.); contribuyen a mantener el volumen del líquido extracelular, favoreciendo el aclaramiento de agua libre (inhiben ADH y estimulan PAN), evitando la intoxicación hídrica; poseen también acciones mineralcorticoideas débiles. Cuando sus concentraciones están elevadas (por ej., síndrome de Cushing) sobrepasan la capacidad metabólica de la 11-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2 y se unen al receptor tipo I ejerciendo un efecto mineralcorticoide: aumento en la reabsorción de sodio y eliminación urinaria de potasio (MIR 99-00, 220).

Andrógenos suprarrenales

Los andrógenos suprarrenales principales son la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada (DHEA-S) y la androstendiona. El 90% de estas hormonas se producen en las glándulas suprarrenales.

Estas hormonas tienen una mínima actividad androgénica, aunque pueden transformarse en testosterona en tejidos periféricos (folículo piloso, tejido adiposo, próstata, glándulas sebáceas y genitales externos). DHEA y DHEA-S se metabolizan por reducción y conjugación hepática, y sus metabolitos se eliminan como 17-cetosteroides en orina.

Médula suprarrenal

La secreción de catecolaminas se produce tras la liberación de acetilcolina en fibras posganglionares simpáticas de la médula suprarrenal durante el estrés, ejercicio, hipoglucemia, *angor*, hemorragias, cirugía, anestesia, anoxia.

En caso de anoxia-asfisia, se libera más noradrenalina que adrenalina. Éstas se producen en cantidades suficientes y se almacenan como para cubrir las necesidades de varios días. Producen un aumento de la glucemia por producción de glucosa hepática (efecto β) e inhibición de insulina (efecto α) y estimulan la lipólisis (Tabla 6). Catabolismo de catecolaminas: COMT (catecolortometiltransferasa) y MAO (monoaminooxidasa) (Figura 14).

α -1	Constricción del músculo liso
α -2	Presinápticos inhibitorios
β -1	Aumento de frecuencia y contractilidad cardíaca
β -2	Vasodilatación del músculo esquelético, broncodilatación, relajación uterina
β -3	Activan la termogénesis

Tabla 6. Efectos de la estimulación de los diferentes receptores adrenérgicos

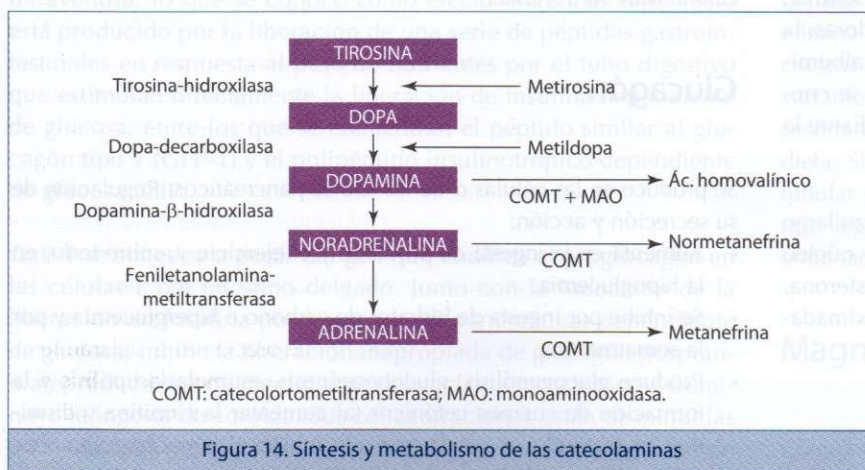


Figura 14. Síntesis y metabolismo de las catecolaminas

Estrógenos

En la mujer no gestante el ovario es el principal productor de estrógenos. En la gestante se producen en mayor cantidad en la placenta. El 17- β -estradiol es el principal estrógeno ovárico. Son necesarios para el ciclo menstrual y la gestación. En la pubertad, estimulan el crecimiento de útero, trompas, vagina y genitales externos y son los responsables de la fusión de las epífisis y del cese del crecimiento tanto en varones como en mujeres (MIR 06-07, 248).

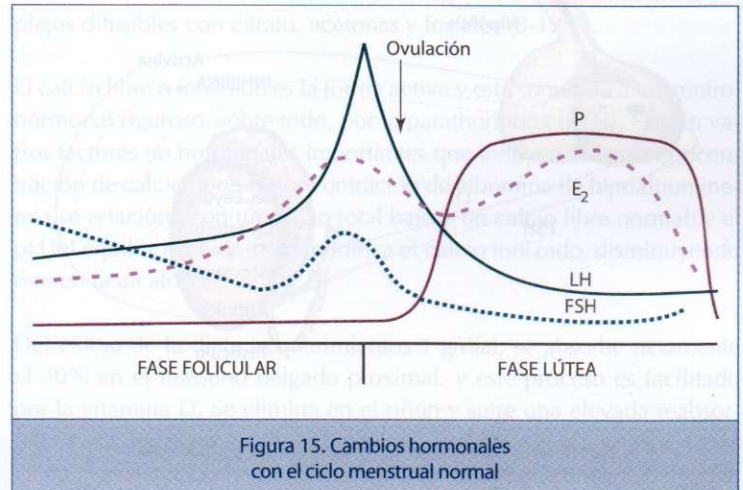


Figura 15. Cambios hormonales con el ciclo menstrual normal

Progesterona

Esencial para la reproducción y la gestación. Su producción comienza en la segunda parte del ciclo menstrual, con la aparición del cuerpo lúteo (Figura 15). En el embarazo se produce, primero, por el cuerpo gravídico y, después, en la placenta. Favorece los cambios secretorios en trompas y endometrio, necesarios para la implantación del huevo fecundado, y estimula el desarrollo final de los lobulillos y alveolos de la glándula mamaria. Aumenta la temperatura corporal y estimula la respiración. Produce una relajación del músculo liso y, al contrario que los estrógenos, un aumento del espesor del tapón de moco cervical.

Andrógenos

Androstendiona y testosterona. Los andrógenos y estrógenos circulan en su mayoría unidos a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Otras hormonas no esteroideas

- **Relaxina.** Inhibe las contracciones uterinas espontáneas, estimula el crecimiento tubuloalveolar de la mama.
- **Inhibina folicular (inhibina B).** Efecto de retroalimentación negativa sobre FSH, inhibe la luteinización de células de la granulosa.
- **Activina.** Producida por las células de la granulosa, ejerce un efecto autocrino incrementando la expresión del receptor de FSH en las propias células de la granulosa y acelerando la foliulogénesis.

1.5. Hormonas gonadales

Ovario

En este órgano se producen diversas hormonas con acciones determinadas sobre los tejidos (véase la *Sección de Ginecología y obstetricia* para más información).

Testículo

Funcionalmente, se puede dividir en dos tipos de células con funciones diferentes (Figura 16):

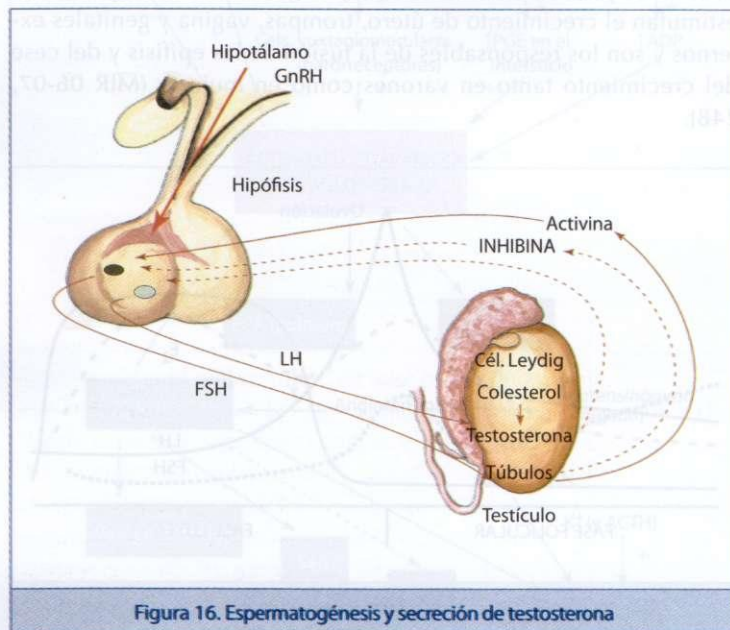


Figura 16. Espermatogénesis y secreción de testosterona

Células intersticiales de Leydig

En contacto con el líquido extracelular. Controladas por LH. Sintetizan testosterona (principal hormona testicular). La LH se une a un receptor de siete dominios transmembrana unido a proteínas G que finalmente induce la síntesis de la proteína reguladora aguda de esteroides (STAR) que es la que produce la entrada del colesterol dentro de la mitocondria, y es el factor limitante de la síntesis de testosterona. La testosterona se une en la sangre a dos proteínas transportadoras: la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y la albúmina. Sólo un 1-3% de la testosterona es libre. La testosterona se convierte en la dihidrotestosterona, más potente que aquella mediante la 5- α -reductasa.

El receptor de andrógenos (AR) codificado en un gen en el brazo largo del cromosoma X, se encuentra distribuido en el citoplasma y núcleo de la célula y puede unir tanto testosterona como dihidrotestosterona, siendo la afinidad de esta última por el AR del doble aproximadamente.

Células de Sertoli

Presentes en túbulos seminíferos, favoreciendo la espermatogénesis. Estimuladas por la FSH. Producen proteínas fijadoras de andrógenos (ABP), la inhibina testicular y el inhibidor del plasminógeno.

! RECUERDA

La testosterona va unida en plasma fundamentalmente a la SHBG y sólo una pequeña parte, entre el 1 y el 3% es libre, que es la que realiza la acción androgénica. Para calcular la fracción libre existen fórmulas que la estiman a partir de las concentraciones de testosterona total y de los niveles de SHBG en sangre.

1.6. Hormonas fundamentales implicadas en el metabolismo hidrocarbonado

Insulina

Es la principal hormona implicada en el metabolismo hidrocarbonado, codificada en el cromosoma 11, es sintetizada en las células β del páncreas. Está formada por dos cadenas polipeptídicas: A de 21 aa; B de 30 aa. Su precursor es la proinsulina, que contiene insulina y el péptido C.

Efectos biológicos

Favorece la captación de glucosa en hígado, músculo y tejido adiposo. Estimula la glucogenogénesis e inhibe la neoglucogénesis y glucogenólisis. En presencia de glucosa e insulina, el hígado es el más importante formador de ácidos grasos libres. Aumenta la captación de aminoácidos en tejido muscular y aumenta la síntesis proteica. Es necesaria para la síntesis de IGF-I, mediador de la GH.

Receptores

En la membrana de hepatocitos, adipocitos, célula muscular, monocito, fibroblastos, incluso hematíes. La unión insulina-receptor es rápida y reversible, dependiente de la temperatura y el pH. Cuando la hormona se une al receptor, el complejo formado se internaliza dentro de la célula (MIR 98-99, 218).

Glucagón

Se produce en las células α de los islotes pancreáticos. Regulación de su secreción y acción:

- Aumenta en la ingesta de proteínas y el ejercicio y, sobre todo, en la hipoglucemia.
- Se inhibe por ingesta de hidratos de carbono e hiperglucemia y por la somatostatina.
- Produce glucogenólisis, gluconeogénesis, estimula la lipólisis y la formación de cuerpos cetónicos (al aumentar la carnitina y disminuir el malonil-CoA), a la vez que inhibe el almacenamiento de triglicéridos en el hígado.

Otras hormonas contrainsulares

Catecolaminas, estrógenos, gestágenos, GH, esteroides suprarrenales (producen bloqueo periférico de insulina y estimulan neoglucogénesis). Estas hormonas son importantes en el ayuno, en el que se estimula su síntesis para liberar glucosa desde el glucógeno hepático y aumentar la gluconeogénesis. En el ayuno, caen los niveles de insulina en favor de las hormonas contrainsulares.

Fisiología del ayuno

En situación de ayuno las hormonas contrarreguladoras previenen y corrigen el descenso de las cifras de glucemia. El primer mecanismo defensivo es el descenso de la secreción de insulina (a partir de glucemias plasmáticas de 80-85 mg/dl). El segundo mecanismo es el incremento de la producción de glucagón que estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis a partir de aminoácidos y glicerol, lo que precisa de una función hepática normal (comienza a actuar a partir de los 65-70 mg/dl). La tercera defensa es el incremento en la secreción de adrenalina con unos efectos hepáticos similares al glucagón. Incrementa, asimismo, la liberación de sustratos para la gluconeogénesis desde la periferia, inhibe la utilización de glucosa por varios tejidos e inhibe la secreción de insulina. El nivel de glucemia para que comience su secreción es similar al del glucagón. El cortisol y la hormona de crecimiento sólo intervienen si la hipoglucemia persiste varias horas.

Estas hormonas limitan la utilización de glucosa e incrementan la producción hepática de glucosa.

Los síntomas iniciales de hipoglucemia, como sudoración, ansiedad, palpitaciones, sensación de hambre, y temblor distal aparecen cuando la glucemia plasmática desciende por debajo de 55 mg/dl, y son consecuencia del aumento de la actividad simpática. La hipoglucemia desencadena alteración de la función cognitiva cuando la glucemia desciende por debajo de 50 mg/dl.

Incretinas

Desde hace tiempo se conoce que la secreción de insulina en respuesta a una carga oral de glucosa es mayor a la que se produce cuando administramos la misma cantidad de glucosa por vía intravenosa, lo que se conoce como efecto incretina. Este efecto está producido por la liberación de una serie de péptidos gastrointestinales en respuesta al paso de nutrientes por el tubo digestivo que estimulan directamente la liberación de insulina dependiente de glucosa, entre los que se encuentran el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).

GLP-1 se sintetiza a partir del gen que codifica el proglucagón en las células L del intestino delgado. Junto con la inducción de la liberación de insulina por las células β pancreáticas dependiente de glucosa, inhibe la liberación inapropiada de glucagón posprandial, produce un enlentecimiento del vaciamiento gástrico y disminuye la ingesta de comida. Sus concentraciones están disminuidas en la diabetes mellitus tipo 2. En modelos animales ha demostrado estimular la proliferación y diferenciación de las células β pancreáticas. Su vida media es muy corta (1-2 minutos) siendo degradado por la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV).

! RECUERDA

Las incretinas tienen excelentes características que las hacen útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, dado que además en estos pacientes se ha demostrado una disminución de los niveles de GLP-1. Dado que la vida media es muy corta por la inactivación por parte de la DPP-IV, se han desarrollado fármacos que son análogos del GLP-1 resistentes a dicha inactivación para el tratamiento de la diabetes mellitus, así como otros que inhiben a la DPP-IV elevando la vida media de la incretinas endógenas.

1.7. Homeostasis cálcica

Calcio

El 98% del calcio corporal está en el hueso. El calcio extracelular, que es fundamental en diversas funciones orgánicas, está presente en tres formas: 1) calcio ligado a proteínas (40-50%), principalmente a la albúmina; 2) calcio libre o ionizado (40-50%), y 3) calcio formando complejos difusibles con citrato, acetona y fosfatos (8-12%).

El calcio libre o ionizado es la forma activa y está sometido a un control hormonal riguroso, sobre todo, por la parathormona (PTH). Existen varios factores no hormonales importantes que influyen sobre la concentración de calcio libre: la concentración de albúmina (la hipoalbuminemia se relaciona con un calcio total bajo y un calcio libre normal) y el pH (el equilibrio ácido-base modifica el calcio ionizado, disminuyendo éste en la alcalosis).

Del calcio de la dieta (requerimientos 1 g/día), se absorbe netamente el 30% en el intestino delgado proximal, y este proceso es facilitado por la vitamina D. Se elimina en el riñón y sufre una elevada reabsorción tubular: 2/3 en el túbulo contorneado proximal y 1/3 en el asa de Henle. La excreción habitual de calcio en orina es de unos 175 mg/día.

Fósforo

El 85% del fósforo corporal se encuentra en el esqueleto. El fosfato plasmático, que interviene en casi todos los procesos metabólicos, se compone también de tres fracciones: unido a proteínas (12%), ionizado (55%) y formando complejos (33%). La absorción del fósforo de la dieta por el intestino es bastante eficaz (70-80% de lo ingerido). Se elimina por el riñón (que es el órgano que ejerce sobre el fósforo un control más importante) y sufre reabsorción tubular proximal que es variable (50-90%), y no existen pruebas de que en el túbulo distal sea secretado. La cantidad de fosfato eliminada en la orina depende de la dieta. Si la sobrecarga de fósforo disminuye, aumenta la reabsorción tubular proximal y disminuye la fosfatúria; si la cantidad de fósforo que llega al riñón aumenta, ocurrirá lo contrario. La PTH favorece la eliminación de fósforo en la orina.

Magnesio

Como ocurría con el calcio y el fósforo, la mayor parte del contenido corporal del magnesio se localiza en los huesos (67%). Del magnesio sérico, la principal forma es la ionizada (55-65%), una fracción más pequeña (25-35%) ligada a proteínas y un 10-15% en forma de complejos. El magnesio unido a ATP es fundamental para las reacciones metabólicas. Los factores que influyen sobre las fracciones del calcio influyen de forma similar sobre el magnesio.

Parathormona (PTH)

Es un polipéptido de 84 aa producido por las glándulas paratiroides. La PTH intacta se metaboliza en las glándulas paratiroides y en loca-

lizaciones extraglandulares, formando los fragmentos carboxiterminal (biológicamente inactivo) y aminoterminal (biológicamente activo).

La función principal de esta hormona consiste en mantener la concentración de calcio del líquido extracelular. La secreción de PTH está regulada fundamentalmente por la fracción de calcio libre: la disminución del calcio estimula la liberación de PTH. El magnesio regula de forma similar la secreción de PTH, aunque se ha demostrado secreción de PTH defectuosa en situación de hipomagnesemia grave y mantenida. Actúa sobre receptores de membrana de siete dominios.

- En el hueso, favorece la resorción ósea con liberación de calcio.
- En el riñón, inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal (aumenta la fosfaturia), aumenta la reabsorción de calcio y favorece la eliminación de bicarbonato (acidosis metabólica); también estimula la conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ al estimular la $1\text{-}\alpha$ -hidroxilasa (Tabla 7 y Figura 17).

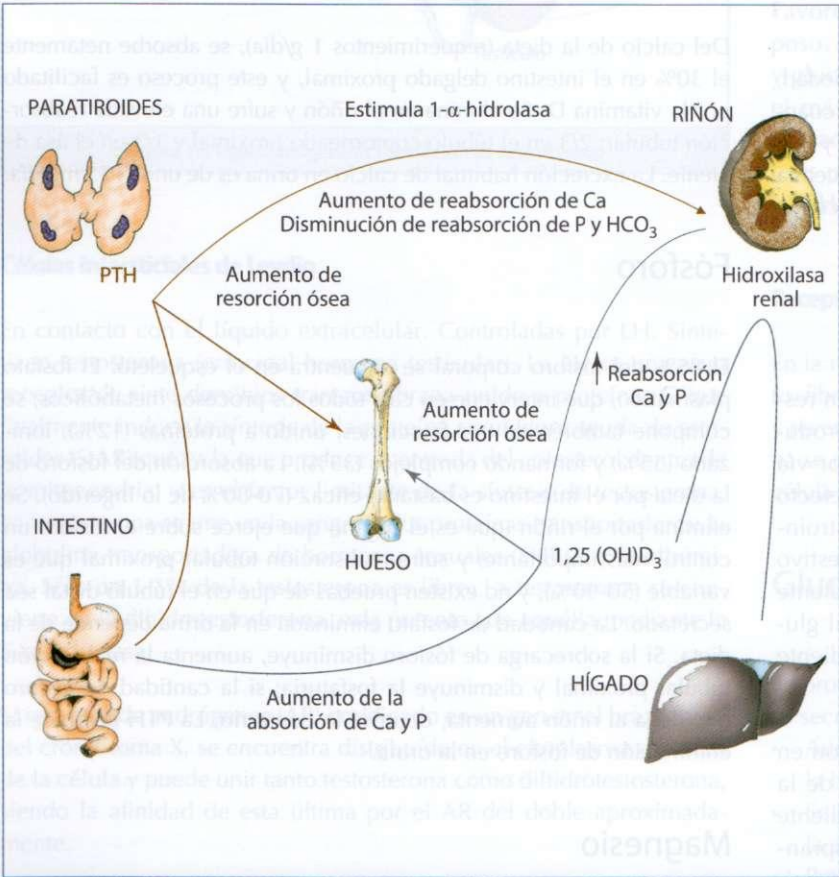


Figura 17. Hormonas que intervienen en el metabolismo mineral y sus interacciones

Vitamina D

La vitamina D es una hormona encargada de regular la homeostasis del calcio.

El origen de la vitamina D es doble:

1. **Cutáneo:** el colecalfiferol o D_3 es una prohormona producida por la piel bajo la acción de la luz solar. La exposición solar a una dosis eritematosa mínima libera grandes cantidades de vitamina D_3 a la circulación, y se considera la forma más eficaz de generar vitamina D. Ello hace que exista déficit de vitamina D estacional, con una mayor prevalencia al final de los meses de invierno por una menor exposición solar. También explica la mayor prevalencia del déficit a medida que las poblaciones se acercan a los polos terrestres.
2. **Dieta:** cantidades adicionales de vitamina D, D_2 o ergocalciferol (vegetal-cereales) y D_3 o colecalfiferol (animal-hígado de pescado, leche) se obtienen a partir de alimentos. Estas

cantidades son insuficientes *per se* para asegurar unos niveles adecuados de vitamina D en la población general. Ello unido a una baja suplementación de vitamina D en la mayoría de los alimentos hace que el déficit de vitamina D supere en algunas poblaciones el 40%.

Una vez que la D_3 penetra en la circulación, es metabolizada en el hígado a $25(\text{OH})\text{D}_3$ (o D_2) también llamada calcifediol, que es la forma circulante principal de esta familia de esteroides y carece de efectos metabólicos *in vivo*. La $25(\text{OH})\text{D}_3$ es metabolizada en el riñón a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, también llamada calcitriol, por la enzima $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $1\text{-}\alpha$ -hidroxilasa, y es el metabolito más activo y a $24,25(\text{OH})_2$ vitamina D, que es una forma menos activa (MIR 05-06, 246; MIR 02-03, 157).

La formación de calcitriol está estrechamente regulada por PTH (aumenta PTH, aumenta calcitriol), y por la concentración de fosfato y de calcio (baja el fósforo y el calcio, aumenta calcitriol). La hidroxilación renal está inhibida por calcitonina. La vitamina D realiza a su vez una regulación con retroalimentación inhibitoria sobre la secreción de PTH (Figura 17). El receptor de la vitamina D pertenece a la superfamilia de los receptores intracitoplasmáticos esteroideos (MIR 99-00F, 219). Dado que los niveles de $25(\text{OH})$ vitamina D son más estables que los de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D, sobre todo, por su mayor vida

HORMONA	PTH	VITAMINA D	CALCITONINA
Regulación	<ul style="list-style-type: none">• Se activa por la disminución del calcio, la adrenalina y los agonistas β• Se inhibe por la hipercalcemia y por una gran disminución del Mg intracelular	<ul style="list-style-type: none">• Se activa por la actividad de la hidroxilasa renal, activada por la PTH	Estimulada por el calcio, la gastrina, catecolaminas, glucagón y CCK
Acciones óseas	Aumenta la resorción ósea, produciendo hipercalcemia	Aumenta la resorción ósea	Inhibe la resorción ósea
Acciones renales	Aumenta la resorción de calcio y disminuye la reabsorción del fosfato, produciendo hipofosfatemia	Aumento reabsorción tubular de calcio	Aumenta excreción de calcio y fósforo
Acciones intestinales	<ul style="list-style-type: none">• No directamente• De forma indirecta, al estimular la vit. D	Aumenta la absorción de calcio y fosfatos, produciendo hipercalcemia e hiperfosfatemia	¿?

Tabla 7. Hormonas responsables del metabolismo del calcio

media, y dado que la PTH puede elevar los niveles de ésta última en caso de déficit de 25(OH) vitamina D, el diagnóstico de déficit de vitamina D se realiza mediante la determinación de la 25(OH) vitamina D en plasma.

Acciones hormonales

- A nivel intestinal, aumenta la absorción de calcio y fósforo (estimula la síntesis de proteína transportadora de calcio desde la luz intestinal hacia el plasma) (Tabla 7). Éste es un mecanismo activo y saturable y consigue su mayor eficacia cuando la ingesta de calcio de la dieta no es muy alta. En casos de ingesta de calcio elevada, el mecanismo de difusión pasiva del calcio en el intestino delgado, sobre todo proximal, puede asegurar una adecuada absorción del mismo incluso con niveles levemente disminuidos de vitamina D.
- En el hueso, facilita la resorción ósea de forma sinérgica con la PTH, pero la regulación de esta acción no se conoce exactamente.
- La vitamina D posee también acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras, y su déficit se ha implicado en estudios epidemiológicos con un incremento de riesgo cardiovascular y para el padecimiento de diversas neoplasias y enfermedades de origen autoinmunitario. No obstante, por el momento, la evidencia acerca de un papel protector de su administración para la prevención de este tipo de enfermedades es bastante limitada.

Calcitonina

Es un polipéptido de 32 aa sintetizado por las células C o parafoliculares del tiroides. Es una hormona hipocalcemiente que actúa como antagonista de la PTH. Su secreción está controlada por el calcio, siendo estimulada por la hipercalcemia.

Acciones hormonales

- Inhibe la resorción ósea, ocasionando una disminución del calcio y el fósforo séricos.
- A nivel renal, disminuye la reabsorción tubular de calcio y fósforo, así como inhibe la hidroxilación del calcitriol.

En el hombre, el exceso de calcitonina (tumores secretores de calcitonina) o el déficit de la misma (tiroidectomía) no se asocian a alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

La calcitonina es un agente farmacológico eficaz para reducir la resorción ósea en la enfermedad de Paget y en la osteoporosis, contando con un potente efecto analgésico para el tratamiento de fracturas osteoporóticas.

! RECUERDA

Dado que los niveles de 25(OH) vitamina D son más estables que los de 1,25(OH)₂ vitamina D, sobre todo por su mayor vida media, y dado que la PTH puede elevar los niveles de ésta última en caso de déficit de 25(OH) vitamina D, el diagnóstico de déficit de vitamina D se realiza mediante la determinación de la 25(OH) vitamina D en plasma.

1.8. Otras sustancias biológicas de acción hormonal

Péptidos opioides (endorfinas y encefalinas)

Síntesis

Las endorfinas y los aminoácidos de la leuencefalina se encuentran en la molécula POMC, sintetizada en la adenohipófisis por células corticotropas bajo la acción de la CRF.

- La principal endorfina, la β -endorfina, existe en máximas concentraciones a nivel de la porción intermedia de la adenohipófisis.
- Las encefalinas (leuencefalina y metencefalina) se localizan preferentemente en el asta posterior medular.

Acciones

Intervienen en la modulación de la percepción del dolor, la regulación hormonal (aumentan PRL y GH) y de la motilidad intestinal (encefalinas); la β -endorfina estimula el apetito (efecto inhibido por la naloxona). Para su acción, se fijan a receptores específicos de membrana.

Prostaglandinas

Son ácidos grasos cíclicos básicos de 20 átomos de carbono con un anillo de ciclopentano.

Síntesis y acciones

Se forman a partir del ácido araquidónico por medio del enzima ciclooxigenasa (el enzima lipooxigenasa da lugar a los leucotrienos).

- Un derivado prostaglandínico, el tromboxano A₂, se sintetiza en las plaquetas, con efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario.
- La prostaciclina (PGI₂), sintetizada en el endotelio vascular, tiene acciones opuestas.

Regulación

Los salicilatos (ácido acetilsalicílico), por medio de la inhibición de la ciclooxigenasa, deprimen la formación de TXA₂ y PGI₂, predominando un efecto antiagregante. Otras acciones, siempre por mediación del AMPc, son la vasodilatación renal, regulando la excreción de agua y sodio, el estímulo de la luteólisis (PGE y F₂ α) y contracción uterina. También influye en la liberación de LH y TSH.

Péptidos natriuréticos

Existen varios péptidos natriuréticos con funciones similares. El principal es el péptido auricular natriurético. Éste se sintetiza en el tejido auricular,

aumentando la natriuresis y el filtrado glomerular, por lo que tiende a la reducción de la tensión arterial. Los glucocorticoides y la endotelina estimulan su secreción. Sus principales acciones son:

- **A nivel cardiovascular:** capacitancia de las venas, paso de líquido al espacio extravascular, tono simpático, inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el umbral vagal y es antimitógeno.
- **A nivel renal:** dilata la arteriola aferente, contrae la arteriola eferente, aumenta el filtrado glomerular, GMPc en mesangio y aumenta el área de filtración.
- **A nivel del SNC:** crecimiento glial, disminuye la sed, disminuye el apetito por la sal, inhibe la secreción de AVP, ACTH y el simpático del tronco.

Existen otros péptidos natriuréticos con acciones similares, pero menos importantes que el auricular: BNP, CNP, guanilina y uroguanilina. La denominada urodilatina se cree que es un péptido similar al PAN que actúa en el riñón.

1.9. Nutrición y metabolismo lipídico

Nutrición

El metabolismo es el conjunto de reacciones químicas que permiten la vida de las células. Se denomina catabolismo a aquellas reacciones encaminadas a la obtención de energía a través de la degradación de determinados compuestos, y anabolismo a las reacciones de síntesis de compuestos. Las células necesitan energía para su funcionamiento y moléculas que sirvan de base para la creación de estructuras propias. Dichos elementos se obtienen de las sustancias ingeridas que luego serán transformadas en las reacciones celulares.

Regulación de la ingesta de los alimentos

En los últimos años, se ha demostrado la enorme complejidad de la regulación de la ingesta, tanto por las múltiples vías de regulación como por la interacción conjunta de varios sistemas (neurológico, endocrinológico y digestivo).

- El centro del hambre, situado en el hipotálamo, parece regulado fundamentalmente por el neuropéptido Y (NPY) que se produce en el núcleo arcuato. Este neurotransmisor llega a través de las proyecciones de las neuronas de dicho núcleo hasta el núcleo paraventricular, que es la zona donde se libera. Existen varios estudios que han demostrado que el aumento de NPY lleva a un aumento de la sensación de hambre y, con ello, a la hiperfagia y obesidad. La leptina, así como otros factores neurales y hormonales (como la ghrelina), actúan a nivel central, posiblemente en dicho núcleo arcuato.
- La ghrelina, péptido secretado en el estómago, además de participar en la regulación de la GH a nivel central (parte se produce también en el hipotálamo), se ha implicado recientemente en la estimulación del apetito, produciéndose sus pulsos de secreción unas horas tras la ingesta. Los pacientes gastrectomizados podrían tener mayor saciedad debido a una falta de producción de ghrelina.
- La leptina: esta hormona, que se produce fundamentalmente en el tejido adiposo, actúa como señal de reservas energéticas, aumentando

cuando existen suficientes, y favorece la fertilidad, el crecimiento y el metabolismo. La leptina aumenta la secreción de la insulina de forma indirecta al aumentar la actividad simpática (Tabla 8).

POTENCIA	INHIBE
Actividad tiroidea (TRH) Liberación de GH Termogénesis (β -3) Actividad hormonas sexuales	Hambre Producción glucocorticoides

Tabla 8. Acciones de la leptina

- Otros factores neuroendocrinos y neurales no dilucidados totalmente podrían jugar también un papel en la regulación del apetito. Por ejemplo, las melanocortinas son péptidos derivados de la molécula POMC. La estimulación de los receptores MC3 y MC4 se asocia a disminución de la ingesta.

Metabolismo lipídico

Las lipoproteínas (Figura 18) son partículas globulares de alto peso molecular que transportan lípidos no polares (TG y colesterol) en el plasma. En su núcleo, se encuentran los lípidos no polares en proporción variable, rodeados de una envoltura que contiene fosfolípidos y unas proteínas específicas (apoproteínas) (Tabla 9).

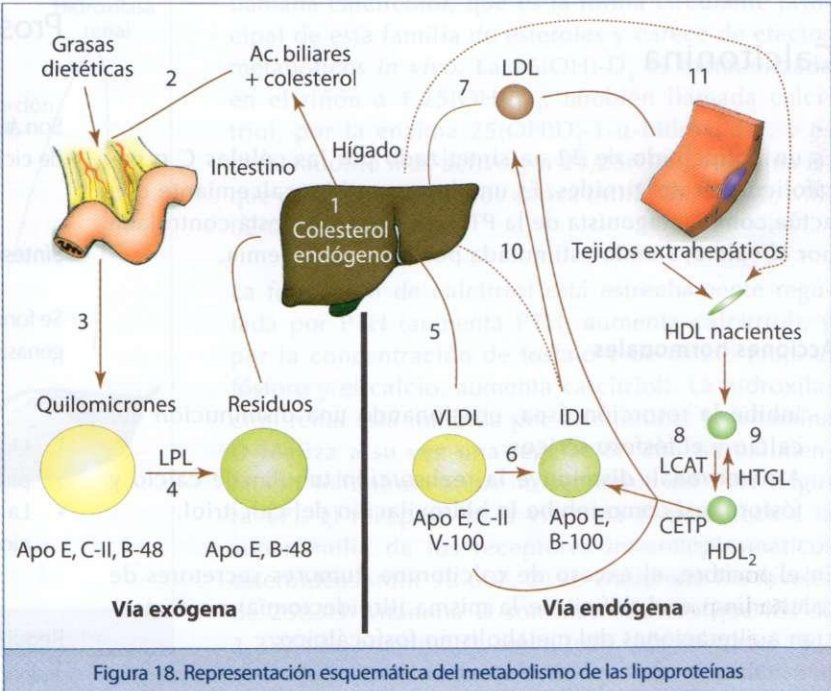


Figura 18. Representación esquemática del metabolismo de las lipoproteínas

TIPO LIPOPROTEÍNA	LÍPIDOS	APOPROTEÍNAS
Quilomicrones y partículas residuales	Triglicéridos dietéticos	Ai, Aii, B48, Ci, Cii, Ciii, E
VLDL	Triglicéridos endógenos	B100, Ci, Cii, Ciii, E
IDL	Ésteres de colesterol, triglicéridos	B100, Ciii, E
LDL	Ésteres de colesterol	B100
HDL	Ésteres de colesterol	Ai, Aii, E

Tabla 9. Principales lipoproteínas (Mir 04-05, 248)



Vía exógena del transporte de los lípidos

Los TG y el colesterol ingeridos con la dieta se incorporan dentro de las células de la mucosa intestinal a unas grandes partículas lipoproteicas, denominadas quilomicrones, que son segregadas hacia la linfa intestinal, y de allí pasan a la circulación general.

- **Quilomicrones:** los quilomicrones se dirigen hacia los capilares del tejido adiposo y del músculo, donde se adhieren a la superficie endotelial. La apoproteína CII activa la enzima lipoproteinlipasa (LPL) que, al actuar sobre los quilomicrones, libera ácidos grasos libres y monoglicéridos (MIR 00-01, 248). Los ácidos grasos se incorporan al adipocito o a la célula muscular, donde son reesterificados a TG o bien oxidados.

- **Quilomicrones residuales:** una vez desprendidos los triglicéridos del quilomicrón, éste se incorpora de nuevo a la circulación, transformado en una partícula residual, que contiene una cantidad relativamente escasa de TG y está enriquecida por ésteres de colesterol y en apoproteínas B48 y E.

Esta partícula se desplaza hacia el hígado, donde es captada mediante la unión de la Apo E a un receptor específico de la superficie del hepatocito, donde es degradada en los lisosomas (MIR 07-08, 248).

- El resultado neto: consiste en la liberación de los TG de la dieta al tejido adiposo y del colesterol al hígado. Parte del colesterol que llega al hígado es convertido en ácidos biliares que se eliminan por el intestino para actuar como detergentes, facilitando la absorción de las grasas, y otra pequeña parte es eliminada por la bilis sin transformar en ácidos biliares. El resto del colesterol es distribuido por el hígado a otros tejidos.

Vía endógena del transporte de los lípidos

El exceso de hidratos de carbono en la dieta facilita la síntesis de triglicéridos por el hígado, que convierte los azúcares en ácidos grasos y los esterifica con glicerol, formando estas partículas. Estos TG son liberados a la circulación general, formando parte de unas lipoproteínas de gran tamaño denominadas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).

- **VLDL:** contienen 5 a 10 veces más TG que colesterol y poseen una Apo B100 diferente de la del quilomicrón. Las lipoproteínas VLDL se desplazan hacia los capilares endoteliales, donde interaccionan con la enzima lipoproteinlipasa y liberan TG al adipocito.
- **IDL:** las partículas resultantes de la acción de la lipoproteinlipasa sobre las VLDL. Son unas partículas de densidad intermedia o IDL que pueden seguir dos caminos: una parte se capta y cataboliza por el hígado a través de receptores diferentes a los de los quilomicrones y la mayor parte se transforma en el plasma, al perder todos los TG, en lipoproteínas de baja densidad o LDL.
- **LDL:** durante la transformación, la partícula pierde todas las Apo, excepto Apo B100. El núcleo de LDL se compone casi exclusivamente de ésteres de colesterol y es la encargada de transportar 3/4 del colesterol total del plasma humano. Una de las funciones de las lipoproteínas LDL consiste en transportar colesterol a las células parenquimatosas extrahepáticas (corteza suprarrenal, linfocitos, células renales). Las LDL se unen a un receptor de superficie específico que poseen estas células y son captadas por endocitosis.

Los ésteres de colesterol son hidrolizados por la lipasa ácida, el colesterol liberado se dirige entre otros destinos a la síntesis hormonal. Las LDL son también captadas por el hígado, que posee, asimismo, muchos receptores LDL.

El colesterol liberado de la hidrólisis de las LDL, al igual que el de origen exógeno, se elimina en parte, formando ácidos biliares, o como colesterol libre hacia la bilis. El 70-80% de las partículas LDL son eliminadas del plasma por la vía del receptor LDL.

El resto de las LDL son degradadas por células del sistema reticuloendotelial (Figura 19).

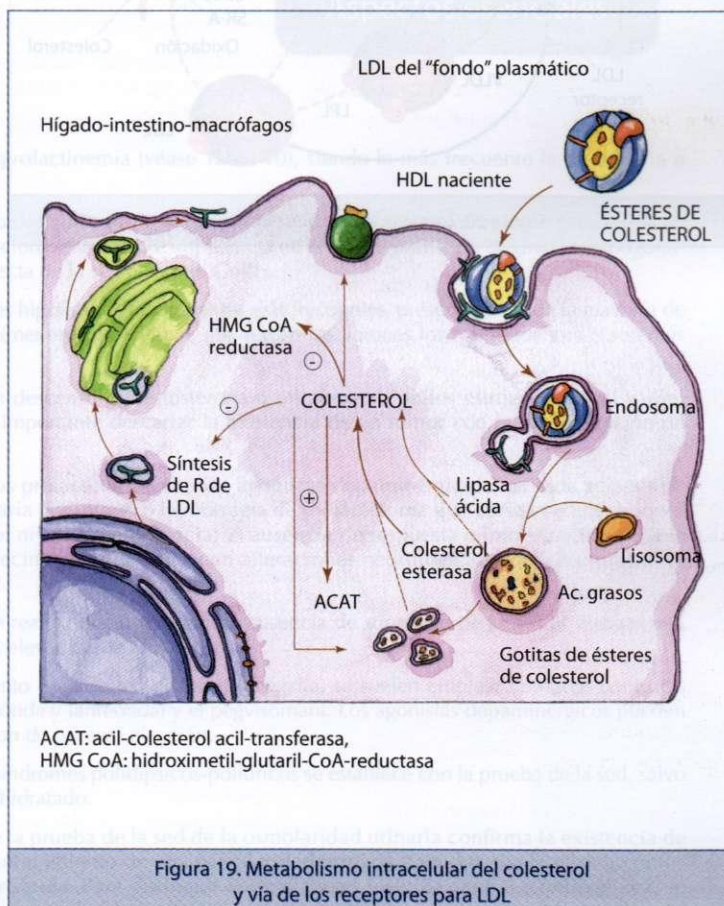


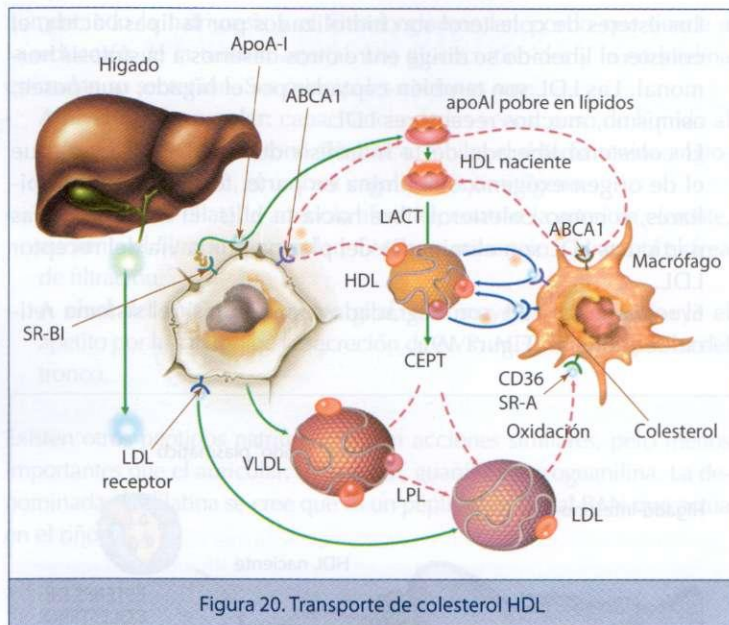
Figura 19. Metabolismo intracelular del colesterol y vía de los receptores para LDL

- **HDL:** las HDL naciendo se producen en el intestino y en el hígado, que son los únicos órganos capaces de eliminar el colesterol del organismo. El resto de tejidos deben transferir el colesterol hasta estos tejidos para eliminarlos en lo que se conoce como el transporte de colesterol inverso.

Las moléculas de Apo A1 rápidamente captan fosfolípidos y colesterol no esterificado mediante la proteína casete fijadora de ATP tipo A1 (ABCA1) en el hígado e intestino. Posteriormente, captan más colesterol no esterificado procedente de las células barrenderas y de las células parenquimatosas de los tejidos periféricos. Este colesterol es esterificado por la enzima plasmática lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) dentro de las HDL.

Este colesterol esterificado en las partículas HDL se transfiere hacia las VLDL y LDL mediante una proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), y finalmente, a las LDL. Es decir, que se forma un ciclo en el que las LDL transportan el colesterol a las células extrahepáticas, y éste regresa de nuevo a las LDL mediante la vía indirecta.

Existe otra vía directa mediante la que las HDL son aclaradas directamente por el hígado gracias a los receptores scavenger o barrenderos tipo B1 (SR-B1) (Figura 20; Tabla 9).

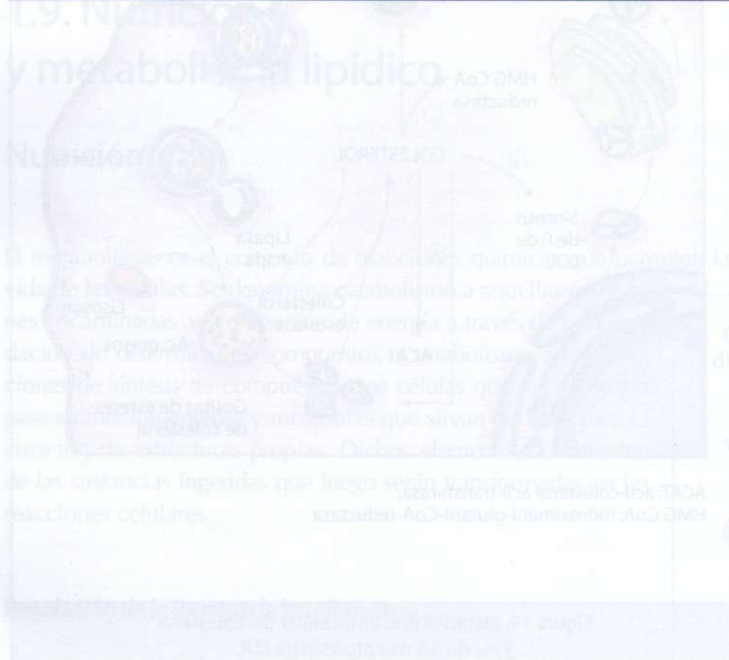


El contenido intracelular de colesterol libre refleja el balance entre el colesterol sintetizado por la célula, el transportado a la célula, la tasa de conversión de colesterol libre en colesterol esterificado por la acil-colesterol-acil-transferasa (ACAT) y la tasa de la salida de la célula.

El contenido intracelular de colesterol libre o no esterificado es el principal modulador de la síntesis de colesterol celular y de receptores para LDL. Cuando es alto, se inhibe la síntesis tanto de receptores como de colesterol por la enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa.

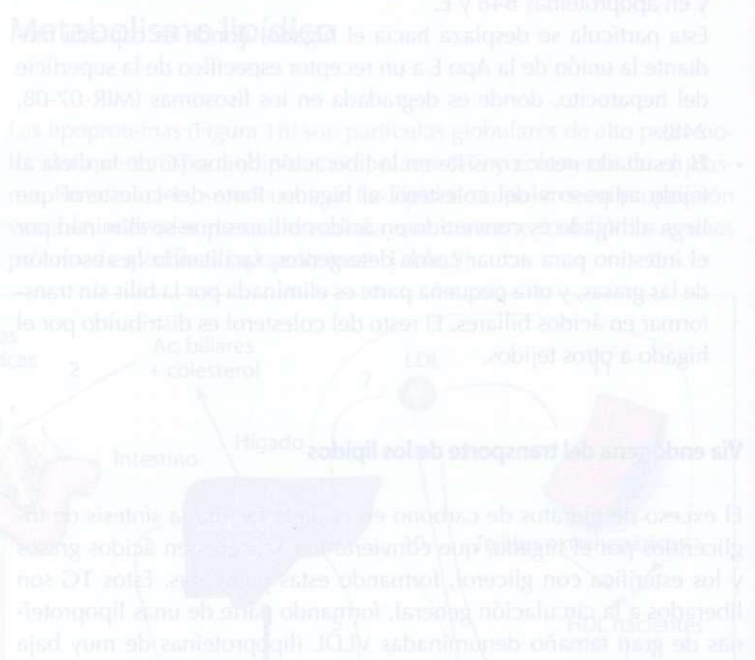
! RECUERDA

Las LDL son las lipoproteínas encargadas de llevar colesterol a los tejidos mientras que las HDL son las encargadas de su retirada. Por tanto, situaciones con LDL elevadas favorecen los depósitos de colesterol y la aterosclerosis, mientras que las cifras elevadas de HDL favorecen lo contrario y son cardioprotectoras.



El contenido intracelular de colesterol libre refleja el balance entre el colesterol sintetizado por la célula, el transportado a la célula, la tasa de conversión de colesterol libre en colesterol esterificado por la acil-colesterol-acil-transferasa (ACAT) y la tasa de la salida de la célula.

El contenido intracelular de colesterol libre o no esterificado es el principal modulador de la síntesis de colesterol celular y de receptores para LDL. Cuando es alto, se inhibe la síntesis tanto de receptores como de colesterol por la enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa.



El contenido intracelular de colesterol libre refleja el balance entre el colesterol sintetizado por la célula, el transportado a la célula, la tasa de conversión de colesterol libre en colesterol esterificado por la acil-colesterol-acil-transferasa (ACAT) y la tasa de la salida de la célula.

El contenido intracelular de colesterol libre o no esterificado es el principal modulador de la síntesis de colesterol celular y de receptores para LDL. Cuando es alto, se inhibe la síntesis tanto de receptores como de colesterol por la enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa.



02.

ENFERMEDADES DE LA HIPÓFISIS
Y DEL HIPOTÁLAMO

Orientación

MIR

Se trata de un capítulo amplio en el que algunos subtemas presentan mayor importancia que otros. Los más relevantes son la hiperprolactinemia, en especial el diagnóstico diferencial y el tratamiento de los prolactinomas, y la patología de la neurohipófisis. De esta última, conviene estudiar con atención el diagnóstico diferencial de los síndromes polidípicos-poliúricos y el tratamiento del SIADH. Por último, se debe conocer con detalle la acromegalia y su asociación con el MEN tipo 1.

Aspectos esenciales

- 1 Existen muchas causas de hiperprolactinemia (véase Tabla 10), siendo la más frecuente la secundaria a fármacos.
- 2 La clínica de exceso de prolactina consiste en la aparición de oligomenorrea o amenorrea con galactorrea en la mujer en edad fértil, y disminución de la libido e impotencia en el varón, pudiendo originar un hipogonadismo central, por inhibición directa de la secreción de GnRH.
- 3 Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes, presentándose en la mayoría de los casos como microadenomas (menores de 10 mm), aunque en los varones los macroadenomas son más habituales.
- 4 La ginecomastia aparece por un descenso de testosterona o un aumento de los estrógenos en el varón. Dentro de su etiología, es muy importante descartar la existencia de un tumor con la determinación de β -hCG.
- 5 El tratamiento de elección de los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos. Las indicaciones de cirugía son: 1) apoplejía hipofisaria por infarto o hemorragia de prolactinoma que cursa con alteraciones visuales, cefalea y alteración del nivel de consciencia; 2) ausencia de respuesta o intolerancia a terapia médica; 3) prolactinomas en crecimiento que provocan alteraciones neurológicas y déficit visuales sin respuesta a agonistas DA.
- 6 El diagnóstico de acromegalia se realiza demostrando una ausencia de supresión de la GH al realizar una sobrecarga oral de glucosa y una elevación de la IGF-I.
- 7 Aunque la cirugía es el tratamiento de elección de la acromegalia, se suelen emplear fármacos como los análogos de somatostatina (octreótida y lanreótida) y el pegvisomant. Los agonistas dopaminérgicos pueden resultar de utilidad, aunque no son de primera elección.
- 8 El diagnóstico diferencial de los síndromes polidípicos-poliúricos se establece con la prueba de la sed, salvo que el paciente se encuentre deshidratado.
- 9 El aumento espontáneo durante la prueba de la sed de la osmolaridad urinaria confirma la existencia de una polidipsia primaria y el mantenimiento de una osmolaridad urinaria baja durante la misma confirma el diagnóstico de diabetes insípida. Para distinguir entre diabetes insípida central o nefrogénica, se precisa valorar la respuesta de la osmolaridad urinaria a la administración de desmopresina.
- 10 La etiología del SIADH es amplia, aunque se suele preguntar como caso clínico en pacientes con patología pulmonar (ca. microcítico, neumonía). En casos leves se trata con restricción hídrica, aporte de sal y furose-mida, siendo de elección en los graves el empleo de suero salino hipertónico.

? Preguntas

- MIR 09-10, 60, 73
- MIR 08-09, 66, 72
- MIR 07-08, 63, 68, 72, 73
- MIR 06-07, 54
- MIR 04-05, 70
- MIR 03-04, 48
- MIR 02-03, 117, 118, 122
- MIR 01-02, 61, 72, 73, 74, 255
- MIR 00-01, 121
- MIR 00-01F, 130, 131
- MIR 99-00, 70
- MIR 99-00F, 82, 195
- MIR 98-99, 72, 76, 77, 78, 128, 129, 223, 255
- MIR 98-99F, 87
- MIR 97-98, 128

2.1. Hiperprolactinemia

Etiología

Existen diversas causas que pueden dar origen a la elevación en las cifras de prolactina, siendo la más frecuente la secundaria a fármacos (Tabla 10), exceptuando las causas fisiológicas (MIR 04-05, 70). Algunos pacientes con hiperprolactinemia (10-25%) presentan una elevación plasmática de formas de prolactina de alto peso molecular, entidad denominada **macroprolactinemia**. Estos complejos parecen estar constituidos por la unión de la prolactina a anticuerpos de tipo IgG. La macroprolactinemia se debe sospechar ante cualquier paciente con hiperprolactinemia sin sintomatología asociada, y el diagnóstico se confirma con la determinación de prolactina tras precipitación con polietilenglicol (PEG), que desciende $\geq 40\%$ respecto a los niveles basales. Tras el diagnóstico, no es preciso realizar ninguna prueba de imagen ni se requiere tratamiento.

Hipersecreción fisiológica	Embarazo Lactancia Estimulación pared del tórax Sueño Estrés	
Lesión del hipotálamo o tallo hipofisario	Tumores	Craneofaringioma Meningioma Disgerminoma Metástasis
	Silla turca vacía Hipofisitis linfocitaria Adenoma con compresión del tallo Granulomas Quistes de Rathke Radiación	
	Traumatismos	Sección del tallo hipofisario Cirugía supraselar
Hipersecreción hipofisaria	Prolactinoma Acromegalia	
Trastornos sistémicos	Insuficiencia renal crónica Hipotiroidismo Cirrosis Crisis comiciales	
Fármacos	Bloqueantes del receptor de la dopamina	Fenotiazinas: clorpromazina Butirofenonas: haloperidol Tioxantenos Metoclopramida
	Inhibidores de la síntesis de dopamina	Metildopa
	Depleción de catecolaminas	Reserpina
	Opiáceos	
	Antagonistas H2	Cimetidina Ranitidina
	Imipraminas	Amitriptilina
	Inhibidores de la recaptación de serotonina	
	Antagonistas del calcio	Verapamilo
	Estrógenos y antiandrógenos	

Tabla 10. Etiología de la hiperprolactinemia

Manifestaciones clínicas

El exceso de prolactina causa trastornos de la función sexual y reproductora en varones y mujeres. En la mujer con hiperprolactinemia son habituales las anomalías del ciclo menstrual como oligomenorrea, infertilidad debida a ciclos anovulatorios o amenorrea.

La sintomatología más precoz en el varón es la disminución de la libido, impotencia e infertilidad, así como la posible aparición de alteraciones del campo visual (por la compresión quiasmática de un macroprolactinoma). El hipogonadismo asociado a hiperprolactinemia se debe a una inhibición de la liberación hipotalámica de GnRH (MIR 00-01F, 131). La galactorrea (producción de leche fuera del periodo posparto) se observa en el 30-90% de las mujeres hiperprolacti-

némicas. La asociación de amenorrea y galactorrea indica exceso de PRL en el 75% de los casos. La hiperprolactinemia del varón rara vez produce ginecomastia o galactorrea.

Las causas de ginecomastia aparecen en la Tabla 11.

ESTADOS FISIOLÓGICOS		
• Periodo neonatal	• Adolescencia	• Edad avanzada
ESTADOS PATOLÓGICOS		
• Idiopática • Fármacos: estrógenos, antiandrógenos, cimetidina, omeprazol, IECA, antagonistas del calcio, tricíclicos, opiáceos, anabolizantes esteroideos, etc. • Alteración en acción o síntesis de testosterona: hipogonadismos, pseudohermafroditismo masculino, etc. • Aumento de producción de estrógenos: tumores testiculares productores de estrógenos, tumores productores de hCG, hermafroditismo, aumento de sustrato para la aromatasa tisular (enfermedad suprarrenal, hepática, desnutrición e hipertiroidismo)		
Tabla 11. Causas de ginecomastia (MIR 02-03, 122; MIR 98-99, 255)		

Diagnóstico diferencial

La concentración de PRL es algo mayor en la mujer ($< 20-25 \mu\text{g/l}$) que en el varón ($< 15-20 \mu\text{g/l}$) en condiciones normales. Se eleva en el segundo trimestre del embarazo y alcanza su máximo en el momento del parto; los valores máximos oscilan entre 100 y 300 $\mu\text{g/l}$. Se debe sospechar una enfermedad hipofisaria o hipotalámica ante cualquier hiperprolactinemia, una vez descartado el embarazo, el puerperio, la cirrosis, los estados poscríticos, la ingestión de determinados medicamentos, el hipotiroidismo y la insuficiencia renal (MIR 01-02, 74).

Datos de laboratorio

Las concentraciones séricas de PRL se deben medir en todo paciente con hipogonadismo o galactorrea. En principio se deben realizar determinaciones basales en ayunas de prolactina. Hay que tener en cuenta que la PRL es una hormona de estrés, por lo que puede ser necesario hacer varias determinaciones en situación basal (2-3 determinaciones separadas por al menos 15-20 minutos) para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia ($\text{PRL} > 25 \mu\text{g/l}$). Además la prolactina se secreta en pulsos y, por tanto, una sospecha clínica elevada debe obligar a repetir las determinaciones de prolactina si el resultado es normal. Ello implica que podemos encontrar tanto falsos positivos como falsos negativos en las determinaciones de prolactina basales.

No existe ninguna prueba para diferenciar las diversas causas de hiperprolactinemia, aunque los niveles séricos superiores a 250 $\mu\text{g/l}$ son prácticamente diagnósticos de un adenoma hipofisario productor de PRL, casi siempre un macroadenoma, y los niveles superiores a 100 $\mu\text{g/l}$ en ausencia de embarazo es muy probable que se deban a un microprolactinoma. Niveles elevados de prolactina pero inferiores a 100 pueden deberse a microadenomas, así como a lesiones del tallo y del hipotálamo, y al resto de causas de hiperprolactinemia no neoplásicas. La mayoría de los pacientes con prolactinoma muestran una elevación nula o mínima en respuesta a TRH, en comparación con el aumento normal del 200%. No obstante, la respuesta a TRH es extremadamente variable y no posee valor diagnóstico.



En general, a los pacientes con una hiperprolactinemia inexplicada se les debe realizar estudios de imagen del hipotálamo y la hipófisis mediante resonancia magnética (RM) para descartar la existencia de lesión a ese nivel. Se habla de **hiperprolactinemia idiopática** cuando no se detectan anomalías radiológicas, a pesar de que pueda existir un microadenoma oculto, y se ha descartado la existencia de macroprolactina. En los pacientes en tratamiento con un fármaco que puede elevar los niveles de prolactina debemos realizar otra determinación tras la suspensión del mismo durante un mes. Si no es posible la retirada por motivos clínicos, hay que realizar una prueba de imagen hipofisaria para descartar la existencia de un prolactinoma concomitante.

! RECUERDA

La causa más frecuente de hiperprolactinemia es el embarazo y la causa patológica más frecuente en la ingesta de fármacos. Por ello, ante cualquier hiperprolactinemia se debe descartar el embarazo y la ingesta de fármacos. Niveles de prolactina $> 100 \mu\text{g/l}$ en ausencia de embarazo son muy sugerentes de prolactinoma, y los niveles $> 250 \mu\text{g/l}$ son prácticamente patognomónicos de macroprolactinoma.

Prolactinomas

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios secretores más frecuentes. Se dividen arbitrariamente en microadenomas ($< 10 \text{ mm}$) (Figura 21) y macroadenomas ($\geq 10 \text{ mm}$). El tamaño del prolactinoma no se relaciona de manera lineal con la secreción hormonal, aunque cifras de prolactina elevadas de forma considerable ($> 100\text{-}200 \mu\text{g/l}$) nos orientan hacia su existencia. Los macroadenomas hipofisarios con elevación discreta de PRL ($50\text{-}100 \mu\text{g/l}$) no suelen ser prolactinomas, sino adenomas no funcionantes con hiperprolactinemia secundaria a compresión del tallo hipofisario. En ocasiones, unos niveles muy elevados de prolactina provocados por un macroprolactinoma ($> 1.000 \mu\text{g/l}$) pueden saturar el método de determinación de laboratorio y dar lugar a un falso negativo ("efecto gancho"), por lo que ante la presencia de sintomatología compatible y macroadenoma hipofisario con niveles normales de prolactina, se debe descartar esta situación mediante la dilución de la muestra.

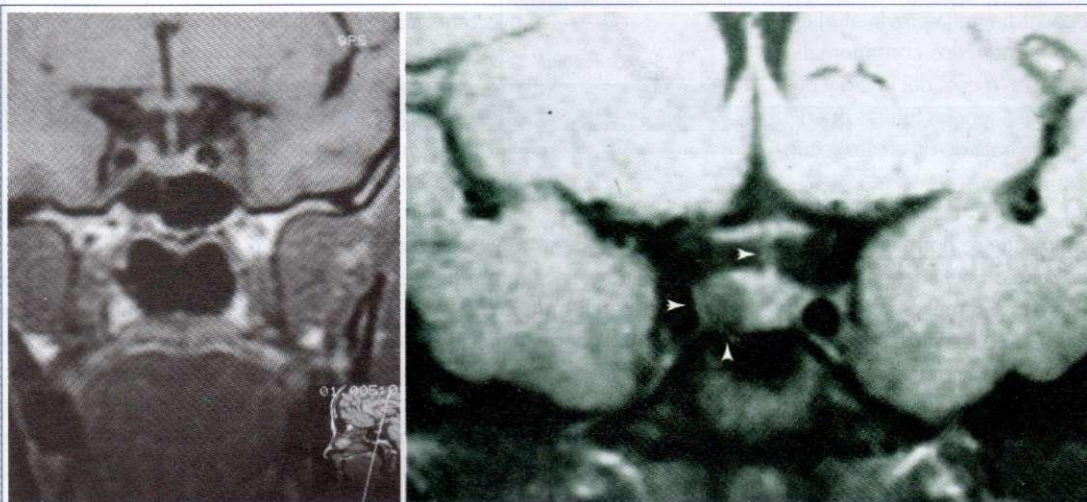


Figura 21. Región sellar normal (izquierda); microadenoma hipofisario (derecha, puntas de flecha). La flecha muestra la desviación del tallo

Presentación clínica

Los prolactinomas son más frecuentes en las mujeres. Los microprolactinomas son más frecuentes que los macroprolactinomas, el 90% de

los pacientes con microprolactinomas son mujeres y el 60% de los pacientes con macroprolactinomas son varones. La galactorrea y las alteraciones menstruales suelen conducir a un diagnóstico precoz en la mujer (MIR 07-08, 63). El retraso del varón en acudir al médico explica probablemente la mayor frecuencia de tumores voluminosos en el sexo masculino y la presencia de alteraciones visuales. En las mujeres posmenopáusicas y en la infancia la forma de presentación más frecuente al diagnóstico también son los síntomas de ocupación central. Los estrógenos estimulan las células lactotrofas, aunque no parece que aumenten el riesgo de crecimiento tumoral en los microprolactinomas. No se sabe si los anticonceptivos orales desempeñan un papel etiológico en la aparición de los prolactinomas. Es obligatorio medir los niveles de PRL en toda mujer que presenta galactorrea y recibe tratamiento con anticonceptivos. Los prolactinomas pueden ser causa de amenorrea primaria (5-7%). El 15% de los prolactinomas son diagnosticados durante el puerperio.

Tratamiento

Las indicaciones de tratamiento son (Tabla 12):

- **Efecto masa por el prolactinoma:** déficit de otras hormonas hipofisarias, defectos visuales, afectación de nervios craneales, cefalea, rinoliquorrea.
- **Efectos de la hiperprolactinemia:** hipogonadismo, oligomenorrea/amenorrea, disfunción eréctil e impotencia, infertilidad, osteoporosis u osteopenia.
- **Indicaciones relativas:** hirsutismo y galactorrea.

• Microprolactinomas: en los siguientes casos:

- Mujeres: deseo de embarazo, hipogonadismo grave con alto riesgo de osteoporosis, galactorrea molesta, disminución libido
- Varones: disminución libido o potencia sexual, esterilidad

• Macroprolactinomas: se tratan siempre

Tabla 12. Indicaciones de tratamiento de los prolactinomas (MIR 09-10, 73).

Los macroadenomas hipofisarios siempre deben tratarse, mientras que aquellos microprolactinomas poco sintomáticos (mujeres premenopáusicas con ciclos regulares y galactorrea tolerable o mujeres posmenopáusicas con galactorrea tolerable) o asintomáticos pueden vigilarse periódicamente mediante determinaciones de prolactina puesto que la posibilidad de crecimiento es bastante baja (MIR 09-10, 73). El mismo proceder se aplica a aquellos pacientes con hiperprolactinemia idiopática. Los pacientes asintomáticos con hiperprolactinemia secundaria a fármacos no requieren tratamiento. En aquellos pacientes con sintomatología en los que no es posible la retirada del fármaco, se pueden utilizar agonistas dopaminérgicos si la situación clínica lo permite, o bien tratamiento estrogénico o androgénico con el fin de evitar la pérdida de masa ósea secundaria al hipoestrogenismo. En este sentido hay que recordar que en casos de patología psiquiátrica, el uso de agonistas dopaminérgicos puede

empeorar el cuadro psiquiátrico por lo que debe vigilarse estrechamente a estos pacientes.

Tratamiento médico

Los agonistas de la dopamina reducen la concentración de PRL prácticamente en todos los pacientes con hiperprolactinemia. Son el tratamiento de primera elección.

- **Agonistas dopaminérgicos clásicos:** la bromocriptina es un derivado ergotamínico con efecto dopaminérgico. El tratamiento se inicia de forma progresiva para reducir los efectos colaterales de náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión ortostática. Tomar la medicación con las comidas reduce esta sintomatología. Una vez que se ha conseguido la normoprolactinemia, cesa la galactorrea y los ciclos ovulatorios reaparecen, restaurándose la fertilidad y el riesgo de embarazo. La bromocriptina reduce los niveles de prolactina sérica y la masa tumoral en los pacientes con macroprolactinomas. La bromocriptina consigue normalizar las cifras de prolactina en un 70% de los pacientes con macroadenoma y reducir el tamaño tumoral en un 50% de los casos. Lisurida y pergolida, son otros agonistas dopaminérgicos de similar eficacia a la bromocriptina, pero que ya no se emplean en el tratamiento de la hiperprolactinemia (MIR 02-03, 117).
- **Agonistas dopaminérgicos modernos:** quinagolida y cabergolina: aunque su coste es mayor, presentan menos efectos secundarios que los anteriores y su eficacia es mayor. Los macroprolactinomas que no responden a los agonistas clásicos sí pueden hacerlo a estos fármacos, por lo que ante la falta de respuesta a bromocriptina, el primer paso es el cambio a un agonista más potente, generalmente cabergolina, con el que se va a obtener respuesta hasta en el 60% de los casos resistentes. Globalmente, la cabergolina consigue una normalización de las cifras de prolactina en más del 80% de los pacientes con microadenoma y la reducción de tamaño tumoral en el 70% de los pacientes con macroprolactinomas. Por tanto, alrededor de un 20% de los pacientes son resistentes a agonistas dopaminérgicos.

Se ha descrito un discreto incremento de la presencia de anomalías valvulares en pacientes en tratamiento prolongado con cabergolina por hiperprolactinemia, aunque este aspecto permanece aún por aclarar. No obstante, se recomienda tratar a los pacientes con la mínima dosis eficaz, así como la realización de una ecocardiografía previa al iniciar el tratamiento, contraindicando el mismo en aquéllos con anomalías valvulares de base, que se debe repetir a los 3-6 meses del inicio y posteriormente cada 6-12 meses, si bien nuevas evidencias futuras puedan cambiar este protocolo si se demuestra que se trata de un efecto secundario menor a largo plazo.

Retirada del tratamiento. En pacientes en los que se normalizan los niveles de prolactina y se produce una desaparición del adenoma hipofisario o una importante reducción del mismo tras al menos dos años de tratamiento con agonistas dopaminérgicos se ha observado como hasta en un 25% de los casos los niveles de prolactina se mantienen dentro del rango de la normalidad y no se produce crecimiento tumoral tras la suspensión del mismo, si bien a largo plazo esta cifra podría reducirse hasta sólo un 5%. Por ello, tras este periodo de tratamiento se puede intentar la suspensión del mismo siempre que se cumplan los siguientes criterios:

- Normalización de los niveles de prolactina durante el tratamiento.
- Reducción del tamaño tumoral $\geq 50\%$ respecto al tamaño inicial.
- Seguimiento estrecho del paciente durante al menos cinco años tras la retirada del mismo.

No serían candidatos a suspensión del tratamiento aquellos pacientes que:

- 1) No hayan normalizado las concentraciones de prolactina durante el tratamiento.
- 2) Adenomas que hayan crecido o no hayan reducido su tamaño tumoral al menos un 50% respecto al tamaño inicial, pacientes con adenomas ≤ 5 mm del quiasma óptico o aquéllos con invasión del seno cavernoso o cualquier otro área crítica.

Tratamiento quirúrgico

La mortalidad y morbilidad de la intervención de los microprolactinomas son mínimas; existen recidivas en el 40% de los casos a los seis años de seguimiento. La cirugía (transesfenoidal [Figura 22], endoscópica o transcraneal) rara vez es curativa en los macroprolactinomas. La cirugía es necesaria en los pacientes con defectos visuales persistentes a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, y en aquéllos que no toleran los agonistas dopaminérgicos; también puede ser necesaria la cirugía descompresiva en los tumores con gran componente quístico o hemorrágico para aliviar los síntomas visuales y la cefalea. La tasa de recidiva puede ser hasta del 50-80% para los macroprolactinomas. Suele ser necesario el tratamiento prolongado con agonistas dopaminérgicos posquirúrgicamente.

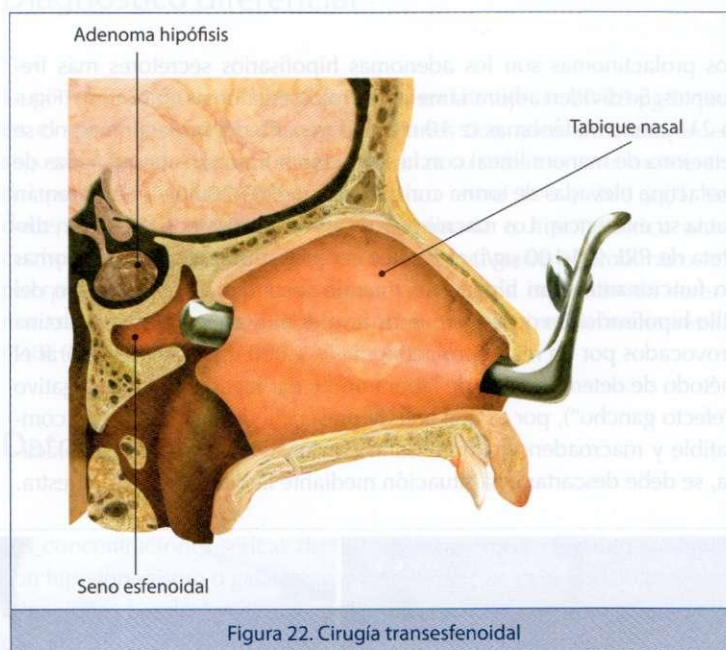


Figura 22. Cirugía transesfenoidal

Radioterapia

Tiene un papel muy limitado en el tratamiento de los prolactinomas. Su indicación fundamental es la de aquellos pacientes con prolactinomas resistentes a agonistas DA y cirugía, con tendencia probada al crecimiento. Puede ser necesaria en los macroadenomas de crecimiento persistente a pesar del tratamiento médico o quirúrgico, o si tras la cirugía el paciente no curado no tolera los agonistas DA (Figura 23).

! RECUERDA

No todos los prolactinomas requieren tratamiento (los microadenomas poco sintomáticos o asintomáticos pueden revisarse sin tratamiento). El tratamiento de elección, en aquellos pacientes con indicación, son los agonistas dopaminérgicos, bromocriptina o cabergolina, esta última más eficaz que la primera. Indicaciones de tratamiento quirúrgico son la persistencia de alteraciones campimétricas pese a tratamiento médico, la intolerancia a agonistas dopaminérgicos o la presencia de tumores con gran componente quístico o hemorrágico para disminuir la clínica compresiva.

Prolactinoma y embarazo

El 95-98% de las pacientes con microprolactinomas tratadas tienen un embarazo sin complicaciones. El aumento asintomático de tamaño del microprolactinoma se observa en un 5% de los casos. Las complicaciones del macroprolactinoma por el crecimiento tumoral durante el embarazo son más frecuentes. El 15-30% de estos pacientes muestran síntomas de crecimiento tumoral. Pese a que la cabergolina ha demostrado ser segura durante el embarazo, el agonista DA de elección en la gestación es la bromocriptina. La bromocriptina no se ha asociado con efectos deletéreos para el feto, pero aún así las recomendaciones actuales es que se interrumpa el tratamiento con bromocriptina en el caso de mujeres embarazadas con microprolactinomas. Para el seguimiento de las mujeres embarazadas con prolactinomas no es útil la determinación de las concentraciones de prolactina y las campimetrías periódicas no son coste-efectivas, aunque algunos recomiendan su realización trimestral en el caso de los macroprolactinomas o cuando existen cefalea o alteraciones visuales. La actitud ante el deseo de embarazo depende del tamaño del prolactinoma:

- **Pacientes con microprolactinomas.** Suspensión del tratamiento al confirmarse embarazo. En aquellas pacientes que desarrollen síntomas visuales o por efecto masa se debe realizar una RM hipofisaria y reintroducir el agonista DA si es preciso.
- **Pacientes con macroprolactinomas intra-selares.** Mantener tratamiento con bromocriptina.
- **Pacientes con macroprolactinomas de gran tamaño o/y con afectación extraselar.** No existe consenso acerca del proceder más adecuado. La mayoría de los autores recomiendan mantener el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, si bien algunos abogan por la cirugía transesfenoidal previa al embarazo.

Aquellas pacientes que experimentan síntomas por crecimiento tumoral pese a tratamiento farmacológico pueden requerir cirugía transesfenoidal o/y adelantar el parto. Es posible que el adenoma sufra un infarto o involución durante el embarazo, con la consiguiente curación.

2.2. Hipoprolactinemia

El déficit de PRL se manifiesta por la incapacidad para la lactancia. Ésta es la primera manifestación del infarto hipofisario posparto (síndrome de Sheehan). Para diagnosticar una hipoprolactinemia, se necesitan pruebas de estimulación (TRH) si bien, no suele ser necesario dada la ausencia de repercusión clínica. También puede observarse en las causas de panhipopituitarismo que producen destrucción hipofisaria (véase el apartado correspondiente).

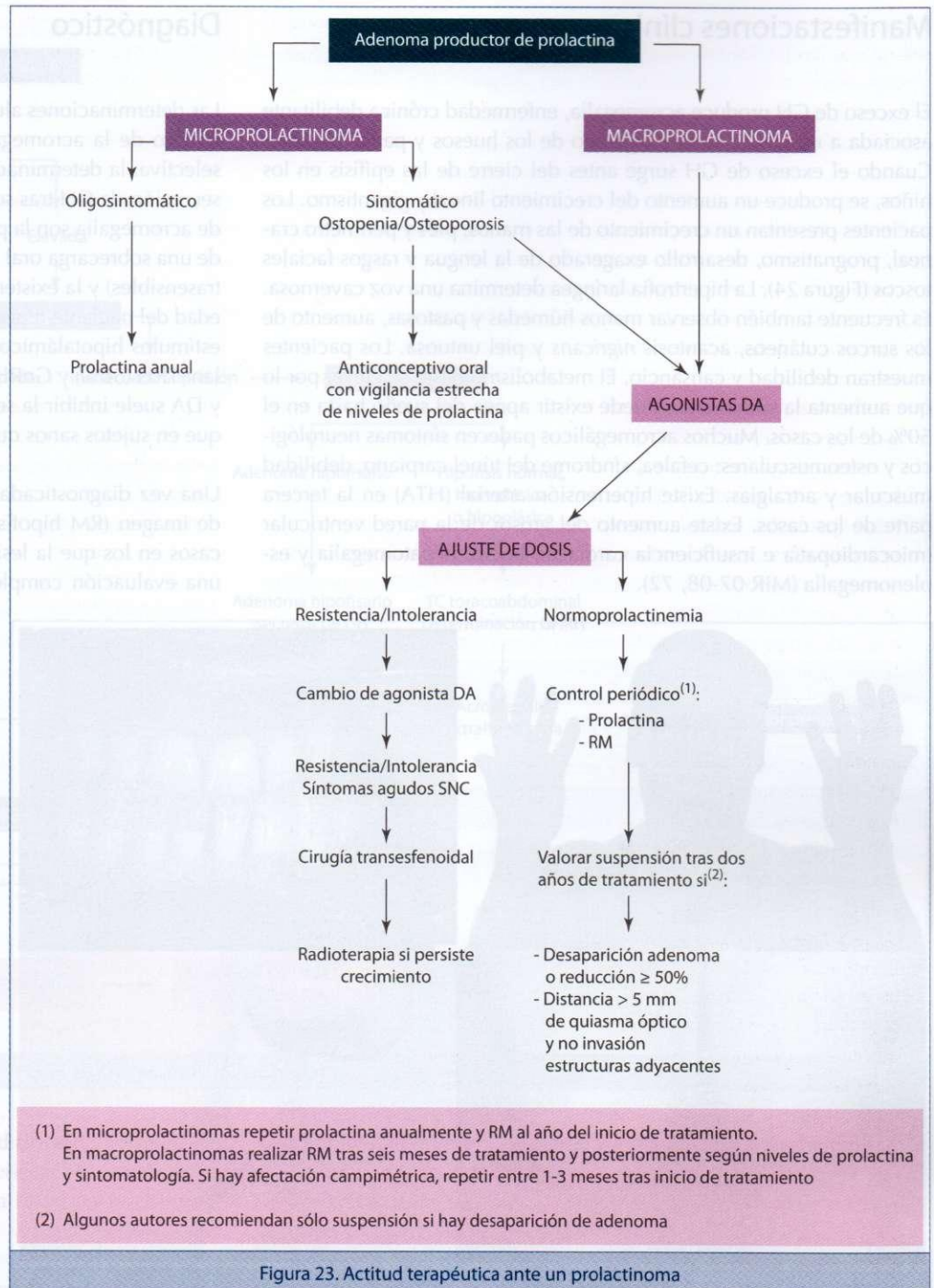


Figura 23. Actitud terapéutica ante un prolactinoma

2.3. Exceso de hormona de crecimiento: acromegalia y gigantismo

Etiología

Casi todos los pacientes acromegálicos padecen adenomas hipofisarios perfectamente definidos (95% de los casos). Los niveles de GH se correlacionan, en general, con el tamaño del tumor. El 75% de los adenomas productores de GH son macroadenomas. El tamaño suele ser más voluminoso y el comportamiento más agresivo en los pacientes más jóvenes. Los carcinomas productores GH son raros y se diagnostican sólo por la presencia de metástasis. Los tumores que producen invasión local se denominan adenomas invasores.

Manifestaciones clínicas

El exceso de GH produce acromegalia, enfermedad crónica debilitante asociada a un crecimiento exagerado de los huesos y partes blandas. Cuando el exceso de GH surge antes del cierre de las epífisis en los niños, se produce un aumento del crecimiento lineal y gigantismo. Los pacientes presentan un crecimiento de las manos, pies y perímetro craneal, prognatismo, desarrollo exagerado de la lengua y rasgos faciales toscos (Figura 24). La hipertrofia laríngea determina una voz cavernosa. Es frecuente también observar manos húmedas y pastosas, aumento de los surcos cutáneos, acantosis *nigricans* y piel untuosa. Los pacientes muestran debilidad y cansancio. El metabolismo basal se eleva, por lo que aumenta la sudoración. Puede existir apnea del sueño hasta en el 50% de los casos. Muchos acromegálicos padecen síntomas neurológicos y osteomusculares: cefalea, síndrome del túnel carpiano, debilidad muscular y artralgias. Existe hipertensión arterial (HTA) en la tercera parte de los casos. Existe aumento del grosor de la pared ventricular (miocardiopatía e insuficiencia cardíaca), bocio, hepatomegalia y esplenomegalia (MIR 07-08, 72).

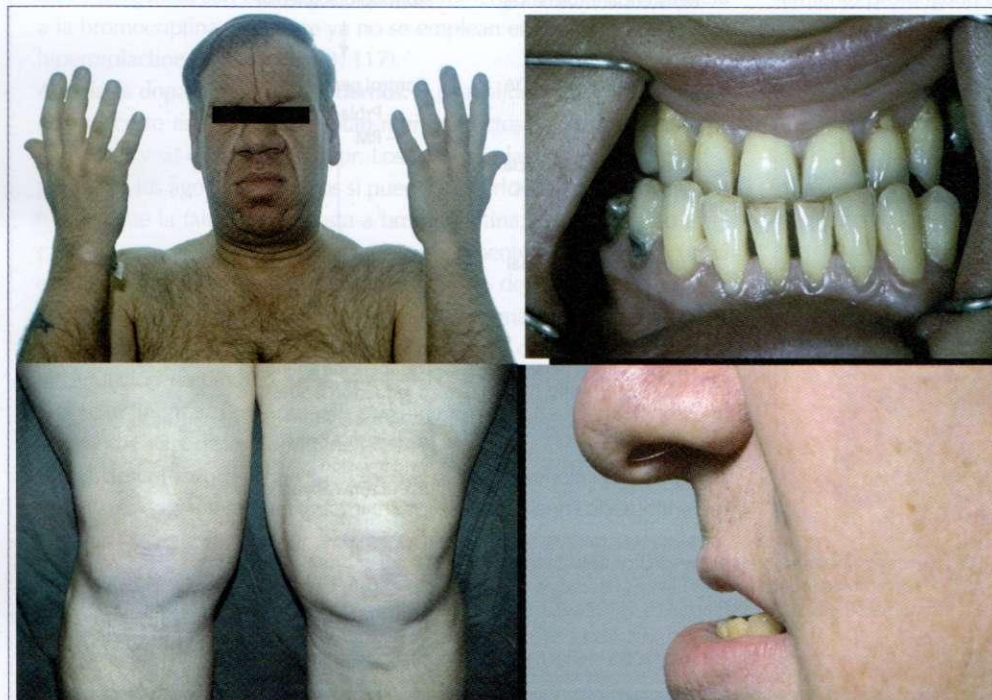


Figura 24. Fenotipo del paciente acromegálico: facies característica, prognatismo, aumento de separación interdientaria, crecimiento acral y osteoartropetia

La amenorrea puede cursar con o sin hiperprolactinemia; el hirsutismo es frecuente. Aparecen con más frecuencia pólipos nasales y aneurismas intracraneales. La acromegalia se ha asociado con un riesgo de tres a diez veces mayor de la aparición de pólipos premalignos y cáncer de colon. Se recomienda vigilar la aparición de éstos en todos los pacientes con edad superior a 50 años, historia familiar de cáncer de colon y en los que tienen tres o más pólipos cutáneos (acrocordomas o acrocordones).

Se observa resistencia insulínica en el 80%, intolerancia a la glucosa (50%) y diabetes mellitus clínica (10-15%). Puede existir hipercalcemia y cálculos renales, y es frecuente la existencia de niveles de fosfato elevados. Cuando existe hipercalcemia, suele deberse a la asociación con hiperparatiroidismo primario dentro de un MEN tipo 1 (MIR 02-03, 118). Se ha descrito hiperprolactinemia hasta en un 30% de los casos por cosecreción de prolactina o por desconexión hipotalámico-hipofisaria en casos de macroadenomas que comprimen el tallo hipofisario.

Diagnóstico

Las determinaciones aleatorias de GH no deben utilizarse para el diagnóstico de la acromegalia. Se dispone de dos pruebas de detección selectiva: la determinación de los niveles de IGF-I y la supresión de la secreción de GH tras sobrecarga de glucosa. Los criterios diagnósticos de acromegalia son la presencia de unos niveles de GH a las dos horas de una sobrecarga oral con glucosa $> 1 \mu\text{g/l}$ ($> 0,3 \mu\text{g/l}$ con ensayos ultrasensibles) y la existencia de niveles elevados de IGF-I para el sexo y edad del paciente. Pueden existir respuestas paradójicas de GH a otros estímulos hipotalámicos que, en condiciones normales, no la estimulan: TRH (50%) y GnRH (10-15%). En acromegálicos, la bromocriptina y DA suele inhibir la secreción de GH (50% de los casos) al contrario que en sujetos sanos que la estimulan (Figura 25).

Una vez diagnosticada la acromegalia, es necesario realizar estudios de imagen (RM hipofisaria) y estudios del campo visual en aquellos casos en los que la lesión afecte a la vía óptica. Es necesario realizar una evaluación completa de la función hipofisaria para descartar la

existencia de panhipopituitarismo. Todos los pacientes acromegálicos deben realizarse una colonoscopia en el momento del diagnóstico y proceder a un despistaje de complicaciones de acromegalia (por ej., apnea del sueño, diabetes mellitus, etc).

! RECUERDA

La acromegalia en más del 95% de los casos esta originada en un adenoma hipofisario productor de GH, en la mayoría de las ocasiones un macroadenoma. Junto con el aspecto externo característico de estos pacientes, la enfermedad cursa con un aumento de la mortalidad, fundamentalmente, de origen cardiovascular. El diagnóstico bioquímico se basa en la presencia de unos niveles de IGF-I elevados para edad y sexo junto con una GH que no suprime tras la realización de una SOG.

Tratamiento (Figura 25)

La **cirugía transesfenoidal** es un método potencialmente curativo y se considera como tratamiento de elección en los microadenomas y macroadenomas potencialmente resecables. En aquellos macroadenomas con amplia extensión extraselar aunque la cirugía no es curativa puede mejorar la respuesta al tratamiento médico. La tasa de curación es sólo de un 40% en los macroadenomas, aunque llega al 90% cuando se trata de un microadenoma. Tras la operación, se produce hipopituitarismo en un 10-20% de los casos con macroadenomas. Los resultados de la cirugía pueden aparecer en pocos días.

La **radioterapia** se utiliza en aquellos pacientes no curados tras la cirugía o cuando está contraindicada o el paciente la rechaza. Hoy en día, es un tratamiento de segunda o tercera elección. La radiación con partículas pesadas es útil para disminuir la concentración de GH en la acromegalia, aunque su efecto tarda mucho tiempo en aparecer. No se utiliza en los pacientes con extensión supraselar. El riesgo de hipopituitarismo a diez años ronda el 20-50%. La radioterapia convencional también es útil, reduciendo la GH a un ritmo del 20% anual y

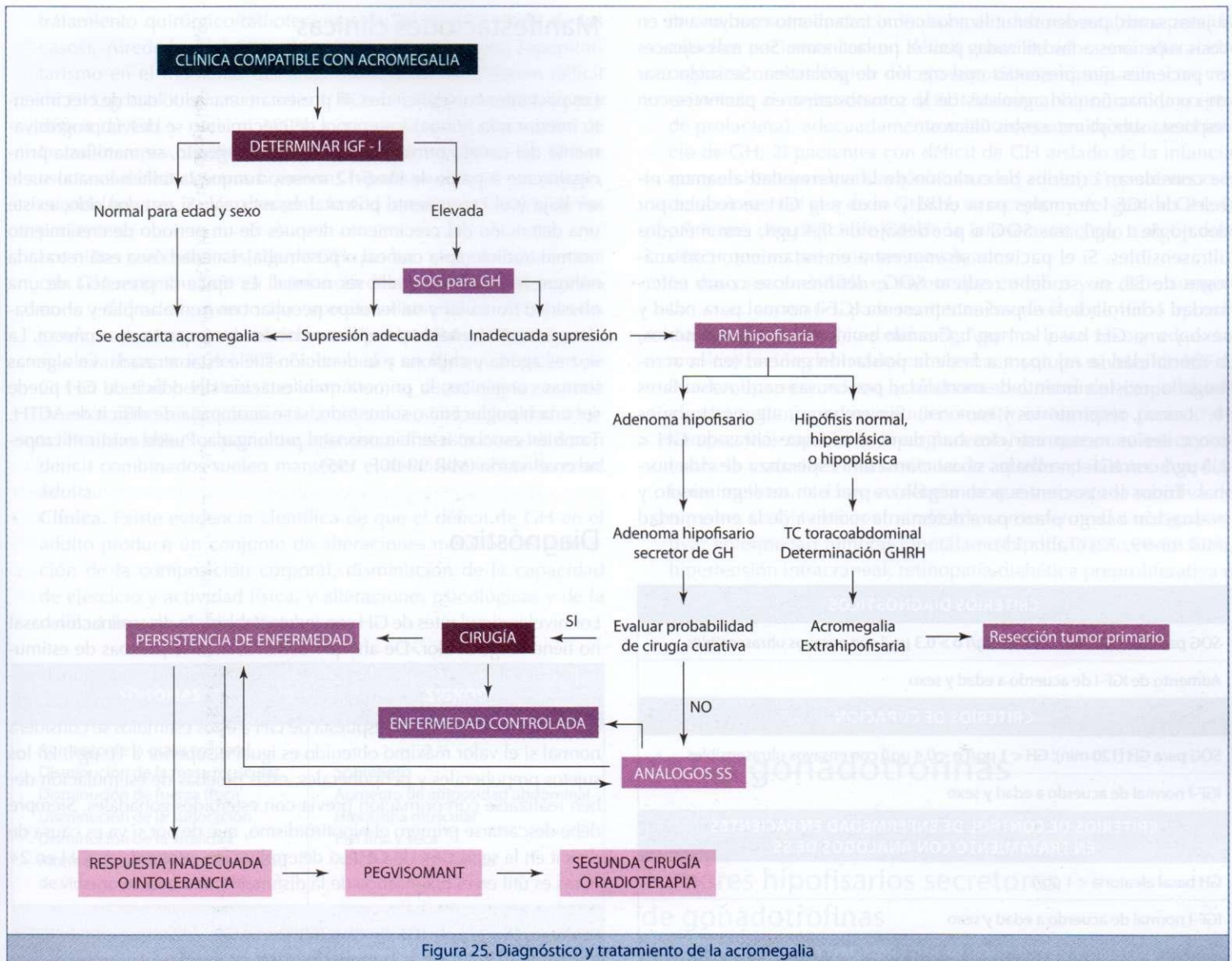


Figura 25. Diagnóstico y tratamiento de la acromegalia

normalizando IGF-I en el 60% de los casos a diez años. El riesgo de hipopituitarismo ronda del 20-80% según las series. Otra opción es la radioterapia estereotáxica aunque existe escasa experiencia con esta modalidad.

El **tratamiento médico** de elección en la acromegalia son los análogos de la somatostatina. Normalizan las concentraciones de GH e IGF-I en la mitad de los acromegálicos, y en un 30-50% de los pacientes produce una regresión moderada del tumor. Las indicaciones de tratamiento médico como primera opción terapéutica, aunque no totalmente consensuadas, son un riesgo quirúrgico inaceptable, el rechazo de la cirugía por parte del paciente o la presencia de un macroadenoma con escasa probabilidad de ser resecado completamente, aunque en estos últimos casos también se puede plantear la cirugía descompresiva como primera opción y añadir el tratamiento médico, puesto que algunos trabajos muestran una mejor respuesta al tratamiento médico tras la disminución de la masa tumoral (*debulking*).

Los efectos colaterales más frecuentes son la esteatorrea y el dolor abdominal que desaparecen en las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo a largo plazo de coledocistitis es alto (25%). Están indicados como tratamiento coadyuvante tras un tratamiento quirúrgico no satisfactorio. Parece también que su utilización preoperatoria en pacientes con macroadenomas mejora el resultado quirúrgico. Preparados:

- **Octreótida:** se aplica por vía subcutánea, en dosis repetidas diariamente.

- **Octreótida de liberación lenta:** vía intramuscular profunda, en dosis única, cada 28 días.
- **Lanreótida:** vía intramuscular profunda, en dosis única, cada 14 días. Se puede aumentar su frecuencia de administración en una inyección cada diez días, si no responden a la pauta anterior. Existe un nuevo preparado de administración subcutánea cada 28 días.

El pegvisomant es un fármaco que actúa como antagonista del receptor de GH y que ha demostrado normalizar las cifras de IGF-I en más del 95% de los pacientes. Se administra vía subcutánea en inyecciones diarias. Está indicado como tratamiento de segunda elección tras los análogos de somatostatina, en caso de no alcanzar con estos fármacos criterios de curación, o por la aparición de efectos secundarios graves. En menos del 2% de los casos se puede observar crecimiento tumoral por lo que se debe evaluar anualmente mediante RM el área selar en los pacientes en tratamiento con este fármaco. Otros efectos secundarios asociados al fármaco son la elevación de enzimas hepáticas que requiere monitorización periódica y la aparición de lipodistrofia en el sitio de administración e incluso a distancia del mismo. La monitorización del tratamiento se realiza sólo con los niveles de IGF-I. El tratamiento combinado con pegvisomant y análogos de somatostatina se ha empleado en pacientes resistentes pero se carece de datos a largo plazo.

Los agonistas dopaminérgicos, fundamentalmente la cabergolina, que en acromegálicos suelen inhibir la secreción GH a diferencia de los

sujetos sanos, pueden ser utilizados como tratamiento coadyuvante en dosis superiores a las utilizadas para el prolactinoma. Son más eficaces en pacientes que presentan cosecreción de prolactina. Se suele usar en combinación con agonistas de la somatostatina en pacientes con respuesta subóptima a estos últimos.

Se consideran criterios de curación de la enfermedad alcanzar niveles de IGF-I normales para edad y sexo y la GH se reduce por debajo de 1 µg/l, tras SOG o por debajo de 0,4 µg/l, con métodos ultrasensibles. Si el paciente se encuentra en tratamiento con análogos de SS, no se debe realizar SOG, definiéndose como enfermedad controlada si el paciente presenta IGF-I normal para edad y sexo y una GH basal < 1 µg/l. Cuando se alcanzan estos criterios, la mortalidad se equipara a la de la población general (en la acromegalia, existe aumento de mortalidad por causas cardiovasculares (1.ª causa), respiratorias y tumores). Sin embargo, algunos trabajos con criterios menos estrictos han demostrado que cifras de GH < 2,5 µg/l con IGF-I normales se asocian a una esperanza de vida normal. Todos los pacientes acromegálicos precisan un seguimiento y evaluación a largo plazo para detectar la recidiva de la enfermedad (MIR 98-99, 72) (Tabla 13).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
SOG para GH (120 min): GH > 1 µg/l o > 0,3 µg/l con ensayos ultrasensibles
Aumento de IGF-I de acuerdo a edad y sexo
CRITERIOS DE CURACIÓN
SOG para GH (120 min): GH < 1 µg/l o < 0,4 µg/l con ensayos ultrasensibles
IGF-I normal de acuerdo a edad y sexo
CRITERIOS DE CONTROL DE ENFERMEDAD EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE SS
GH basal aleatoria < 1 µg/l
IGF-I normal de acuerdo a edad y sexo
CRITERIOS DE CONTROL DE ENFERMEDAD EN PACIENTES EN EL TRATAMIENTO CON PEGVISOMANT
GH no sirve puesto que está elevada con este tratamiento
IGF-I normal de acuerdo a edad y sexo
Tabla 13. Criterios diagnósticos y de curación (MIR 99-00, 70)

2.4. Déficit de hormona del crecimiento (GH) y enanismo hipofisario

La hormona del crecimiento (GH) es la primera hormona que desaparece en las enfermedades de la hipófisis y del hipotálamo cuando el proceso es gradual. La carencia absoluta o relativa de GH es una de las causas de retraso del crecimiento en la infancia, aunque su incidencia es baja y representa el 10% de los pacientes remitidos a una clínica de crecimiento. Actualmente, se puede llegar a identificar una lesión hipofisaria en el 25-35% de los casos (displasia septoóptica, holoprosencefalia, histiocitosis, craneofaringioma). Aproximadamente el 10% son hereditarios y el 70% restante se consideran idiopáticos. No obstante, actualmente se estima que hasta un 15% de los casos idiopáticos se deben a mutaciones en el gen SHOX.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con déficit de GH presentan una velocidad de crecimiento inferior a la normal y su curva de crecimiento se desvía progresivamente del canal normal. Si el déficit es congénito, se manifiesta principalmente a partir de los 6-12 meses, aunque la talla neonatal suele ser baja y el crecimiento posnatal es anormal. Si es adquirido, existe una detención del crecimiento después de un periodo de crecimiento normal (radioterapia craneal o poscirugía). La edad ósea está retrasada aunque la edad-talla suele ser normal. Es típica la presencia de una obesidad troncular y un fenotipo peculiar con frente amplia y abombada, raíz nasal hundida y mejillas redondeadas (aspecto de muñeco). La voz es aguda y chillona y la dentición suele estar atrasada. En algunas formas congénitas, la primera manifestación del déficit de GH puede ser una hipoglucemia, sobre todo, si se acompaña de déficit de ACTH. También asocian ictericia neonatal prolongada. Puede existir micropepe en el varón (MIR 99-00F, 195).

Diagnóstico

Los niveles circulantes de GH son indetectables y la determinación basal no tiene ningún valor. De ahí que deban realizarse pruebas de estimulación de GH, bien farmacológicas (clonidina, arginina, glucagón, hipoglucemia insulínica), bien fisiológicas (ejercicio), que valoran la capacidad de reserva de GH. La respuesta de GH a estos estímulos se considera normal si el valor máximo obtenido es igual o superior a 10 µg/l. En los sujetos prepuberales y peripuberales, estas pruebas de estimulación deben realizarse con primación previa con esteroides gonadales. Siempre debe descartarse primero el hipotiroidismo, que de por sí ya es causa de déficit en la secreción de GH. La determinación integrada de GH en 24 horas es útil en el diagnóstico de la disfunción neurosecretora.

La determinación de IGF-I y de IGFBP3 (proteína de transporte de IGF-I) son también útiles como método de detección selectiva, ya que los pacientes con déficit de GH presentan niveles reducidos de ambas, aunque no siempre. En los síndromes de insensibilidad a la GH, como el enanismo de Laron, existen niveles reducidos de IGF-I y elevados de GH.

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico de déficit de GH siempre se debe realizar una prueba de imagen hipofisaria (RM).

El diagnóstico diferencial con otras causas de hipocrecimiento se contempla en la Sección de *Pediatría*.

Tratamiento

La mayoría de los niños que sufren déficit de GH responden al tratamiento con GH sintética con una aceleración de la velocidad de crecimiento hasta un límite normal o incluso por encima de lo normal. En los casos de insensibilidad a GH, como el síndrome de Laron, el tratamiento se realiza con IGF-I recombinante o dosis elevadas de GH.

Déficit de hormona del crecimiento en el adulto

- **Etiología.** La causa más frecuente de disfunción hipotálamo-hipofisaria en el adulto son los tumores hipofisarios y paraselares o/y el



tratamiento quirúrgico/radioterápico de los mismos (90% de los casos). Alrededor del 80% de estos pacientes tienen hipopituitarismo en el momento del diagnóstico y un 50% tienen déficit de GH, gonadotrofinas o cortisol. Tras la cirugía, un 80% tienen déficit de GH y casi un 100% lo presenta a los cinco años de la radioterapia hipofisaria. Con frecuencia, el déficit de GH se asocia al déficit de otras hormonas hipofisarias de tal forma que, cuando hay tres o más alteradas, la GH lo está en el 100% de los pacientes.

Los niños con déficit aislado de GH que han recibido tratamiento con GH recombinante en la infancia deben repetirse las pruebas en la edad adulta puesto que aproximadamente un 20% de los casos presentan una secreción normal en la edad adulta. Esta cifra se eleva hasta más del 70% en los casos en los que el déficit de GH en la edad pediátrica fue idiopático, es decir, que la mayoría de estos niños no precisarán tratamiento con GH en la edad adulta. Por otro lado, los pacientes con anomalías estructurales o con déficit combinados suelen mantener el déficit de GH en la edad adulta.

- **Clínica.** Existe evidencia científica de que el déficit de GH en el adulto produce un conjunto de alteraciones metabólicas, alteración de la composición corporal, disminución de la capacidad de ejercicio y actividad física, y alteraciones psicológicas y de la calidad de vida (Tabla 14).

SÍNTOMAS	SIGNOS
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la grasa corporal • Disminución de la masa muscular • Disminución de fuerza física • Disminución de la sudoración • Disminución de la vitalidad • Alteración psicológica y de calidad de vida 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrepeso • Aumento de adiposidad abdominal • Hipotrofia muscular • Piel fina y seca • Afectividad deprimida

Tabla 14. Clínica del déficit de GH del adulto (MIR 01-02, 73)

• Diagnóstico:

- **Hipoglucemia insulínica:** es el test de referencia ("patrón oro"). El déficit de GH se define como la incapacidad de llegar a un pico máximo estimulador $> 5 \mu\text{g/l}$.
- **IGF-I basal:** es una prueba que suele usarse por su sencillez y su especificidad, aunque hasta un 40% de los adultos con déficit de GH pueden tener valores normales de IGF-I, por lo que no es suficientemente sensible para el diagnóstico.
- **Otros test de estimulación:** están menos estandarizados, pero se pueden utilizar, siempre determinando el límite de corte para cada test que define el déficit de GH. El más utilizado, por presentar menos falsos positivos, es el test de estimulación con arginina-GHRH definiéndose como una respuesta normal una elevación de GH $> 4 \mu\text{g/l}$.
- **Otras pruebas complementarias:** bioquímica con lípidos (LDL elevada con HDL disminuida), aumento de la insulinemia en ayuno, disminución de la densidad ósea.

- **Tratamiento.** El beneficio del tratamiento sustitutivo está claramente establecido en términos de incremento de la masa muscular y disminución del tejido adiposo. Sin embargo, en términos de densidad mineral ósea, sensación de bienestar o perfil lipídico los resultados son menos convincentes, por lo que no existe consenso sobre a quién tratar. En España la indicación actual de tratamien-

to con hormona de crecimiento en el adulto se establece para: 1) aquellos pacientes con un déficit grave debido a una alteración orgánica o morfológica del eje hipotálamo-hipofisario, con coexistencia al menos de otro déficit hormonal hipofisario (excepto de prolactina), adecuadamente sustituido antes de valorar el inicio de GH; 2) pacientes con déficit de GH aislado de la infancia que persiste tras reevaluación en la edad adulta; 3) pacientes con delecciones del gen de la GHRH, su receptor y del gen de GH; 4) pacientes con déficit de GH de la infancia asociado a algún otro déficit que no precisan ser reevaluados.

La dosis recomendada es menor que en niños y se debe aumentar, si es necesario, para mantener los niveles de IGF-I aproximadamente en la mitad del rango normal para sexo y edad. La monitorización del tratamiento se hace con los niveles de IGF-I. Pueden aparecer edema y síndrome del túnel del carpo al inicio del tratamiento, que suelen remitir en un corto periodo de tiempo. Más rara es la hiperglucemia, aunque conviene monitorizarla y ajustar el tratamiento de aquellos pacientes con diabetes mellitus. No hay evidencia de que aumente la recidiva de tumores. La GH está contraindicada con enfermedad maligna activa, enfermedad tumoral hipotálamo-hipofisaria no controlada, hipertensión intracraneal, retinopatía diabética preproliferativa o proliferativa e hipersensibilidad a GH o algunos de sus excipientes.

2.5. Alteraciones de las gonadotrofinas

Tumores hipofisarios secretores de gonadotrofinas

Los tumores secretores de gonadotropinas son generalmente macroadenomas que producen habitualmente FSH o FSH junto a LH; rara vez LH sola. En otros, se encuentran cantidades normales de gonadotropinas intactas con aumento de la producción de subunidades de éstas, sobre todo, de la subunidad α . En la mayoría de los casos no producen clínica derivada de la secreción hormonal (parecen no secretores), estimándose que más del 80% de los macroadenomas hipofisarios no secretores son en realidad gonadotropomas, y producen clínica por efecto masa. Otras veces se diagnostican, sobre todo, en varones con disminución de la libido y reducción de la concentración de testosterona (en ocasiones, la LH secretada es inactiva).

Diagnóstico diferencial

Puede haber aumento del tamaño de los testículos debido al exceso de producción de FSH y elevación de la testosterona por exceso de producción de LH, aunque esto es más raro. En el 40% de los tumores secretores de gonadotropinas, existe una respuesta anómala a TRH de FSH. El diagnóstico diferencial se debe establecer con el hipogonadismo primario, y es necesario realizar pruebas de imagen para excluirlas.

El tratamiento de los macroadenomas productores de gonadotropinas es similar al de los adenomas no funcionantes: cirugía, radioterapia o ambas. El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos, análogos de GnRH o análogos de somatostatina es poco efectivo.

Hipogonadismo hipogonadotrópico o central

El hipogonadismo hipogonadotrófico o central se caracteriza por niveles séricos bajos de testosterona o estradiol, acompañados de concentraciones bajas de FSH y de LH. El déficit de gonadotropinas puede ser congénito o adquirido. Entre los trastornos hereditarios asociados a hipogonadismo, encontramos trastornos hipotalámicos como el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Laurence-Moon-Bield.

El **síndrome de Kallman**, o hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, se debe a un déficit aislado de gonadotropinas por un defecto en la síntesis o liberación de GnRH (mutación del gen KAL). La secreción del resto de las hormonas hipofisarias suele mantenerse intacta. Frecuentemente implica anosmia o hiposmia, criptorquidia y malformaciones renales. Los valores de LH, FSH y testosterona están por debajo de lo normal y no responden al estímulo con GnRH; sin embargo, la administración de GnRH sintética restaura la respuesta de las gonadotropinas y puede iniciar la espermatogénesis. Este trastorno se hereda de forma recesiva ligado al cromosoma X, o como rasgo autosómico dominante de expresividad variable.

Los defectos adquiridos de producción de GnRH son frecuentes: hiperprolactinemia, desnutrición, anorexia nerviosa, ejercicio físico intenso y el estrés parecen inhibir la liberación de GnRH. Puede existir un déficit relativamente precoz de FSH y LH en los macroadenomas hipofisarios. También existe este déficit en la hemocromatosis y en algunos trastornos endocrinos poliglandulares.

Los pacientes con déficit de GnRH pueden alcanzar la fertilidad mediante el tratamiento con análogos de GnRH de forma pulsátil. Si el trastorno es hipofisario, es necesario administrar FSH y LH.

2.6. Alteraciones de la tirotrofina

Hipotiroidismo hipofisario (central o secundario)

Los pacientes con hipotiroidismo central no padecen bocio, no presentan elevación del colesterol y suelen presentar déficit asociados de otras hormonas hipofisarias (Tabla 15). Se caracteriza por la existencia de niveles bajos de T4 con cifras normales o bajas de TSH; en algunas raras ocasiones pueden existir cifras elevadas de TSH, pero ésta es biológicamente inactiva. Durante el tratamiento sustitutivo, no debe emplearse la concentración de TSH para controlar la eficacia del tratamiento, sino los niveles de T4 (o conjuntamente con T3) libre. Las enfermedades graves pueden producir alteraciones en las pruebas de laboratorio indistinguibles del hipotiroidismo central (síndrome de enfermedad sistémica eutiroida), salvo que, en este caso, la rT3 está elevada.

	HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	HIPOTIROIDISMO CENTRAL
T4, T3	Disminuidos	Disminuidos
TSH	Aumentada	Normal o disminuida
Colesterol	Aumentado	Normal
Bocio	Sí o no	No
Déficit hormonales asociados	No frecuentes	Sí frecuentes (ACTH-cortisol)
Tratamiento	Levotiroxina	Levotiroxina (+ otras hormonas, si precisa)
Seguimiento de tratamiento	TSH	T4 libre

Tabla 15. Características diferenciales entre hipotiroidismo primario e hipotiroidismo central

Hipertiroidismo hipofisario

El adenoma hipofisario secretor de TSH es muy poco frecuente (< 2% de los adenomas hipofisarios) y habitualmente se presenta como macroadenoma. Clínicamente cursa con síntomas derivados del efecto masa del tumor, junto con hipertiroidismo y bocio difuso. Desde un punto de vista bioquímico, el dato característico es la asociación de niveles elevados de T4 con TSH inapropiadamente normal o alta. Es característica la liberación de cantidades excesivas de subunidad α (cociente subunidad α /TSH > 5,7). En algunos casos, el tumor puede producir, también, hormona de crecimiento o prolactina. Se plantea el diagnóstico diferencial con otras formas de hipertiroidismo con cifras altas de TSH, fundamentalmente con la resistencia a las hormonas tiroideas, de la que clínicamente sólo se diferencia por la ausencia de tumor hipofisario demostrable y cociente subunidad α /TSH < 1 en el último. El test de TRH es menos fiable para el diagnóstico diferencial (MIR 01-02, 72). En ambos casos, la secreción de TSH disminuye tras tratamiento con octreótida. El tratamiento de los adenomas productores de TSH va dirigido generalmente al tumor (cirugía \pm radioterapia), aunque a veces es necesario el tratamiento médico del hipertiroidismo (tiroidectomía o antihipertiroides).

2.7. Alteraciones de la corticotrofina

Exceso de ACTH

- **Síndrome de Nelson.** El síndrome de Nelson está causado por el crecimiento del tumor hipofisario residual, tras la suprarrenalectomía bilateral en los pacientes con síndrome de Cushing central. Se caracteriza por la hiperpigmentación cutánea, a pesar de un tratamiento sustitutivo adecuado con glucocorticoides. Estos tumores pueden presentar un patrón de crecimiento agresivo y se diagnostican fácilmente con TC o RM.
- **Síndrome de Cushing ACTH dependiente:** véase el Capítulo de Patología suprarrenal.

Déficit de ACTH

La insuficiencia suprarrenal secundaria a déficit de ACTH se puede observar de modo aislado o asociado, a otros déficit hormonales hi-



poisarios. La causa más frecuente de déficit reversible de ACTH es el tratamiento prolongado con glucocorticoides. El déficit aislado de ACTH puede ser de origen hipotalámico o hipofisario, o aparecer tras la cirugía de un adenoma hipofisario productor de ACTH, en cuyo caso sugiere una alta probabilidad de curación. Clínicamente, se distingue de la insuficiencia suprarrenal primaria por la ausencia de hiperpigmentación y la ausencia de hiperpotasemia (ya que la vía mineralcorticoidea no se altera en el déficit de ACTH). Los pacientes pueden presentar hiponatremia, ya que el cortisol es necesario para eliminar agua libre (después será una hiponatremia dilucional).

2.8. Enfermedades del hipotálamo

Las enfermedades del hipotálamo anterior comprenden los craneofaringiomas, los gliomas del nervio óptico, los tumores de células germinales, las enfermedades granulomatosas, los meningiomas del ala del esfenoide y los aneurismas de la carótida interna. Las lesiones del hipotálamo posterior comprenden los gliomas, los hamartomas, los ependimomas, los tumores germinales y los teratomas (véase la Sección de Neurología y neurocirugía).

2.9. Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios representan aproximadamente el 10-15% de las neoplasias intracraneales y pueden producir síntomas relacionados con el crecimiento tumoral y síndromes de exceso hormonal.

Anatomía patológica

Se clasifican según su tinción inmunohistoquímica. Otra clasificación se basa en el tamaño del adenoma (microadenoma < 10 mm; macroadenoma ≥ 10 mm) o según sus características invasivas (intrahipofisario, intraselar, difuso, invasor).

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones endocrinas

Los tumores hipofisarios secretores más frecuentes son los prolactinomas (galactorrea, hipogonadismo).

Los tumores productores de GH (acromegalia) son los segundos en orden de frecuencia. Le siguen los adenomas corticotróficos (secretores de ACTH - enfermedad de Cushing), los adenomas productores de gonadotropinas (la mayoría clínicamente silentes) y los productores de TSH (hipertiroidismo). El 15% de los tumores hipofisarios producen varias hormonas; la combinación más frecuente es la de GH y prolactina.

El 30-40% de los adenomas hipofisarios operados son, en apariencia, no secretores. Algunos de estos tumores secretan grandes cantidades de subunidad α que clínicamente pasa desapercibida. La mayor parte de los adenomas no funcionantes suelen ser voluminosos en el momento del diagnóstico. Los adenomas hipofisarios pueden formar parte del MEN 1 (MIR 98-99, 76).

Manifestaciones locales de los adenomas hipofisarios

Pueden existir defectos campimétricos, ya que el quiasma óptico se sitúa por delante y encima de la hipófisis, y la expansión supraselar de los adenomas lo comprime. El defecto campimétrico más frecuente es la hemianopsia bitemporal (Figura 26) (MIR 09-10, 60; MIR 01-02, 61). Si la extensión del adenoma se realiza lateralmente invadiendo los senos cavernosos, se producen parálisis oculomotoras, la más frecuente la del III par (simula una mononeuropatía diabética). Puede existir afectación del IV y del VI pares, y si se afecta el V, aparecen dolor y parestesias en su zona de distribución; además también puede existir compresión de la arteria carótida. La cefalea es frecuente en los tumores voluminosos. Si el adenoma invade el hipotálamo, pueden producir hiperfagia, alteraciones de la regulación hormonal y pérdida de las aferencias hormonales hipotalámicas. La existencia de hidrocefalia y diabetes insípida es más frecuente en los craneofaringiomas.

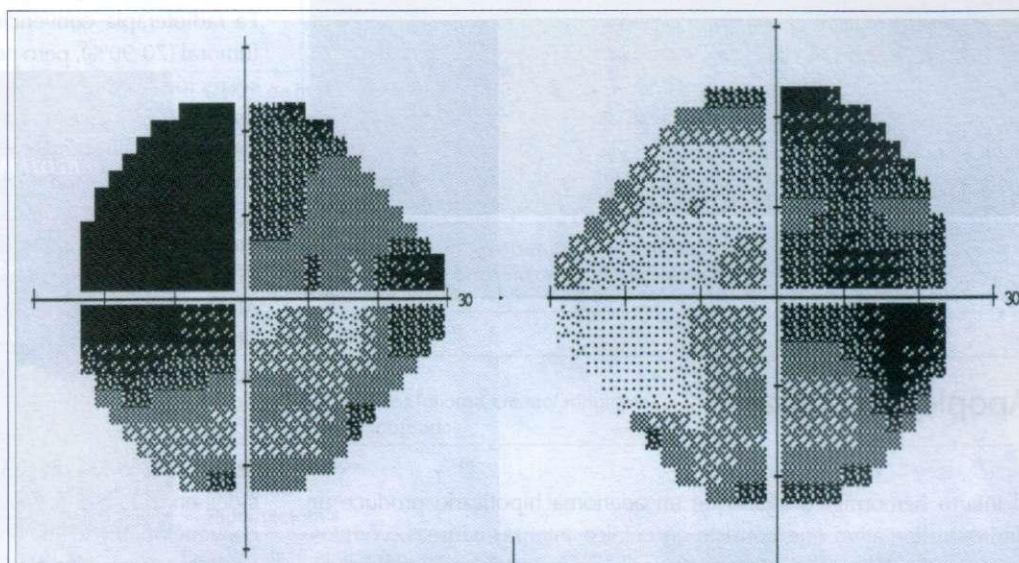


Figura 26. Hemianopsia bitemporal secundaria a macroadenoma hipofisario

Diagnóstico diferencial

La existencia de un tumor hipofisario debe incluir un diagnóstico diferencial con otros tumores y masas selares (Tabla 16), así como la realización de determinaciones hormonales, tanto para aclarar si son tumores secretores como una evaluación de función hipofisaria completa para descartar deficiencias hormonales. Hay que recordar que entre un 10-20% de la población general alberga **incidentalomas hipofisarios**, es decir, microadenomas no secretores en los que la actitud implica sólo el seguimiento con pruebas de imagen y hormonales, al menos una vez anualmente los dos primeros años y posteriormente de forma más espaciada.

TUMORES BENIGNOS	<ul style="list-style-type: none"> Adenoma hipofisario (lo más frecuente) Craneofaringioma Meningioma
TUMORES MALIGNOS	<ul style="list-style-type: none"> Primario: sarcoma, cordoma, carcinoma hipofisario (muy raro), tumor de células germinales Metástasis: pulmón, mama
OTRAS LESIONES	Lesiones quísticas: de la bolsa de Rathke, dermoide, aracnoideo Granulomatosis: sarcoidosis, tuberculosis, histiocitosis Hiperplasia hipofisaria: lactotropa (embarazo), gonadotropa, tirotropa, somatotropa (secreción ectópica de GHRH) (Figura 27) Abscesos hipofisarios Hipofisitis linfocítica Fístula arteriovenosa

Tabla 16. Diagnóstico diferencial de las masas selares



Figura 27. Hiperplasia hipofisaria tirotropa y lactotropa secundaria a hipotiroidismo primario

Apoplejía hipofisaria

El infarto hemorrágico agudo de un adenoma hipofisario produce un síndrome llamativo que consiste en cefalea intensa, náuseas, vómitos, disminución del nivel de consciencia, síntomas meníngeos, oftalmoplejía y alteraciones pupilares. Aunque es más frecuente en los tumores productores de GH y en los productores de ACTH, puede ser la primera manifestación de cualquier adenoma. El panhipopituitarismo es una secuela bastante frecuente. La apoplejía hipofisaria es una urgencia neuroquirúrgica que precisa descompresión de la hipófisis por vía transfenoidal junto con tratamiento corticoideo de estrés (MIR 06-07, 54).

Tratamiento

Tratamiento médico

Los agonistas dopaminérgicos son considerados el tratamiento de elección de los prolactinomas. Los análogos de la somatostatina son el tratamiento complementario más eficaz en la acromegalia. Éstos pueden ser útiles en los adenomas productores de TSH. Los adenomas no funcionantes o los

productores de gonadotropinas presentan escasa respuesta con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía transfenoidal de los microadenomas tiene una tasa de mortalidad del 0,27% y una morbilidad del 1,7%. Las complicaciones fundamentales comprenden rinorrea de líquido cefalorraquídeo, parálisis del III par y pérdida de visión. Es una técnica bastante segura que corrige la hipersecreción hormonal rápidamente. Sin embargo, la recidiva posquirúrgica puede alcanzar un 50% después de 5-10 años en los microprolactinomas y es también muy importante en los tumores productores de GH y en la enfermedad de Cushing.

La cirugía de los macroadenomas tiene una tasa de mortalidad < 1% y una morbilidad en torno al 6%. Las complicaciones más frecuentes son: hipopituitarismo (10%), diabetes insípida transitoria (5%) y permanente (1%), rinorrea de LCR (3,3%), pérdida visual (1,5%), parálisis del III par permanente (0,6%) y meningitis (0,5%). La cirugía hipofisaria es poco útil en la curación de los tumores secretores de gran tamaño (sólo un 30% de los tumores productores de GH y PRL y entre un 40-60% de los productores de ACTH). Las alteraciones de los campos visuales suelen revertir con la cirugía.

Radioterapia

La radioterapia convencional resulta eficaz para frenar el crecimiento tumoral (70-90%), pero no es útil para controlar de forma aguda la hipersecreción hormonal. Las principales complicaciones son el hipopituitarismo (50%) y la astenia postoperatoria, que puede llegar a durar varios meses. Se suele utilizar este tipo de radioterapia para el tratamiento de pacientes con acromegalia que presentan adenomas con tendencia al crecimiento pese al tratamiento farmacológico, en prolactinomas con indicación de tratamiento y escasa respuesta o intolerancia a tratamiento farmacológico o cirugía, en pacientes con adenomas productores de ACTH en los que persiste hipersecreción tras cirugía y que no son accesibles a reintervención, y en general en macroadenomas secretores o no con tendencia a la expansión pese al tratamiento quirúrgico.

El cuchillo y (*gamma-knife*) administra una dosis dos o tres veces superior a la de la radioterapia convencional en una sola sesión. Los resultados en acromegalia son similares a los obtenidos con la radioterapia convencional, y se han obtenido resultados satisfactorios en el tratamiento de la enfermedad de Cushing. El tratamiento con partículas pesadas es eficaz en los tumores secretores, pero la respuesta es muy lenta. No se utiliza en los adenomas invasores y con extensión supraselar. El tratamiento con esta técnica es eficaz en la curación de la acromegalia, de la enfermedad de Cushing y en el síndrome de Nelson. Las complicaciones al tratamiento con partículas pesadas es el hipopituitarismo (20%) y defectos campimétricos y oculomotores transitorios (1,5%).

! RECUERDA

Los adenomas hipofisarios secretores más frecuentes son los prolactinomas seguidos de los secretores de hormona de crecimiento. Junto con la clínica relacionada con la hipersecreción hormonal, los macroadenomas hipofisarios producen clínica por efecto masa: alteraciones visuales (el defecto campimétrico más frecuente es la hemianopsia bitemporal por afectación del quiasma), alteraciones neurológicas (cefalea, alteración de pares craneales y rara vez otra clínica focal neurológica) y déficit de otras hormonas hipofisarias. Salvo en el caso de los prolactinomas, el tratamiento de elección de los adenomas funcionantes y de los macroadenomas independientemente de su funcionalidad es la resección quirúrgica generalmente por vía transfenoidal.



En los adenomas hipofisarios descubiertos casualmente y en los que no se objetiva hipersecreción hormonal ni defectos campimétricos, suele recomendarse cirugía transesfenoidal, sobre todo, si están cerca del quiasma, aunque otra opción es el seguimiento de los < 20 mm con RM seriadas sin tratamiento. Si el tumor se reproduce, puede estar indicada la reintervención o la radioterapia. El 10-20% de los adenomas no funcionantes se reducen de tamaño tras tratamiento con agonistas dopaminérgicos o análogos de somatostatina.

2.10. Hipopituitarismo

Etiología

Manifestaciones clínicas

El hipopituitarismo es el déficit de una o varias hormonas hipofisarias, y su etiología puede ser múltiple. En la forma aguda, la pérdida de hormonas se produce según la secuencia: ACTH, LH/FSH, TSH. En la forma progresiva, típica en los adenomas, el orden característico es que falla primero GH, seguido de LH y FSH. Posteriormente aparece el déficit de TSH y, finalmente, el de ACTH. El déficit aislado de ACTH es frecuente tras tratamiento prolongado con esteroides. El déficit de prolactina es raro, salvo en el síndrome de Sheehan. Si aparece diabetes insípida, el defecto suele ser

hipotalámico o afectar a la parte superior del tallo (Tabla 17).

El hipopituitarismo funcional es frecuente. Se debe a: anorexia nerviosa, estrés y enfermedades graves. Suele producir defecto generalmente de GnRH, GH, y a veces TSH (síndrome de enfermedad sistémica eutiroidea).

La **hipofisitis linfocitaria** o hipofisitis linfoide autoinmunitaria es una enfermedad de las mujeres embarazadas o del posparto. Se debe a una destrucción linfocitaria de la hipófisis. Algunas formas pueden producir hiperprolactinemia y diabetes insípida (infundíbulo-neurohipofisitis). En la TC o RM aparece una masa que, tras la biopsia, muestra una infiltración linfocitaria. Puede ser causa de hipopituitarismo. Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto y atrofia gástrica. Los pacientes pueden evolucionar hacia una atrofia hipofisaria que requiere reposición hormonal o recuperar los déficit hipofisarios espontáneamente al menos parcialmente. Algunos autores indican tratamiento con corticoides a altas dosis.

El **síndrome de Sheehan** es una necrosis hipofisaria que aparece cuando el parto se complica con hemorragia intensa e hipotensión. La disminución brusca del flujo sanguíneo a la hipófisis, hipertrofiada durante la gestación, produce una hipoxia hipofisaria y el infarto glandular. Como consecuencia de ello, se produce un hipopituitarismo completo. Las pacientes diabéticas muestran un mayor riesgo de infarto hipofisario. Su primera manifestación suele ser la incapacidad para la lactancia por la ausencia de prolactina.

IDIOPÁTICAS O GENÉTICAS	<ul style="list-style-type: none"> · Déficit de hormona hipotalámica o hipofisaria · Síntesis anómala de hormonas
ENFERMEDADES INFECCIOSAS, GRANULOMATOSAS E INFILTRATIVAS	<ul style="list-style-type: none"> · Sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis · Sífilis, micosis, bacterianas · Hemocromatosis
NECROSIS Y ALTERACIONES VASCULARES	<ul style="list-style-type: none"> · Necrosis postparto (síndrome de Sheehan) · Enfermedad vascular (DM), aneurisma carótida interna · Necrosis postraumática (TCE)
ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS	<ul style="list-style-type: none"> · Hipofisitis linfocitaria
NEOPLASIAS	<ul style="list-style-type: none"> · Metástasis · Tumores hipotalámicos (glioma, craneofaringioma) · Macroadenomas hipofisarios
IATRÓGENAS	<ul style="list-style-type: none"> · Sección del tallo · Radiación · Hipofisectomía

Tabla 17. Causas de hipopituitarismo

HORMONA	DETERMINACIONES BASALES	PRUEBAS FUNCIONALES	TRATAMIENTO
GH	IGF-I (puede tener falsos negativos en el diagnóstico de déficit de GH)	<ul style="list-style-type: none"> · Hipoglucemia insulínica (la de mayor utilidad) para GH · Otras: arginina, ornitina, clonidina, GHRH, hexarelin 	<ul style="list-style-type: none"> · Niños: déficit aislado o combinado · Adultos: déficit GH con hipopituitarismo
ACTH	Cortisol basal < 3,5 es diagnóstico, > 18 µg/dl excluye	<ul style="list-style-type: none"> · Hipoglucemia insulínica (la de mayor utilidad) para cortisol · Test de ACTH con 1 µg para cortisol 	<ul style="list-style-type: none"> · Hidrocortisona oral o i.v. en caso de crisis · Primer déficit a sustituir
PRL	Prolactina basal (a veces no excluye el déficit) Si alta, indica lesión en hipotálamo o tallo	Estimulación con TRH o metoclopramida para excluir el déficit	<ul style="list-style-type: none"> · No se sustituye · Lactancia artificial
TSH	TSH y T4L basales (un 30% de pacientes con TSH basal normal)	Test de TRH (en desuso porque no discrimina bien entre lesión hipotalámica e hipofisaria)	Levotiroxina oral después de corticoides, si déficit de ACTH
LH/FSH	<ul style="list-style-type: none"> · Testosterona varones · Menstruación mujeres/estradiol · LH y FSH basales, si las anteriores alteradas 	<ul style="list-style-type: none"> · Test de estimulación con GnRH · Estimulación con clomifeno 	<ul style="list-style-type: none"> · Esteroides gonadales, si no deseo de fertilidad · LH y FSH, si deseo de fertilidad · GnRH en bomba con pulsos en algunos casos

Tabla 18. Diagnóstico y tratamiento del hipopituitarismo (MIR 07-08, 68)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la etiología, el tiempo de instauración, la edad del paciente y la hormona u hormonas deficitarias (véanse apartados previos) (MIR 01-02, 255).

Diagnóstico

Debe realizarse un estudio morfológico y funcional de la hipófisis. Desde el punto de vista morfológico, es necesario realizar estudio oftalmológico y campimétrico completo, así como estudio de imagen (RM). Desde el punto de vista funcional, determinación de niveles basales hormonales (PRL, IGF-I, T4 libre, TSH, cortisol, LH, FSH, testosterona o estradiol) y pruebas dinámicas para valorar la reserva hipofisaria (Tabla 18).

Tratamiento

En la mayoría de los casos, las carencias hormonales del hipopituitarismo se tratan administrando las hormonas deficitarias propias de los órganos diana afectados (tiroides, suprarrenales, ovario, etc.) (véase Tabla 18). Es importante comenzar sustituyendo los glucocorticoides antes que las hormonas tiroideas, para evitar una crisis suprarrenal (MIR 99-00F, 82).

2.11. Síndrome de la silla turca vacía

Cuando la hipófisis no llena la silla turca, el espacio restante es ocupado por LCR. Esta situación se denomina silla turca vacía. Una silla turca vacía puede presentarse en dos formas: primaria o secundaria.

Silla turca vacía primaria

En la que no hay evidencia de tumor preexistente. Clásicamente, se asoció este síndrome a mujeres obesas, multíparas e hipertensas. Sin embargo, estas situaciones se acompañan de un aumento de presión del LCR, que es uno de los mecanismos patogénicos implicados en el origen de la silla vacía. La función hipofisaria suele ser normal, pero puede existir hiperprolactinemia, posiblemente por compresión del tallo, y una pequeña proporción de pacientes presenta déficit de GH y gonadotrofinas. Rara vez el quiasma óptico se desplaza hacia abajo traccionando las vías ópticas y causando defectos visuales. También puede existir rinorrea de LCR espontánea. Estas dos raras complicaciones son las únicas indicaciones de cirugía en los pacientes con silla turca vacía primaria.

Silla turca vacía secundaria

Se produce después de un infarto o destrucción (cirugía, radioterapia) de una hipófisis aumentada de tamaño o portadora de un adenoma. En estos casos, suele ser necesaria la reposición de las hormonas deficitarias.

2.12. Diabetes insípida

La diabetes insípida (DI) se caracteriza por la liberación por el organismo de grandes cantidades de orina diluida (poliuria hipotónica), es decir, un volumen de orina > 50 ml/kg/día y osmolalidad urinaria < 300 mOsm/kg. Puede estar causado por una falta de liberación de la ADH (diabetes insípida central) o bien por la ausencia de respuesta del riñón a la ADH (diabetes insípida nefrogénica).

Diabetes insípida central

Fisiopatología

La DI central puede aparecer a partir de defectos de las neuronas secretoras de ADH o por defectos de los osmorreceptores hipotalámicos.

Etiología

La DI central es idiopática en el 25-30% de los casos (aproximadamente, en el 50% de los casos en la infancia), es de comienzo brusco y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en la edad adulta temprana. El 15-20% son secundarios a tumores cerebrales o hipofisarios o enfermedades infiltrativas, otro 15-20% a cirugía hipotálamo-hipofisaria y el 20-25% a traumatismos craneoencefálicos. Otras causas son las alteraciones vasculares, la encefalopatía hipóxica, infecciones y sustancias como el alcohol, la clorpromacina y la fenitoína. La DI central familiar es un trastorno poco frecuente, autosómico dominante, por mutaciones en el gen de la AVP-neurofisisina II (AVP-NP11), que aparece en la infancia y que se debe a una degeneración de las neuronas magnocelulares hipotalámicas. Existen también formas recesivas por mutaciones en el mismo gen y ligadas al X por mutaciones en un gen distinto. En el síndrome de Wolfram (DIDMOAD) se ha descrito la presencia de DI central. Este síndrome se caracteriza por herencia autosómica recesiva (gen en Cr 4p) y la asociación de diabetes mellitus, DI central, atrofia óptica y sordera neurosensorial. En la diabetes insípida gestacional, se produce un aumento del metabolismo de la ADH por la secreción excesiva de una aminopeptidasa en la placenta. El cuadro de poliuria y polidipsia suele desaparecer varias semanas después del parto.

Diabetes insípida nefrogénica

Fisiopatología

Existe una falta de respuesta a la ADH en el riñón. En algunos casos, la orina no puede ser concentrada debido a la existencia de un gradiente osmolar medular renal deficiente o por alteración del sistema de contracorriente, aunque la ADH actúe en el túbulo. En otros casos, la ADH no puede actuar por defectos en el receptor o a nivel posreceptor (proteína G-sistema adenilato-ciclasa-AMPC).

Etiología

La forma adquirida es mucho más frecuente que la congénita. La DI nefrogénica raramente es grave y se asocia a un síndrome poliúrico moderado. Las causas más frecuentes son la hipercalcemia y administración de litio (las dos causas más frecuentes en el adulto), la hipopotasemia y enfermedades tubulointersticiales renales. Otros fármacos relacionados con la producción de diabetes insípida nefrogénica son: demeclociclina, metoxifluorano, foscarnet, cidofovir, anfotericina B, didanosina, ifosfamida, ofloxacino, orlistat y los antagonistas de los receptores V2 (vaptanes). La forma congénita (la causa más frecuente en la infancia) se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma, produce cuadros de deshidratación grave en la infancia que pueden causar daño cerebral y se debe a alteraciones en el gen del receptor V2 de la ADH. Otra forma menos frecuente, de herencia autosómica recesiva o autosómica dominante, se debe a una alteración en el gen de la aquaporina-2.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas cardinales de la DI son la poliuria persistente, sed excesiva y polidipsia. Lo más característico es que los síntomas aparezcan de forma brusca, sobre todo, en la DI central. El grado de poliuria, definida como diuresis > 3 l/día en adultos y > 2 l/día en niños, varía en relación con la intensidad de la DI. En las formas parciales oscila entre 2-6 l/día, mientras que en casos graves se puede llegar hasta los 18 l/día, lo que obliga a efectuar micciones cada poco tiempo, tanto por la noche como por el día. La orina presenta una densidad baja (< 1.010) y una osmolalidad disminuida (generalmente < 300 mOsm/kg), junto con osmolalidades plasmáticas elevadas (> 290 mOsm/kg), si bien aquellos pacientes con libre acceso al agua (periodos de inconsciencia o edades extremas de la vida) e integridad del mecanismo de la sed van a presentar generalmente una osmolaridad plasmática normal. El aumento de la osmolaridad plasmática secundaria a la poliuria hipotónica estimula el centro de la sed y los pacientes ingieren grandes cantidades de líquido. La función normal del centro de la sed permite que la polidipsia se ajuste a la poliuria y se evite la deshidratación. Ésta puede ocurrir en los casos de falta de acceso al agua. Si los pacientes no pueden vaciar correctamente la vejiga, puede complicarse con hidronefrosis e insuficiencia renal.

En la **polidipsia primaria**, el mecanismo es el con-

trario, pues se trata de un conjunto de enfermedades y situaciones que aumentan la ingesta de agua de forma inadecuada para la osmolaridad plasmática, con el subsiguiente aumento del volumen circulante, la disminución de la osmolaridad plasmática y la supresión de la secreción de vasopresina, con la consiguiente disminución de la osmolaridad urinaria. La poliuria crónica puede producir eventualmente una disminución de la capacidad de concentración de la orina por disminución de la hipertonicidad de la médula renal. Existen tres tipos de polidipsia primaria:

- La denominada diabetes insípida dipsogénica, en la que existe una alteración de la sed con un aumento excesivo de la misma por un cambio en el umbral del mecanismo osmorregulador. Puede ocurrir de forma idiopática o por enfermedades granulomatosas, infecciosas o desmielinizantes del SNC, así como tras traumatismo craneoencefálico.
- La polidipsia primaria psicogénica, generalmente asociada a enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia o el trastorno obsesivo-compulsivo, en el que los pacientes no muestran sensación de sed, pero beben excesivas cantidades de agua dentro del patrón comportamental de su psicopatología.
- La polidipsia primaria iatrogénica, en la que se consumen excesivas cantidades de agua por recomendaciones que se piensan que producen beneficio en la salud (adelgazar, "eliminar toxinas", etc.).

Diagnóstico (Figura 28)

La primera aproximación es la determinación del volumen urinario, así como la osmolaridad plasmática y urinaria. En los pacientes con clínica clara, volumen de orina > 50 ml/kg/día y que presentan de entrada una

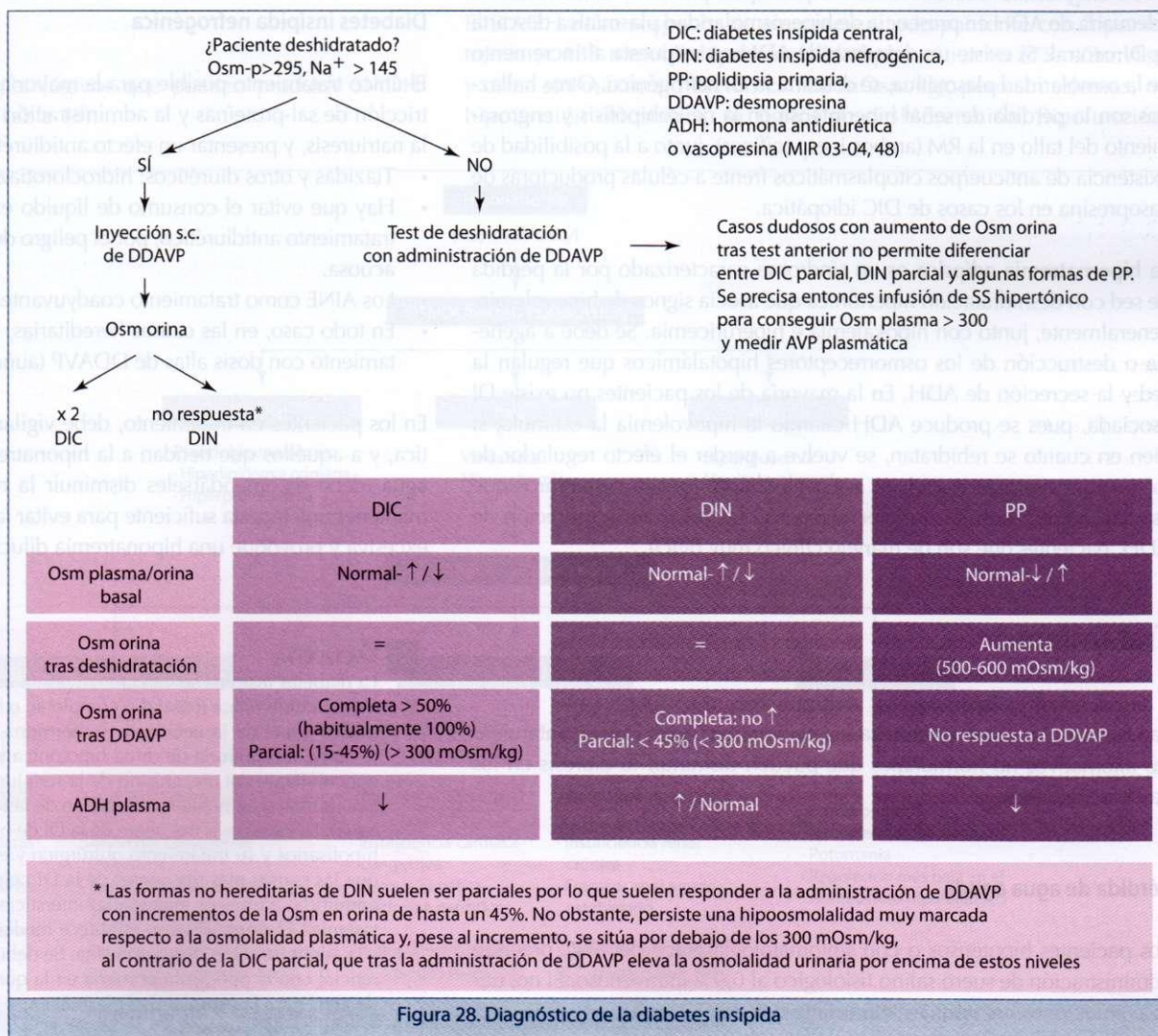


Figura 28. Diagnóstico de la diabetes insípida

osmolaridad plasmática elevada (> 295 mOsm/l, es decir, ya deshidratados), con osmolalidades urinarias bajas (< 300 mOsm/kg) no es necesario realizar el test de deshidratación (incluso puede ser peligroso). Se descarta una polidipsia primaria razonablemente, y es suficiente la realización de una prueba terapéutica con desmopresina (si responde doblándose la osmolaridad urinaria, es una DIC completa grave; si no lo hace, es una DIN, aunque puede existir una respuesta parcial a DDAVP con un incremento de hasta un 45% pero con osmolalidad urinaria final < 300 mOsm/kg).

En el resto de pacientes, una forma sencilla y fiable para diagnosticar la diabetes insípida y diferenciar el déficit de ADH de otros síndromes poliúricos es la prueba de deshidratación o prueba de la sed (test de Miller). Ésta consiste en comparar la osmolaridad urinaria después de la deshidratación (generalmente suele comenzarse con la privación de agua temprano por la mañana y determinar cada hora el peso, el volumen de orina emitido y las osmolaridades plasmática y urinaria) y la obtenida tras la administración de DDAVP ($4 \mu\text{g}$ s.c. o $10 \mu\text{g}$ intranasalmente). Esta última se administra cuando se alcanza una osmolalidad plasmática superior a 300 mOsm/kg o si el peso corporal disminuye un 5%. En esta prueba, debe estudiarse también la relación entre la osmolaridad plasmática y la urinaria. También es posible la prueba con infusión de salino para conseguir una elevación de la osmolalidad plasmática superior a 300 mOsm/kg.

En casos dudosos la confirmación diagnóstica se puede llevar a cabo mediante la determinación plasmática de ADH en presencia de hiperosmolaridad plasmática (> 300 mOsm/l) siendo generalmente necesaria la administración de suero salino hipertónico para conseguir estas cifras, dado que nos encontraríamos ante formas parciales de DI central o nefrogénica en su diagnóstico diferencial con la polidipsia primaria. Una elevación adecuada de ADH en presencia de hiperosmolaridad plasmática descarta la DI central. Si existe un descenso de ADH en respuesta al incremento de la osmolaridad plasmática, se descarta la DI nefrogénica. Otros hallazgos son la pérdida de señal hiperintensa en la neurohipófisis y engrosamiento del tallo en la RM (ambos inespecíficos), junto a la posibilidad de existencia de anticuerpos citoplasmáticos frente a células productoras de vasopresina en los casos de DIC idiopática.

La **hipernatremia adípica** es un síndrome caracterizado por la pérdida de sed con deshidratación hipertónica que asocia signos de hipovolemia, generalmente, junto con hipokalemia e hiperuricemia. Se debe a agenesia o destrucción de los osmorreceptores hipotalámicos que regulan la sed y la secreción de ADH. En la mayoría de los pacientes no existe DI asociada, pues se produce ADH cuando la hipovolemia la estimula, si bien en cuanto se rehidratan, se vuelve a perder el efecto regulador de los osmorreceptores y vuelven a tener poliuria. Existen casos raros que asocian adipsia con DI por afectación hipotalámica de la secreción de ADH, pacientes que son de manejo clínico muy difícil.

Tratamiento

La DI central se trata mediante la sustitución hormonal. Existen tratamientos alternativos no hormonales que pueden disminuir la diuresis en los casos de DI parcial.

Pérdida de agua aguda

Los pacientes hipotensos o con sintomatología grave del SNC precisan administración de suero salino fisiológico al 0,9% intravenoso. Si no, utilizar soluciones hipotónicas (hiposalino o SG).

Preparados hormonales

Existen preparados para administración por vía parenteral, intranasal u oral. Una vez que se ha comenzado el tratamiento antidiurético, se deben tomar precauciones para evitar un consumo excesivo de agua y prevenir la intoxicación hídrica, si bien la sed suele ser normal en los pacientes con DI central, por lo que basta con enseñarles a que no beban más líquidos que los que su sensación de sed les obliga (evitar exceso de refrescos, bebida "social", etc.). En los pacientes con DI que son adípicos, es necesario ajustar la ingesta a las pérdidas corporales, de lo contrario pueden desarrollar hipernatremia y *shock* hipovolémico sin sentir sed.

- Desmopresina o DDAVP, análogo de ADH con dos aminoácidos modificados con potente efecto antidiurético, pero sin efecto presor al no presentar afinidad por los receptores V1, en *spray*, gotas intranasales o por vía oral. También existe una preparación para administración subcutánea o intravenosa que se utiliza en el control de los pacientes inconscientes con DI de comienzo brusco por traumatismo u operación neuroquirúrgica.

Preparados no hormonales

Los pacientes con cierta reserva de ADH (DI parcial, DI con alteración del osmorreceptor) pueden responder al tratamiento con carbamazepina, clofibrato y clorpropamida. Fármacos antidiuréticos cuyo efecto no está mediado por ADH son las tiazidas y AINE (indometacina) que pueden utilizarse como complemento del resto de tratamientos farmacológicos.

Diabetes insípida nefrogénica

El único tratamiento posible para la mayoría de estos pacientes es la restricción de sal-proteínas y la administración de diuréticos que aumenten la natriuresis, y presentar un efecto antidiurético secundario:

- Tiazidas y otros diuréticos: hidroclorotiazida y amilorida.
- Hay que evitar el consumo de líquido excesivo, en los pacientes en tratamiento antidiurético, por el peligro de ocasionar una intoxicación acuosa.
- Los AINE como tratamiento coadyuvante en DIN (indometacina).
- En todo caso, en las causas hereditarias, se debe intentar antes el tratamiento con dosis altas de DDAVP (aunque es raro que respondan).

En los pacientes en tratamiento, debe vigilarse la cifra de sodio plasmática, y a aquéllos que tiendan a la hiponatremia por ingesta excesiva de agua, debe recomendárseles disminuir la misma. El objetivo debe ser mantener una ingesta suficiente para evitar la deshidratación, sin que sea excesiva y provoque una hiponatremia dilucional.

! RECUERDA

La diabetes insípida se caracteriza por la ausencia de secreción de hormona antidiurética (parcial o completa), o bien un defecto en su acción a nivel renal de la acción de la hormona antidiurética, y clínicamente cursa con poliuria de orina hipotónica y polidipsia (salvo alteración concomitante del mecanismo de la sed) junto con osmolalidad plasmática normal o aumentada (alteración de la sed o problema con acceso al agua). La causa más frecuente de la DI de origen central son los tumores hipofisarios y su tratamiento quirúrgico y el origen idiopático, mientras que las causas más frecuentes de la DI nefrogénica en el adulto son las adquiridas (fármacos, nefropatías intersticiales, hipercalcemia e hipopotasemia). El diagnóstico se establece mediante el test de deshidratación y la administración de vasopresina. Se debe establecer diagnóstico diferencial con la polidipsia primaria en la que existe una ingesta excesiva de agua para la osmolalidad plasmática.



2.13. Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH)

El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) viene definido como un conjunto de procesos patológicos cuya característica común es la presencia de hiponatremia, secundaria a la retención de agua libre debido a una secreción de ADH inapropiadamente elevada, en relación a la osmolaridad del plasma e independiente, al menos parcialmente, del control osmótico. El origen de esta ADH puede ser la neurohipófisis, tejidos neoplásicos o tejidos inflamatorios.

Fisiopatología

La producción excesiva de ADH provoca una reabsorción de agua en el túbulo distal superior a la normal. Como consecuencia, disminuye la diuresis, aumenta la eliminación de sodio urinario (> 40 mEq/l) con aumento de la osmolalidad urinaria (> 100 mOsm/kg), y disminuye la osmolaridad plasmática, desarrollándose una hiponatremia dilucional. Se ha demostrado que la hiponatremia se asocia a un aumento de mortalidad tanto en pacientes ingresados como ambulatorios, por lo que debe ser tratada etiológicamente y sintomáticamente cuando se diagnostica.

Etiología

Existen múltiples procesos patológicos que pueden producir SIADH por diferentes mecanismos (Tabla 19).

- Neoplasias: microcítico de pulmón, tumores de cabeza y cuello, neoplasias de duodeno y páncreas, neuroblastoma del nervio olfatorio, timoma
- Enfermedades pulmonares no malignas: neumonías, asma, atelectasias, fallo respiratorio agudo, neumotórax, ventilación mecánica
- Alteraciones del SNC: infecciones, ictus, traumatismos, psicosis, cirugía hipofisaria
- Fármacos: clorpropamida, carbamazepina y derivados, clofibrato, ciclofosfamida, tricíclicos, IMAO, ISRS, vincristina, vinblastina, oxitocina
- Otros: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, cirugía mayor torácica y abdominal, VIH, SIADH hereditario (activación constitutiva del receptor V2 y mutaciones de osmorreceptores hipotalámicos), arteritis de la temporal

Tabla 19. Causas de secreción inadecuada de AVP (SIADH)

Manifestaciones clínicas

La clínica depende, en general, de la rapidez con la que descienden los niveles de sodio plasmático. Si la hiponatremia es grave (< 125 mEq/l) o de comienzo agudo, predominan los síntomas de edema cerebral como agitación, irritabilidad, confusión, coma y convulsiones, junto con cambios inespecíficos del EEG. Si la hiponatremia es leve (130 - 135 mEq/l) o de instauración progresiva, los síntomas son más inespecíficos como la anorexia, náuseas y vómitos, cefalea, sensación de inestabilidad.

Diagnóstico (MIR 08-09, 66)

El SIADH debe sospecharse siempre en todo paciente con hiponatremia (< 135 mmol/l), hipoosmolalidad plasmática (< 275 mOsm/kg) y orina sin máxima dilución (> 100 mOsm/kg), pero sin edemas, ni hipotensión ortostática, ni signos de deshidratación, hipofunción

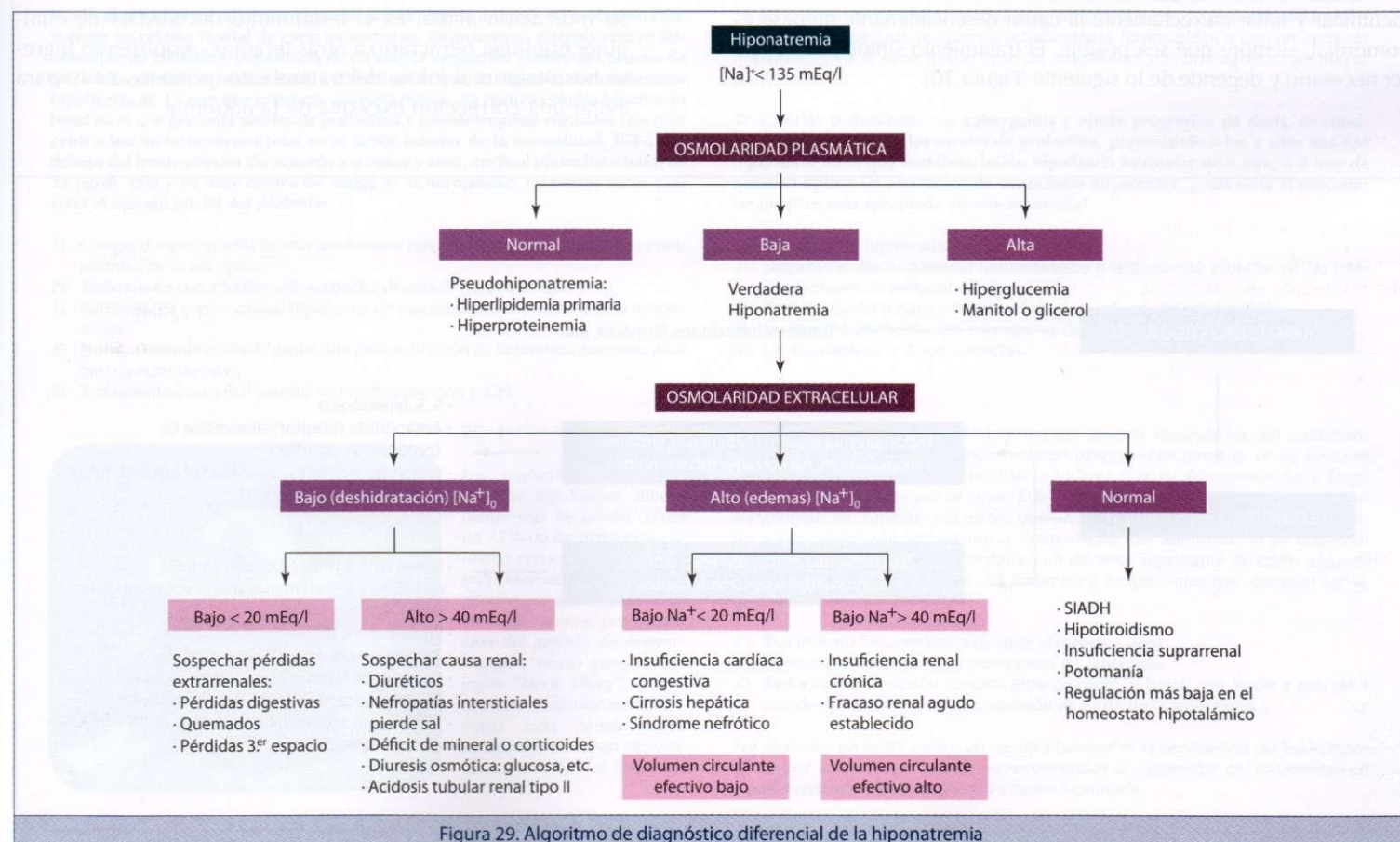


Figura 29. Algoritmo de diagnóstico diferencial de la hiponatremia

tiroidea o suprarrenal. Otros hallazgos son la detección de niveles bajos de nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico y albúmina en presencia de función renal normal, equilibrio ácido-base y potasio normales (MIR 00-01, 121; MIR 98-99,78; MIR 98-99, 128; MIR 98-99, 223).

El diagnóstico de SIADH se establece tras la exclusión de otras causas de hiponatremia (Figura 29) (MIR 98-99F, 87; MIR 97-98, 128). La prueba de supresión en el SIADH es la sobrecarga hídrica, en la que se administra 1,5 litros de agua en 15-20 minutos, aunque prácticamente nunca es necesario realizarla estableciéndose el diagnóstico en función de la historia clínica, hallazgos exploratorios y analíticos (Tabla 20). Es normal si, a las cinco horas, se elimina el 80% de lo ingerido. Contraindicada su realización con $\text{Na}^+ < 125 \text{ mEq/l}$.

MAYORES	MENORES
1. Hiponatremia 2. Hiposmolaridad plasmática 3. No edemas 4. No depleción de volumen (TA normal) 5. Falta de dilución máxima de orina (Osm orina > 100 mOsm/kg) 6. Exclusión de hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal	1. Sobrecarga hídrica patológica 2. Niveles de AVP plasma y orina elevados
* Se precisan todos los criterios mayores para el diagnóstico. Los menores son opcionales	
Tabla 20. Criterios diagnósticos de SIADH* (MIR 98-99, 128)	

Tratamiento

Etiológico

Identificar y tratar correctamente la causa desencadenante de base es primordial, siempre que sea posible. El tratamiento sintomático suele ser necesario y depende de lo siguiente (Figura 30):

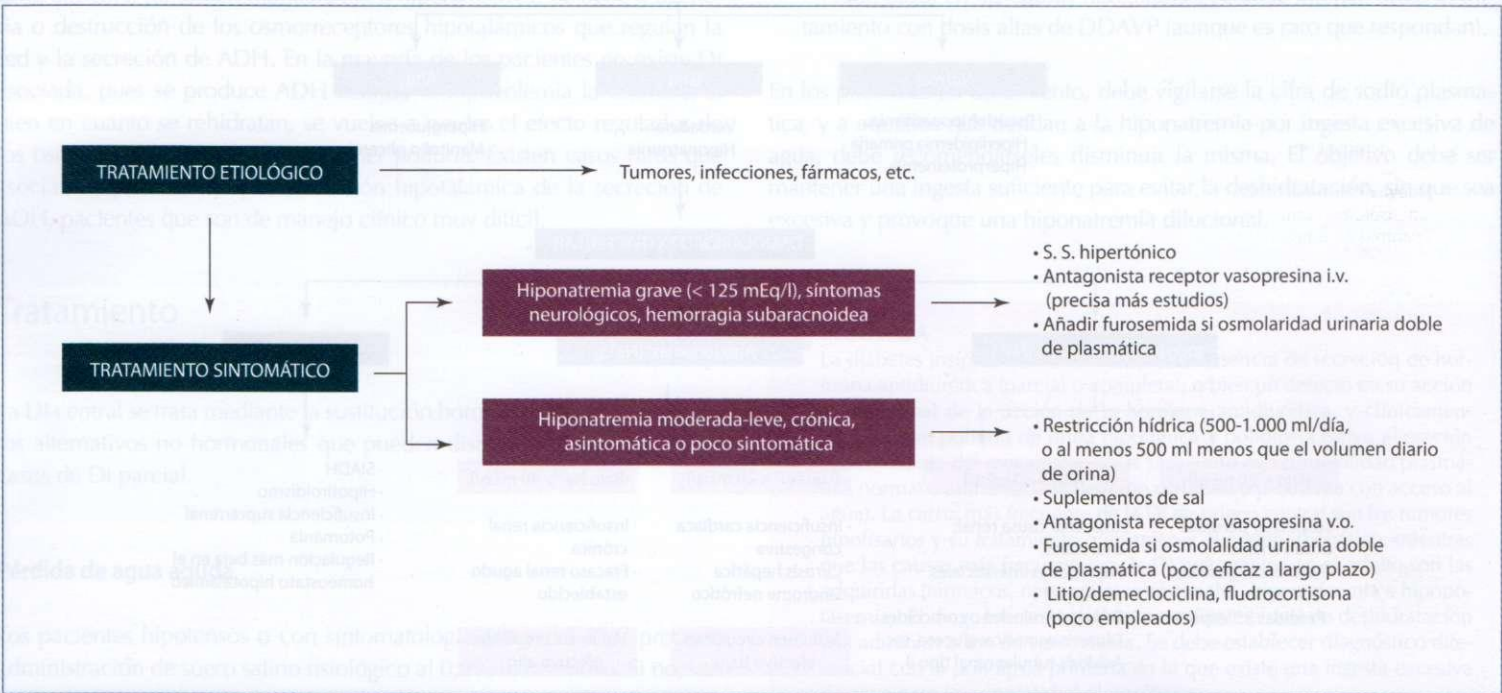


Figura 30. Tratamiento del SIADH

- **Hiponatremia aguda con alteración del SNC o crisis comicial o hemorragia subaracnoidea o hiponatremia grave ($< 125 \text{ mEq/l}$):**
 - Salino hipertónico en bomba de perfusión: corregir el Na^+ 1-2 mEq/l/h en sintomáticos y 0,3 mmol/l/h en asintomáticos con límite máximo de 8 mEq/l/12 h , 12 mEq/l/24 h y 18 mEq/l en las primeras 48 horas. No más rápido para evitar mielinolisis central pontina (*locked-in syndrome*).
 - Añadir furosemida en pacientes con osmolaridad urinaria muy elevada ($\times 2$ plasmática) con el objetivo de disminuir la misma favoreciendo el aclaramiento de agua libre.
 - Calcular el Na total a corregir = $(\text{Na}^+ \text{ final} - \text{Na}^+ \text{ real}) \times 0,6 \times \text{peso}$.
- **Hiponatremia crónica cuando el paciente está asintomático y los niveles de sodio son superiores a 125 mEq/l ,** está indicado lo siguiente (MIR 00-01F, 130; MIR 98-99, 77):
 - Restricción hídrica 500-800 ml al día (contraindicada en pacientes con hemorragia subaracnoidea por el riesgo de vasospasmo), o al menos 500 ml menos que el volumen urinario en 24 h.
 - Aportes de sal y dosis bajas de furosemida.
 - Litio o demeclociclina (preferido este último, por presentar menos efectos adversos aunque no disponible en España), si bien la respuesta es poco predecible y variable entre pacientes.
 - Antagonistas del receptor de vasopresina (vaptanes). Existen preparados orales (tolvaptan) que actúan selectivamente sobre los receptores V2 y preparados para administración i.v. (conivaptan) que bloquean receptores V2 y V1a (el tolvaptan ha sido aprobado por la agencia Europea con indicación para el tratamiento del SIADH, y está disponible en España). La mayoría de los estudios han empleado estos fármacos en pacientes con hiponatremias leves o moderadas, si bien algún estudio ha incluido pacientes con hiponatremias graves, incluso en pacientes con hiponatremias causadas por otras patologías distintas al SIADH (insuficiencia hepática y cardíaca). Su indicación actual es el tratamiento del SIADH de cualquier etiología refractario a otras terapias, requiriendo ingreso hospitalario al inicio del tratamiento (primeras 24 h) para evitar una corrección excesiva de la natremia.



Casos clínicos representativos

Un paciente con un síndrome polidipsico-poliúrico presenta los siguientes resultados del test de la sed: osmolaridad urinaria 700 mOsm/kg y, tras la administración de Vasopresina, 710 mOsm/kg. Indique el diagnóstico más probable:

- 1) Diabetes insípida verdadera.
- 2) Polidipsia primaria.
- 3) Insensibilidad de los osmoreceptores.
- 4) Diabetes insípida nefrogénica.
- 5) Secreción inadecuada de hormonas antidiuréticas.

MIR 03-04, 48; RC: 2

Mujer de 38 años que consulta por amenorrea secundaria de 3 años de evolución. La concentración de prolactina es de 130 ng/ml (normal hasta 20 ng/ml). RNM detecta macrotumor de 2,8 cm de diámetro, con expansión lateral izquierda. Sin alteraciones visuales. ¿Cuál sería el tratamiento de elección?

- 1) Cirugía, por tratarse de un macrotumor.
- 2) Radioterapia hipofisaria.
- 3) Radioterapia hipofisaria previa a cirugía.
- 4) Tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos.
- 5) Somatostatina subcutánea previa a cirugía.

MIR 02-03, 117; RC: 4

Varón de 45 años, gran fumador, sin antecedentes previos de enfermedad, diagnosticado dos meses antes de problema pulmonar no precisado. Ingresa de urgencias por deterioro progresivo, durante las dos últimas semanas, de sus funciones cognitivas. La familia niega traumatismo previo. La exploración muestra normotensión arterial y ausencia de edemas. Datos de laboratorio: Na^+ plasmático 120 mEq/l, osmolaridad plasmática 245 mOsm/kg, glucemia normal, urea 20 mg/dl. Orina: 250 mOsm/kg, Na^+ 35 mEq/l. ¿Cuál de los siguientes cuadros es el más probable?

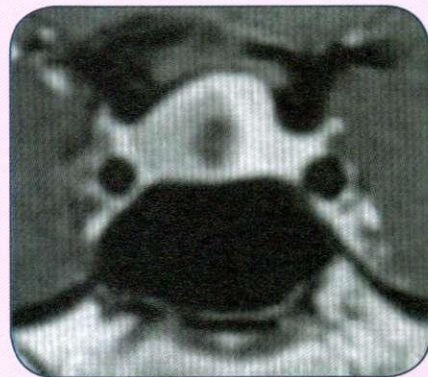
- 1) Insuficiencia suprarrenal crónica.
- 2) Diabetes insípida central.
- 3) Polidipsia compulsiva.
- 4) Síndrome de secreción inadecuado de hormona antidiurética (SIADH).
- 5) Reajuste del osmostato.

MIR 98-99, 78; RC: 4

Varón de 60 años de edad que consulta por clínica de 6 meses de evolución consistente en cefalea frontal de carácter opresivo. En anamnesis dirigida refiere disminución de la libido e impotencia de un año de evolución. Dentro del estudio de su cuadro clínico se realiza RMN cerebral en la que se objetiva macroadenoma hipofisario de 15 mm que impronta quiasma óptico. Se realiza estudio hipofisario basal en el que presenta niveles de prolactina y gonadotropinas normales con concentración de testosterona total en el límite inferior de la normalidad, IGF-I por debajo del límite inferior de acuerdo a su edad y sexo, cortisol plasmático basal de 23 µg/dl, TSH y T4 libre dentro del rango de la normalidad. Con estos datos cuál sería el manejo inicial del paciente:

- 1) Cirugía transesfenoidal de macroadenoma hipofisario no funcionante con compromiso de la vía óptica.
- 2) Tratamiento corticoideo ante sospecha de hipofisitis linfocítica.
- 3) Radioterapia convencional hipofisaria de macroadenoma hipofisario no funcionante.
- 4) Nueva determinación de prolactina previa dilución de la muestra para descartar macroprolactinoma.
- 5) Tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona y GH.

RC: 4



Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes. Hasta un 15% de los macroprolactinomas con niveles circulantes muy elevados de prolactina pueden presentar una determinación normal por saturación del método de determinación ("efecto gancho" del inglés "Hook Effect"), por lo que ante cualquier macroadenoma con sintomatología compatible se deben determinar tras dilución los niveles de prolactina.

Tras dilución de la muestra se determinan de nuevo los niveles de prolactina que resultan en unos valores de 2,330 µg/l. Ante el diagnóstico de macroadenoma hipofisario con compromiso de la vía óptica, ¿cuál sería el tratamiento indicado en este momento?

- 1) Cirugía transesfenoidal.
- 2) Tratamiento con agonistas dopaminérgicos.
- 3) Radioterapia hipofisaria seguida de cirugía transesfenoidal.
- 4) Cirugía transcraneal.
- 5) Tratamiento con análogos de somatostatina.

RC: 2

Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de primera elección del prolactinoma. Consiguen normalización de las concentraciones de prolactina en un 80-95% de los pacientes y reducen el tamaño tumoral en el 70-80% de los casos. La cirugía transesfenoidal se reserva para aquellos pacientes con síntomas agudos neurológicos por apoplejía hipofisaria secundaria a sangrado del tumor, afectación de la vía óptica que no mejora con tratamiento farmacológico, y resistencia o intolerancia al tratamiento farmacológico. La radioterapia hipofisaria únicamente presenta indicación en pacientes con macroadenomas hipofisarios con resistencia al tratamiento farmacológico y/o quirúrgico que presentan crecimiento tumoral.

Tras iniciar tratamiento con bromocriptina y ajuste de dosis se repite campimetría que muestra normalización del campo visual, RM a los 6 meses que muestra una reducción del adenoma hipofisario a 12 mm con unos niveles de prolactina de 800 µg/l. Ante la nueva situación, ¿cuál sería el proceder terapéutico apropiado?

- 1) Cirugía transesfenoidal.
- 2) Radioterapia hipofisaria.
- 3) Mantener tratamiento con bromocriptina.
- 4) Añadir tratamiento con análogos de somatostatina.
- 5) Sustituir bromocriptina por cabergolina.

RC: 5

La cabergolina es un agonista dopaminérgico selectivo que muestra una mayor efectividad tanto en disminución de los niveles de prolactina como en reducción de tamaño tumoral que bromocriptina, con una menor incidencia de efectos secundarios. En algunas series se describe reducción tumoral hasta en un 60% de prolactinomas tratados previamente con otros agonistas dopaminérgicos, por lo que ante resistencia a tratamiento farmacológico con un agonista dopaminérgico se debe iniciar un ciclo terapéutico con otro agonista de mayor potencia.

Tras iniciar tratamiento con cabergolina y ajuste progresivo de dosis, se consigue normalización de los niveles de prolactina, presentando a los 2 años una RM hipofisaria en la que mantiene lesión hipofisaria intraselar de 5 mm, a 8 mm de quiasma óptico sin afectación de estructuras adyacentes, ¿cuál sería el proceder terapéutico más apropiado en este momento?

- 1) Radioterapia hipofisaria.
- 2) Suspensión del tratamiento farmacológico y seguimiento estrecho de las concentraciones de prolactina del paciente.
- 3) Suspensión del tratamiento farmacológico y cirugía transesfenoidal.
- 4) Mantener tratamiento con cabergolina de manera indefinida.
- 5) Las respuestas 2 y 4 son correctas.

RC: 5

Si bien no se han demostrado importantes efectos secundarios del tratamiento con agonistas dopaminérgicos a largo plazo, recientemente se ha descrito un ligero incremento de anomalías valvulares tras su administración a largo plazo que permanece por aclarar. Este hecho unido a que tras suspensión del tratamiento en aquellos pacientes que alcanzan niveles de prolactina normales y una reducción importante o desaparición del adenoma no se observan recidivas ni recrecimiento tumoral en un número importante de casos algunos autores indican la suspensión del tratamiento en pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- 1) Tratamiento farmacológico durante al menos 2 años.
- 2) Normalización de las concentraciones de prolactina.
- 3) Reducción del tamaño tumoral 50% respecto al basal, con lesión a más de 5 mm del quiasma óptico y sin invasión de estructuras adyacentes.

No obstante, un factor crítico de recidiva tumoral es la persistencia de lesión hipofisaria por lo que otros autores no recomiendan la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes que mantienen imagen hipofisaria.

Casos clínicos representativos

Mujer de 36 años que consulta por cefalea, amenorrea, somnolencia diurna y dolores articulares en miembros inferiores. Como otros datos de interés presenta hipertensión arterial de 10 años de evolución e intolerancia a los hidratos de carbono. Es derivada a Endocrinología por su médico de atención primaria con sospecha de exceso de secreción de hormona de crecimiento ante la presencia de facies característica. Su endocrinólogo le solicita fotografías previas para estimar el inicio de la enfermedad (véase imagen). ¿Cuál sería el diagnóstico de presunción y las pruebas hormonales indicadas para confirmar el mismo?



- 1) Síndrome de Cushing. Determinación de cortisol libre urinario.
- 2) Adenoma secretor de TSH. Perfil tiroideo y determinación de subunidad alfa.
- 3) Acromegalia. Determinación de IGF-I basal y supresión de GH tras sobrecarga oral de glucosa.
- 4) Fallo ovárico precoz. Niveles de FSH y estradiol.
- 5) Acromegalia. Determinación de GHRH.

RC: 3

La acromegalia suele tener una evolución insidiosa lo que retrasa su diagnóstico desde el comienzo de la enfermedad una media de 7-10 años, siendo útil para estimar el tiempo de evolución la evaluación de fotografías seriadas de los pacientes. Los rasgos faciales toscos con protusión de los arcos supraciliares, prognatismo, malaoclusión dental, desarrollo exagerado de nariz y labios, aumento de los surcos cutáneos, son consecuencia del aumento de partes blandas y óseas por los niveles crónicamente elevados de IGF-I. Son característicos también el aumento de partes acras y osteoartritis, síndrome del túnel carpiano bilateral y dolores musculares. La hipertensión arterial está presente en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico y las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Ante sospecha debemos solicitar los niveles basales de IGF-I. Si éstos se encuentran elevados el diagnóstico se confirma

con la ausencia de supresión de las concentraciones de GH a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa.

Tras la confirmación bioquímica del diagnóstico se solicita una RM hipofisaria objetivándose la presencia de un macroadenoma hipofisario de 11 milímetros sin extensión supraselar ni afectación de senos cavernosos. ¿Cuál sería el proceder terapéutico inicial?

- 1) Radioterapia estereotáctica seguida de resección quirúrgica.
- 2) Tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos.
- 3) Tratamiento farmacológico con antagonista del receptor de GH.
- 4) Cirugía transesfenoidal con intención curativa.
- 5) Radioterapia convencional sobre el área selar.

RC: 4

El tratamiento de elección en aquellos pacientes con adenomas hipofisarios secretores en los que cirugía pueda tener intención curativa es la resección transesfenoidal de la lesión hipofisaria. Esta situación se plantea en pacientes con acromegalia con microadenomas y en macroadenomas mínimamente invasivos o sin invasividad. No obstante, en estas situaciones la tasa de curación varía de hasta un 90% en microadenomas intervenidos en centros de referencia a un 20-40% en el caso de los macroadenomas. En aquellos pacientes en los que el éxito quirúrgico se prevé que sea poco probable se puede plantear tratamiento médico con análogos de somatostatina como primer escalón terapéutico. Los análogos de somatostatina se pueden emplear también prequirúrgicamente puesto que en algunos trabajos han mostrado mejorar el éxito quirúrgico.

A los 6 meses de la cirugía transesfenoidal con aparente resección completa del tumor la paciente presenta niveles de IGF-I elevados para su edad y una GH de 2 µg/l tras sobrecarga oral de glucosa. Se realiza nueva RM hipofisaria que muestra cambios posquirúrgicos a nivel hipofisario, y una pequeña zona hipodensa en región inferior de hemihipófisis izquierda compatible con resto tumoral. ¿Cuál sería el proceder terapéutico indicado en este momento?

- 1) Reintervención quirúrgica por vía transesfenoidal.
- 2) Tratamiento con análogos de somatostatina.
- 3) Tratamiento con pegvisomant.
- 4) Radioterapia convencional sobre el área selar.
- 5) Radioterapia con Gamma-Knife.

RC: 2

En aquellos pacientes intervenidos en los que persiste actividad acromegalia el siguiente escalón terapéutico es la administración de análogos de somatostatina (octreótida o lanreótida), que normalizan las concentraciones de IGF-I y suprimen GH en un 50% de los pacientes, y en un 30-50% producen una disminución de tamaño del tumor. Sus principales efectos secundarios son las molestias gastrointestinales, generalmente transitorias, y la producción de coleditiasis hasta en un 25% de los pacientes. El control de la enfermedad en pacientes en tratamiento con análogos se establece con las concentraciones basales de IGF-I y GH (no se utiliza SOG). Si no se alcanza el control de la enfermedad se inicia tratamiento con pegvisomant, antagonista del receptor de GH, que normaliza los niveles de IGF-I en el 98% de los pacientes. La radioterapia hipofisaria se reserva para pacientes no controlados con tratamiento farmacológico, en aquellos que rechazan la cirugía, o/y que presentan tendencia a invadir estructuras circundantes o al crecimiento.



03.

ENFERMEDADES DE TIROIDES

Orientación

MIR

Tema muy amplio en el que destacan, por su gran importancia, el manejo del nódulo tiroideo (Figura 48) y las características, tratamiento y seguimiento de los tumores malignos del tiroides; el manejo del hipertiroidismo y las características de la enfermedad de Graves, y el hipotiroidismo. El apartado de tiroiditis tiene una importancia media, siendo sus preguntas fácilmente resueltas a partir del cuadro resumen del texto.

Aspectos esenciales

- 1 La punción aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo tiroideo constituye la primera aproximación diagnóstica ante esta patología.
- 2 La presencia de proliferación folicular en la PAAF de un nódulo tiroideo obliga a realizar hemitiroidectomía más istmectomía, para determinar si existe malignidad (infiltración vascular o capsular en el tejido).
- 3 El carcinoma papilar es más frecuente y de mejor pronóstico. Habitualmente es multifocal y con afectación linfática regional (no hematológica). El carcinoma folicular es más agresivo, aumenta su frecuencia en zonas con déficit de yodo y presenta diseminación hematológica (no linfática).
- 4 El tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides se basa en la tiroidectomía total, seguida de tratamiento ablativo con I-131 y tratamiento con levotiroxina en dosis supresoras (conseguir TSH suprimida con T4 normal).
- 5 La tiroglobulina es el mejor marcador de seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (papilar y folicular) y su positividad obliga a exploraciones complementarias (ecografía, radiología o/y TC de tórax, rastreo corporal, PET) para localizar enfermedad residual.
- 6 El carcinoma medular de tiroides deriva de las células C o parafoliculares, y en su histología, es característica la presencia de sustancia amiloide. Su tratamiento es quirúrgico (mala respuesta a quimioterapia y radioterapia y ausencia de respuesta al I-131, al no derivar del epitelio folicular).
- 7 Antes de la intervención de un carcinoma medular de tiroides, debe descartarse la presencia de un feocromocitoma asociado. El seguimiento se realiza mediante la determinación de calcitonina, y todos los pacientes tienen indicación de estudio del protooncogén RET (asociado a formas familiares: carcinoma medular familiar y MEN 2A y 2B).
- 8 La determinación de TSH es el mejor método de cribado de hipertiroidismo.
- 9 La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en edades medias de la vida (poco frecuente en niños), es mucho más frecuente en mujeres, presenta clara predisposición genética y es característica la presencia de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TSI), siendo la gammagrafía hipercaptante de manera global.
- 10 Los tratamientos de primera elección en la enfermedad de Graves son los antitiroideos (metimazol, carbimazol y propiltiouracilo en embarazadas), excepto en grandes bocios con clínica compresiva, en los que será la cirugía, y en mayores de 40 años o cuando se produce recidiva de la enfermedad, en los que se prefieren tratamientos con menores índices de recurrencia (I-131 o cirugía).
- 11 El I-131 está contraindicado como tratamiento del hipertiroidismo en gestantes y durante la lactancia, o ante sospecha de malignidad (por ej., presencia de nódulo hipercaptante). No se recomienda su administración en menores de 20 años, aunque por el momento no se ha demostrado un incremento de la incidencia de cáncer de tiroides. Debe administrarse con mucha precaución y con cobertura de corticoides en bocios compresivos y en pacientes con oftalmopatía de Graves grave (se prefiere la cirugía en estos casos).
- 12 La presencia de características clínicas de hipertiroidismo en un paciente con TSH suprimida y T4L elevada, gammagrafía hipercaptante y tiroglobulina baja debe orientarnos hacia un hipertiroidismo facticio (ingesta subrepticia de tiroxina).
- 13 La tiroiditis subaguda se caracteriza por la presencia de dolor y aumento de la sensibilidad local, junto a fiebre y malestar general. Presenta gammagrafía tiroidea hipercaptante con VSG aumentada, y el tratamiento son los AINE (AAS) a dosis altas, y si no cede la sintomatología local, corticoides junto con los β -bloqueantes para el control sintomático del hipertiroidismo.
- 14 La TSH constituye el mejor marcador analítico en caso de sospecha de hipotiroidismo primario. Éste será también el marcador de seguimiento y el objetivo del tratamiento es normalizar sus valores.

Preguntas

- MIR 09-10, 19, 20, 71
- MIR 08-09, 66, 67, 74, 229
- MIR 07-08, 65, 66, 234
- MIR 06-07, 69, 73, 236
- MIR 05-06, 65, 66, 235, 254
- MIR 04-05, 65, 66, 235
- MIR 03-04, 38, 39
- MIR 02-03, 120, 121, 153
- MIR 01-02, 67, 68, 69
- MIR 00-01, 70, 71, 72, 228
- MIR 00-01F, 121, 123
- MIR 99-00, 13, 72, 75, 77, 78
- MIR 99-00F, 78, 85, 86, 97, 245
- MIR 98-99, 79, 80, 82, 83
- MIR 98-99F, 84, 85, 86, 93, 94
- MIR 97-98, 35, 133, 135, 250

Las enfermedades de la glándula tiroidea son importantes dada su prevalencia y su importancia pronóstica en algunos casos, como en el nódulo tiroideo. Sus causas van desde las originadas por déficit nutricionales (déficit de yodo), las autoinmunitarias (enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis de Hashimoto, etc.) y neoplásicas, entre muchas otras. La patología tiroidea puede presentarse con hormonas tiroideas normales (normofunción tiroidea o eutiroidismo), con hipofunción tiroidea o hipotiroidismo (TSH elevada en caso del hipotiroidismo primario, y TSH baja o normal con T4L y T3L disminuidas en el caso del hipotiroidismo central) o como hiperfunción tiroidea o hipertiroidismo (TSH suprimida en caso de hipertiroidismo primario, y TSH elevada o normal con T4L y T3L en el caso de hipertiroidismo central). Se denomina disfunción tiroidea primaria subclínica (tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo) cuando se objetivan alteraciones en la TSH (elevada en el hipotiroidismo y suprimida en el hipertiroidismo) que no se acompañan de alteraciones en las hormonas tiroideas T4L y T3L.

3.1. Síndrome eutiroides enfermo o de enfermedad sistémica no tiroidea

Definición y etiología

El síndrome eutiroides enfermo o de enfermedad sistémica no tiroidea es un conjunto de cambios en la función tiroidea asociados a enfermedades graves, traumatismos y estrés fisiológico.

Las anomalías detectadas consisten en alteraciones del transporte y metabolismo periférico de las hormonas tiroideas e incluso de su regulación por TRH a nivel hipotalámico. Estas anomalías condicionan cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes.

Hallazgos de laboratorio

La disminución de la producción de T3 por inhibición de la 5'-monodesyodación de T4 es un hallazgo constante, lo que condiciona una disminución de la concentración de T3 libre (Figura 31). La concentración de T4 total se encuentra dentro de los límites normales en los sujetos moderadamente enfermos, disminuyendo a niveles bajos en los pacientes más graves. La TSH puede ser normal o baja, según la gravedad del proceso. rT3 está aumentada siempre, ya que la vía metabólica de 5-monodesyodasa no está inhibida (MIR 00-01, 71; MIR 97-98, 133).

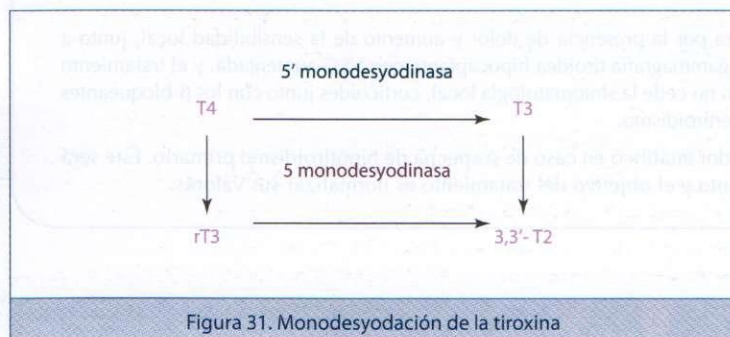


Figura 31. Monodesyodación de la tiroxina

! RECUERDA

El patrón hormonal de T3 baja con T4 y TSH normales o bajas es compatible con el síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea y con el hipotiroidismo primario central, permitiendo llegar al diagnóstico por la clínica: paciente con sepsis ingresado en UVI o politraumatizado grave orienta hacia el síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea. Además es característico de este último encontrar unos niveles de rT3 elevados.

Diagnóstico diferencial y tratamiento

Las variaciones de la concentración de T4 y T3 no deben confundirse con las originadas por patología primaria tiroidea o hipofisaria. En la actualidad, no existe indicación de tratamiento de este síndrome.

3.2. Bocio simple

Definición y etiología

El término bocio define el incremento de volumen de la glándula tiroidea de cualquier etiología (Tabla 21). Bocio simple define a un bocio difuso con función tiroidea normal, sin nódulos y cuya etiología no sea inflamatoria ni tumoral. Es decir, los niveles de hormonas tiroideas (T3 y T4), así como la de TSH, son normales. Las causas son el déficit de yodo, la ingesta de bociógenos o los defectos en la síntesis de hormonas tiroideas, generalmente de la organificación, aunque frecuentemente la etiología es desconocida.

- **Déficit de yodo.**
- **Bociógenos:** mandioca, col, repollo, fármacos antitiroideos, amiodarona, litio, compuestos yodados (contrastes yodados).
- **Enfermedad inflamatorias.**
 - Autoinmunitarias (tiroiditis autoinmunitarias).
 - Infecciosas (tiroiditis bacteriana y vírica).
 - Tiroiditis posterior al uso de radioyodo.
- **Enfermedades infiltrativas:** tiroiditis de Riedel, amiloidosis, hemocromatosis, histiocitosis, cistinosis.
 - Alteraciones congénitas.
 - Hemiagenesia tiroidea.
 - Quiste tirogloso.
 - Mutaciones del gen NIS, peroxidasa tiroidea, oxidasa tiroidea (THOX), pendrina, receptor de TSH, tiroglobulina, proteína de membrana Gs, desyodinasas, etc.
- **Neoplasias benignas y malignas.**
- **Otras:** acromegalia, adenoma hipofisario productor de TSH, mola hidatiforme y coriocarcinoma.

Tabla 21. Causas de bocio

Hay que diferenciar el bocio simple esporádico del endémico (el que se da en más del 5% de una población). Lo más frecuente en este último es que sea por déficit de yodo.

Se produce cuando uno o más factores alteran la normal producción de hormonas tiroideas, lo que hace al tiroides más sensible al efecto estimulador de la TSH. Cuando la alteración es mayor o progresa, el paciente puede entrar en hipotiroidismo subclínico (T4 normal con TSH elevada) o incluso llegar a desarrollar hipotiroidismo. De hecho, las causas de bocio simple también lo son, en general, de hipotiroidismo con bocio.



El **síndrome de Pendred** se produce por un defecto en la organización del yodo por déficit de la enzima pendrina y se hereda de forma autosómica recesiva. Clínicamente se caracteriza por bocio, sordera neurógena y eutiroidismo o hipotiroidismo leve.

! RECUERDA

El bocio simple exige la presencia de patrón hormonal tiroideo normal.

Clínica

La clínica resulta de los síntomas compresivos producidos a nivel local por el aumento de tamaño de la glándula tiroidea (Figura 32): disfagia, disnea, molestias locales, etc. Por afectación de las estructuras vasculares cervicales se puede producir lo que se conoce como **signo de Pemberton** (aparición de congestión facial al mantener los brazos levantados, pudiendo llegar incluso a producirse un síncope). No existe clínica de hipofunción o hiperfunción tiroidea porque los niveles hormonales son siempre normales (si no, no se puede hablar de bocio simple). La afectación de los nervios laríngeos recurrentes (disfonía) es excepcional y su presencia siempre debe hacer pensar que estamos ante un cáncer de tiroides.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se realiza al demostrar bocio difuso en la exploración y técnicas de imagen como ecografía tiroidea o gammagrafía. Esta última es normocaptante o levemente hipercaptante, aunque no suele realizarse de rutina en la práctica clínica. Las determinaciones hormonales son normales. Se deben determinar autoanticuerpos antitiroideos para descartar procesos autoinmunitarios en fase de eutiroidismo. La realización de una radiografía de tórax (Figura 33) o TC es útil para valorar si existe desplazamiento traqueal o compresión de la vía aérea. Una excreción urinaria de yodo baja ($< 100 \mu\text{g/l}$) apoya el diagnóstico de déficit de yodo, si bien es una determinación poco disponible en los laboratorios en general y no es obligada su realización.

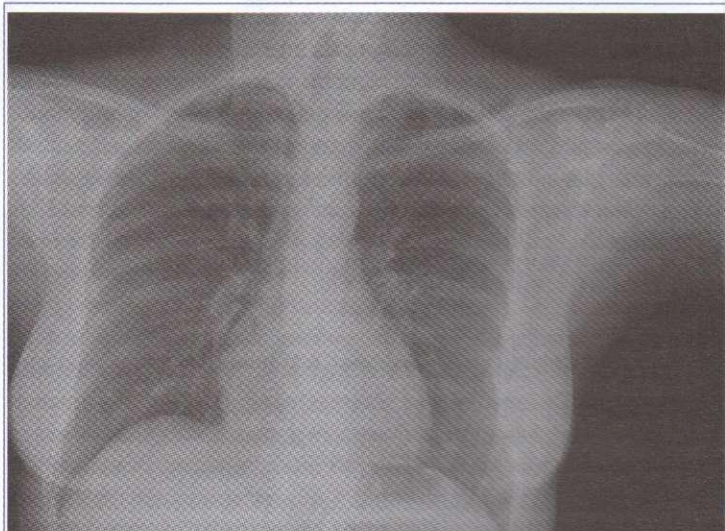


Figura 33. Desplazamiento traqueal por bocio endotorácico

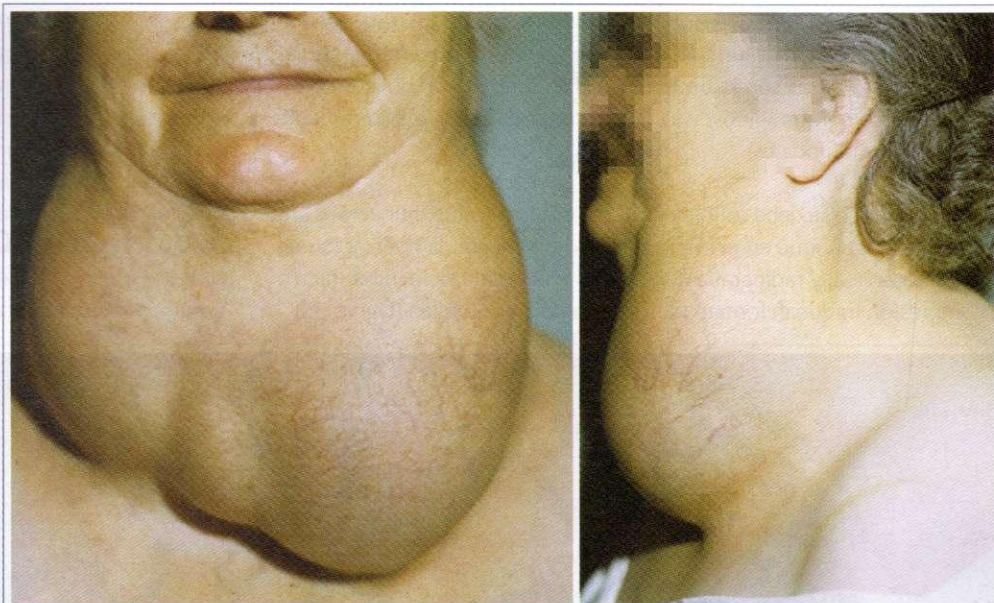


Figura 32. Bocio simple de gran tamaño con clínica compresiva

El tratamiento (Figura 34) es quirúrgico si existen síntomas compresivos, realizándose habitualmente una tiroidectomía subtotal o casi total. Si no existe clínica compresiva, pueden valorarse las siguientes opciones terapéuticas:

- Levotiroxina oral en dosis supresoras (para disminuir la TSH por debajo de los valores normales) aunque no es eficaz en todos los pacientes y presenta efectos secundarios a largo plazo (osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, arritmias cardíacas, fundamentalmente fibrilación auricular en ancianos).
- La administración de I-131, que puede disminuir el tamaño del bocio hasta en un 50% de los casos, aunque presenta el riesgo de hipotiroidismo iatrogénico.
- La vigilancia clínica, ya que el bocio simple puede ser estable en una parte importante de los pacientes.

La administración de dosis altas de yodo a estos pacientes puede desencadenar una tirotoxicosis (efecto Jod-Basedow).

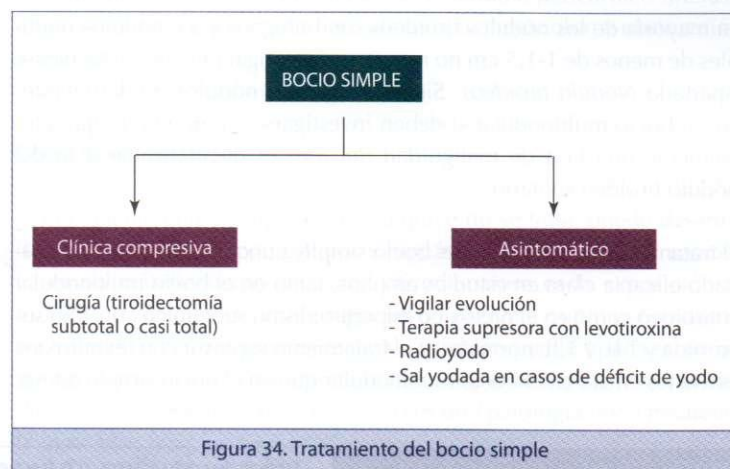


Figura 34. Tratamiento del bocio simple

Bocio multinodular

La presencia de nódulos tiroideos múltiples es muy frecuente, encontrándose en más de un 50% en series de autopsias y ecografías de cuello en personas de más de 55 años, sobre todo mujeres.

Dentro de las causas de bocio multinodular, la más importante es la existencia de un bocio simple (más frecuentemente por déficit de yodo)

que con el tiempo produce nódulos múltiples, y que incluso pueden acabar en la autonomía funcional (véase Apartado *Bocio multinodular tóxico*). Otras causas son la tiroiditis crónica linfocitaria, quistes coloides, simples o hemorrágicos, y los adenomas múltiples (más raramente carcinomas multifocales).

En el diagnóstico se debe solicitar un perfil tiroideo y autoanticuerpos antitiroideos al igual que en el bocio simple. Igualmente, la realización de ecografía cervical y radiografía de tórax/TC (descartar bocio intratorácico y compresión traqueal) forman parte del estudio de imagen (Figura 35).

!

RECUERDA
El tratamiento de elección de cualquier patología tiroidea compresiva es la cirugía.

3.3. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la situación que resulta de la falta de los efectos de la hormona tiroidea sobre los tejidos del organismo. Cuando el hipotiroidismo se manifiesta a partir del nacimiento y causa anomalía del desarrollo, se denomina cretinismo.

El término mixedema se refiere a un hipotiroidismo grave con acumulación de mucopolisacáridos hidrófilos en la dermis, ocasionando un engrosamiento de los rasgos faciales y una induración pastosa de la piel.

Etiología

Las causas tiroideas primarias constituyen más del 95% de los casos, y menos del 5% son de origen hipofisario o hipotalámico (Tabla 22). La causa más frecuente de hipotiroidismo a nivel mundial es el déficit de yodo (Tabla 23). Actualmente se conoce que la forma más efectiva de eliminar los trastornos por déficit de yodo es la yodación universal de la sal de consumo humano.

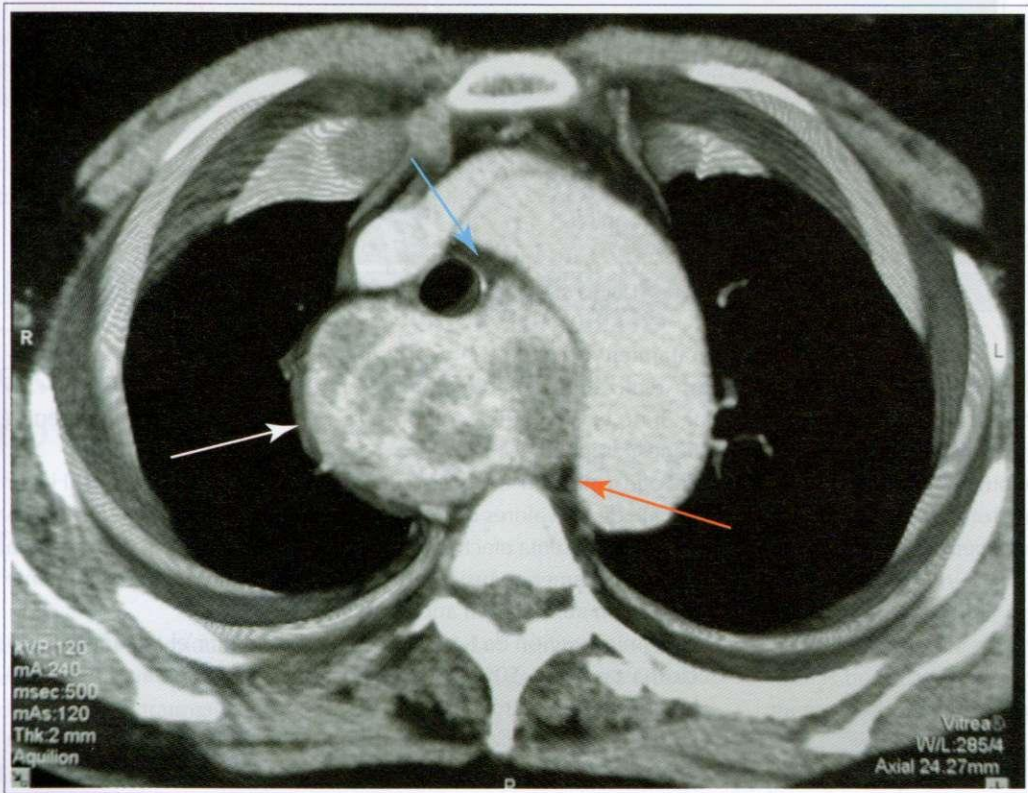


Figura 35. Bocio endotorácico con compresión vía digestiva (flecha roja)

La mayoría de los nódulos tiroideos son benignos y los nódulos múltiples de menos de 1-1,5 cm no requieren investigación con PAAF (véase Apartado *Nódulo tiroideo*). Sin embargo, los nódulos predominantes en un bocio multinodular sí deben investigarse, ya que presentan globalmente una tasa de malignidad del 5%, es decir, similar a la del nódulo tiroideo solitario.

El tratamiento es similar al del bocio simple, aunque el I-131 ha demostrado eficacia clara en estudios amplios, tanto en el bocio multinodular eutiroideo como en el pretóxico (hipertiroidismo subclínico con TSH suprimida y T4L y T3L normales) y el tratamiento supresor con levotiroxina es menos eficaz en el bocio multinodular que en el bocio simple difuso.

GRUPO DE EDAD	µg/DÍA
Menores 6 años	90
De 6 a 12 años	120
Adultos	150
Embarazo y lactancia	250

Tabla 23. Recomendaciones diarias de ingesta de yodo (OMS)

El indicador más útil para determinar si la ingesta diaria de yodo es adecuada, así como para monitorizar su corrección, es la determinación de la eliminación urinaria de yodo. Datos de la OMS del año 2007 consideran a España como un área con una adecuada ingesta de yodo si bien no descarta que existan zonas con una deficiencia leve. En los países

PRIMARIO (> 95%)	<ul style="list-style-type: none">• Déficit de yodo (causa más frecuente a nivel mundial)• Tiroiditis de Hashimoto (causa más frecuente en los países desarrollados)• Paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (transitorio)• Posterior a radioyodo o radioterapia cervical• Postquirúrgico• Ingesta excesiva de yodo (efecto Wolff-Chaikoff): transitorio en tiroides sanos, más prolongado en tiroides con afectación autoinmunitaria de base• Tiroiditis: subaguda o silente (generalmente transitorio)• Hipoplasia o aplasia tiroidea, tiroides ectópico• Déficit congénito de biosíntesis de hormonas tiroideas• Fármacos: litio, antitiroideos, amiodarona, inhibidores de las tirosina cinasas
	Hipopituitarismo (congénito, adenoma hipofisario, cirugía o radioterapia hipofisaria, enfermedades infiltrativas, etc.)

Tabla 22. Causas de hipotiroidismo



desarrollados la causa más frecuente de hipotiroidismo es la etiología autoinmunitaria. También es una causa importante el hipotiroidismo postablativo (radioyodo o cirugía), o tras administración de I-131 como tratamiento del hipertiroidismo. Otras causas menos frecuentes son la irradiación cervical externa, los fármacos como el litio, la amiodarona o los inhibidores de las tirosina quinasas (empleados como tratamiento oncológico), enfermedades infiltrativas, granulomatosas o metastásicas de tiroides, y las alteraciones congénitas de la síntesis de hormonas tiroideas y agenesia tiroidea. Cuando el hipotiroidismo primario se asocia a anticuerpos circulantes, puede asociarse a otros procesos autoinmunitarios.

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal concomitante (síndrome pluriglandular autoinmunitario, panhipopituitarismo, hiperpigmentación...), no se debe iniciar el tratamiento con levotiroxina sin haber descartado ésta previamente. En el caso de que la sospecha clínica sea alta, se iniciará, primero, el tratamiento con corticoides y, luego, con levotiroxina, para impedir el desencadenamiento de una crisis suprarrenal.

! RECUERDA

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal concomitante (síndrome pluriglandular autoinmunitario, panhipopituitarismo o coma mixe-dematoso) y hasta descartar su presencia, siempre se debe iniciar el tratamiento con corticoides, previamente a la administración de levotiroxina, para evitar desencadenar una insuficiencia suprarrenal aguda.

Manifestaciones clínicas

Hipotiroidismo congénito

Existe hipotiroidismo en uno de cada 3.000-3.500 niños recién nacidos. Se manifiesta por la persistencia de la ictericia fisiológica, llanto ronco, estreñimiento, somnolencia y problemas de alimentación. El diagnóstico clínico es difícil, por lo que se realizan pruebas de despistaje sistemático en todos los recién nacidos a las 48-72 horas de vida dado que el tratamiento debe instaurarse precozmente para preservar el desarrollo intelectual (MIR 98-99, 182).

Cretinismo

Más adelante, aparecen los rasgos físicos del cretinismo: talla baja, rasgos toscos y lengua prominente, nariz chata y de base ancha, separación de los ojos, escasez de vello, sequedad de piel, abdomen prominente, retraso en la edad ósea, alteración del desarrollo mental y retraso de la dentición. Se ha descrito que un déficit de hormonas tiroideas en la madre, que disminuirían el paso transplacentario de T4 disponible para el feto, puede producir una disminución del cociente intelectual en dichos niños.

En los niños mayores, las manifestaciones son intermedias entre el hipotiroidismo infantil y el del adulto, predominando la talla baja y el retraso puberal.

En el adulto, los síntomas iniciales son poco específicos y de aparición progresiva. Aparece fatiga, letargia, estreñimiento, intolerancia al frío, rigidez y contractura muscular, síndrome del túnel carpiano y trastornos menstruales. Se produce un deterioro progresivo de las actividades intelectuales y motoras, como demencia y movimientos involuntarios anormales, pérdida de apetito y aumento de peso. La piel se vuelve seca y áspera, el vello se cae. La voz se hace más profunda y puede aparecer apnea del sueño (Figura 37).

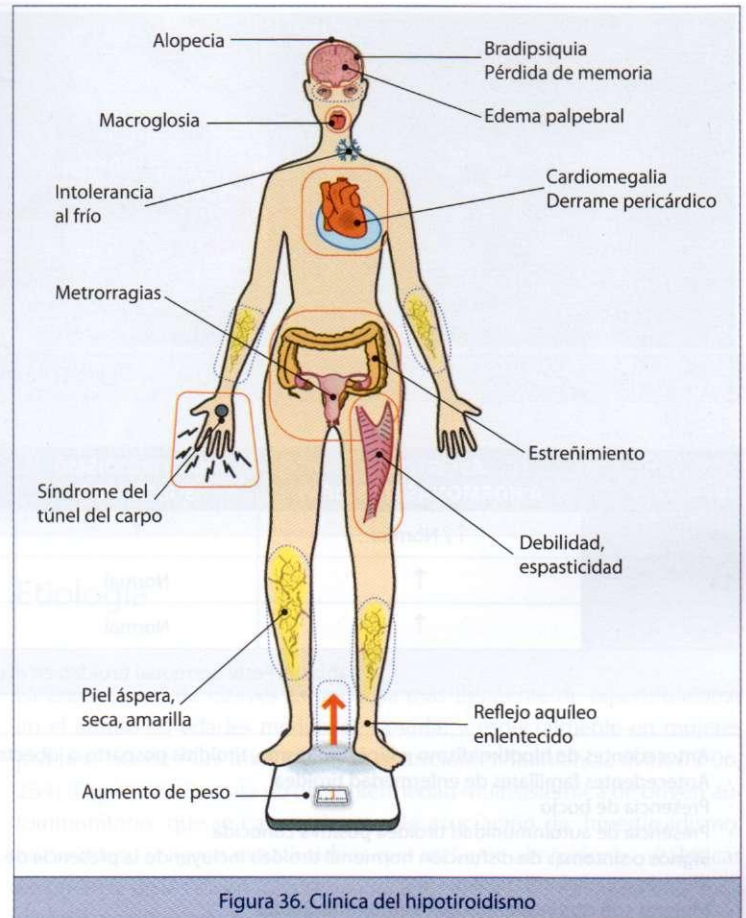


Figura 36. Clínica del hipotiroidismo

Mixedema

Si el cuadro evoluciona, aparece amimia, palidez y frialdad de la piel, escasez de vello, edema periorbitario y macroglosia. El corazón puede aumentar de tamaño por dilatación y derrame pericárdico (incluso taponamiento). Puede existir íleo adinámico, megacolon y obstrucción intestinal.

Coma mixedematoso

Si el paciente con un hipotiroidismo grave no se trata, puede desarrollar un cuadro grave con estupor e hipotermia, que puede ser mortal. La causa más frecuente del coma mixedematoso es la exposición al frío o la realización de una cirugía en un paciente con hipotiroidismo no tratado o incorrectamente tratado. También puede aparecer en un paciente hipotiroideo en tratamiento que suspende bruscamente la medicación. Se debe pensar en ella, pero es una patología poco frecuente (Figura 37).

Diagnóstico

La determinación más útil de forma aislada para el diagnóstico del hipotiroidismo es la determinación de la concentración de TSH (MIR 98-99F, 226), que aumenta en el hipotiroidismo primario y está normal o disminuida en el hipotiroidismo hipofisario (Tabla 24). Si se sospecha este último caso, se debe solicitar T4L a la vez, ya que la TSH puede ser normal hasta en un 30% de los casos. También se mide la T4L cuando el cribado con TSH aislada da un resultado ele-

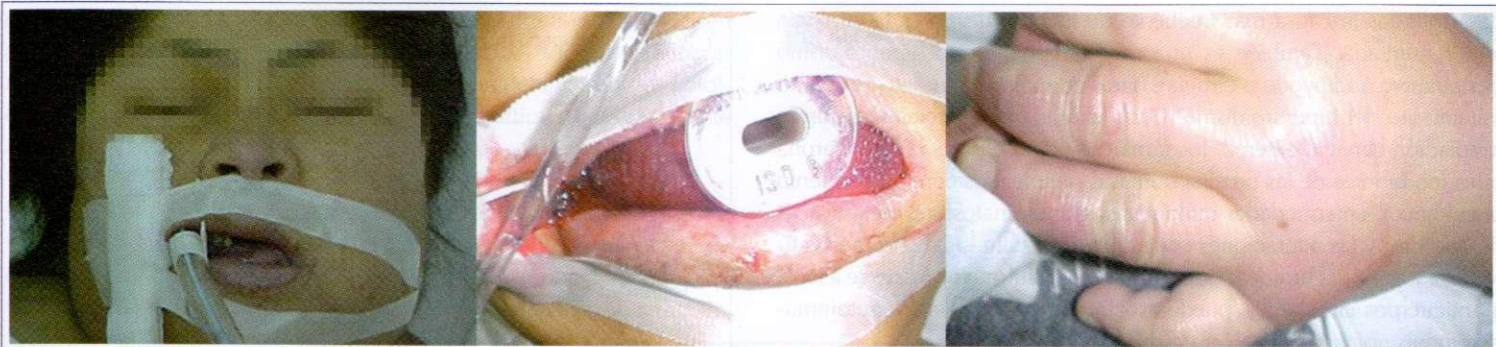


Figura 37. Coma mixedematoso

	RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS	HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	HIPOTIROIDISMO CENTRAL	ENFERMEDAD SISTÉMICA EUTIROIDEA
TSH	↑ / Normal	↑	↑	↓ / Normal	↓ / Normal
T4	↑	Normal	↓	↓	↓ / Normal
T3	↑	Normal	↓	↓	↓

Tabla 24. Perfil hormonal tiroideo en el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo

- Antecedentes de hipotiroidismo o hipertiroidismo, tiroiditis posparto o lobectomía
- Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea
- Presencia de bocio
- Presencia de autoinmunidad tiroidea positiva conocida
- Signos o síntomas de disfunción hormonal tiroidea incluyendo la presencia de anemia, hiponatremia e hipercolesterolemia
- Mujeres con diabetes mellitus tipo 1
- Mujeres con otras enfermedades autoinmunitarias
- Mujeres en estudio de infertilidad
- Antecedentes personales de radiación cervical o craneal
- Mujeres con antecedentes personales de aborto espontáneo o parto pretérmino

Tabla 25. Indicaciones de despistaje de disfunción tiroidea en la mujer embarazada o con deseos de gestación

vado. Es característico el aumento del colesterol sérico (sólo en el de origen tiroideo), de CPK, LDH y GOT. Existe anemia perniciosa aproximadamente en un 12% de los hipotiroidismos de origen autoinmunitario. En el ECG, es característica la bradicardia, la disminución de amplitud de los complejos QRS y la inversión de la onda T. Las pruebas de captación de yodo radiactivo no son útiles en el diagnóstico del hipotiroidismo. En la actualidad no existe consenso acerca del despistaje universal de la disfunción tiroidea en la mujer embarazada o con deseos de gestación, pero se recomienda realizar un despistaje selectivo en mujeres de riesgo (véase Tabla 25).

Hipotiroidismo subclínico

Se trata de una situación en la que la T4 libre y la T3 son normales, pero la TSH en suero está elevada (MIR 02-03, 120). La actitud respecto a ella es variable y depende de la situación del paciente (Tabla 26).

INDICACIONES	TSH ENTRE 5 Y 10 µU/ml (SALVO NIÑOS, ADOLESCENTES, EMBARAZO Y DESEOS DE GESTACIÓN)
<ul style="list-style-type: none">• Mujeres embarazadas o con deseos de gestación• Niños y adolescentes• TSH ≥ 10 µU/ml	<ul style="list-style-type: none">• Si presencia de clínica compatible con hipotiroidismo, bocio, autoinmunidad tiroidea, valorar ensayo terapéutico y reevaluar clínicamente• No tratar y vigilar evolución en ancianos y cardiopatas

Tabla 26. Tratamiento del hipotiroidismo subclínico

! RECUERDA

El hipotiroidismo subclínico no debe tratarse (TSH < 10 µU/ml) en pacientes ancianos o con cardiopatía isquémica.

Tratamiento

En la actualidad, se dispone de hormonas sintéticas para el tratamiento del hipotiroidismo: levotiroxina (L-T4) y liotironina (L-T3). El preparado utilizado es la L-T4, por su potencia uniforme y larga vida media (siete días).

El tratamiento se debe instaurar de forma progresiva en pacientes con cardiopatía y ancianos para evitar el desencadenamiento de *angor*. La dosis necesaria para mantener un estado eutiroideo suele ser 1,7 µg/kg/día de L-T4. La dosis diaria inicial en el adulto suele ser de 50 µg/día, a no ser que exista cardiopatía de base o en ancianos, en cuyo caso se comienza por 12,5-25 µg. La dosis se aumenta de 12,5-50 µg (según el caso) cada cuatro semanas hasta obtener la dosis definitiva (dada la larga vida media de la T4 no se alcanza un nuevo equilibrio para la TSH hasta que no pasa ese tiempo). La tiroxina se puede administrar una vez al día por su larga vida media, y es la determinación de TSH el parámetro más útil para el control del tratamiento del hipotiroidismo primario (en el hipotiroidismo central, el parámetro más útil es la T3 o T4 libres), siendo el objetivo su normalización (MIR 01-02, 68; MIR 98-99F, 86).

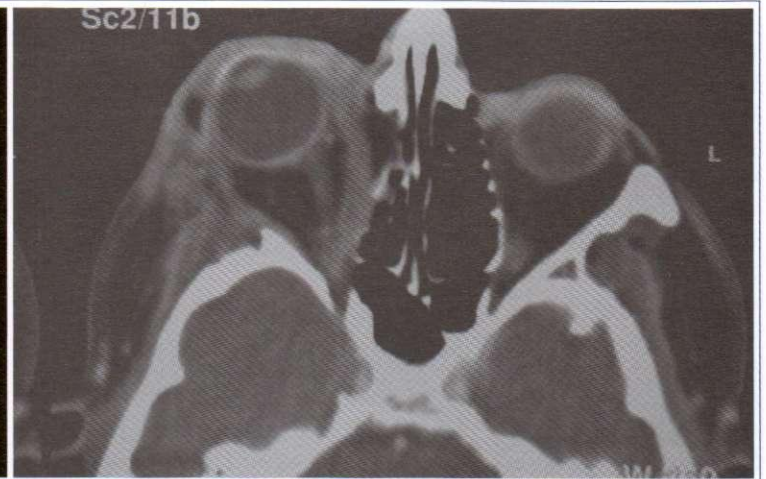


Figura 39. Oftalmopatía infiltrativa tiroidea

Durante el embarazo, los requerimientos diarios de levotiroxina aumentan entre un 30-50% a partir de la 4-6 semana de gestación (por aumento del volumen de distribución y aumento de la TBG que fijaría más cantidad de T4 disminuyendo la parte libre), retornando a los valores habituales tras el parto, y el objetivo de control deseable es mantener unas concentraciones de TSH $< 2,5 \mu\text{U/ml}$.

En el caso del coma mixedematoso, el hipotiroidismo requiere un tratamiento inmediato. Está indicada en estos casos la utilización de L-T4 intravenosa (o T3 por sonda nasogástrica, de menor uso actualmente dada la alteración de la absorción intestinal en situación mixedematosa), junto con la administración de hidrocortisona, para evitar que se desencadene una crisis suprarrenal. Si se sospecha un hipotiroidismo hipofisario o hipotalámico, no debe iniciarse el tratamiento sustitutivo hasta que se demuestre la normalidad del eje hipofisario-suprarrenal.

! RECUERDA

En el tratamiento del coma mixedematoso o ante sospecha de insuficiencia suprarrenal concomitante (síndrome poliglandular autoinmunitario o panhipopituitarismo) la administración de corticoides siempre debe preceder al tratamiento con hormona tiroidea.

3.4. Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es la situación clínica y analítica que resulta del efecto de cantidades excesivas de hormonas tiroideas circulantes sobre los tejidos del organismo.

El término *tirotoxicosis* es sinónimo de hipertiroidismo, aunque algunos autores limitan su uso a aquellas situaciones en las que el exceso de hormonas tiroideas no se debe a autonomía funcional del tiroides, como es el caso de la ingesta excesiva de medicación con hormona tiroidea o el *struma ovarii*. La prevalencia del hipertiroidismo en la población general es de alrededor de 1%.

El hipertiroidismo, al igual que el resto de las enfermedades tiroideas, se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino (5:1) en todas las edades de la vida.

Etiología

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el adulto en edades medias de la vida, y especialmente en mujeres jóvenes, siendo muy infrecuente su aparición en la infancia (MIR 05-06, 254) (Figura 38). Se trata de una enfermedad multisistémica de origen autoinmunitario, que se caracteriza por la asociación de: hipertiroidismo, bocio difuso y signos extratiroideos que incluyen alteraciones oftálmicas en un 50% de los casos (oftalmopatía) (Figura 39) y dérmicas en el 5-10% de los casos (mixedema pretibial) (Figura 40).

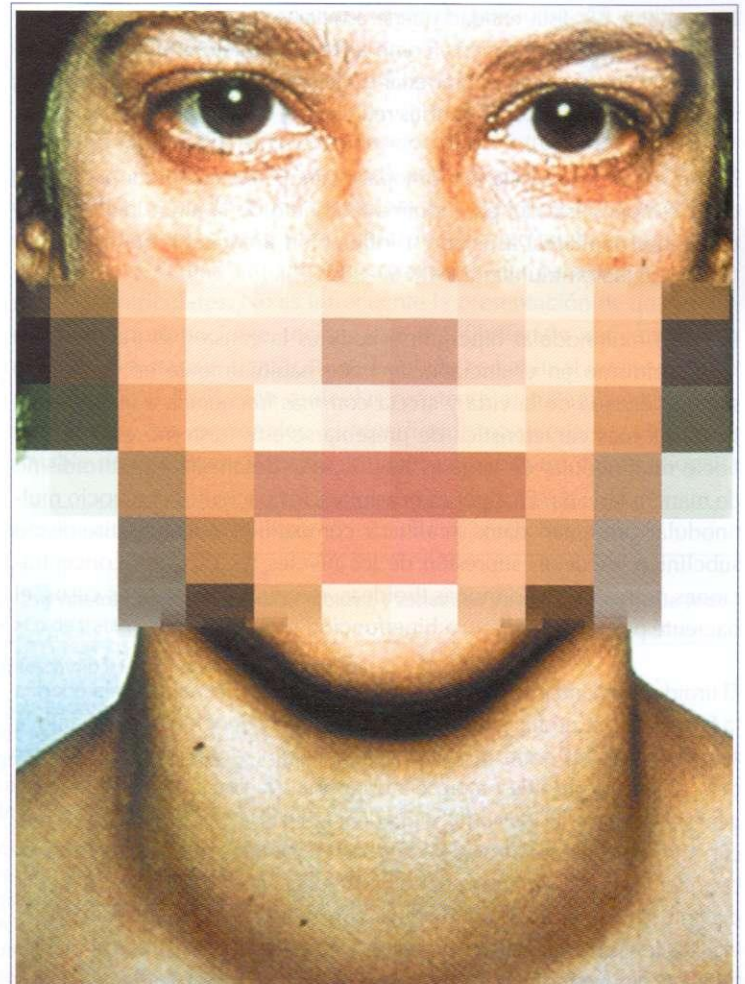


Figura 38. Enfermedad de Graves-Basedow (MIR 09-10, 19)

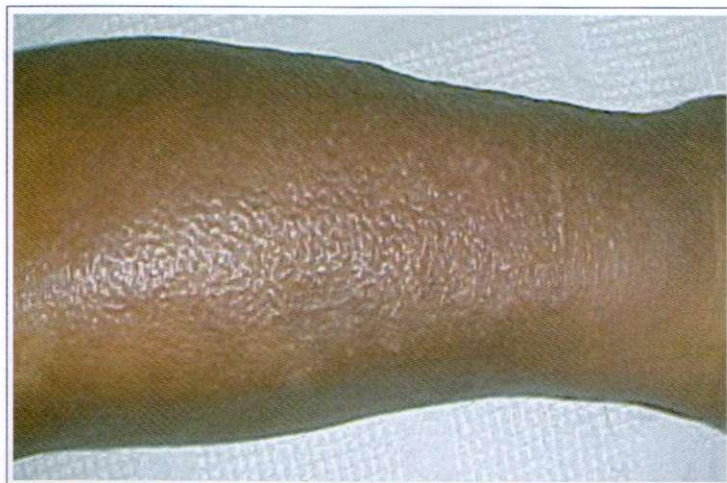


Figura 40. Mixedema pretibial asociado a enfermedad de Graves

Para el diagnóstico clínico no es necesaria la presencia de todas las características clínicas que se mencionan en la definición. Una característica de la enfermedad de Graves es la presencia en el suero de autoanticuerpos (inmunoglobulinas IgG) estimulantes del tiroides, que son capaces de interaccionar con el receptor de membrana para TSH e inducir una respuesta biológica consistente en la elevación de los niveles intracelulares de AMP cíclico y en la hipersecreción hormonal. Se denominan actualmente TSH-R-Ab (anticuerpos frente al receptor de TSH), si bien otras denominaciones usadas son las de TSI (*thyroid stimulating immunoglobulins*) o TSAb (*thyroid stimulating antibodies*). Existe una clara predisposición genética para desarrollar la enfermedad de Graves, habiéndose relacionado su aparición con determinados haplotipos HLA, sobre todo, HLA DR3 y HLA B8. Esta entidad puede asociarse a otros trastornos autoinmunitarios organoespecíficos, como anemia perniciosa, vitíligo, miastenia gravis, insuficiencia suprarrenal u ovárica primarias o a alteraciones no organoespecíficas como artritis reumatoide o lupus eritematoso.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia del parénquima (aumento de la altura del epitelio, repliegues papilares) asociado a infiltración linfocitaria que refleja su naturaleza autoinmunitaria (MIR 97-98, 135).

El bocio multinodular hiperfuncionante es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el anciano, aparece habitualmente en la sexta o séptima década de la vida y afecta con más frecuencia a las mujeres. La forma más característica de presentarse este trastorno es sobre un bocio multinodular de larga evolución, que desarrolla hipertiroidismo de manera larvada. En algunas ocasiones, los pacientes con bocio multinodular presentan datos analíticos compatibles con hipertiroidismo subclínico, es decir, supresión de los niveles de TSH con concentraciones normales de hormonas tiroideas, mientras que en otros casos, el paciente presenta una franca hiperfunción tiroidea.

El tiroides humano presenta una tendencia, que se acentúa con la edad, a la formación de nódulos cuya causa no es bien conocida, si bien tanto la secreción de TSH como la presencia de inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo representan posibles factores implicados en su génesis. Algunos de los nódulos pueden derivar de folículos tiroideos con capacidad autónoma de síntesis hormonal, mientras que otros provienen de folículos con escasa capacidad biosintética, con lo que la consecuencia final será un tiroides multinodular con varios nódulos hiperfuncionantes ("calientes" en la gammagrafía) que alternan con otros normofuncionantes o hipofuncionantes ("fríos" gammagráficamente) (MIR 06-07, 69).

El adenoma autónomo hiperfuncionante (adenoma tóxico) ocurre en un

20% de los pacientes portadores de un adenoma tiroideo. Aunque puede ocurrir en cualquier edad adulta e incluso en niños, la mayoría de los pacientes con adenomas hiperfuncionantes pertenecen a los grupos de edad avanzada, con una proporción mujer/varón alta, como en la enfermedad de Graves. Los adenomas tóxicos suelen ser de gran tamaño, con más de 3 cm de diámetro. El hallazgo característico de estos pacientes es la presencia de un nódulo único, que en la gammagrafía concentra intensamente el radiotrazador y se acompaña de una supresión casi total de la captación del isótopo en el resto de la glándula (Figura 41).

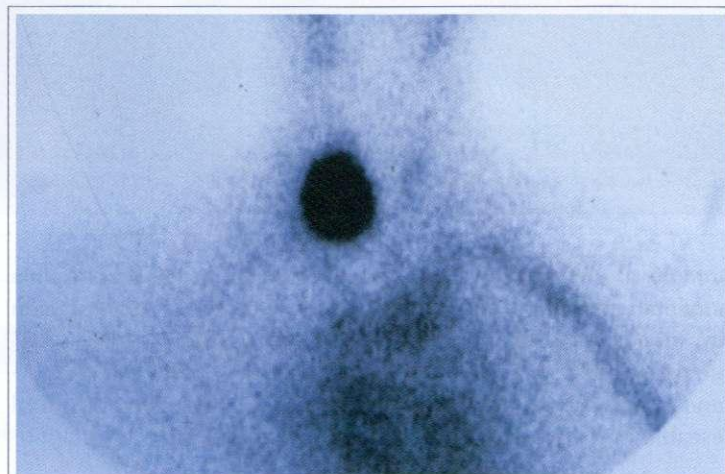


Figura 41. Gammagrafía de adenoma tóxico que muestra un nódulo caliente que suprime el resto de la glándula tiroidea

! RECUERDA

El adenoma tóxico es más frecuente en edades avanzadas (como el bocio multinodular) y tiene una proporción mujer/varón alta (como la enfermedad de Graves). Se caracteriza por un nódulo de gran tamaño que presenta captación muy aumentada del radiotrazador.

El fenómeno Jod-Basedow

La administración de yodo en sus diversas formas a pacientes que presentan nódulos con capacidad de funcionamiento autónomo puede desencadenar también un hipertiroidismo. El yodo se encuentra en altas concentraciones en contrastes radiológicos orales o intravenosos, en preparados expectorantes y en la amiodarona. El mecanismo mediante el que el yodo puede inducir hipertiroidismo parece relacionado con un aumento de la producción hormonal en los nódulos tiroideos con gran capacidad de síntesis, que previamente se encontraban expuestos a un escaso aporte relativo de yodo, y a los que se les ofrecen grandes cantidades del mismo. No obstante, este fenómeno, denominado "efecto Jod-Basedow", puede aparecer también en áreas de consumo normal y elevado de yodo (Tabla 27).

- Inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff). Este efecto dura poco tiempo porque existen fenómenos de escape
- Inhibe la liberación de hormonas tiroideas
- Inhibe la captación de yodo por el tiroides
- El yodo liberado de los contrastes yodados puede inhibir la conversión periférica de T4 en T3
- Puede producir tirotoxicosis (fenómeno de Jod-Basedow) en pacientes predispuestos por bocio simple o bocio multinodular de larga evolución
- Puede producir bocio normofuncionante o incluso hipotiroidismo (mixedema por yodo) con la administración crónica en pacientes con enfermedad autoinmunitaria del tiroides
- Administrado antes de la cirugía en la enfermedad de Graves, produce una fibrosis de la glándula y disminuye la vascularización

Tabla 27. Efectos del yodo sobre el tiroides

**! RECUERDA**

A pesar de que existe una hiperfunción tiroidea, la gammagrafía del Jod Basedow suele ser hipocaptante debido a que el tiroides se encuentra saturado de yodo y es incapaz de captar el radiotrazador administrado para la prueba.

La mola hidatiforme y el coriocarcinoma liberan grandes cantidades de hCG. Cuando las concentraciones séricas de hCG exceden las 3.000 UI/ml, puede existir hipertiroidismo. La hCG es una estimuladora débil del tejido tiroideo, que actúa activando los receptores de TSH. La extirpación de la mola o el tratamiento quimioterápico del coriocarcinoma curará este trastorno. Al final del primer trimestre del embarazo el incremento de las concentraciones circulantes de hCG produce de forma fisiológica una tirotoxicosis o hipertiroidismo gestacional transitorio que en la inmensa mayoría de las ocasiones no precisa tratamiento.

Las tiroiditis subaguda y linfocitaria o silente con tirotoxicosis transitoria pueden cursar con una fase transitoria de hipertiroidismo, como consecuencia de la destrucción inflamatoria de la glándula y la liberación plasmática de las hormonas previamente sintetizadas. La destrucción tisular que ocurre tras el tratamiento con I-131 puede inducir a una exacerbación de hipertiroidismo (tiroiditis postyodo radiactivo).

El *struma ovarii* y las metástasis de un carcinoma tiroideo son raras entidades capaces de producir hipersecreción de hormona tiroidea de forma ectópica, con el consiguiente desarrollo de hipertiroidismo.

El hipertiroidismo yatrógeno puede producirse en casos de administración de dosis tóxicas de hormonas tiroideas, pero también puede aparecer tras la administración de dosis terapéuticas, especialmente, en pacientes con bocios uninodulares o multinodulares en situación de autonomía funcional, es decir, con supresión de TSH.

La tirotoxicosis facticia se caracteriza por clínica de hipertiroidismo, gammagrafía abolida y tiroglobulina baja. Las hormonas serán: TSH baja con T4 y T3 altas (si toma un preparado con T4) o bien T3 alta y T4 baja (si toma sólo T3) y no hay bocio. Se debe a la ingesta de hormona tiroidea por el paciente de forma subrepticia (MIR 00-01, 70; MIR 99-00, 75).

! RECUERDA

La tirotoxicosis facticia por ingesta de hormona tiroidea cursa con un hipertiroidismo primario a expensas de T4 o T3 (depende del preparado) que se esté ingiriendo con gammagrafía no captante y tiroglobulina baja (la tiroglobulina en las tiroiditis estará elevada, aunque también puede encontrarse disminuida si los anticuerpos antitiroglobulina son positivos).

Hipertiroidismo por amiodarona

La amiodarona posee un alto contenido de yodo en su molécula. La administración de este fármaco se ha asociado a la producción de hipotiroidismo, bocio simple y también hipertiroidismo. En este caso, la inducción de tirotoxicosis puede ser de dos formas (Tabla 28): tipo 1 o hipertiroidismo con hiperfunción, en el que el alto contenido de yodo de la amiodarona parece ser la causa fundamental. En estos casos, la gammagrafía suele ser normocaptante o hipercaptante (aunque, al igual que en el Jod-Basedow, también puede ser hipocaptante), la ecografía doppler del cuello muestra una hipervascularización del tiroides y el tratamiento se realiza con antitiroideos; y tipo 2, o tiroiditis por amiodarona, en la que la gammagrafía está abolida, los niveles de IL-6 están elevados, la ecografía doppler tiroidea muestra hipovascularización y el tratamiento se realiza con glucocorticoides (MIR 01-02, 67).

Manifestaciones clínicas**Generales**

La exposición tisular a niveles elevados de hormonas tiroideas condiciona un estado catabólico con incremento en el consumo de oxígeno y aumento del tono simpático, que condiciona en gran parte la clínica. El paciente hipertiroides presenta un aspecto pletórico con nerviosismo, debilidad, labilidad emocional, disminución del rendimiento, sudoración excesiva e intolerancia al calor. Suele tener un tránsito intestinal aumentado y, aunque no es frecuente la diarrea, sí existe un incremento en el número de deposiciones. El apetito está incrementado, pero la pérdida calórica generalmente condiciona una paradójica pérdida de peso (Figura 42).

Las hormonas tiroideas poseen un efecto cronotrópico e inotrópico positivos e incrementan la demanda periférica de oxígeno debido al estado hipercatabólico que provocan. El exceso de hormonas tiroideas puede causar diversos tipos de arritmia como taquicardia sinusal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular paroxística y extrasístoles ventriculares. No es infrecuente la presentación de un hipertiroidismo en un paciente anciano con una fibrilación auricular como única manifestación significativa. También es habitual que se trate de pacientes con fibrilación auricular resistente al tratamiento digitalítico en dosis convencionales. El hipertiroidismo puede ser una causa tratable de insuficiencia cardíaca, tanto en pacientes con cardiopatía

HIPOTIROIDISMO POR AMIODARONA	Etiopatogenia	Efecto Wolff-Chaikoff por contenido de yodo del fármaco
	Epidemiología	Prevalencia entre el 5-15% de los pacientes tratados Más frecuente en mujeres y sujetos con autoinmunidad tiroidea, y zonas con suficientes ingesta de yodo Aparición en el primer año de tratamiento
	Tratamiento	Levotiroxina. No es imprescindible la suspensión de amiodarona
HIPERTIROIDISMO POR AMIODARONA Prevalencia del 2-10% de los pacientes tratados Más frecuente en zonas deficitarias de yodo y en hombres Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento	Tipo I	Etiopatogenia: efecto Job-Basedow. Epidemiología: más frecuentes en sujetos con antecedentes de enfermedad de Graves o BMN Diagnóstico: gammagrafía hipercaptante o normocaptante (aunque puede ser hipocaptante). Aumento de vascularización en ecografía doppler Tratamiento: suspender amiodarona si es posible. Antitiroideos y perclorato
	Tipo II	Etiopatogenia: activación lisosómica inducida por el fármaco que conduce a tiroiditis destructiva Epidemiología: más frecuentes sin antecedentes de enfermedad tiroidea Diagnóstico: gammagrafía hipocaptante. Disminución de la vascularización en ecografía doppler Incremento de IL-6 circulante Tratamiento: suspender amiodarona si es posible. Las formas leves se resuelven espontáneamente sin tratamiento (50% de los casos) aunque pueden desembocar en un hipotiroidismo. Formas sintomáticas: glucocorticoides. Contrastes yodados

Tabla 28. Disfunción tiroidea por amiodarona

**RECUERDA**

A pesar de que existe una hiperfunción tiroidea, la gammagrafía del Jod Basedow suele ser hipocaptante debido a que el tiroides se encuentra saturado de yodo y es incapaz de captar el radiotrazador administrado para la prueba.

La mola hidatiforme y el coriocarcinoma liberan grandes cantidades de hCG. Cuando las concentraciones séricas de hCG exceden las 3.000 UI/ml, puede existir hipertiroidismo. La hCG es una estimuladora débil del tejido tiroideo, que actúa activando los receptores de TSH. La extirpación de la mola o el tratamiento quimioterápico del coriocarcinoma curará este trastorno. Al final del primer trimestre del embarazo el incremento de las concentraciones circulantes de hCG produce de forma fisiológica una tirotoxicosis o hipertiroidismo gestacional transitorio que en la inmensa mayoría de las ocasiones no precisa tratamiento.

Las tiroiditis subaguda y linfocitaria o silente con tirotoxicosis transitoria pueden cursar con una fase transitoria de hipertiroidismo, como consecuencia de la destrucción inflamatoria de la glándula y la liberación plasmática de las hormonas previamente sintetizadas. La destrucción tisular que ocurre tras el tratamiento con I-131 puede inducir a una exacerbación de hipertiroidismo (tiroiditis postyodo radiactivo).

El *struma ovarii* y las metástasis de un carcinoma tiroideo son raras entidades capaces de producir hipersecreción de hormona tiroidea de forma ectópica, con el consiguiente desarrollo de hipertiroidismo.

El hipertiroidismo yatrógeno puede producirse en casos de administración de dosis tóxicas de hormonas tiroideas, pero también puede aparecer tras la administración de dosis terapéuticas, especialmente, en pacientes con bocios uninodulares o multinodulares en situación de autonomía funcional, es decir, con supresión de TSH.

La tirotoxicosis facticia se caracteriza por clínica de hipertiroidismo, gammagrafía abolida y tiroglobulina baja. Las hormonas serán: TSH baja con T4 y T3 altas (si toma un preparado con T4) o bien T3 alta y T4 baja (si toma sólo T3) y no hay bocio. Se debe a la ingesta de hormona tiroidea por el paciente de forma subrepticia (MIR 00-01, 70; MIR 99-00, 75).

RECUERDA

La tirotoxicosis facticia por ingesta de hormona tiroidea cursa con un hipertiroidismo primario a expensas de T4 o T3 (depende del preparado) que se esté ingiriendo con gammagrafía no captante y tiroglobulina baja (la tiroglobulina en las tiroiditis estará elevada, aunque también puede encontrarse disminuida si los anticuerpos antitiroglobulina son positivos).

Hipertiroidismo por amiodarona

La amiodarona posee un alto contenido de yodo en su molécula. La administración de este fármaco se ha asociado a la producción de hipotiroidismo, bocio simple y también hipertiroidismo. En este caso, la inducción de tirotoxicosis puede ser de dos formas (Tabla 28): tipo 1 o hipertiroidismo con hiperfunción, en el que el alto contenido de yodo de la amiodarona parece ser la causa fundamental. En estos casos, la gammagrafía suele ser normocaptante o hipercaptante (aunque, al igual que en el Jod-Basedow, también puede ser hipocaptante), la ecografía doppler del cuello muestra una hipervascularización del tiroides y el tratamiento se realiza con antitiroideos; y tipo 2, o tiroiditis por amiodarona, en la que la gammagrafía está abolida, los niveles de IL-6 están elevados, la ecografía doppler tiroidea muestra hipovascularización y el tratamiento se realiza con glucocorticoides (MIR 01-02, 67).

Manifestaciones clínicas**Generales**

La exposición tisular a niveles elevados de hormonas tiroideas condiciona un estado catabólico con incremento en el consumo de oxígeno y aumento del tono simpático, que condiciona en gran parte la clínica. El paciente hipertiroides presenta un aspecto pletórico con nerviosismo, debilidad, labilidad emocional, disminución del rendimiento, sudoración excesiva e intolerancia al calor. Suele tener un tránsito intestinal aumentado y, aunque no es frecuente la diarrea, sí existe un incremento en el número de deposiciones. El apetito está incrementado, pero la pérdida calórica generalmente condiciona una paradójica pérdida de peso (Figura 42).

Las hormonas tiroideas poseen un efecto cronotrópico e inotrópico positivos e incrementan la demanda periférica de oxígeno debido al estado hipercatabólico que provocan. El exceso de hormonas tiroideas puede causar diversos tipos de arritmia como taquicardia sinusal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular paroxística y extrasístoles ventriculares. No es infrecuente la presentación de un hipertiroidismo en un paciente anciano con una fibrilación auricular como única manifestación significativa. También es habitual que se trate de pacientes con fibrilación auricular resistente al tratamiento digitalico en dosis convencionales. El hipertiroidismo puede ser una causa tratable de insuficiencia cardíaca, tanto en pacientes con cardiopatía

HIPOTIROIDISMO POR AMIODARONA	Etiopatogenia	Efecto Wolff-Chaikoff por contenido de yodo del fármaco
	Epidemiología	Prevalencia entre el 5-15% de los pacientes tratados Más frecuente en mujeres y sujetos con autoinmunidad tiroidea, y zonas con suficientes ingesta de yodo Aparición en el primer año de tratamiento
	Tratamiento	Levotiroxina. No es imprescindible la suspensión de amiodarona
HIPERTIROIDISMO POR AMIODARONA Prevalencia del 2-10% de los pacientes tratados Más frecuente en zonas deficitarias de yodo y en hombres Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento	Tipo I	Etiopatogenia: efecto Job-Basedow. Epidemiología: más frecuentes en sujetos con antecedentes de enfermedad de Graves o BMN Diagnóstico: gammagrafía hipercaptante o normocaptante (aunque puede ser hipocaptante). Aumento de vascularización en ecografía doppler Tratamiento: suspender amiodarona si es posible. Antitiroideos y perclorato
	Tipo II	Etiopatogenia: activación lisosómica inducida por el fármaco que conduce a tiroiditis destructiva Epidemiología: más frecuentes sin antecedentes de enfermedad tiroidea Diagnóstico: gammagrafía hipocaptante. Disminución de la vascularización en ecografía doppler Incremento de IL-6 circulante Tratamiento: suspender amiodarona si es posible. Las formas leves se resuelven espontáneamente sin tratamiento (50% de los casos) aunque pueden desembocar en un hipotiroidismo. Formas sintomáticas: glucocorticoides. Contrastes yodados

Tabla 28. Disfunción tiroidea por amiodarona

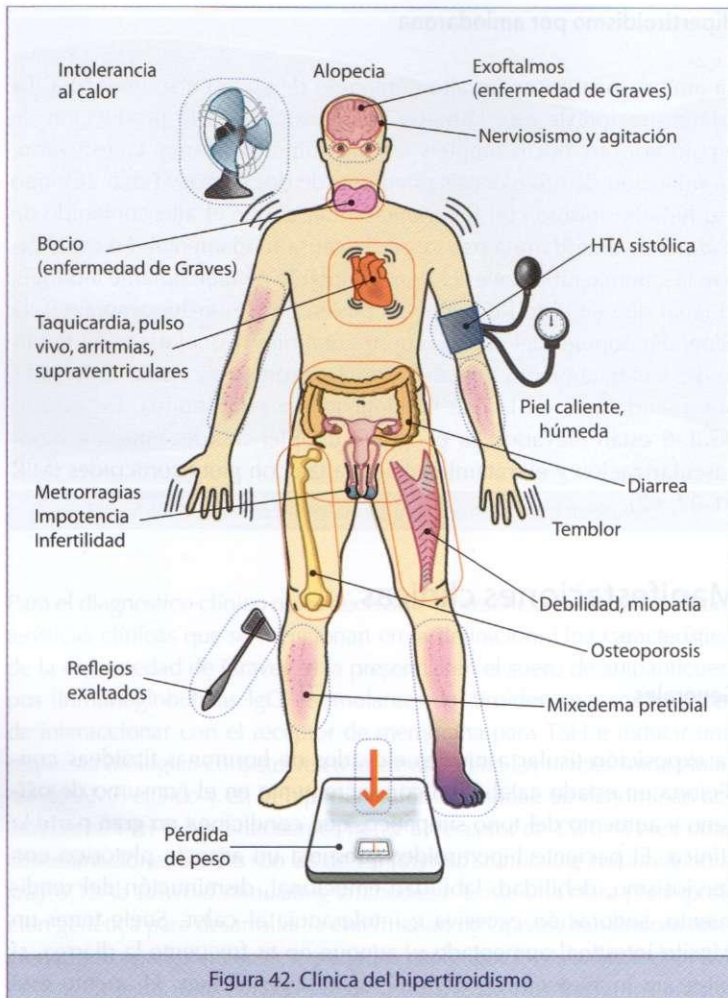


Figura 42. Clínica del hipertiroidismo

previa como en los que no presentaban signos iniciales de alteración cardíaca. Esta complicación tiene lugar con mayor frecuencia en edades avanzadas que en adultos jóvenes y suele responder adecuadamente al tratamiento antitiroideo. Es común el empeoramiento de una cardiopatía isquémica preexistente debido a los efectos miocárdicos de las hormonas tiroideas.

La resorción del hueso excede a la formación, provocando hipercalcemia y, ocasionalmente, hipercalcemia. El hipertiroidismo no tratado de larga evolución puede cursar con reducción de masa ósea. El exceso de hormonas tiroideas a nivel neuromuscular causa debilidad generalizada, miopatía proximal, temblor fino distal, mioclonías, movimientos coreoatetósicos (sobre todo, en los niños) e hiperreflexia.

A nivel cutáneo, el hipertiroidismo cursa con prurito, mixedema localizado o pretibial (enfermedad de Graves), acropaquias, alopecia y alteraciones del lecho ungüeal (onicolisis). El hipertiroidismo altera la fertilidad de las mujeres y puede causar oligomenorrea. En los varones, el recuento espermático está reducido y puede presentarse impotencia.

Hipertiroidismo apático o enmascarado

Es una forma frecuente de manifestación en la senectud. El paciente presenta pérdida de peso, debilidad muscular, depresión, lentitud mental, apatía y, con frecuencia, síntomas cardiovasculares en ausencia de las manifestaciones sistémicas clásicas de la hiperfunción tiroidea, como la hiperactividad generalizada, nerviosismo y aumento de apetito. Se debe descartar hipertiroidismo, por tanto, en todo paciente con insuficiencia cardíaca no filiada o arritmias auriculares.

! RECUERDA

El hipertiroidismo en los pacientes ancianos puede simular un hipotiroidismo (hipertiroidismo apático) con lentitud mental, apatía, depresión..., aunque se acompaña de las manifestaciones cardiovasculares del aumento de hormonas tiroideas (descartar hipertiroidismo en insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca de etiología no filiada).

En la enfermedad de Graves existe un bocio que es característicamente difuso, esponjoso a la palpación, y presenta, como consecuencia de su extraordinaria vascularización, en más del 50% de los casos, un soplo sistólico a la auscultación de la glándula y un frémito palpable.

Otras características típicas de la enfermedad son las siguientes:

- **Oftalmopatía de la enfermedad de Graves** (véase *Sección de Oftalmología*). Más del 50% de los pacientes con enfermedad de Graves presentan oftalmopatía, y su aparición y grado de afectación no se correlaciona con el grado de hiperfunción tiroidea (MIR 98-99, 75).
- **Mixedema pretibial**. Se produce por acumulaciones localizadas de mucopolisacáridos ácidos; clínicamente, aparecen como placas de coloración rojiza, marrón o amarilla ("piel de naranja"), habitualmente en la parte anterior de las piernas, que no dejan fovea y son indoloras. En su génesis se han implicado a los anticuerpos estimulantes del tiroides. El tratamiento son glucocorticoides tópicos.
- **Hipertiroidismo neonatal**. Es un trastorno poco común que a veces, no siempre, se observa en niños nacidos de madres con historia de hipertiroidismo por enfermedad de Graves (en < 5% de los mismos). En su patogenia se ha relacionado el paso transplacentario de TSI; la determinación de TSI en las mujeres embarazadas con enfermedad de Graves en el último trimestre del embarazo puede ayudar a predecir qué niños desarrollarán hipertiroidismo neonatal (aquellos con más de cinco veces el límite superior de la normalidad).

Diagnóstico

Diagnóstico del hipertiroidismo

- **Determinación de TSH**. Es la prueba de laboratorio más importante cuando se sospecha el diagnóstico de hiperfunción tiroidea (MIR 09-10, 20). El desarrollo de métodos inmunométricos ha permitido la estandarización de técnicas muy sensibles de determinación de TSH, y actualmente es el método de despistaje inicial. Los niveles de TSH se encuentran suprimidos en el hipertiroidismo debido a la acción inhibitoria de las hormonas tiroideas sobre la célula tirotrópica hipofisaria, exceptuando los casos en los que la hiperfunción se debe a la secreción de TSH por la hipófisis. La presencia de concentraciones normales de TSH siempre excluye la existencia de un hipertiroidismo primario. Lo contrario, sin embargo, no es cierto, ya que los niveles de TSH pueden estar disminuidos en enfermedades no tiroideas, con la toma de algunos fármacos como AAS, corticoides y dopamina, y en algunos ancianos (Figura 43).
- **Determinación de niveles séricos de hormonas tiroideas**. La confirmación diagnóstica del hipertiroidismo requiere la determinación de los niveles de T4 libre. La concentración de T3 también suele elevarse en el hipertiroidismo. Su determinación completa la información suministrada por la T4 libre y podría ser solicitada en los casos en que la T4 fuese normal y se mantuviese la sospecha de hiperfunción tiroidea. Algunos pacientes, especialmente los ancianos que presentan nódulos hiperfuncionantes, o algunos casos

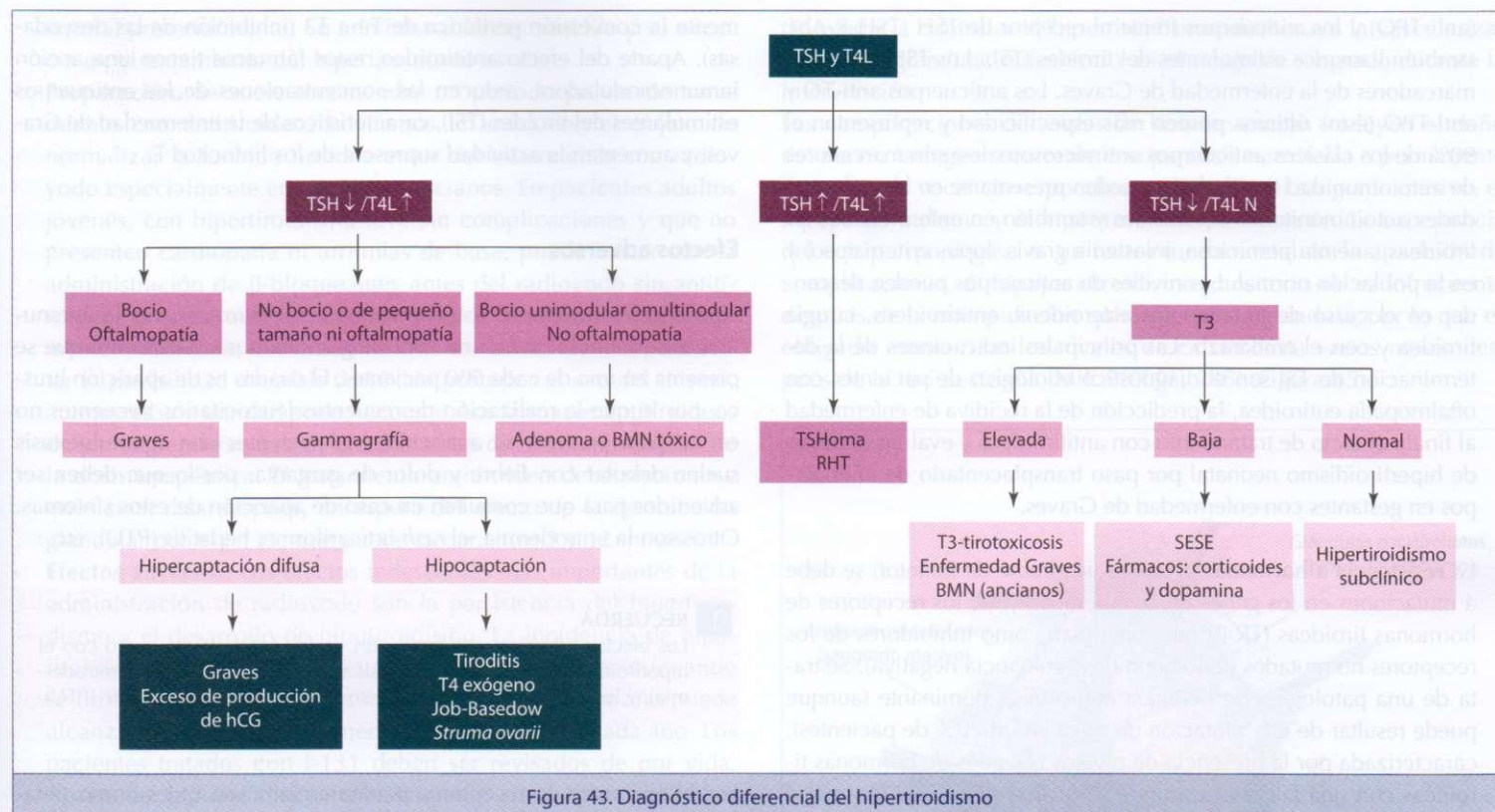


Figura 43. Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo

de enfermedad de Graves, pueden presentar elevación aislada de T3, fenómeno conocido como tirotoxicosis T3.

Diagnóstico etiológico del hipertiroidismo

La captación tiroidea de yodo radiactivo estudia el aclaramiento de una dosis de I-131 midiendo la captación de yodo por el tiroides a las 2, 24 y 48 horas de la administración del trazador.

- La gammagrafía tiroidea realizada con isótopos de yodo (I-131 y I-123) o con Tc-99 en forma de pertecnetato es una prueba útil para el diagnóstico del bocio multinodular y el adenoma tóxico hiperfuncionantes y su diferenciación de la enfermedad de Graves. En el caso del bocio multinodular hiperfuncionante, la imagen gamma-gráfica muestra una captación muy irregular con múltiples nódulos en diversos estados funcionales (calientes, templados y fríos). En el adenoma tóxico, el radiotrazador se acumula en un solo nódulo que suprime el resto de la glándula, mientras que en la enfermedad de Graves, la captación es homogénea y difusa en un tiroides globalmente aumentado de tamaño (Figura 44 y Tabla 29).

- Captación aumentada globalmente** (en ellos, la causa es la estimulación del receptor de membrana de la TSH)
 - Enfermedad de Graves (debido a los TSI)
 - Tumores productores de TSH (hipertiroidismo central)
 - Tumores productores de hCG (semejanza estructural con la TSH)
- Captación aumentada de manera localizada**
 - BMNT y adenoma tóxico
- Captación disminuida**
 - Tiroiditis (el tiroides no presenta hiperfunción, sino inflamación)
 - Fenómeno de Job-Basedow (el tiroides está saturado de yodo)
 - Tirotoxicosis facticia (las hormonas tiroideas se han administrado exógenamente)
 - Struma ovarii (el tejido tiroideo se localiza a nivel ovárico)
 - Metástasis funcionantes de carcinoma folicular (el tejido tiroideo estará localizado en la metástasis)

Tabla 29. Clasificación de los estados de tirotoxicosis según la captación gammagráfica

- Autoanticuerpos:** aunque se han descrito una gran cantidad de anticuerpos contra diferentes componentes estructurales del tiroides, en la actualidad solamente pueden ser considerados por su utilidad clínica los anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG), antiperoxidasa

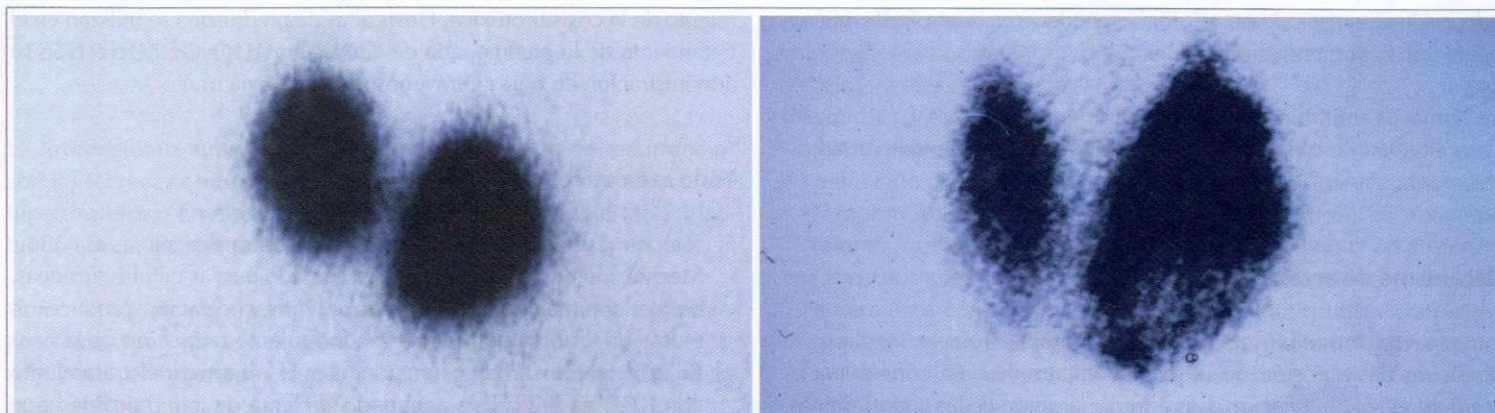


Figura 44. Gammagrafía de la enfermedad de Graves (izquierda) y gammagrafía de bocio multinodular tóxico (BMNT) (derecha)

(anti-TPO) y los anticuerpos frente al receptor de TSH (TSH-R-Ab), también llamados estimulantes del tiroides (TSI). Los TSH-R-Ab son marcadores de la enfermedad de Graves. Los anticuerpos anti-TG y anti-TPO (éstos últimos poseen más especificidad y representan el 90% de los clásicos anticuerpos antimicrosomales) son marcadores de autoinmunidad tiroidea que pueden presentarse en las enfermedades autoinmunitarias del tiroides y también en enfermedades no tiroideas (anemia perniciosa, miastenia gravis, lupus eritematoso) y en la población normal. Los niveles de anticuerpos pueden descender en el curso de tratamientos esteroideos, antitiroideos, cirugía tiroidea y con el embarazo. Las principales indicaciones de la determinación de TSI son el diagnóstico etiológico de pacientes con oftalmopatía eutiroidea, la predicción de la recidiva de enfermedad al finalizar ciclo de tratamiento con antitiroideos y evaluar el riesgo de hipertiroidismo neonatal por paso transplacentario de anticuerpos en gestantes con enfermedad de Graves.

- La **resistencia a hormonas tiroideas** (síndrome de Reffetof) se debe a mutaciones en los genes de la subunidad β de los receptores de hormonas tiroideas (TR- β) que funcionan como inhibidores de los receptores no mutados (fenómeno de dominancia negativa). Se trata de una patología con herencia autosómica dominante (aunque puede resultar de una mutación *de novo* en un 20% de pacientes), caracterizada por la presencia de niveles elevados de hormonas tiroideas con una falta de supresión adecuada de la TSH (normal o elevada). Los pacientes no suelen presentar clínica de hipotiroidismo dado que la resistencia periférica a las hormonas tiroideas suele ser parcial y compensada por la elevación de las mismas. De hecho, dado que las mutaciones no afectan habitualmente al TR- α , que es el predominante en el tejido cardiovascular, los pacientes pueden presentar taquicardias y otros signos de hipertiroidismo leve. La clínica es variable y puede consistir en alteraciones de la maduración esquelética, disminución del intelecto, bocio y déficit de atención en los niños, en los que suele diagnosticarse este síndrome. El diagnóstico diferencial fundamental es con los tumores productores de TSH o TSHomas (véase el Capítulo de *Enfermedades de la hipófisis y del hipotálamo*). El tratamiento se basa en la disminución de los síntomas y, por tanto, varía de no requerir ninguno en absoluto a precisar dosis bajas de β -bloqueantes para controlar la taquicardia, el uso de dosis elevadas de hormonas tiroideas (si predomina la clínica de hipotiroidismo que no suele ser habitual) o el uso de TRIAC (agonista del receptor de hormonas tiroideas que tiene más afinidad por los receptores β que por los α).

Tratamiento farmacológico

Casi todos los pacientes con hipertiroidismo por hiperfunción tiroidea, independientemente de su etiología, pueden ser controlados eficazmente con tratamiento farmacológico.

Los fármacos antitiroideos o tionamidas (metimazol o MMI, carbimazol y propiltiouracilo o PTU) constituyen la base del tratamiento antitiroideo.

Mecanismo de acción

Son capaces de inhibir la síntesis de hormonas tiroideas mediante la inhibición de la acción de la peroxidasa tiroidea. En consecuencia, interfieren la organificación del yoduro y la unión de las yodotironinas. El PTU, además, posee una acción extratiroidea, inhibiendo parcial-

mente la conversión periférica de T4 a T3 (inhibición de las desyodasas). Aparte del efecto antitiroideo, estos fármacos tienen una acción inmunomoduladora, reducen las concentraciones de los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI), característicos de la enfermedad de Graves, y aumentan la actividad supresora de los linfocitos T.

Efectos adversos

La reacción más grave al tratamiento con antitiroideos es la agranulocitosis (definida como una cifra de granulocitos $< 500/\text{mm}^3$), que se presenta en uno de cada 500 pacientes. El cuadro es de aparición brusca, por lo que la realización de recuentos leucocitarios frecuentes no es útil para prevenir su aparición. Los pacientes con agranulocitosis suelen debutar con fiebre y dolor de garganta, por lo que deben ser advertidos para que consulten en caso de aparición de estos síntomas. Otros son la eritrodermia, el *rash* urticariforme, hepatitis (PTU), etc.

! RECUERDA

Los efectos adversos más frecuentes de los antitiroideos, junto con el hipotiroidismo iatrógeno, son las alteraciones cutáneas (*rash*, eritrodermia), y los más graves la agranulocitosis y la hepatitis fulminante (PTU).

Los bloqueantes de receptores β -adrenérgicos son útiles como tratamiento coadyuvante del hipertiroidismo, ya que producen una rápida mejoría de la sintomatología adrenérgica del cuadro (temblor, palpitaciones, ansiedad). No pueden ser utilizados como tratamiento exclusivo del hipertiroidismo, ya que no alteran la síntesis ni la liberación de las hormonas tiroideas. Su acción se centra en la modificación de la acción periférica de las hormonas tiroideas. Además, el propranolol inhibe la conversión periférica de T4 a T3.

El yoduro inorgánico produce un llamativo y rápido alivio en el paciente hipertiroides. El yoduro, utilizado en dosis farmacológicas, es capaz de limitar su propio transporte en las células tiroideas y de inhibir la organificación, impidiendo la síntesis de yodotirosinas (efecto Wolff-Chaikoff) y la liberación de hormonas tiroideas. El principal inconveniente del empleo terapéutico del yoduro es la limitación de su acción, ya que se produce el fenómeno de escape de la acción antitiroidea en el plazo de una o dos semanas. Se emplea también en el tratamiento de la crisis tirotóxica y, a veces, tras el tratamiento de radioyodo, pero nunca debe utilizarse como tratamiento único del hipertiroidismo. El yodo liberado a partir de los contrastes yodados ejerce una acción similar y además tiene una acción periférica, inhibiendo el paso de T4 a T3.

Los glucocorticoides en dosis altas también inhiben la conversión periférica de T4 a T3, así como la secreción hormonal tiroidea en pacientes con enfermedad de Graves. Se emplean, generalmente, en el tratamiento de la crisis tirotóxica. Dosis altas de prednisona se utilizan en el tratamiento de la oftalmopatía de Graves grave, siendo de elección su administración en bolos intravenosos sobre la vía oral.

Yodo radiactivo

El isótopo más indicado en esta modalidad de tratamiento es el I-131.

- **Mecanismo de acción.** El I-131 es captado por las células tiroideas, donde la radiación β emanada de su desintegración produce un efecto de lesión celular, con la consiguiente reducción de la cantidad de tejido tiroideo funcionante. El objetivo del tratamiento con I-131 es destruir la cantidad suficiente de tejido tiroideo que consiga curar el hipertiroidismo y mantenga una función tiroidea



normal posteriormente. Su administración es sencilla y su eficacia en el tratamiento del hipertiroidismo es alta.

- **Preparación.** Se suele recomendar un periodo previo de tratamiento con antitiroideos (al menos un mes) con el objeto de normalizar la función tiroidea antes del tratamiento con radioyodo especialmente en pacientes ancianos. En pacientes adultos jóvenes, con hipertiroidismo leve sin complicaciones y que no presenten cardiopatía ni arritmias de base, puede bastar con la administración de β -bloqueantes antes del radioyodo sin antitiroideos previos, aunque algunos autores lo recomiendan igualmente, sobre todo, tras la administración del radioyodo, para evitar la posibilidad de crisis tirotóxica posterior al uso del mismo, aunque es una entidad poco frecuente. Los fármacos antitiroideos deben suspenderse tres a siete días antes de la administración de la dosis terapéutica. El tratamiento antitiroideo debe restaurarse unos siete días después, en espera del efecto de la destrucción glandular por el I-131, que puede tardar entre 3 y 12 meses.
- **Efectos adversos.** Los efectos indeseables más importantes de la administración de radioyodo son la persistencia del hipertiroidismo y el desarrollo de hipotiroidismo. La incidencia de hipotiroidismo es de un 10-20% tras un año de tratamiento (cuando se utilizan dosis elevadas, la incidencia en el primer año puede alcanzar el 50%) y se incrementa a razón de 2-4% cada año. Los pacientes tratados con I-131 deben ser revisados de por vida. Aparte del hipotiroidismo, el tratamiento con I-131 tiene pocos efectos adversos; el daño inicial de la radiación puede producir tiroiditis con liberación al plasma de hormonas tiroideas y exacerbación de los síntomas del hipertiroidismo en las dos semanas después de administrar el yodo. Esta tiroiditis posterior al uso de I-131 puede acompañarse de dolor local y aumento de tamaño del tiroides, en cuyo caso existe beneficio del tratamiento con AINE.
- **Contraindicaciones.** El I-131 está contraindicado como tratamiento del hipertiroidismo en gestantes y durante la lactancia, o ante sospecha de malignidad (por ej., presencia de nódulo hipocaptante). No se recomienda su administración en menor de 20 años, aunque por el momento no se ha demostrado un incremento de la incidencia de cáncer de tiroides. Debe administrarse con mucha precaución y con cobertura corticoidea en bocios compresivos y en pacientes con oftalmopatía de Graves grave (se prefiere la cirugía en estos casos). El embarazo es una contraindicación absoluta para la utilización del I-131, y su administración después de la décima semana de gestación, cuando el tiroides ya se ha formado, se asocia a la ablación del tejido tiroideo fetal y a la aparición de hipotiroidismo congénito. Se recomienda a las mujeres tratadas con radioyodo que eviten el embarazo, al menos hasta seis meses después de la administración del isótopo (MIR 98-99F, 84).

Tratamiento quirúrgico

La tiroidectomía subtotal o casi total (menor riesgo de recurrencia) son las técnicas quirúrgicas de elección como forma terapéutica del hipertiroidismo en el caso de enfermedad de Graves o BMNT, basando con la hemitiroidectomía en el adenoma tóxico.

Como en el caso del tratamiento con I-131, el paciente debe recibir, previamente a la cirugía, tratamiento médico hasta alcanzar el eutiroidismo, con objeto de evitar el riesgo de crisis tirotóxica durante la intervención. En el tratamiento preoperatorio del hipertiroidismo, es frecuente la utilización de lugol (yoduro potásico) porque, además

de ayudar a controlar el hipertiroidismo, disminuye la vascularización de la glándula, reduciendo así el riesgo de sangrado durante la intervención.

Las complicaciones derivadas de la intervención incluyen el daño del nervio laríngeo recurrente con parálisis transitoria o permanente de la cuerda vocal correspondiente (disfonía), el sangrado masivo, el hipoparatiroidismo y el hipotiroidismo permanente. La experiencia del equipo quirúrgico es un factor fundamental en la aparición de complicaciones. El hipoparatiroidismo transitorio no es infrecuente después de la manipulación quirúrgica de la glándula, por lo que es obligado monitorizar los niveles de calcio hasta varios meses después de la tiroidectomía (MIR 99-00F, 245) (Figura 45).

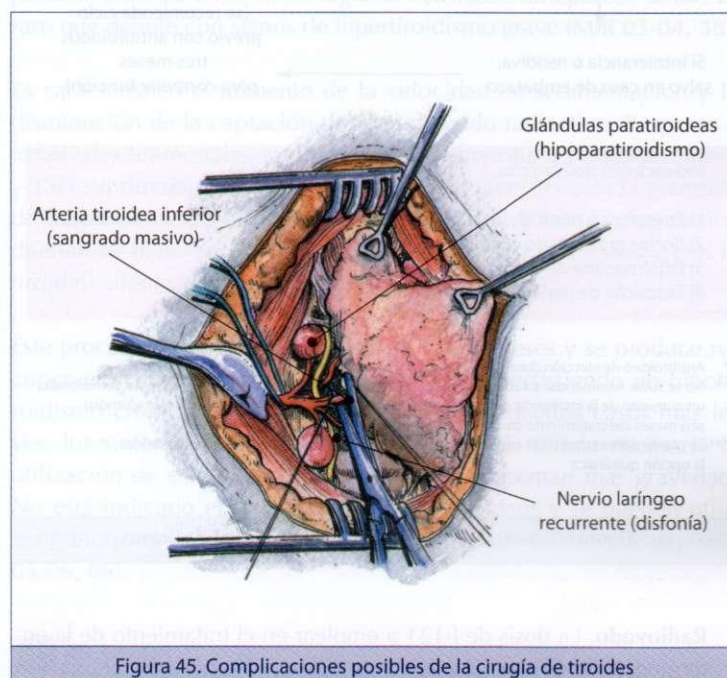


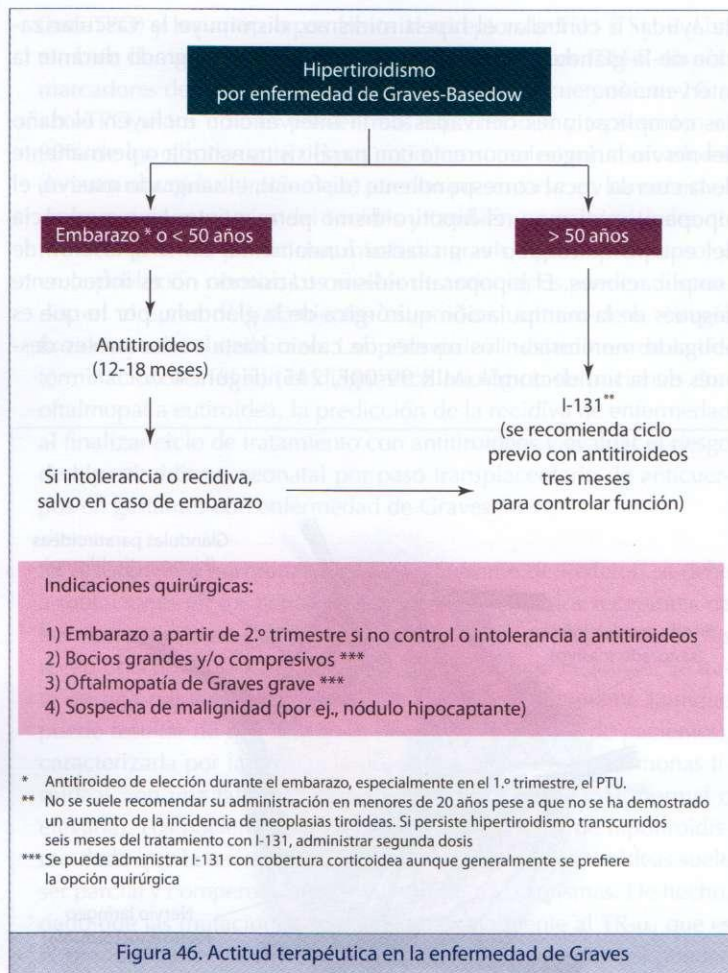
Figura 45. Complicaciones posibles de la cirugía de tiroides

Tratamiento en situaciones concretas

Enfermedad de Graves

En Europa y en España, el tratamiento de primera elección son los antitiroideos durante periodos prolongados, de 12 a 18 meses (aunque en EE UU, es el radioyodo), excepto en personas mayores de 40-50 años, en las que el radioyodo puede considerarse de primera elección. En el caso de falta de control con antitiroideos o de recidiva, se realiza un tratamiento ablativo (radioyodo o cirugía). En la mayoría de los casos se escoge el radioyodo, a no ser que existan contraindicaciones para el mismo. En bocios grandes con síntomas compresivos, la cirugía puede considerarse el tratamiento ablativo de primera elección (Figura 46).

- **Antitiroideos.** La forma de administración clásica consiste en la reducción progresiva de la dosis del fármaco una vez alcanzada la normofunción tiroidea, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, que se mantendrá un tiempo prolongado (12-18 meses). Otros autores mantienen altas dosis de antitiroideos y asocian tratamiento con tiroxina para evitar un hipotiroidismo iatrógeno (pauta bloqueo-sustitución), aunque esta pauta no presenta mayor efectividad terapéutica y aumenta el riesgo de efectos adversos. Tras un ciclo de tratamiento, menos del 50% de los pacientes obtiene la remisión completa (MIR 03-04, 39).



- **Radioyodo.** La dosis de I-131 a emplear en el tratamiento de la enfermedad de Graves es motivo de debate. El abordaje terapéutico más empleado es la administración de una dosis de 5 a 10 mCi, lo que induce a un paulatino restablecimiento del estado eutiroideo en un periodo de unos seis meses en la mayoría de los pacientes. Si, pasado este tiempo, no se ha curado el hipertiroidismo, se repite el tratamiento con una nueva dosis, que puede ser similar o inferior a la primera. Por el contrario, otras autoridades en la materia sugieren la administración de dosis superiores, hasta de 15 mCi de entrada, con objeto de producir una ablación completa inicial, dado que ningún estudio ha demostrado la posibilidad de calcular una dosis de radioyodo que trate definitivamente el hipertiroidismo y evite el hipotiroidismo. De hecho, la aparición de hipotiroidismo posterior al uso de radioyodo ocurre en la mayoría de los pacientes a los 5-10 años. El efecto del tratamiento con I-131 sobre la oftalmopatía de Graves es objeto de controversia; datos recientes indican una mayor frecuencia de aparición y/o empeoramiento de la enfermedad ocular entre los pacientes tratados con I-131. El mecanismo propuesto para este efecto deletéreo es la liberación de antígenos debido a la tiroiditis postradiación. En general, se evita esta posibilidad de tratamiento en los casos de oftalmopatía grave y progresiva. La asociación de corticoides puede prevenir este empeoramiento.
- **Cirugía.** Es un método de tratamiento apropiado para pacientes jóvenes con enfermedad de Graves recidivada, que rechazan el tratamiento con yodo radiactivo o son portadores de bocios grandes; en casos de enfermedad muy activa y contraindicación de tratamiento médico, o en pacientes de más edad, cuando existen fenómenos de compresión, y es preferible en casos de oftalmopatía grave, así como ante la existencia de nódulos fríos en la gammagrafía (MIR 99-00F, 85). La recidiva del hipertiroidismo después del tratamiento quirúrgico mediante tiroidectomía subtotal ocurre en un 2% de los

pacientes y, en muchos casos, esta exacerbación de la enfermedad es tardía, muchos años después, por lo que los cirujanos experimentados abogan por la realización de tiroidectomías totales.

- **En el tratamiento durante el embarazo,** el fármaco de elección es el PTU, ya que atraviesa la placenta en cantidades mínimas. Algunos autores proponen el cambio de tratamiento a MMI tras el primer trimestre de embarazo por el riesgo de hepatotoxicidad relacionado con el PTU. En el caso de que la paciente estuviera ya diagnosticada de enfermedad de Graves en tratamiento con MMI y quedara embarazada, se suele mantener dicho tratamiento durante la gestación (MIR 08-09, 66), dado que ningún estudio ha confirmado la dudosa relación de aplasia cutis fetal con el metimazol. Si no se controla con fármacos antitiroideos, se indica cirugía en el segundo trimestre de gestación. Durante la gestación, la enfermedad de Graves, como la mayoría de los trastornos autoinmunitarios, tiende a remitir, y el hipertiroidismo puede ser controlado fácilmente con dosis bajas de antitiroideos o incluso se puede llegar a suspender el tratamiento, siendo el objetivo terapéutico mantener los niveles de T4L en el rango superior de la normalidad. No se deben utilizar β -bloqueantes ni yoduro. El hipertiroidismo suele empeorar o recidivar después del parto (MIR 03-04, 39). El hipertiroidismo subclínico no se debe tratar durante el embarazo. Los antitiroideos no están contraindicados durante la lactancia siempre que no se empleen dosis muy elevadas de los mismos. No obstante se aconseja monitorizar los niveles de hormonas del neonato o administrar lactancia artificial, ya que los antitiroideos se secretan en la leche humana, sobre todo en casos de dosis superiores a 30 mg/d de MMI o 300-500 mg/d de PTU.

Bocio multinodular tóxico (BMNT)

El tratamiento de elección es el radioyodo, dada la edad avanzada de los pacientes que lo presentan (MIR 07-08, 66). La dosis de I-131 que se necesita para conseguir la curación es superior a la de la enfermedad de Graves. La dosis recomendada oscila entre 10 y 50 mCi. En estos casos, es preferible utilizar dosis elevadas con objeto de conseguir una curación del hipertiroidismo rápida, ya que la mayoría de estos pacientes suelen ser ancianos y suele presentar manifestaciones cardiovasculares graves. Cuando el BMN es normofuncionante, se realiza seguimiento.

Adenoma tóxico

El tratamiento de elección consiste en la administración de radioyodo, con dosis similares a las empleadas en el BMNT.

El hipertiroidismo asociado con tiroiditis habitualmente es leve y poco duradero, generalmente no precisa tratamiento y, si las manifestaciones son llamativas, puede ser bien controlado con bloqueantes β -adrenérgicos. No está indicado el tratamiento con antitiroideos.

Crisis cardíaca

El tratamiento de una descompensación cardiológica (arritmias tipo fibrilación auricular) en un paciente con tirotoxicosis consiste en: 1) control de la tirotoxicosis con antitiroideos, a veces, acompañado de yodo (no administrar nunca antes de los antitiroideos para evitar exacerbar el hipertiroidismo), si la situación es urgente; 2) control de la descompensación cardíaca con digital (que no es tan eficaz como en la FA sin hipertiroidismo), incluso en dosis altas, pero evitando la intoxicación digital, y antagonistas adrenérgicos (β -bloqueantes) si no existe insuficiencia cardíaca.



Crisis o tormenta tiroidea

Es una situación de emergencia y elevada mortalidad (20-30%) que se caracteriza por irritabilidad, *delirium* o coma, fiebre, taquicardia, hipotensión, vómitos y diarrea. El tratamiento va dirigido, en primer lugar, a asegurar las medidas de soporte y, en segundo lugar, al alivio de la tirotoxicosis de forma rápida. El tratamiento del hipertiroidismo consiste en la administración de grandes dosis de antitiroideos, yodo o contrastes yodados, β -bloqueantes (preferentemente propranolol, ya que inhibe la desyodación periférica de T4) y dexametasona en dosis altas (MIR 00-01, 72). Como tratamiento de la hipertermia, no se debe emplear nunca AAS ni salicilatos puesto que alteran la unión de las hormonas tiroideas a proteínas plasmáticas aumentando la fracción libre de las mismas.

! RECUERDA

En el tratamiento de la hipertermia de una crisis cardíaca nunca se deben administrar AAS ni salicilatos puesto que alteran la unión de las hormonas tiroideas a proteínas plasmáticas y aumentan la fracción libre circulante de la hormona. Además el β -bloqueante de elección es el propranolol porque bloquea la desyodación de T4 a T3 a nivel periférico.

3.5. Tiroiditis

La tiroiditis es un conjunto heterogéneo de procesos de etiología y características clínicas diversas (Tabla 30).

Tiroiditis aguda bacteriana (o piógena o supurativa)

Es un trastorno muy raro. La infección se produce por la extensión (vía hematogena o linfática) de una infección bacteriana de otra localización o por la entrada directa del germen (traumatismo, conducto tirogloso persistente). Se manifiesta por dolor, calor y tumefacción local, así como síntomas generales de infección.

El tratamiento consiste en el tratamiento antibiótico y el drenaje, si existen colecciones purulentas. Los gérmenes implicados más frecuentemente son *S. aureus*, estreptococo hemolítico y neumococo. En pacientes con SIDA puede haber tiroiditis aguda por *Pneumocystis carinii*.

Tiroiditis subaguda viral (de Quervain o granulomatosa o de células gigantes)

Esta entidad es muy probablemente de origen viral. Los síntomas de tiroiditis suelen aparecer después de una infección de vías respiratorias altas y se caracterizan por malestar general, febrícula y dolor, generalmente unilateral, sobre el tiroides o referido hacia los oídos o la mandíbula. En la exploración, destaca una gran sensibilidad a la palpación del tiroides, que se encuentra aumentado de tamaño y nodular (MIR 08-09, 74). En algunas ocasiones no aparece dolor. Es raro que debute con signos de hipertiroidismo grave (MIR 03-04, 38).

Es característico el aumento de la velocidad de sedimentación y la disminución de la captación tiroidea de yodo radiactivo. Respecto a los niveles hormonales, en una primera etapa T4 y T3 están elevadas, y TSH suprimida; posteriormente, a medida que se vacía la glándula de hormona, se produce una fase de hipotiroidismo. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la enfermedad de Graves y con la tiroiditis silente.

Este proceso evoluciona a lo largo de varios meses y se produce recuperación completa de la función tiroidea, persistiendo un hipotiroidismo crónico en < 5% de los casos. En aquellos casos más leves, los síntomas se suelen controlar con AAS, siendo necesaria la utilización de esteroides en los casos que presentan más gravedad. No está indicado el tratamiento con antitiroideos y se pueden utilizar β -bloqueantes para controlar los síntomas de hipertiroidismo (MIR 05-06, 66).

! RECUERDA

La presencia de dolor y el aumento de la sensibilidad local son los mejores indicadores de la tiroiditis subaguda, y habitualmente se acompañan de malestar general, fiebre y aumento de la VSG.

Tiroiditis linfocitaria con tirotoxicosis transitoria (silente o indolora)

Este cuadro puede ocurrir a cualquier edad, y es más frecuente en las mujeres. Las manifestaciones de hipertiroidismo son leves, aunque ocasionalmente pueden ser graves. La palpación tiroidea demuestra una glándula aumentada de tamaño, indolora y de consistencia aumentada. La velocidad de sedimentación es normal, la captación de

	ETIOLOGÍA	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
AGUDA	Bacteriana	Dolor, calor, rubor y tumefacción en cara anterior del cuello, síntomas sistémicos de infección	Fiebre, leucocitosis con desviación izquierda	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos. Drenaje quirúrgico
SUBAGUDA	Viral	<ul style="list-style-type: none"> Bocio doloroso nodular Dolor cervical anterior, febrícula, hipertiroidismo 	VSG aumentada, captación nula en gammagrafía, autoanticuerpos negativos	<ul style="list-style-type: none"> Ácido acetilsalicílico Corticoides β-bloqueantes
LINFOCITARIA TRANSITORIA	Autoinmunitaria	<ul style="list-style-type: none"> Bocio no doloroso, hipertiroidismo Posible hipotiroidismo transitorio 	VSG normal, captación nula en gammagrafía, títulos bajos de antiperoxidasa	<ul style="list-style-type: none"> β-bloqueantes Levotiroxina
LINFOCITARIA CRÓNICA	Autoinmunitaria	<ul style="list-style-type: none"> Bocio indoloro, hipotiroidismo A veces hipertiroidismo inicial autolimitado (Hashitoxicosis) 	Altos títulos de antiperoxidasa	Tiroxina
FIBROSANTE	Desconocida	<ul style="list-style-type: none"> Bocio muy duro, síntomas de compresión cervical Hipotiroidismo 25% 	Captación nula en gammagrafía, anticuerpos +/-	Cirugía, si produce compresión

Tabla 30. Características de las principales tiroiditis

yodo radiactivo está disminuida, los anticuerpos antitiroideos suelen ser positivos en títulos bajos (aunque pueden ser negativos) y las hormonas tiroideas están elevadas con TSH suprimida.

Su etiología es desconocida, aunque se cree que la autoinmunidad desempeña un papel importante en su génesis. El cuadro evoluciona insidiosamente durante dos a cinco meses. Tras la primera fase hipertiroidea, un 20-40% de los pacientes sufren una fase de hipotiroidismo sintomático y bioquímico que a veces requiere tratamiento sustitutivo.

Es frecuente su aparición después del embarazo (tiroiditis posparto). El hipotiroidismo puede cronificarse hasta en un 20% de las formas esporádicas y en un 50% de las formas posparto, recomendándose despistaje con TSH anual. Puede haber recurrencias hasta en un 70% de las formas posparto en embarazos posteriores. Puede asociarse a diabetes mellitus tipo 1 hasta en un 25% de los casos, por lo que en mujeres con DM tipo 1 se recomienda despistaje a los tres y seis meses del parto con determinación de TSH.

El diagnóstico diferencial se debe establecer en la fase tirotóxica con la enfermedad de Graves, y con el resto de causas de hipertiroidismo con tirotoxicosis con captación disminuida. A veces, para su diagnóstico definitivo, se debe realizar biopsia tiroidea.

Tiroiditis linfocitaria crónica (de Hashimoto o bocio linfoide)

Esta enfermedad es un proceso inflamatorio crónico en el que intervienen factores autoinmunitarios. Aparece con más frecuencia en mujeres de edad media. El bocio es su principal manifestación. Suele ser asimétrico, de consistencia elástica y con aumento del lóbulo piramidal. Al comienzo de la enfermedad, la reserva tiroidea suele estar intacta o mostrar un hipotiroidismo subclínico (MIR 06-07, 73). Conforme avanza la enfermedad, se desarrolla hipotiroidismo. Existen casi siempre títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa. En vista de la frecuencia con la que se desarrolla hipotiroidismo y de la existencia de bocio, está indicado el tratamiento con tiroxina (MIR 99-00, 72). Histológicamente se observan una infiltración linfocitaria difusa y algunas células epiteliales con alteraciones oxífilas en el citoplasma, características de la tiroiditis de Hashimoto.

Entre los signos que demuestran la participación de factores autoinmunitarios, se encuentran la infiltración linfocitaria de la glándula y la presencia de anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa). La tiroiditis de Hashimoto se puede asociar a otras enfermedades autoinmunitarias (anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, lupus, insuficiencia suprarrenal, etc.). Existe un aumento de incidencia del linfoma tiroideo. Algunos pacientes presentan hipertiroidismo (10%) y títulos elevados de anticuerpos antitiroideos; este proceso se denomina *Hashitoxicosis* y puede sugerir la combinación de dos procesos autoinmunitarios: enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto.

El hipertiroidismo asociado a la tiroiditis de Hashimoto se trata de forma convencional, aunque tanto el I-131 como la cirugía se emplean raras veces, ya que el proceso inflamatorio crónico suele limitar la duración de la hiperfunción tiroidea (MIR 98-99, 82).

Tiroiditis fibrosante (de Riedel o estruma de Riedel)

Es un trastorno inflamatorio raro y de etiología incierta. Clínicamente, se presenta con síntomas de presión y en la exploración se encuentra una glándula aumentada de tamaño, dura e inmóvil. Se asocia a veces con fibrosis mediastínica y retroperitoneal. Existe hipotiroidismo en un 25%, los anticuerpos antitiroideos pueden ser negativos o positivos, y la captación de yodo está disminuida. El diagnóstico diferencial se debe establecer con las neoplasias de tiroides, y el tratamiento es quirúrgico si existen síntomas de compresión (MIR 98-99, 79).

! RECUERDA

Un paciente de mediana edad con un tiroides aumentado de tamaño, de consistencia pétrea y sin afectación de ganglios linfáticos regionales, siempre debe hacernos pensar, en primer lugar, en la tiroiditis de Riedel.

3.6. Tumores malignos del tiroides

La incidencia de carcinoma de tiroides en la población representa sólo una fracción de los pacientes que tienen nódulos tiroideos. En los nódulos únicos, la incidencia de carcinoma tiroideo es aproximadamente del 5% (MIR 99-00, 13); en los bocios multinodulares, la incidencia del cáncer de tiroides es igualmente del 5% por cada nódulo individual.

Clasificación

Tumores metastásicos

El tiroides es una localización habitual de metástasis; las fuentes más habituales son: melanoma, carcinoma de pulmón, mama y esófago.

Linfoma tiroideo

Representa < 5% de todos los tumores tiroideos. La forma más frecuente (> 70% de los casos) es el linfoma B difuso de células grandes, que aparece en mujeres de edades comprendidas entre los 55 y 75 años, que generalmente padecen tiroiditis de Hashimoto o tienen anticuerpos antiperoxidasa positivos (MIR 04-05, 66). El tratamiento se basa en la quimioterapia y radioterapia. La cirugía se reserva para linfomas completamente resecables con mínima morbilidad (subtipos MALT en estadios bajos), confirmación diagnóstica mediante biopsia abierta y como opción paliativa en lesiones obstructivas.

! RECUERDA

El linfoma tiroideo es más frecuente en las personas con tiroiditis linfocitaria crónica.

Carcinoma medular de tiroides

La lesión se origina sobre las células C parafooliculares y produce calcitonina.



- **Clínica:** puede presentarse de cuatro formas: en el 80% de los casos es esporádico, y en el 20% es familiar (más frecuentemente multicéntrico), como parte de un MEN tipo 2A o 2B, o como un tipo familiar sin otros tumores asociados (MIR 07-08, 234; MIR 04-05, 76). La máxima incidencia de la forma esporádica se da entre la sexta y séptima década de la vida, suelen existir adenopatías en el momento del diagnóstico, tiene tendencia a calcificarse (Figura 47) y puede producir metástasis a distancia en pulmón, hígado, hueso y SNC (MIR 97-98, 250).

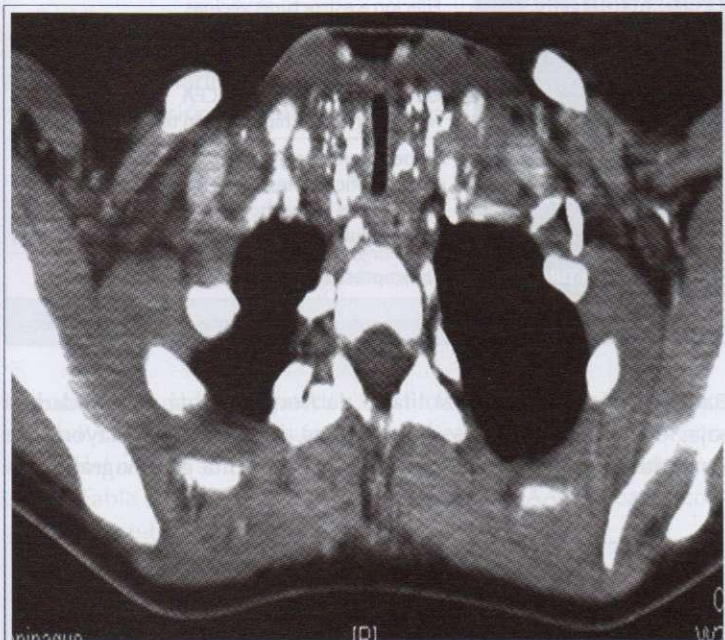


Figura 47. Carcinoma medular de tiroides con extensas calcificaciones bilaterales

! RECUERDA

Debido a la presencia de formas familiares que pueden asociarse a feocromocitoma, siempre que se sospecha un carcinoma medular de tiroides, se debe realizar determinación de catecolaminas o metanefrinas en plasma u orina de 24 horas, antes de enviar al paciente a cirugía e intervenir en primer lugar el feocromocitoma si éste está presente.

- **Diagnóstico:** histológicamente, se caracteriza por acúmulos de células C junto con sustancia amiloide (MIR 05-06, 235; MIR 99-00, 77). La inmunohistoquímica refleja tinción para tiroglobulina negativa, y positividad para cromogranina A, calcitonina y CEA (MIR 02-03, 153). Se ha identificado el gen responsable en los casos familiares, encontrándose mutaciones en el protooncogén-RET (MIR 00-01F, 121). Ello permite el diagnóstico precoz en los familiares del paciente (véase el Capítulo 9, Apartado MEN 2). La calcitonina plasmática sirve de marcador tumoral para detectar enfermedad residual después del tratamiento. Puede producir otra serie de péptidos (ACTH, CRH, CEA, etc.) (MIR 99-00F, 97).

! RECUERDA

La presencia de tejido amiloide en una histología del tiroides siempre debe hacernos pensar en el carcinoma medular de tiroides, independientemente de que se describan papilas, acúmulos de células foliculares o focos de anaplasia.

- **Tratamiento:** el tratamiento de elección es la cirugía (tiroidectomía total con linfadenectomía central de rutina) (MIR 99-00F, 86), siempre descartando previamente la presencia de feocromocitoma (MIR 08-09, 67). La radiación externa y la quimioterapia tienen un papel paliativo en el tratamiento de la enfermedad residual. Cuando el car-

cinoma medular está en el contexto de un MEN, primero hay que operar el feocromocitoma y luego el carcinoma medular e hiperparatiroidismo.

! RECUERDA

Ante todo carcinoma medular de tiroides es obligado el estudio genético de mutaciones en el protooncogén-RET en células germinales.

Tumores del epitelio folicular

Carcinoma papilar

Es el tumor tiroideo más frecuente (70%) y de mejor pronóstico; tiene una frecuencia de presentación bimodal, con un pico entre la segunda y la tercera década y un segundo pico más tardío en la edad media de la vida, siendo más frecuente su aparición en áreas ricas en yodo. Es una lesión de crecimiento lento que se propaga a través de la cápsula tiroidea hacia estructuras vecinas del cuello, sobre todo ganglios linfáticos, siendo infrecuente la diseminación hematológica (MIR 09-10, 71; MIR 05-06, 65). El pronóstico depende de la edad del paciente, la afectación ganglionar fuera del compartimento central y la presencia de metástasis a distancia. Los pacientes con tumores < 4 cm, limitados a glándula tiroidea o con mínima extensión extratiroidea y sin afectación metastásica a distancia tienen un pronóstico excelente (MIR 08-09, 229; MIR 99-00, 78).

La presencia de afectación linfática se asocia con un mayor riesgo de recurrencia. El carcinoma papilar es el que aparece más frecuentemente relacionado con la radiación craneocervical durante la infancia. Anatomopatológicamente, se caracteriza por la presencia de papilas recubiertas de células atípicas. Es rara, pero diagnóstica, la presencia de calcificaciones en grano de arena o cuerpos de psamoma, y siempre existen asociados elementos foliculares (MIR 00-01, 228).

Carcinoma folicular

Representa el 15-20% de los tumores tiroideos. Tiene tendencia a presentarse en sujetos de edad avanzada. Anatomopatológicamente, se asemeja al epitelio tiroideo normal, es encapsulado y sólo se diferencia del adenoma folicular benigno en la presencia de invasión de la cápsula o vascular. El carcinoma folicular se propaga rápidamente por vía hemática y el paciente puede presentar metástasis en pulmón, hueso (osteolíticas) o sistema nervioso central.

Las metástasis pueden llegar a producir hiperfunción tiroidea por el exceso de producción de T4 y T3 (aunque esto es raro). Un subtipo de carcinoma folicular, el carcinoma de células de Hürthle, tiende a ser más invasor, presenta diseminación linfática y es menos radiosensible.

Carcinoma anaplásico

Representa aproximadamente el 5% de los cánceres tiroideos. Es una lesión de aparición tardía en la sexta-séptima década de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad. Es de crecimiento rápido, invade y comprime estructuras vecinas y puede ulcerar la piel. A pesar de la cirugía radical, el pronóstico es muy desfavorable, con una supervivencia de meses. No es útil en su tratamiento el I-131, pues no lo concentra. Puede confundirse con un linfoma o un sarcoma, por lo que a veces es necesario recurrir a tinciones inmunohistoquímicas para tiroglobulina.

! RECUERDA

La neoplasia maligna más frecuente y de mejor pronóstico de la glándula tiroidea es el carcinoma papilar de tiroides que deriva de las células foliculares, y junto con el carcinoma folicular constituyen lo que se conoce como carcinomas diferenciados de tiroides. El carcinoma papilar suele ser multifocal y presentar afectación linfática regional. El carcinoma folicular es más agresivo, su diagnóstico requiere demostrar infiltración vascular o capsular (se debe biopsiar, no se puede diagnosticar por PAAF) y presenta diseminación hematogena, no linfática.

Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de tiroides se solapa con la evaluación del nódulo tiroideo (Figura 48). Algunos hallazgos clínicos sugieren malignidad: crecimiento rápido de la lesión, fijación a estructuras adyacentes, parálisis de cuerdas vocales, síndrome de Horner, adenopatías presentes, antecedentes de radiación en la infancia, tamaño > 4 cm, antecedentes familiares de CMT (MIR 98-99F, 94) (Tabla 31).

La presencia de nódulos tiroideos es frecuente en la población general, siendo mayor a medida que aumenta la edad. En algunas series ecográficas en mujeres de más de 50 años, la presencia de nódulos tiroideos se demuestra hasta en el 50% de los casos.

ANTECEDENTES	<ul style="list-style-type: none"> Familiares con cáncer de tiroides o MEN 2 Radiación en cabeza o cuello (papilar) Déficit de yodo (folicular)
ANAMNESIS	<ul style="list-style-type: none"> Edad > 70 o < 20 años Sexo masculino Nódulo palpable de aparición reciente, de crecimiento rápido e indoloro Afectación del nervio laríngeo recurrente (disfonía)
EXPLORACIÓN FÍSICA	<ul style="list-style-type: none"> Tamaño mayor de 4 cm Consistencia pétrea Fijación a estructuras vecinas (no desplazable con la deglución) Adenopatías palpables
ANALÍTICA	<ul style="list-style-type: none"> Elevación calcitonina y/o CEA Normofunción o hipofunción tiroidea
ECOGRAFÍA TIROIDEA	<ul style="list-style-type: none"> Hipoecogenicidad, halo irregular, microcalcificaciones, hipoecogenicidad, adenopatías sospechosas o aumento de la vascularización intranodal
GAMMAGRAFÍA TIROIDEA	<ul style="list-style-type: none"> Hipocaptación (nódulo frío)

Tabla 31. Factores de riesgo de carcinoma de tiroides ante un nódulo tiroideo

Dado un nódulo tiroideo solitario, la frecuencia de malignidad es baja, en torno al 5-6,5% de los casos. Dado que la mayoría de los nódulos solitarios que aparecen fríos en una gammagrafía son

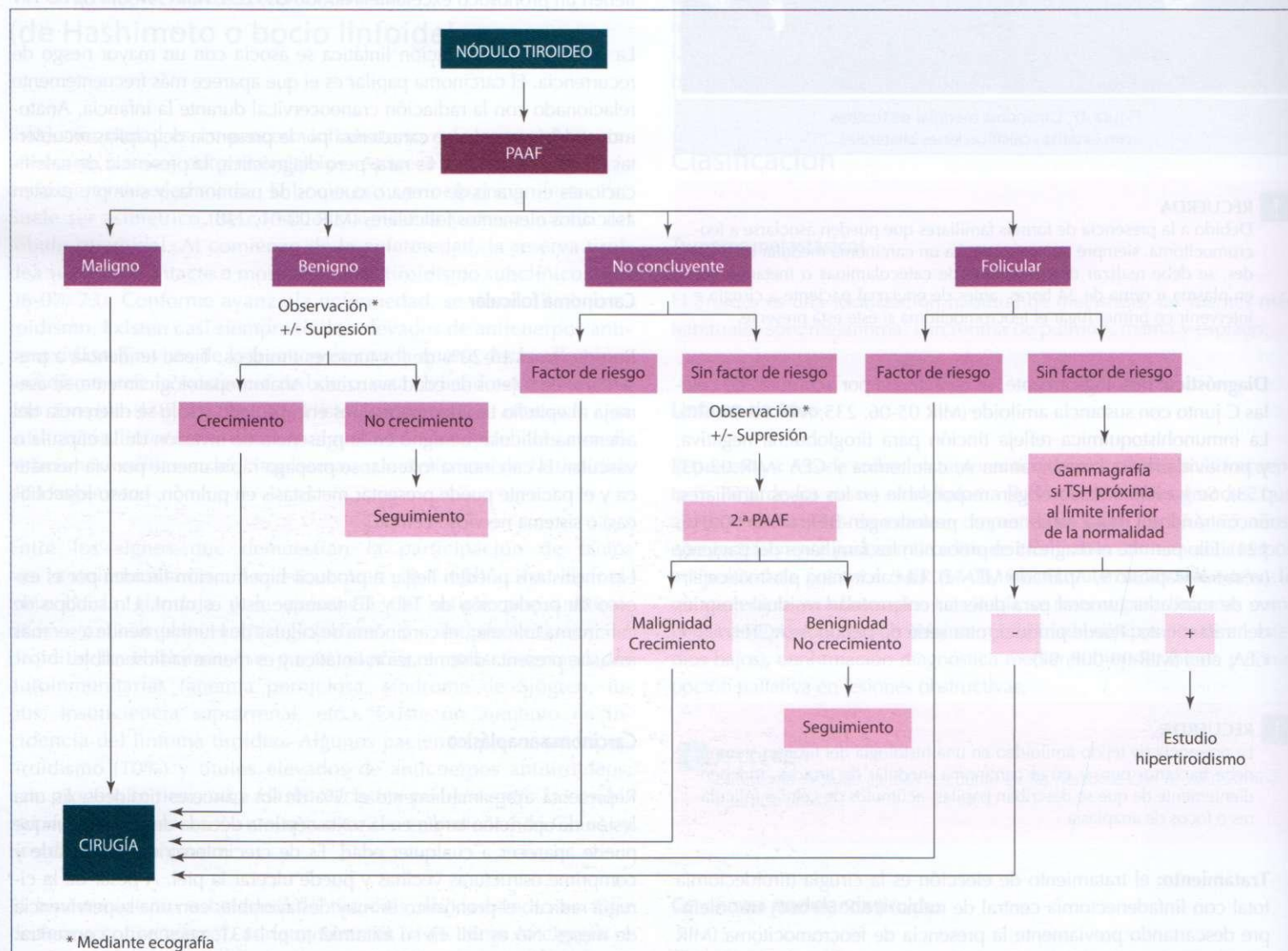


Figura 48. Aproximación al diagnóstico del nódulo tiroideo desde PAAF (MIR 07-08, 65)

es dudosa, folicular o no concluyente con factor de riesgo para lesión maligna, se realiza una extirpación amplia de la lesión (hemitiroidectomía con istmectomía) y se realiza biopsia de la pieza quirúrgica (MIR 98-99, 80; MIR 98-99F, 93), completando la tiroidectomía en un segundo tiempo si se confirma la malignidad de la lesión. Si el tumor acontece en un sujeto joven (< 45 años), es un carcinoma papilar intratiroideo < 1 cm, no presenta una variante histológica de riesgo, es unifocal, sin metástasis a distancia y sin afectación ganglionar clínica o radiológica, y en ausencia de antecedentes de radiación cervical, la lobectomía ipsilateral a la lesión es una opción quirúrgica aceptada. En relación con la extirpación de ganglios linfáticos (Figura 51) existe más controversia pero como norma general se acepta que:

- No sería necesaria una linfadenectomía central profiláctica (compartimento VI) en caso de carcinoma papilar ≤ 4 cm sin extensión extratiroidea y sin afectación ganglionar clínica o radiológica y en la mayoría de los carcinomas foliculares.
- Se debe realizar una linfadenectomía central profiláctica en carcinoma papilar > 4 cm o con extensión extratiroidea aunque no exista afectación ganglionar clínica.
- Se debe realizar una linfadenectomía central terapéutica, así como de los compartimentos ganglionares, si existe afectación ganglionar clínica o radiológica independientemente de las características del tumor primario. Tras la cirugía inicial las indicaciones de reintervención se muestran en la Tabla 32:

- Aparición de recurrencias locales y/o regionales en el cuello, accesibles a la cirugía y sin riesgo de morbilidad grave
- Masas mediastínicas no captadoras de I-131
- Metástasis pulmonar única o costal no captadora de I-131
- Metástasis óseas de tamaño grande, con riesgo de fractura patológica
- Metástasis con riesgo de lesión medular
- Algunas metástasis cerebrales

Tabla 32. Indicaciones de reintervención quirúrgica en el carcinoma diferenciado de tiroides

Tratamiento supresor con L-T4

Los carcinomas operados deben recibir tratamiento con hormona tiroidea en dosis suprafisiológicas con el objetivo de mantener una

TSH suprimida. La dosis necesaria de hormona tiroidea diaria para lograrlo suele ser de 150-200 $\mu\text{g/d}$. Este tratamiento debe interrumpirse antes de la realización de rastreos con radioyodo para permitir la captación del isótopo por las células malignas (MIR 02-03, 121).

Para ello, se suspende la tiroxina cuatro a seis semanas antes, o se pasa a tratamiento con T3 y se suspende dos semanas antes, de forma que la TSH se eleve por encima de 30 $\mu\text{UI/ml}$. Existe también la posibilidad de administrar TSH humana recombinante (rhTSH) sin suspender el tratamiento supresor, previa a la realización de un rastreo corporal total (RCT).

Radioyodo

Después del tratamiento quirúrgico inicial se recomienda la ablación de los restos tiroideos con I-131 en hipotiroidismo o bajo estímulo con rhTSH. Los pacientes con carcinomas papilares ≤ 1 cm o multifocales con todos los focos menores de 1 cm y sin factores de riesgo de recurrencia (véase Tabla 33) no precisan la administración de dosis ablativa de I-131. Para ello, puede realizarse un rastreo corporal total (RCT) con 1-3 mCi de I-131, con objeto de demostrar la existencia de restos tiroideos o de metástasis. Siempre que en un RCT se demuestren zonas que captan el isótopo, se debe administrar una dosis ablativa de radioyodo (100-200 mCi).

- Edad ≥ 45 años
- Amplia extensión extratiroidea
- Invasión vascular
- Variante histológica agresiva (pobremente diferenciado, variantes sólidas, carcinoma insular, células altas, columnar)
- Afectación ganglionar
- Metástasis a distancia
- Resección tumoral incompleta
- Niveles muy elevados de tiroglobulina

Tabla 33. Factores de riesgo de recurrencia tras cirugía inicial en el carcinoma diferenciado de tiroides

Seguimiento del CDT. Determinación de tiroglobulina (TG)

En las revisiones periódicas de los pacientes con carcinoma tiroideo, se deben hacer determinaciones de TG. La presencia de TG detectables en supresión obliga a realizar pruebas de imagen. Los métodos de determinación de TG modernos (inmunométricos) son muy sensibles y la existencia de niveles de TG superiores a 2 ng/ml, en situación de hipotiroidismo o tras la administración de rhTSH, sugieren la presencia de cáncer residual. Se ha propuesto que, en el seguimiento de los pacientes con CDT de bajo riesgo, la determinación de TG tras rhTSH junto con la realización de ecografía cervical sea suficiente y no se precise la realización de RCT (MIR 01-02, 69; MIR 00-01F, 123).

Es obligado determinar la existencia de anticuerpos antitiroglobulina (TG-Ab), dado que su positividad puede interferir en la interpretación de las cifras de tiroglobulina (disminuye los valores de esta última cuando se determina por métodos modernos de IRMA), y de hecho si los anticuerpos se mantienen positivos, la interpretación es que existe igualmente una elevación de TG que estimularía la producción de dichos anticuerpos y, por ello, la presencia de restos tumorales.

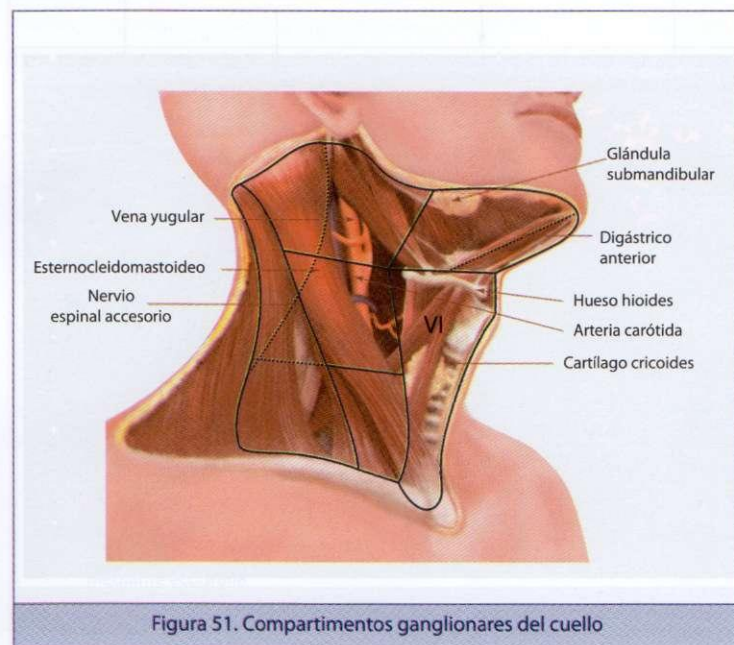
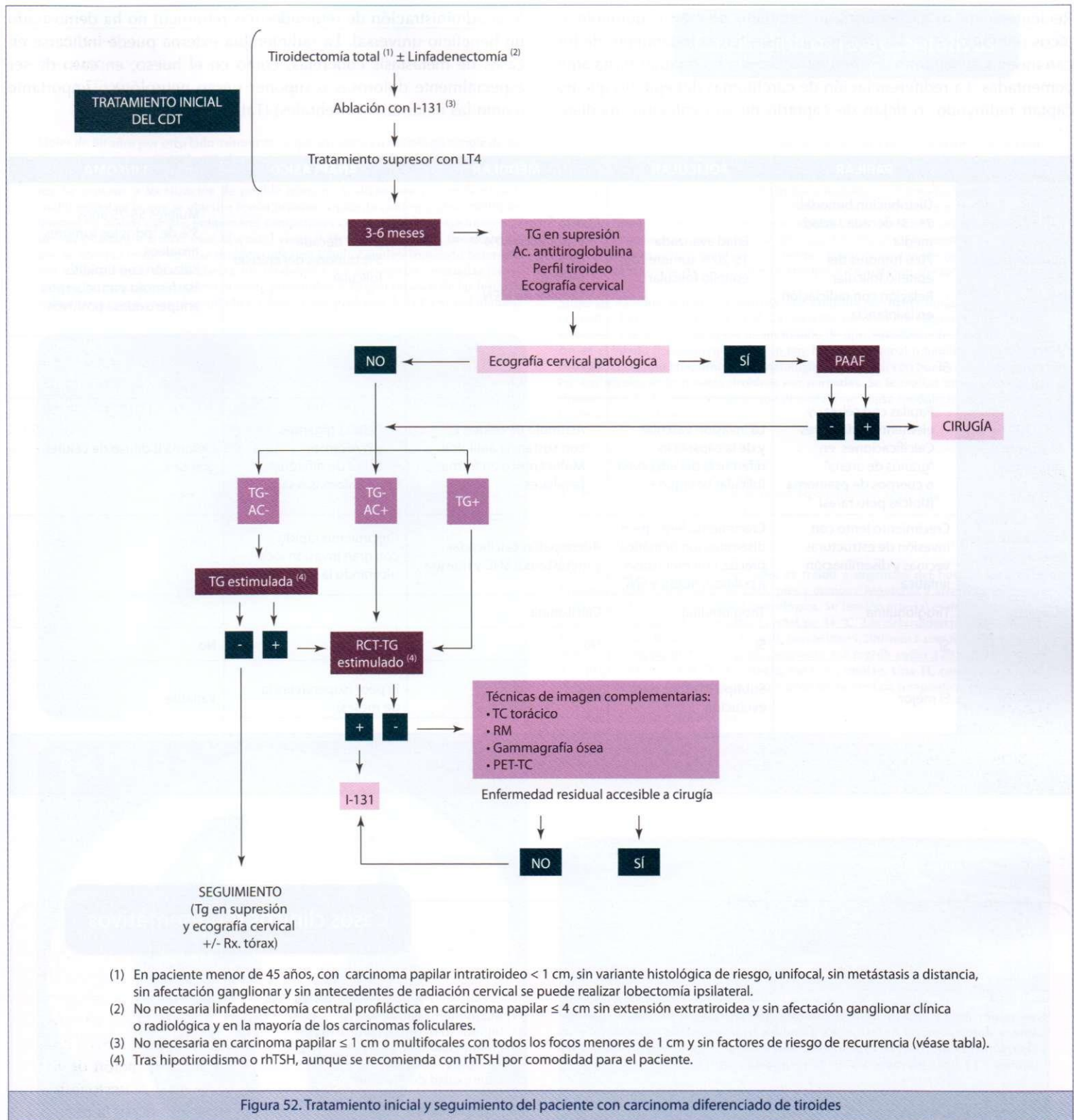


Figura 51. Compartimentos ganglionares del cuello



! RECUERDA

Siempre que se determinan las concentraciones de tiroglobulina en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides se deben evaluar conjuntamente los títulos de anticuerpos antitiroglobulina, puesto que su presencia puede dar lugar a falsos negativos en los niveles de tiroglobulina.

Otras actuaciones

En los pacientes con carcinoma folicular, el tratamiento debe ser más agresivo, ya que su pronóstico suele ser menos favorable.

En este tipo de tumores, por la tendencia a metastatizar en hueso y pulmón, se debe realizar seguimiento radiológico periódico (Rx de tórax anual). En el caso de ausencia de captación de radioyodo con tiroglobulina elevada, hay que buscar enfermedad residual o metastásica con otras técnicas de imagen (ecografía cervical, TC, RM, PET). El paciente, en estos casos, puede beneficiarse de una reintervención quirúrgica para resear el tumor residual, frecuentemente en adenopatías, o valorar radioterapia externa o quimioterapia (menor eficacia).

La administración de dosis altas de radioyodo en pacientes TG positivos con RCT negativo puede ser útil cuando existen micrometástasis pulmonares que pueden pasar desapercibidas en el RCT.

Recientemente se ha demostrado beneficio de ciertos quimioterápicos (inhibidores de las tirosina quinasas) en el tratamiento de los carcinomas del epitelio tiroideo refractarios a las terapias hasta aquí comentadas. La rediferenciación de carcinomas del epitelio que no captan radioyodo, o dejan de captarlo en su evolución, median-

te la administración de retinoides (cis-retinoico) no ha demostrado un beneficio universal. La radioterapia externa puede indicarse en casos de metástasis concretas, como en el hueso, en caso de ser especialmente dolorosas o suponer riesgo neurológico importante (como las metástasis vertebrales) (Tabla 34).

	PAPILAR	FOLICULAR	MEDULAR	ANAPLÁSICO	LINFOMA
Epidemiología	<ul style="list-style-type: none"> Distribución bimodal: 2ª - 3ª década / edad media 70% tumores del epitelio folicular Relación con radiación en la infancia 	<ul style="list-style-type: none"> Edad avanzada 15-20% tumores del epitelio folicular 	Cuatro formas: <ul style="list-style-type: none"> Esporádico 80% MEN 2A MEN 2B Familiar no MEN 	<ul style="list-style-type: none"> 6ª - 7ª década 5% tumores del epitelio folicular 	<ul style="list-style-type: none"> Mujeres 55-75 años 5% de todos los tumores tiroideos Relación con tiroiditis Hashimoto y anticuerpos antiperoxidasa positivos
Derivado del epitelio folicular	Sí	Sí	No	Sí	No
Anatomía patológica	<ul style="list-style-type: none"> Papilas con células y elementos foliculares Calcificaciones en "granos de arena" o cuerpos de psamoma (típicas pero raras) 	La invasión vascular y de la cápsula lo diferencia del adenoma folicular benigno	<ul style="list-style-type: none"> Acúmulo de células C con sustancia amiloide Multicéntrico en formas familiares 	<ul style="list-style-type: none"> Células gigantes y fusiformes Difícil de diferenciar de linfomas o sarcomas 	Linfoma B difuso de células grandes
Crecimiento, diseminación y metástasis	Crecimiento lento con invasión de estructuras vecinas y diseminación linfática	Crecimiento lento pero diseminación hemática precoz, con metástasis a pulmón, hueso y SNC	Adenopatías calcificadas y metástasis a SNC y hueso	Crecimiento rápido con gran invasión local, ulcerando la piel	-
Marcador	Tiroglobulina	Tiroglobulina	Calcitonina	-	-
I-131	Sí	Sí	No	No	No
Pronóstico	El mejor	Subtipo Hürthle: peor evolución	Malo	El peor (supervivencia de meses)	Variable

Tabla 34. Tumores malignos del tiroides

Casos clínicos representativos

Una mujer de 43 años acudió a consulta por un cuadro de fiebre, nerviosismo y dolor cervical anterior. La glándula tiroides estaba agrandada y su palpación era dolorosa. La exploración funcional del tiroides mostró una TSH inhibida y T4 libre elevada. Señale la respuesta correcta:

- 1) El cuadro sugiere una tiroiditis de Hashimoto que se confirmará por la presencia de anticuerpos antitiroideos.
- 2) Los síntomas relacionados con la situación de hipertiroidismo mejoran con los fármacos β -bloqueantes. En esta entidad, no está indicado generalmente el uso de antitiroideos.
- 3) La tiroiditis de Quervain conduce indefectiblemente a un estado de hipotiroidismo crónico.
- 4) La tiroiditis subaguda se caracteriza por un aumento homogéneo de la captación de yodo radiactivo por el tiroides.
- 5) La tiroiditis subaguda es la única forma de tiroiditis que es más frecuente en los varones.

MIR 04-05, 65; RC: 2

Una mujer de 43 años es vista en consulta por presentar fibrilación auricular. Mide 158 cm, pesa 112 kg y tiene una TA de 140/60. La piel es húmeda y caliente. Se observa temblor al extender las manos. Los reflejos son vivos. No hay adenopatías ni bocio. La T4 libre está alta y la TSH suprimida. La captación del yodo radiactivo es baja. La tiroglobulina es inferior a 1 ng/ml (normal 1-30 ng/ml). ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Bocio multinodular tóxico.
- 2) Ingesta subrepticia de tiroxina.
- 3) Enfermedad de Graves.
- 4) Tiroiditis subaguda.
- 5) Enfermedad de Plummer.

MIR 00-01, 70; RC: 2

Mujer de 45 años, con antecedentes de enfermedad de Graves-Basedow a los 37 años, tratamiento con I-131, quedando eutiroides. Actualmente presenta exoftalmos leve, bocio difuso con un nódulo de unos 3 cm en lóbulo izquierdo, sólido en la ecografía. En la gammagrafía, la captación es uniforme, con un área de hipocaptación a nivel del nódulo palpable. En la PAAF, la citología sugiere carcinoma papilar. La conducta más aconsejable, entre las siguientes, es:

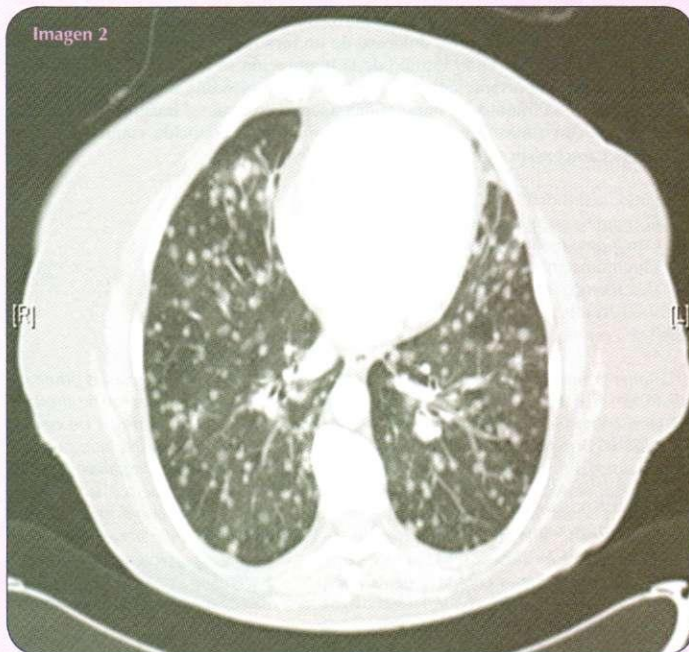
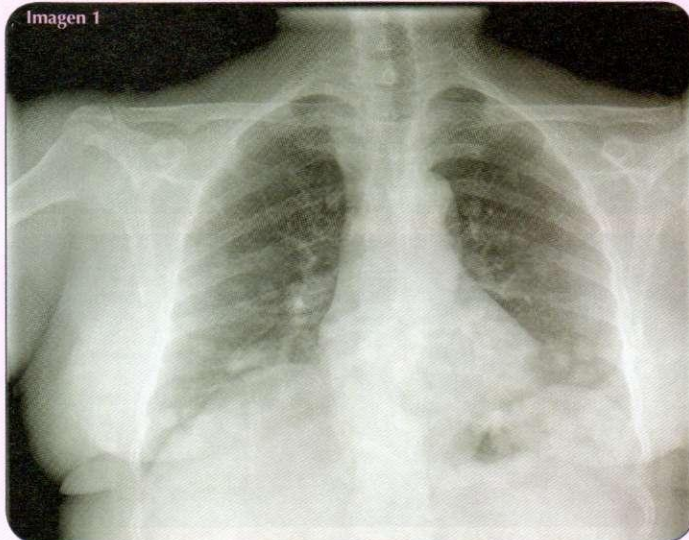
- 1) Observación periódica.
- 2) Tiroidectomía total seguida de I-131 y L-T4.
- 3) Hemitiroidectomía izquierda.
- 4) Inyección de etanol en el nódulo tiroideo.
- 5) Administrar L-T4 en dosis supresoras de TSH.

MIR 99-00F, 78; RC: 2



Casos clínicos representativos

Mujer de 60 años por otro lado asintomática que presenta en radiología simple de tórax realizada como parte de estudio preoperatorio de extracción de cordales imagen en suelta de globos (véase imagen 1) compatible con metástasis múltiples pulmonares. Se procede a localización de posible primario realizándose TC cervicotoracicoabdominal en la que se objetiva lesión tiroidea izquierda confirmándose múltiples lesiones en ambos campos pulmonares compatibles con metástasis (véase imagen 2) sin otros hallazgos a nivel óseo ni a nivel visceral. Se realiza ecografía tiroidea en la que se observa lesión nodular tiroidea única en lóbulo tiroideo izquierdo heterogénea y con aumento de vascularización en doppler, sin adenopatías asociadas (véase imagen 3). Considerando como primera posibilidad el origen tiroideo de las lesiones pulmonares, ¿cuál sería el resultado citológico más probable de la PAAF del nódulo?



- 1) Proliferación linfocitaria compatible con linfoma tiroideo.
- 2) Bocio coloide.
- 3) Frotis sugestivo de carcinoma papilar de tiroides.
- 4) Frotis sugestivo de carcinoma medular de tiroides.
- 5) Intensa proliferación folicular de patrón microfolicular.

RC: 5

El carcinoma folicular de tiroides es la segunda neoplasia en frecuencia (15-20% del total de neoplasias malignas de tiroides); se suele presentar como una lesión nodular única de consistencia firme sin afectación ganglionar al diagnóstico puesto que su diseminación, al contrario que en el carcinoma papilar de tiroides que se realiza por vía linfática y, por tanto, metastatiza inicialmente a nivel ganglionar, se realiza por vía

hematógena siendo el lugar más frecuente de afectación a distancia la localización pulmonar. Su diagnóstico no se puede realizar por citología puesto que la única diferencia entre un carcinoma folicular y un adenoma folicular benigno es la presencia de invasión capsular y vascular que es un diagnóstico histológico. El linfoma tiroideo se suele presentar como una gran masa de crecimiento rápido que da síntomas por compresión local y no suele presentar afectación extratiroidea en el momento del diagnóstico. El carcinoma medular de tiroides es una neoplasia tiroidea poco frecuente (5% del total de neoplasias malignas de tiroides) y aunque puede presentar afectación a distancia al diagnóstico, lo más habitual es que se produzca inicialmente afectación ganglionar.

Mujer de 45 años, diabética conocida, que consulta por haber notado "un bulto en el cuello" hallado de forma casual. La paciente no presenta sintomatología clínica relevante, excepto la palpación de un nódulo de aproximadamente 3 cm de diámetro en el lóbulo tiroideo izquierdo. No hay historia personal o familiar de patología tiroidea. El estudio bioquímico y hematológico es normal, con buen control glucémico. Los niveles de hormonas tiroideas son normales. Se le realiza una gammagrafía tiroidea con I-131, observándose que el nódulo no capta (nódulo frío). ¿Qué debe hacer a continuación?

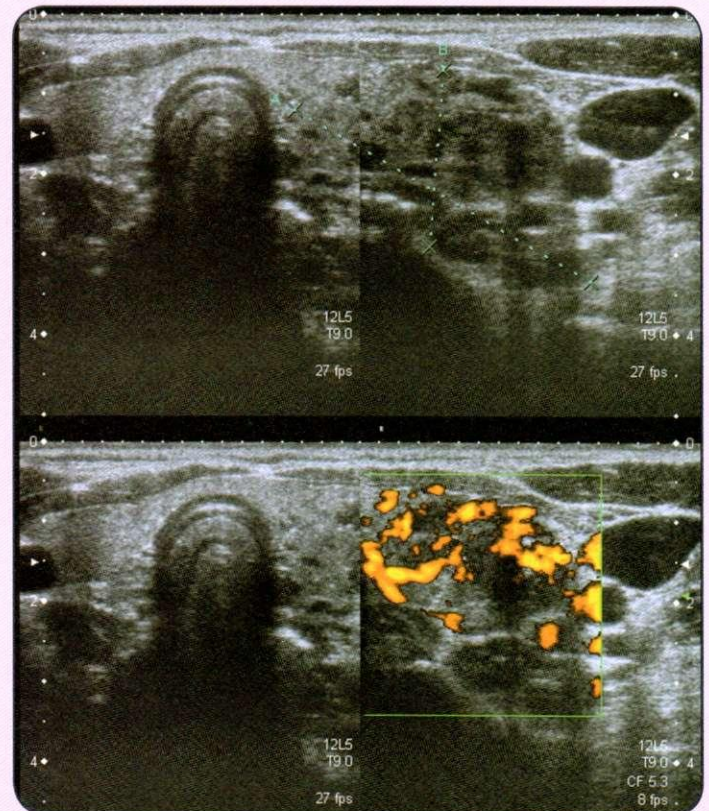
- 1) Realizar una ecografía tiroidea.
- 2) Repetir la gammagrafía con Tc-99.
- 3) Comenzar tratamiento con tiroxina.
- 4) Biopsiar el nódulo mediante punción aspiración con aguja fina.
- 5) Indicar tratamiento quirúrgico.

MIR 98-99F, 85; RC: 4

Un varón de 75 años, que vive solo, es traído a urgencias del hospital en coma. Presenta palidez, hinchazón de cara, pies y manos e hipotonía y arreflexia generalizadas, con ausencia de focalidad neurológica. Su tensión arterial es de 80/50 mmHg; el pulso de 56 lpm; la temperatura rectal de 34 °C. Las determinaciones de laboratorio muestran: hemoglobina 11 g/dl; leucocitos 5.300/mm³ con fórmula normal; glucosa 61 mg/dl; BUN 20 mg/dl; creatinina 1,3 mg/dl; sodio 129 mEq/l; potasio 4,7 mEq/l; pH 7,37, PaCO₂ 49 mmHg, PaO₂ 65 mmHg. Una TC cerebral y una radiografía de tórax son normales. ¿Cuál debe ser la medida terapéutica más urgente?

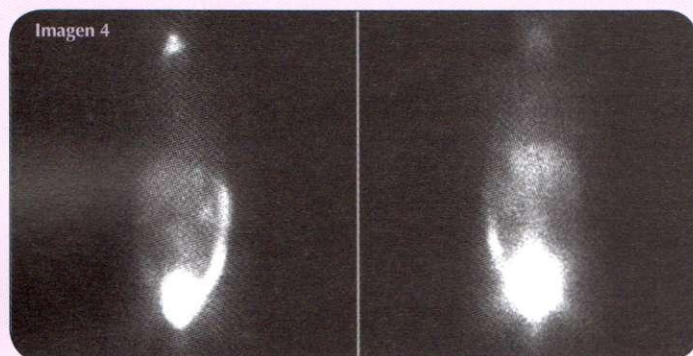
- 1) Solución salina hipertónica.
- 2) Corticoides y glucosa hipertónica.
- 3) Hormonas tiroideas y ventilación mecánica.
- 4) Hormonas tiroideas y corticoides.
- 5) Calentamiento y corticoides.

RC: 4



Casos clínicos representativos

Se realiza PAAF en la que presenta intensa proliferación folicular, y ante la sospecha de carcinoma folicular con afectación metastásica pulmonar se procede a la realización de tiroidectomía total que confirma el diagnóstico de sospecha (carcinoma folicular de 35 mm de diámetro con fenómenos de invasión vascular y microinvasión capsular). Se procede a la administración de dosis ablativa de I-131 objetivándose en el rastreo corporal total captaciones focales múltiples a nivel de ambos campos pulmonares. Se instaura tratamiento supresor con levotiroxina y se reevalúa a la paciente a los seis meses presentando tiroglobulina de 215 ng/ml con anticuerpos antitiroideos negativos, ecografía cervical normal y radiografía convencional de tórax en la que persisten lesiones metastásicas. Se realiza RCT estimulado en el que no se observan captaciones patológicas (véase imagen 4). ¿Cuál sería el proceder más adecuado en este momento?



- 1) Quimioterapia.
- 2) Radioterapia convencional a nivel mediastínico.
- 3) Mantener tratamiento supresor.
- 4) Dosis ablativa de I-131.
- 5) Realizar otras pruebas de imagen para localizar enfermedad residual.

RC: 4

Tras el tratamiento inicial del carcinoma diferenciado de tiroides que consiste en la tiroidectomía total \pm linfadenectomía central profiláctica, dosis ablativa de I-131 y tratamiento supresor con levotiroxina, se procede a la reevaluación entre los 6 y 12 meses. Se debe realizar una determinación de tiroglobulina estimulada salvo que ésta sea ya positiva en supresión y una ecografía cervical. Siempre que exista tejido susceptible de resección quirúrgica, se procede a la misma previa confirmación citológica de malignidad. En los casos en que la tiroglobulina sea positiva y en la ecografía no se observe tejido sospechoso, se deben realizar otros estudios de imagen para localizar enfermedad persistente o residual. En nuestro caso nos encontramos con enfermedad residual a nivel pulmonar que no se capta en el rastreo corporal total. La ausencia de captación puede ser debida a la presencia de micrometástasis pulmonares (no es el caso) o bien a la dediferenciación del tumor y pérdida de la capacidad para retener el yodo por parte de las células tiroideas tumorales. No obstante, si el rastreo corporal total previo fue positivo o se ha observado un efecto beneficioso del yodo (descenso de tiroglobulina) aún en ausencia de captación se procede a la administración de una nueva dosis ablativa de I-131.

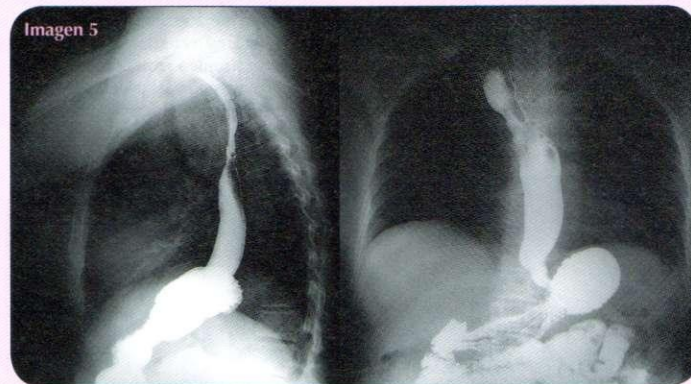
Mujer de 64 años con antecedentes de bocio multinodular normofuncionante de más de 10 años de evolución, y sin otros antecedentes patológicos de interés, que consulta por disfagia progresiva de 6 meses de duración. Se solicita estudio con bario en el que se observa compresión de vía digestiva a nivel esofágico alto junto con desplazamiento posterior y lateral derecho del mismo por aparente lesión extraesofágica mediastínica superior (Imagen 5). Ante la sospecha de bocio endotorácico se solicita TC torácica para valoración de mediastino superior en el que se observa bocio multinodular endotorácico que compromete vía digestiva (Imagen 6). El perfil tiroideo es normal ¿Cuál sería la actitud terapéutica más adecuada en este caso?

- 1) Tratamiento supresor con levotiroxina.
- 2) Hemitiroidectomía para liberación de vía digestiva.
- 3) Tiroidectomía subtotal o casi total.
- 4) Istmectomía.
- 5) Dosis terapéutica de I-131.

RC: 3

El tratamiento de elección de cualquier bocio compresivo es la cirugía practicando una tiroidectomía subtotal o casi total. En relación con los estudios de imagen, la ecografía tiroidea es la exploración radiológica de elección para la glándula tiroidea. No obstante, para valorar clínica compresiva de la vía aérea o digestiva son de utilidad la radiología simple de tórax, que permite objetivar la disminución de calibre de la vía aérea y/o desplazamiento traqueal, y la TC torácica que permite valorar mejor la extensión endotorácica y permite planear la cirugía. En aquellos pacientes con comor-

bilidades importantes y/o elevado riesgo quirúrgico la administración de I-131, incluso con normofunción tiroidea, ha demostrado ser eficaz en la disminución de tamaño de la glándula tiroidea.

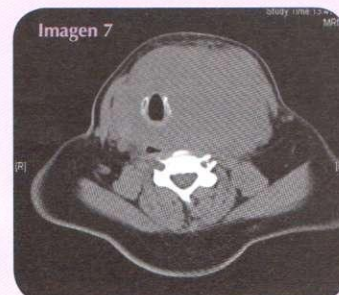


Mujer de 54 años con antecedentes personales de tiroiditis de Hashimoto en tratamiento sustitutivo con 75 μ g/día de levotiroxina. Refiere tumoración anterocervical con crecimiento progresivo no doloroso de un mes de evolución junto con disnea y estridor en decúbito. En el estudio de la tumoración se realiza TC cervicotorácica que muestra importante aumento de tamaño de glándula tiroidea que engloba completamente la tráquea sin nodularidad aparente aunque sí imágenes hipodensas compatibles con zonas quísticas. Esta imagen tiroidea conocida como "signo del donut" es característica de una neoplasia tiroidea:

- 1) Linfoma tiroideo.
- 2) Carcinoma papilar de tiroides.
- 3) Carcinoma medular de tiroides.
- 4) Carcinoma anaplásico de tiroides.
- 5) Carcinoma folicular de células de Hürthle.

RC: 1

El linfoma tiroideo es una neoplasia poco prevalente (< 5% de las neoplasias primarias tiroideas), más frecuente en mujeres de edad media con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto. Su variante más frecuente es el linfoma tiroideo difuso B de células grandes, y cursa clínicamente con una masa de crecimiento progresivo que provoca sintomatología por compresión local, aunque también se puede acompañar de síntomas B. Radiológicamente es característico que englobe por completo a la vía aérea ("signo del donut"). Su pronóstico suele ser bueno puesto que se diagnostica en estadios precoces sin afectación extratiroidea. Su tratamiento es similar al del linfoma no Hodgkin de otra localización basándose en la radioterapia y quimioterapia. La cirugía se reserva para linfomas completamente resecables con mínima morbilidad (subtipos MALT en estadios bajos), confirmación diagnóstica mediante biopsia abierta, y como opción paliativa en lesiones obstructivas.





04.

ENFERMEDADES
DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Orientación

MIR

Este tema tiene una gran importancia en el MIR, destacando de manera muy especial los apartados de diagnóstico (Figura 56 y Tabla 37 y 38 y causas del síndrome de Cushing, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, el tratamiento del feocromocitoma (Figura 68) y el manejo de los incidentalomas suprarrenales (Figura 64). Para los apartados de hiperaldosteronismo e hiperandrogenismo suprarrenal, los casos clínicos seleccionados son un buen ejemplo de cara al MIR.

Aspectos esenciales

- 1 Ante la sospecha de hiperkortisolismo clínico (obesidad, estrías abdominales, fragilidad capilar, HTA, intolerancia a los hidratos de carbono) primero se debe confirmar bioquímicamente el diagnóstico con dos pruebas bioquímicas de primera línea (cortisol urinario, supresión con dosis bajas de dexametasona [prueba de Nugent o Liddle] o cortisol salival nocturno). Si los resultados son discordantes o no definitivos se utilizará un test de segunda línea (cortisol sérico nocturno o test de Liddle + CRH).
- 2 La causa más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena de esteroides, que cursa con clínica de Cushing, pero con ACTH, CLU y cortisol suprimidos basalmente. La causa más frecuente de síndrome de Cushing endógeno es la causada por un tumor hipofisario productor de ACTH (habitualmente microadenoma) y se denomina enfermedad de Cushing, siendo más frecuente en mujeres en edad fértil.
- 3 La presencia de ACTH suprimida en un paciente con síndrome de Cushing endógeno debe sugerir una causa suprarrenal (tumor o hiperplasia) y se debe realizar TC abdominal /suprarrenal.
- 4 La supresión del cortisol cuando se utilizan dosis altas de DXT (2 mg de DXT/6 horas durante 48 horas) debe sugerir una causa hipofisaria y se debe realizar una RM hipotálamo-hipofisaria. En caso de no localizar el adenoma hipofisario con esta técnica, estaría indicada la realización de un cateterismo de los senos petrosos que nos orientará a una causa hipofisaria o ectópica.
- 5 Tumores agresivos que producen ACTH ectópica (por ejemplo, el cáncer microcítico de pulmón) pueden no mostrar los síntomas y signos típicos del síndrome de Cushing, siendo en estos casos las manifestaciones cardinales la hiperglucemia, alcalosis metabólica, hipopotasemia, miopatía proximal e hiperpigmentación.
- 6 Características comunes de la insuficiencia suprarrenal primaria y central son la astenia, anorexia, malestar general, artromialgias, alteraciones psiquiátricas e hiponatremia. Diferencias clínicas que orientan hacia una forma central son la ausencia de hiperpigmentación e hiperpotasemia. Las formas centrales no presentan tampoco deshidratación y las manifestaciones gastrointestinales son menos frecuentes. La hipoglucemia es más frecuente en las formas centrales.
- 7 La prueba de estimulación con 250 µg de ACTH es la prueba de referencia en la sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria.
- 8 La hipoglucemia insulínica es la prueba de referencia en la sospecha de insuficiencia suprarrenal central (secundaria o terciaria).
- 9 La HTA es la manifestación más frecuente del feocromocitoma, siendo las crisis hipertensivas acompañadas de cefalea pulsátil, sudoración y palpitaciones la clínica típica. Otras manifestaciones son la HTA desencadenada tras la toma de β-bloqueantes, la hipotensión ortostática y la miocardiopatía dilatada idiopática.
- 10 El diagnóstico bioquímico del feocromocitoma se establece con la determinación de catecolaminas y/o metanefrinas en orina o plasma, y tras ello, se realiza el diagnóstico de localización con TC abdominal/suprarrenal y con MIBG, en casos especiales.
- 11 El tratamiento de elección del feocromocitoma es quirúrgico, pero se precisa preparación preoperatoria con fenoxibenzamida durante 10-14 días (para evitar crisis hipertensivas en la cirugía), β-bloqueantes tras el bloqueo α con fenoxibenzamina (sólo si aparece taquicardia o arritmias), dieta con sal y aporte de suero salino previo a la intervención.
- 12 Ante un incidentaloma suprarrenal, la PAAF no permite diferenciar la enfermedad primaria benigna de la maligna.
- 13 La actitud final ante un incidentaloma suprarrenal ≥ 4 cm debe ser la cirugía debido al riesgo de malignidad derivado del tamaño.
- 14 La presencia de HTA e hipopotasemia debe hacer sospechar un hiperaldosteronismo primario que cursará con aldosterona elevada y renina baja (prueba de despistaje de elección: cociente aldosterona/renina > 30). El diagnóstico se debe confirmar con una sobrecarga con suero salino que en estos pacientes no suprime la secreción de aldosterona. Otras pruebas equivalentes son la prueba de captopril, la sobrecarga oral de sodio y la prueba de supresión con fludrocortisona.
- 15 La hiperplasia suprarrenal congénita se debe a una alteración de la esteroidogénesis suprarrenal, siendo la alteración más frecuente el déficit de 21-hidroxilasa.
- 16 El déficit de 21-hidroxilasa se manifiesta en mujeres adultas con hirsutismo y alteraciones menstruales, y en el recién nacido, con ambigüedad genital y/o síndrome pierde-sal (hipotensión arterial, deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica) y su diagnóstico se establece determinando la concentración de 17-hidroxiprogesterona en suero.

Preguntas

- MIR 09-10, 72, 134
- MIR 08-09, 68, 69, 76
- MIR 06-07, 66, 75
- MIR 05-06, 68, 69, 70
- MIR 04-05, 68, 67, 189
- MIR 03-04, 42, 49
- MIR 02-03, 126, 128, 183
- MIR 01-02, 70, 71
- MIR 00-01, 74, 75, 254
- MIR 00-01F, 127, 128, 129, 185
- MIR 99-00, 71
- MIR 98-99, 4
- MIR 98-99F, 83, 89, 90, 91, 253
- MIR 97-98, 134, 138, 139,

4.1. Síndrome de Cushing

Se denomina síndrome de Cushing (SC) a un conjunto de síntomas diversos, debido a un exceso de producción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal (Cushing endógeno) o por la administración mantenida de glucocorticoides (Cushing exógeno y facticio).

Etiología

Síndrome de Cushing exógeno o iatrogénico

La causa más frecuente de SC es la administración iatrogénica de esteroides por otro motivo. Los pacientes presentan fenotipo Cushing (cara de luna llena, obesidad troncular, estrías, equimosis, etc.), los niveles de ACTH están suprimidos y su diagnóstico se realiza con una anamnesis detallada, confirmando la supresión del cortisol plasmático o urinario (MIR 08-09, 76; MIR 98-99F, 253), salvo en el caso de ingesta de preparados de hidrocortisona o cortisona que darán concentraciones elevadas.

Síndrome de Cushing endógeno

Comprende tres trastornos patogénicos distintos: el síndrome de Cushing hipofisario o enfermedad de Cushing (65-70%), el síndrome de Cushing suprarrenal (15-20%) y el síndrome de Cushing ectópico (15%).

! RECUERDA

La enfermedad de Cushing, al igual que los prolactinomas en las mujeres, suelen ser microadenomas hipofisarios cuando se diagnostican, debido a que en ambos la clínica es muy llamativa, y eso hace que se detecten precozmente.

- La **enfermedad de Cushing** está causada por un tumor hipofisario (un microadenoma en el 90% de los casos) que produce grandes cantidades de ACTH. Los tumores son demostrables en aproximadamente el 70% de los pacientes; en algunos casos, la secreción excesiva puede ser hipotalámica (disregulación de la secreción de CRH).
- El **SC ectópico** surge de la producción autónoma de ACTH o CRH a partir de enfermedades tumorales extrahipofisarias, con niveles plasmáticos de ACTH y de sus precursores muy elevados. Cada vez reconocemos con mayor frecuencia tumores de múltiples estirpes que producen ACTH. Los más frecuentes son los carcinomas bronquiales de célula pequeña (50%) seguidos de los tumores carcinoides de pulmón o de cualquier otra localización (causa más frecuente en mujeres), los feocromocitomas y paragangliomas, tumores de timo, páncreas, carcinoma de pulmón de célula no pequeña y los carcinomas medulares de tiroides. Cuando el SC ectópico es por tumores que producen CRH (los menos frecuentes), las manifestaciones pueden ser muy similares al SC hipofisario (Tabla 35).
- El **SC suprarrenal** está causado por un tumor suprarrenal (adenoma [75%], carcinoma [25%]) o por hiperplasia nodular suprarrenal y se asocia característicamente con niveles de ACTH suprimidos. En la infancia el origen suprarrenal es la causa más frecuente de síndrome de Cushing (65% de los casos), y dentro de éste los carcinomas suprarrenales son la etiología más frecuente.

- Carcinoma microcítico de pulmón (hasta en el 50% de casos)
- Tumores carcinoides
 - Pulmón
 - Timo
 - Intestino
 - Páncreas
 - Ovario
- Tumores de los islotes pancreáticos
- Carcinoma medular de tiroides
- Feocromocitoma y tumores relacionados

Tabla 35. Tumores que producen secreción ectópica de ACTH (por orden de frecuencia)

Manifestaciones clínicas (Figura 53)

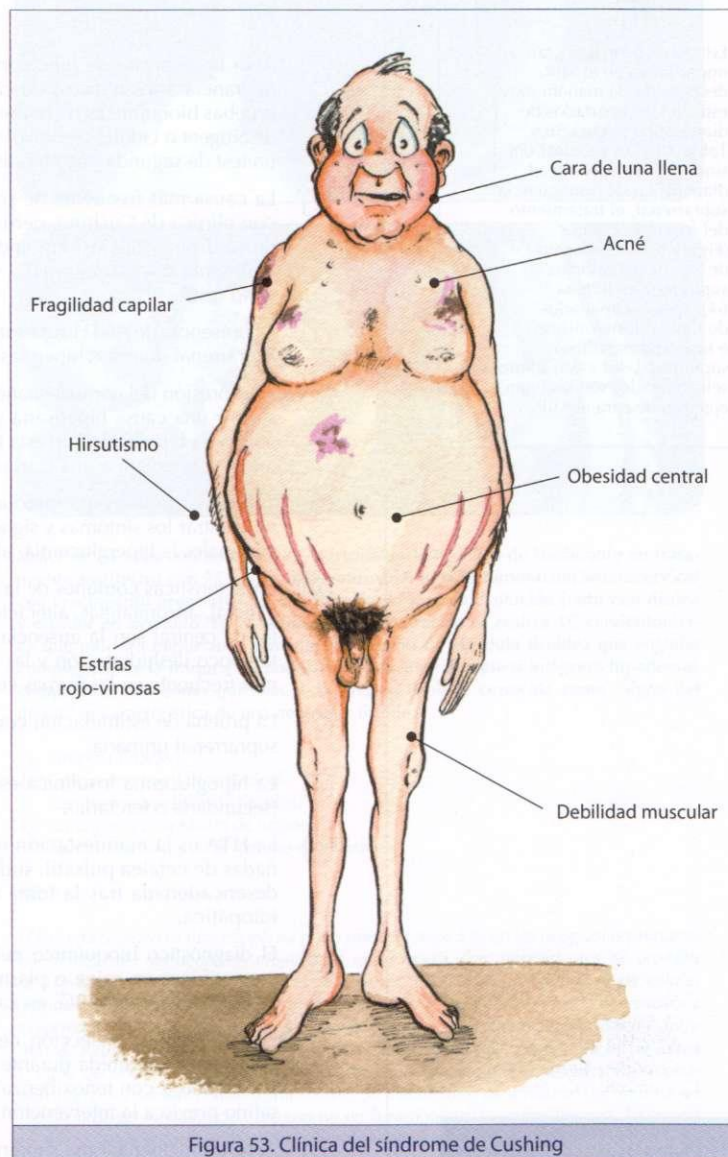


Figura 53. Clínica del síndrome de Cushing

Las características habituales del síndrome de Cushing incluyen:

- Síntomas: ganancia de peso (90%), irregularidad menstrual (85%), hirsutismo (80%), alteraciones psiquiátricas (60%), debilidad muscular (30%).
- Signos: obesidad (97%), plétora facial (95%), facies de luna llena (90%), hipertensión (75%), hematomas y fragilidad capilar (40%), estrías rojo-vinosas (60%) (Figura 54), edemas en miembros inferiores (50%), miopatía proximal (60%), hiperpigmentación (5%).
- Otros: alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (DM e intolerancia a los hidratos de carbono) (50%), osteoporosis (50%), nefrolitiasis (15%).



Figura 54. Estrías abdominales en síndrome de Cushing

De todas ellas las características clínicas que presentan una mayor especificidad para el diagnóstico de un síndrome de Cushing son la plétora facial, la fragilidad capilar (Figura 55), la debilidad muscular o miopatía proximal, las estrías rojo-vinosas, y en los niños la ganancia de peso con retraso en la velocidad de crecimiento.



Figura 55. Hematomas espontáneos y ante mínimos traumatismos en paciente con síndrome de Cushing secundario a carcinoma suprarrenal

En los casos de SC ectópico, los síntomas y signos típicos del SC pueden no aparecer, y las manifestaciones cardinales consisten en intolerancia a la glucosa, alcalosis hipopotasémica, miopatía proximal e hiperpigmentación cutánea (MIR 08-09, 69; MIR 02-03, 126) (Tabla 36).

TUMORES AGRESIVOS	TUMORES NO AGRESIVOS
Ejemplo: microcítico de pulmón	Ejemplo: carcinoide
Hiperpigmentación Alteraciones metabólicas · Hiperglucemia · Alcalosis metabólica · Hipokalemia	Fenotipo cushingoide (parecido a la clínica del Cushing hipofisario)

Tabla 36. Clínica del Cushing ectópico

La evidencia de virilización (hirsutismo, clitoromegalia, calvicie) es más habitual en el carcinoma suprarrenal (existe producción de andrógenos concomitantemente). En el varón, el carcinoma suprarrenal productor de estrógenos produce ginecomastia, y en la mujer, hemorragias disfuncionales.

! RECUERDA

El síndrome de Cushing debido a una liberación ectópica de ACTH por un tumor agresivo no suele presentar las manifestaciones típicas del síndrome y, en cambio, suele reconocerse principalmente por las manifestaciones metabólicas del exceso de glucocorticoides (hiperglucemia, hipopotasemia, alcalosis metabólica), además de miopatía proximal e hiperpigmentación en un paciente que impresiona de patología neoplásica (fumador, astenia, pérdida de peso). No deben confundirse la presencia de hipopotasemia y alcalosis metabólica con el hiperaldosteronismo primario, en el que también aparecen.

Datos de laboratorio

Aumentan los niveles plasmáticos y urinarios de cortisol de forma variable, excepto en el SC yatrógeno, que estarán disminuidos, salvo en el caso de que se trate de productos como la cortisona o hidrocortisona que también estarán elevados como se comentó anteriormente. En el carcinoma suprarrenal es frecuente la elevación de andrógenos fundamentalmente el sulfato de DHEA (DHEA-S) en plasma. Los carcinomas suprarrenales funcionantes pueden tener elevación de los precursores de la esteroidogénesis como 17OH-progesterona, 11-desoxicortisol o androstendiona.

Es frecuente la leucocitosis con neutrofilia y eosinopenia; también la hiperglucemia o diabetes franca. Por sus efectos mineralcorticoides, puede haber alcalosis metabólica hipopotasémica con hipocloremia. La presencia de hipopotasemia es típica del síndrome de Cushing de origen ectópico que la presentan en más del 90% de los casos o carcinomas suprarrenales productores de cantidades muy elevadas de cortisol o/y aldosterona, mientras que aparece en menos del 10% de los casos de síndrome de Cushing central.

Diagnóstico

El proceso diagnóstico está dividido en dos etapas: una primera, en la que hay que confirmar la existencia del hipercortisolismo patológico: diagnóstico bioquímico del SC, y una segunda etapa de diagnóstico etiológico y de localización.

Diagnóstico bioquímico (Figura 56)

Sea cual sea la causa del exceso de producción de cortisol, siempre encontraremos una excreción aumentada de cortisol, la abolición de su ritmo circadiano y una ausencia de la inhibición de la secreción de cortisol con dosis bajas de glucocorticoides (MIR 05-06, 69; MIR 00-01, 74). Las pruebas iniciales o de primera línea a realizar son las siguientes, confirmándose el diagnóstico en el caso de presentar dos pruebas inequívocamente positivas:

- **Cortisoluria 24 h** (excreción de cortisol libre en orina de un día completo) (MIR 01-02, 70): se considera positiva cuando es mayor del límite normal (varía según los laboratorios entre 100 y 140 µg/día). Se debe obtener muestras de dos días diferentes. Un valor tres

veces superior al límite máximo junto con otra prueba anormal confirma el diagnóstico de síndrome de Cushing y se puede proceder al diagnóstico etiológico. Sin embargo, niveles inferiores a este rango pueden observarse en pacientes con pseudocushing o que ingieran grandes cantidades de líquido (> 5 l/día) y no debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). Tiene mayor sensibilidad en niños que en adultos. No se recomienda para el despistaje de hipercortisolismo en el incidentaloma suprarrenal.

- **Pruebas de supresión con dosis bajas de dexametasona (DXM) (supresión nocturna con 1 mg de dexametasona o test de Nugent y prueba larga de supresión débil o test clásico de 2 mg DXM de Liddle débil).** En el primero de los casos se administra 1 mg de dexametasona entre las 23 y 24 horas del día anterior y se realiza una determinación del cortisol plasmático a la mañana siguiente en ayunas (entre las 8 y 9 a.m.). La falta de supresión por debajo de un límite ($< 1,8$ µg/dl) hace esta prueba positiva (MIR 97-98, 134). Esta prueba es la prueba inicial de elección según la Sociedad Española de Endocrinología para el despistaje de síndrome de Cushing y es también el test de elección en el estudio inicial de los incidentalomas suprarrenales y en caso de insuficiencia renal. La prueba larga consiste en la administración de 0,5 mg DXM cada seis horas durante dos días con la determinación de cortisol entre las dos y seis horas de la última administración de DXM. Se utiliza el mismo punto de corte que en el test de Nugent. Es más complicada su realización de manera ambulatoria que la primera por menor cumplimiento del paciente en las tomas de medicación. Por este motivo algunos autores aconsejan realizarla sólo en algunas situaciones concretas (trastorno psiquiátrico, obesidad mórbida, alcoholismo o diabetes mellitus concomitante).
- **Cortisol en saliva:** se realiza entre las 23 y 24 horas y se debe determinar al menos en dos días diferentes. Su elevación por encima del límite del laboratorio se ha demostrado útil en el diagnóstico de Cushing, especialmente en pacientes con sospecha de Cushing cíclico o episódico.

En los pacientes en los que existan resultados equívocos con las pruebas anteriores y exista elevada sospecha clínica de síndrome de Cushing se recurre a la realización de pruebas de segunda línea (que requieren

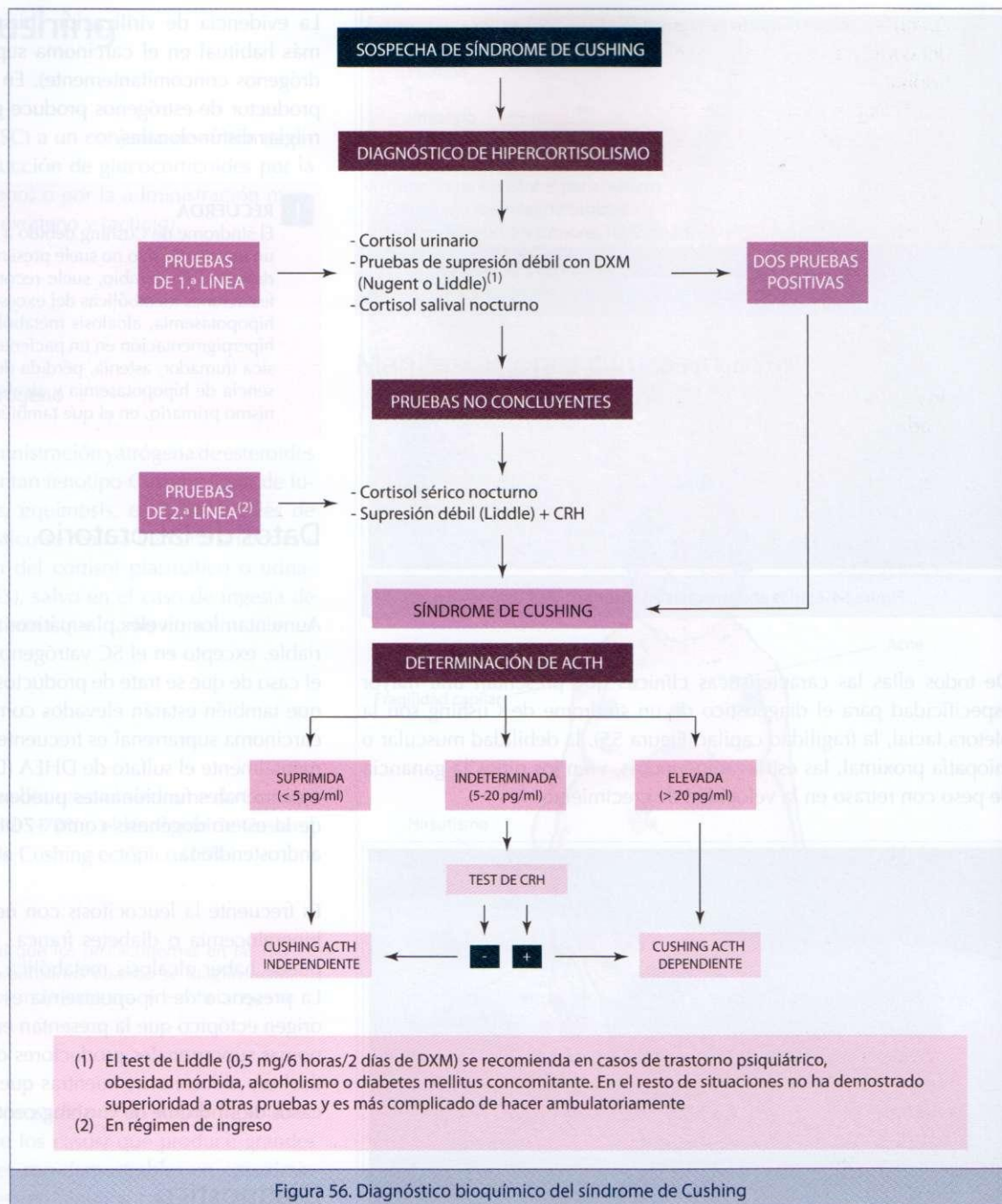


Figura 56. Diagnóstico bioquímico del síndrome de Cushing

habitualmente ingreso hospitalario) para establecer el diagnóstico sintromático definitivo:

- **Cortisol sérico nocturno:** fisiológicamente, el cortisol plasmático entre las 23 y 24 horas se encuentra suprimido. La comprobación de este hecho descarta el síndrome de Cushing, y la falta de supresión lo diagnosticaría. Útil en pacientes con pruebas de supresión con DXM positivas y resultados normales en las determinaciones de cortisol libre urinario.
- **Prueba combinada de supresión con 2 mg de DXM + estímulo con CRH:** Determinación de cortisol tras la administración de CRH a las dos horas del test de Liddle clásico. Los pacientes con pseudocushing mantienen niveles de cortisol suprimidos mientras que aquellos con síndrome de Cushing experimentan una elevación de la concentración plasmática de cortisol y ACTH tras la administración de CRH. Es útil en pacientes con valores de cortisol urinario elevados pero por debajo de tres veces el límite superior de la normalidad.
- **Consideraciones especiales:**
 - **Embarazo:** en estos casos se recomienda el empleo del cortisol libre urinario y NO los test de supresión con dexametasona.



- **Epilepsia:** se recomienda el empleo del cortisol libre urinario o del cortisol en saliva pero NO los test de supresión con dexametasona.
- **Insuficiencia renal:** se recomiendan los test de supresión con dexametasona y NO el cortisol libre urinario.
- **Sospecha de síndrome de Cushing cíclico:** se recomienda el empleo de cortisol libre urinario o cortisol en saliva.
- **Incidentalomas suprarrenales:** se recomienda el empleo de la supresión nocturna con dexametasona y NO el cortisol libre urinario.

Diagnóstico etiológico

Es un proceso complicado por la falta de especificidad de las pruebas utilizadas y por los cambios espontáneos de la secreción hormonal (hormonogénesis periódica) (Tablas 37 y 38):

- **El primer paso debe ser, en todos los casos,** proceder a la separación entre el Cushing ACTH dependiente (central o ectópico) y el Cushing ACTH independiente (suprarrenal). Si la ACTH es < 5 pg/ml (IRMA, método inmunoradiométrico, más sensible) es ACTH independiente y directamente se procede a realizar una prueba de imagen suprarrenal; si > 20 pg/ml, es ACTH dependiente (MIR 00-01F, 129). Ante resultados intermedios (de 5 a 20 pg/ml, y aunque lo más probable es que se trate de un Cushing ACTH dependiente, realizaremos una prueba de CRH (véase más adelante).
- **Test de 8 DXT de Liddle fuerte (test largo de supresión fuerte).** Se realiza con 2 mg/6 h durante 48 h (8 mg/día durante dos días). Es una prueba útil para diferenciar los pacientes con microadenoma hipofisario productor de ACTH. Se considera una respuesta positiva cuando el cortisol en orina o plasma se reduce por debajo del 90% de su valor basal tras la administración de la DXM. También es posible realizar esta prueba con monodosis intravenosa de 8 mg nocturno de DXM. Las neoplasias suprarrenales, los macroadenomas hipofisarios productores de ACTH y los tumores productores de ACTH ectópica no suprimen, aunque existen excepciones, como es el caso de algunos carcinoides bronquiales (MIR 04-05, 67).

- **Pruebas de valoración del eje: Test de CRH.** Se basa en el principio de que el Cushing central mantiene un eje hipotálamo-hipófiso-adrenal relativamente intacto y, por ello, la administración de estimuladores centrales de la ACTH puede servir para el diagnóstico diferencial de la etiología del Cushing. Se realiza administrando CRH intravenosa y determinando la ACTH y el cortisol posteriormente. Una respuesta positiva al CRH (aumento de ACTH y cortisol sobre el valor basal) ocurre en la mayoría de los pacientes con disfunción hipotalámica o tumor hipofisario productor de ACTH (macroadenoma y microadenoma). Un 10% de los pacientes con enfermedad de Cushing no responden al test. Hoy en día no se recomienda el uso rutinario de otros test como el de la desmopresina o de loperamida, quedando relegado su empleo a la investigación.
- **Cateterismo de senos petrosos inferiores** (Figura 57). El principal problema diagnóstico consiste en la diferenciación de la enfermedad de Cushing por microadenoma de los tumores que producen ACTH de forma ectópica. Las manifestaciones clínicas son muy similares y variables, según la agresividad del tumor, y hay neoplasias muy pequeñas difíciles de localizar, y algunos tumores, especialmente los carcinoides, pueden presentar respuestas positivas a las pruebas funcionales que antes se han citado, imitando la respuesta de un adenoma hipofisario. Los microadenomas hipofisarios suelen ser de pequeño tamaño y a veces no se visualizan en la RM selar con gadolinio. Cuando un SC es ACTH dependiente (es decir, niveles de ACTH no suprimidos) y no existe una imagen tumoral clara en la hipófisis (≥ 6 mm), las pruebas de supresión fuerte y CRH no son definitivas o existe hipopotasemia y/o alcalosis metabólica (más frecuentes en el Cushing ectópico) se debe realizar un cateterismo bilateral de los senos petrosos inferiores. La demostración de un gradiente petroso-periférico de ACTH (mayor nivel en seno petroso que en vena periférica) permite localizar el lugar de hipersecreción de ACTH en la hipófisis. Si no hay gradiente, se orienta el SC como de origen ectópico productor de ACTH. El gradiente se debe estimular mediante la administración de CRH (MIR 06-07, 75).

CARACTERÍSTICAS	MICROADENOMA HIPOFISARIO	MACROADENOMA HIPOFISARIO	ECTÓPICO AGRESIVO	ECTÓPICO OCULTO
Supresión con 8 DXT	Sí	No	No	Sí / No
Estimulación del eje *	Sí responde	Sí responde	No	Sí / No
Otras pruebas	RM selar, CSPI**	RM selar	TC corporal con tórax en cortes finos. Gamma con pentetreótido	TC corporal, gamma, CSPI **

* Se considera respuesta cuando hay elevación de ACTH y cortisol sobre los valores basales, tras CRH

** CSPI: cateterismo de los senos petrosos inferiores. Se calcula el gradiente petroso-periférico de ACTH. Positivo en microadenoma productor de ACTH, negativo en el ectópico

Tabla 37. Diagnóstico diferencial del Cushing ACTH dependiente

CARACTERÍSTICAS	ADENOMA	CARCINOMA	HIPERPLASIA NODULAR
Bioquímicas	DHEA-S normal o ↓	DHEA-S y precursores esteroidogénesis ↑.	Respuesta aberrante a ADH, catecolaminas, angiotensina-II, hormonas gastrointestinales, LH, hCG (hiperplasia macronodular)
Imagen	Pequeño tamaño Baja atenuación en TC	Gran tamaño Necrosis, hemorragias y calcificaciones Invasión de estructuras adyacentes y/o metástasis Alta atenuación en TC	Micronódulos o macronódulos bilaterales
Tratamiento	Suprarrenalectomía unilateral habitualmente laparoscópica	Suprarrenalectomía unilateral si enfermedad potencialmente resecable + terapia adyuvante (mitotano ± radioterapia) si alto riesgo de recurrencia Enfermedad irresecable mitotano + quimioterapia	Adrenalectomía bilateral

Tabla 38. Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH independiente

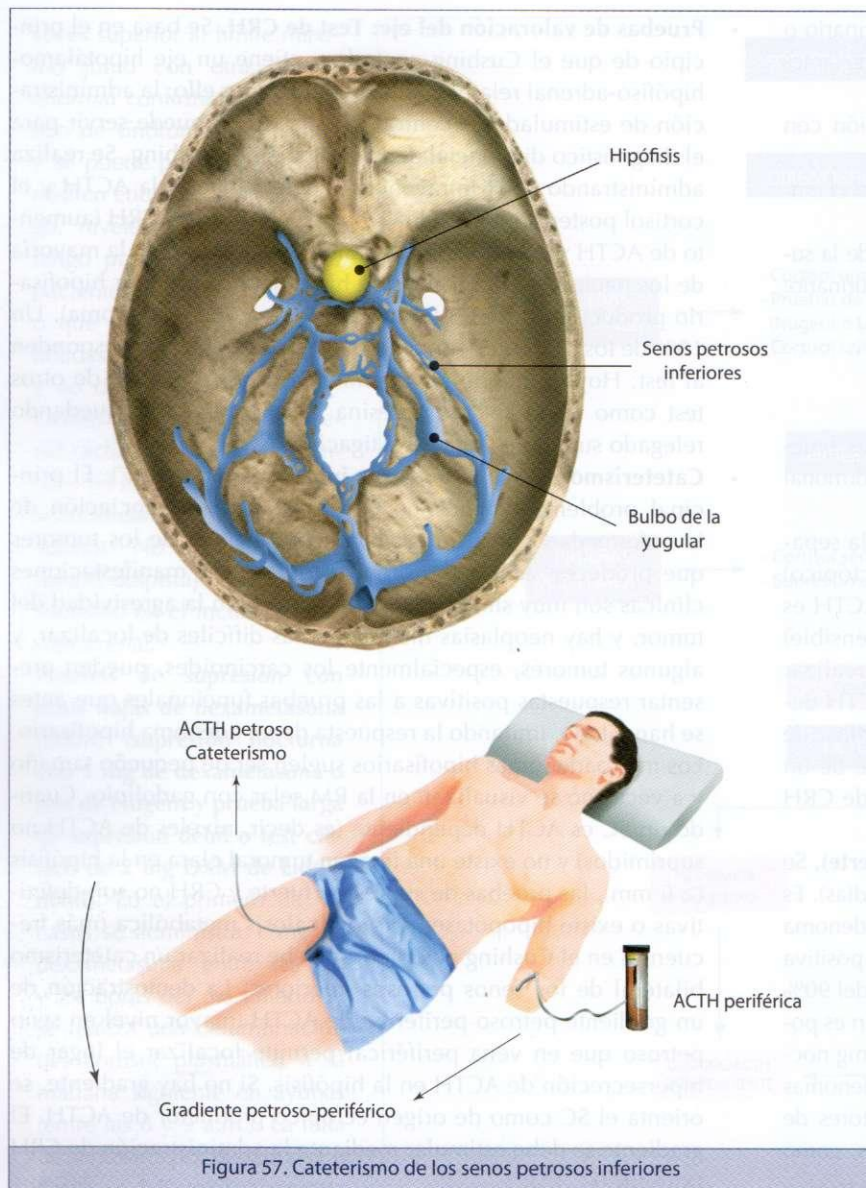


Figura 57. Cateterismo de los senos petrosos inferiores

un tumor ectópico secretor de ACTH o CRH para proceder a su localización (MIR 03-04, 49).

- **RM abdominal.** En casos de Cushing adrenal puede aportar información adicional en caso de sospecha de malignidad.
- **Octreo-scan.** Se realiza mediante imagen gammagráfica tras la inyección de pentetreótido marcado con un radiotrazador (In-111) y se basa en que muchos tumores ectópicos que producen ACTH expresan receptores para somatostatina. Sin embargo, estudios recientes demuestran que no aporta mayor eficacia que la TC en cortes finos.
- **PET.** Algunos trabajos han demostrado utilidad en la localización de algunos Cushing ectópicos y en el diagnóstico diferencial entre adenomas y carcinomas suprarrenales, y así como en el estadiaje de éstos últimos.

Diferenciación del pseudocushing

La diferenciación entre el Cushing leve y el pseudocushing puede ser muy difícil en algunos casos. Los estados de pseudocushing más relevantes son: la obesidad grave, la depresión, el alcoholismo crónico y las enfermedades que causan gran estrés. Cabe reseñar cómo los pacientes con pseudocushing no suelen mostrar las alteraciones cutáneas y musculares características del síndrome. Para la diferenciación de estos estados, se han propuesto:

- Test combinado de supresión con 2 mg de DXM y estimulación posterior con CRH. Ninguno suprime adecuadamente, pero los pacientes con Cushing central tienen cortisol plasmático tras CRH que responde a la estimulación, mientras que los pacientes con pseudocushing por obesidad o depresión no lo hacen.
- Alcoholismo. La prueba de elección es la supresión del alcohol, tras lo cual el cortisol a las 0:00 h es indetectable a los cinco días.

Tratamiento

Neoplasias suprarrenales

El tratamiento de elección es el quirúrgico. En el caso del adenoma, se produce curación (hay que tener cuidado con la supresión del eje posquirúrgica y la atrofia glandular contralateral: insuficiencia suprarrenal transitoria). Los pacientes con carcinoma suprarrenal tienen una mortalidad elevada a pesar del tratamiento quirúrgico. Suelen metastatizar a hígado y pulmón. El tratamiento antineoplásico más utilizado es el mitotano (o,p,-DDD), que inhibe la síntesis de cortisol, actuando bastante selectivamente sobre la zona reticular-fascicular de la corteza adrenal, sin tener gran efecto sobre las metástasis a distancia. Hoy en día, es posible la extirpación laparoscópica de los tumores suprarrenales.

Síndrome de Cushing ACTH dependiente

El tratamiento de los tumores productores de ACTH de origen hipofisario consiste en su extirpación quirúrgica por vía transesfenoidal. Si la exploración quirúrgica de hipófisis no demuestra un microadenoma se debe realizar hipofisectomía subtotal siempre y cuando el paciente no

! RECUERDA

Algunos tumores carcinoides causantes de síndrome de Cushing dependiente de ACTH responden a las pruebas de supresión y de estimulación igual que los microadenomas hipofisarios. Por ello, si no existe una clara imagen hipofisaria en un Cushing ACTH dependiente que sea ≥ 6 mm, las pruebas de supresión y estímulo con CRH no son definitivas, y/o existen hipopotasemia-alcalosis metabólica, mucho más características de un tumor ectópico que central, se debe realizar un cateterismo de los senos petrosos.

- **Pruebas de imagen:** la radiología, con sus métodos actuales, permite visualizar en bastantes casos los tumores responsables de la secreción de cortisol, ACTH o CRH y, con ello, contribuir al diagnóstico diferencial.
 - **RM selar con gadolinio.** Es de elección para la detección de tumores hipofisarios. De todas formas, es preciso recordar que hasta un 10% de personas sanas tienen incidentalomas hipofisarios, es decir, tumores no funcionantes que no son responsables de patología alguna. Precisamente por ello, el diagnóstico bioquímico y diferencial funcional debe realizarse siempre previamente a las pruebas de imagen.
 - **TC de corte fino.** De elección en caso de Cushing ACTH independiente para la valoración de las glándulas suprarrenales. También debe realizarse (toracoabdominal) cuando se sospecha



manifieste deseos de fertilidad. La radioterapia se utiliza en los casos en los que no se alcanza curación tras la cirugía transesfenoidal o en aquellos pacientes con exploración quirúrgica normal que hayan manifestado deseos futuros de fertilidad.

El tratamiento del SC ectópico es la extirpación quirúrgica del tumor, si es posible. Cuando nos encontramos ante un SC ectópico "oculto", es decir, que no se localiza tras seis meses al menos de intensa investigación, la suprarrenalectomía bilateral puede ser una opción terapéutica.

Cuando el tratamiento etiológico no es posible o no ha sido efectivo, es necesario recurrir a la suprarrenalectomía médica (mitotano) o a los inhibidores de la síntesis de cortisol (ketokonazol, aminoglutetimida o metopirona). El etomidato es un anestésico intravenoso que inhibe la síntesis de cortisol bloqueando el paso de 11-desoxicortisol a cortisol y puede ser utilizado cuando se requiere un control muy rápido del hiperkortisolismo en pacientes ingresados. El control farmacológico del hiperkortisolismo, que se suele iniciar con ketoconazol, está indicado en los casos graves antes de la cirugía (para controlar la secreción exagerada de cortisol y las alteraciones metabólicas secundarias), así como tras persistencia de la enfermedad tras cirugía en espera de resolución del mismo con un tratamiento curativo (radioterapia o suprarrenalectomía quirúrgica).

Ocasionalmente, se precisa la suprarrenalectomía quirúrgica bilateral cuando los tratamientos definitivos (cirugía o radioterapia) fallan o se desarrollan efectos adversos a los fármacos anteriores. Aunque la tasa de curación es del 100%, es preciso el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralcorticoides (insuficiencia suprarrenal) y existe la probabilidad de desarrollar un tumor hipofisario (síndrome de Nelson).

- Supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal por la administración exógena de esteroides o por la producción endógena de esteroides.

Etiología

En la actualidad, la enfermedad subyacente más común en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria es la adrenalitis autoinmunitaria (> 70% de los casos). Puede aparecer sola o asociada a otras endocrinopatías (diabetes mellitus, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, hipogonadismo, etc., en el llamado síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2 o síndrome de Schmidt; o bien asociada a candidiasis mucocutánea e hipoparatiroidismo en el síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1) y a enfermedades autoinmunitarias (vitíligo, anemia perniciosa, miastenia gravis, púrpura trombocitopénica, hepatitis autoinmunitaria...) (Figura 58). Estos pacientes presentan anticuerpos antisuprarrenales (anticuerpos anti 21-hidroxilasa) hasta en el 75% de los casos y también pueden tener anticuerpos antitiroideos, antigonadales, etc. (MIR 09-10, 72). La tuberculosis era la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal en las series antiguas; hoy en día, sólo es responsable del 10-20% (Tabla 39).

En los pacientes con SIDA, puede existir insuficiencia suprarrenal por afectación glandular por citomegalovirus, *Mycobacterium avium intracellulare*, criptococo y sarcoma de Kaposi (MIR 06-07, 66).

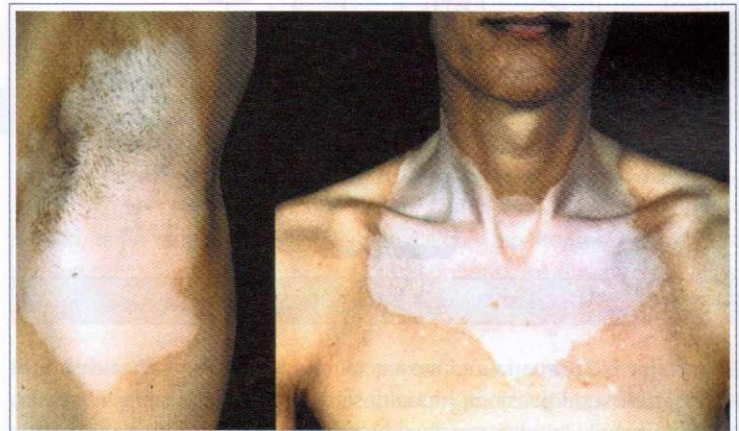


Figura 58. Adrenalitis autoinmunitaria asociada a vitíligo

4.2. Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal (IS) puede estar causada por:

- Enfermedad a nivel suprarrenal que destruya más del 90% de la corteza (enfermedad de Addison).
- Enfermedad hipotalámica o hipofisaria que ocasione un déficit de ACTH o CRH (aislado o dentro de un hipopituitarismo, véase el Capítulo de *Enfermedad de la hipófisis y el hipotálamo*).

PRIMARIA	Adrenalitis autoinmunitaria	Insuficiencia suprarrenal aislada Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II
	Adrenalitis infecciosa	Tuberculosis Infección fúngica diseminada: histoplasmosis y paracoccidioidomicosis VIH/SIDA Sífilis Tripanosomiasis
		Enfermedad metastásica: pulmón, mama, melanoma, estómago, colon o linfoma Infarto o hemorragia adrenal bilateral (anticoagulantes, síndrome antifosfolípido, síndrome Waterhouse-Friderichsen) Fármacos: ketokonazol, rifampicina, fenitoína, barbitúricos, acetato de megestrol, aminoglutetimida, etomidato, metopirona, suramina, mitotano Otras: adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía, hipoplasia adrenal congénita, déficit familiar de glucocorticoides, resistencia familiar a los glucocorticoides, defectos del metabolismo del colesterol
CENTRAL	SECUNDARIA	Panhipopituitarismo: tumores hipotalamohipofisarios y su tratamiento (cirugía/radioterapia), enfermedades infiltrativas e infecciosas, apoplejía hipofisaria, síndrome de Sheehan, metástasis hipofisarias, traumatismos craneales Déficit congénitos de varias hormonas hipofisarias: mutaciones en PROP-1 y otros factores de transcripción Déficit aislados de ACTH: autoinmunitarios, mutaciones en el gen POMC y TPIT Fármacos: acetato de megestrol, opiodes
	TERCIARIA	Administración crónica de glucocorticoides Curación de síndrome de Cushing Afectación hipotalámica por tumores, infecciones, enfermedades infiltrativas, radioterapia Síndrome de Prader-Willi (raramente)

Tabla 39. Etiología de la insuficiencia suprarrenal (MIR 99-00F, 253)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas (Figura 59) aparecen de forma gradual e insidiosa. Los síntomas "comunes" de la IS primaria y secundaria incluyen: astenia y debilidad progresiva, hipoglucemia, pérdida de peso y molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos).

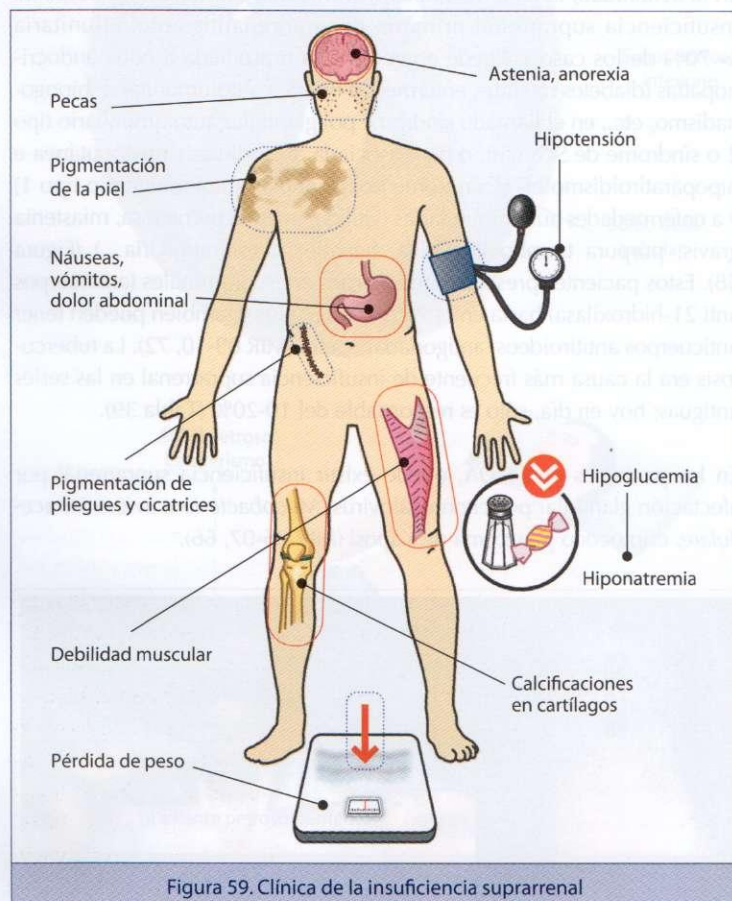


Figura 59. Clínica de la insuficiencia suprarrenal

La enfermedad primaria incluye afectación del tejido secretor de mineralcorticoide que ocasiona hipoaldosteronismo con pérdida de sodio, hiperpotasemia, avidez por la sal, hipotensión ortostática y acidosis metabólica leve.

La falta de cortisol produce un aumento compensatorio de la síntesis de ACTH y sus péptidos, dando lugar a la hiperpigmentación mucocutánea característica (alrededor de los labios, áreas de presión, pliegues cutáneos, nudillos, codos, rodillas y cicatrices). Puede existir pérdida del vello axilar y pubiano en la mujer por disminución de la secreción de andrógenos suprarrenales. Pueden existir calcificaciones de los cartílagos articulares y del pabellón auricular (MIR 09-10, 134).

Datos de laboratorio

Reducción de los niveles de sodio, cloruro y bicarbonato y elevación del potasio en suero (MIR 00-01F, 127). El 10-20% presentan hipercalcemia de causa poco clara. Es frecuente la hipoglucemia. Se observa anemia normocítica, linfocitosis y eosinofilia. Pueden existir cambios inespecíficos del ECG, y en el EEG aparecen reducción y lentitud de onda.

! RECUERDA

La presencia de hiponatremia se debe al déficit de cortisol. Por eso, no permite orientar el diagnóstico hacia una causa primaria o central, a diferencia de lo que ocurre con la hiperpotasemia y la acidosis metabólica, que siempre orientan hacia la insuficiencia suprarrenal primaria.

Insuficiencia suprarrenal aguda. Crisis suprarrenal

Cualquiera de las formas de IS crónica puede evolucionar hacia una crisis adrenal. La causa más frecuente es la suspensión brusca de un tratamiento corticoideo prolongado. La segunda más frecuente es la aparición concomitante de una situación de estrés (enfermedad grave, cirugía, sepsis, traumatismo) en el seno de una IS ya diagnosticada. En otras ocasiones se produce la destrucción hemorrágica de las glándulas suprarrenales (en los niños, septicemia por *Pseudomonas* y meningococemia: síndrome de Waterhouse-Friederichsen; en adultos, el tratamiento anticoagulante). La presentación clínica de la crisis adrenal incluye: fiebre elevada, deshidratación, náuseas, vómitos e hipotensión que puede evolucionar hacia *shock*. Existe hiperpotasemia, hiponatremia, hemoconcentración, urea elevada, acidosis metabólica e hipercalcemia (MIR 08-09, 68).

Hay que recordar que la presencia de hiperpotasemia, hipotensión y acidosis metabólica orienta hacia una causa primaria, ya que en las crisis por insuficiencia suprarrenal secundaria, no aparecen alteraciones hidroelectrolíticas, salvo la hiponatremia.

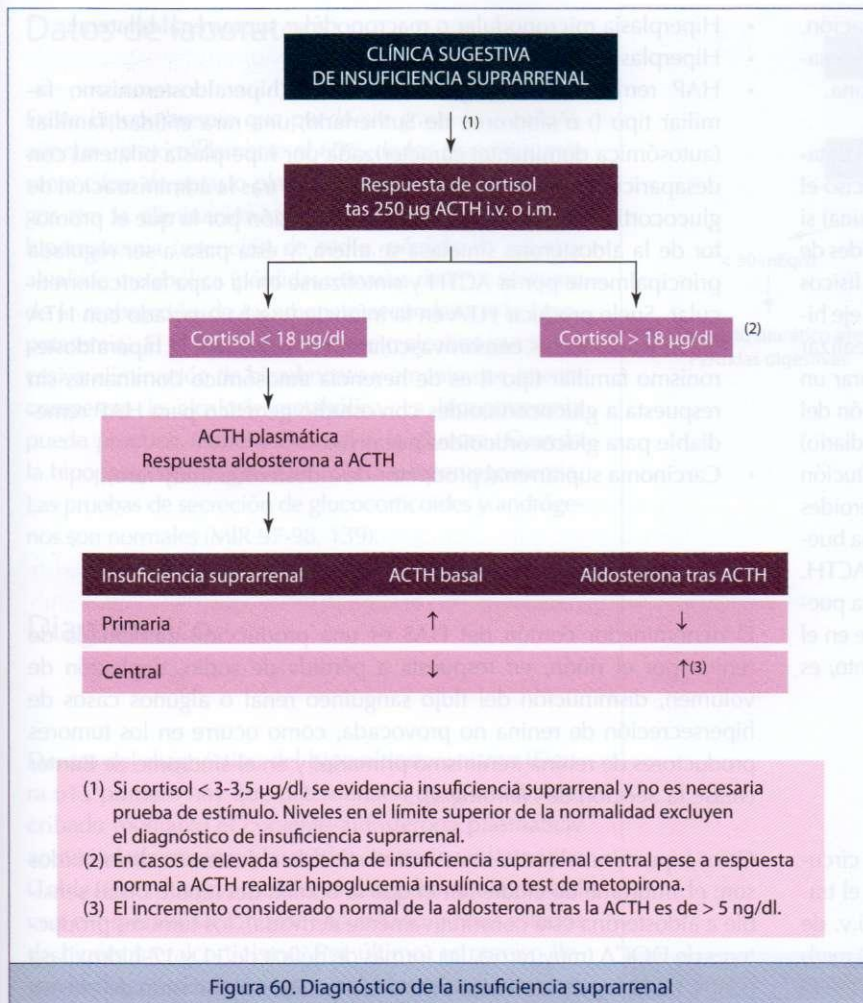
Diagnóstico

Los niveles basales de cortisol y aldosterona en sangre y en orina son inferiores a lo normal. La concentración de ACTH se eleva en la IS primaria y está reducida o es inapropiadamente normal en la IS secundaria. Sin embargo, los valores de cortisol basal pueden solaparse con los valores normales. Por ello, clásicamente, se exige una prueba de estimulación para el diagnóstico (MIR 98-99F, 83), salvo que las concentraciones de cortisol plasmático basal se encuentren próximas al límite superior de la normalidad (14,5-18 µg/dl) o por encima de éste, situación en la que se excluye la insuficiencia suprarrenal (Figura 60). Además, es importante conocer que la aproximación diagnóstica puede ser distinta, según hablemos de IS primaria o secundaria.

Diagnóstico de la IS primaria

En la enfermedad de Addison existe una destrucción de todas las zonas de la corteza suprarrenal. Ello nos lleva, como hemos dicho, a una disminución de glucocorticoides, andrógenos y mineralcorticoides. Los test diagnósticos son los siguientes:

- **Cortisol plasmático basal:** se procede a la medición del cortisol plasmático basal entre las 8:00 y las 9:00 h en dos días diferentes. Si es < 3,5 µg/dl, se procede al diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Si es > 18 µg/dl, se excluye la insuficiencia suprarrenal. Con valores intermedios, es preciso realizar test de estimulación.
- **Prueba de estimulación con 250 µg de ACTH:** la respuesta es normal cuando el cortisol plasmático, a los 30 o 60 minutos, se eleva por encima de 18 µg/dl. Es la prueba de referencia o *gold standard* en la IS primaria (MIR 02-03, 128). También hay una ausencia de elevación de la aldosterona.



Diagnóstico de la IS secundaria

Es preciso el conocimiento de las causas de panhipopituitarismo y la evaluación completa de la función hipofisaria. Aunque es muy raro, existe el déficit aislado de ACTH. Las pruebas diagnósticas son las siguientes:

- **Cortisol plasmático basal:** igual interpretación que en la IS primaria.
- **Prueba de estimulación con ACTH.** No se debe realizar antes de cuatro semanas de una cirugía hipofisaria o nueve meses de radioterapia hipofisaria para valorar una posible insuficiencia suprarrenal central, ya que la ausencia de atrofia total de la pars reticulofascicular suprarrenal por la falta de estímulo por ACTH puede dar lugar a falsos negativos. En la IS secundaria, el cortisol no responde, pero la aldosterona muestra una respuesta normal (elevación de > 5 ng/dl tras la ACTH), ya que la pars glomerular de la suprarrenal no está atrofiada. Algunos autores han sugerido que la estimulación con 1 µg de ACTH aumenta la sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico del déficit de ACTH, aunque este aspecto es controvertido y sigue teniendo una rentabilidad inferior a la hipoglucemia insulínica, por lo que es una prueba poco empleada.
- **Hipoglucemia insulínica.** Las pruebas de función hipofisaria son las más fiables para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria. En el caso de que las anteriores se presten a resultados no concluyentes, es preciso realizarlas. Si el panhipopituitarismo es claro y los niveles de cortisol basal no descartan IS secundaria, la hipoglucemia insulínica está indicada. Esta prueba estaría contraindicada en sujetos con cardiopatía isquémica, epilepsia o enfermedad cerebrovascular, y debe realizarse con extremo cuidado en pacientes con sospecha de otros déficit hormonales hipofisarios.

- **Prueba de metopirona.** La metopirona bloquea el paso final de la síntesis de cortisol. Su administración nocturna en un sujeto sano estimula la síntesis y liberación de ACTH aumentando la concentración de los metabolitos previos al bloqueo (11-desoxicortisol), elevación que no se observa en los pacientes con insuficiencia suprarrenal central.

! RECUERDA

Aquellos pacientes que han recibido dosis suprafisiológicas de esteroides durante un tiempo prolongado precisan administración de esteroides de manera profiláctica en caso de patología aguda, debido a la posibilidad de un mal funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Para valorar si el eje está recuperado tras un tratamiento prolongado con corticoides debemos realizar una prueba de estímulo con ACTH; aún siendo ésta normal y aunque en este momento podemos suspender los glucocorticoides, dichos pacientes pueden volver a precisar dosis suplementarias de los mismos hasta un año después ante un estrés importante.

Tratamiento

Los pacientes con enfermedad de Addison requieren reposición de glucocorticoides y de mineralcorticoides. Los glucocorticoides se administran en dos-tres dosis diarias divididas: la mayor parte por la mañana, y el resto al final de la tarde, para simular el ritmo circadiano de secreción del cortisol. Se utilizan esteroides de vida media-corta o media: cortisona, hidrocortisona (es equivalente al cortisol) o prednisona. La administración única nocturna de dexametasona también es posible. Las determinaciones de ACTH, cortisol en plasma o en orina no son útiles para monitorizar la dosis. Si los pacientes presentan insomnio o irritabilidad tras el inicio del tratamiento, debe reducirse la dosis. Los pacientes hipertensos y diabéticos pueden precisar menores dosis y, por el contrario, los obesos o aquéllos con tratamientos anticomiales dosis mayores.

- Estas dosis de glucocorticoides no permiten una sustitución del componente mineralcorticoide, por lo que se requiere suplementos hormonales que se administran en forma de fludrocortisona. El tratamiento de sustitución mineralcorticoide se controla midiendo la presión arterial (no debe existir hipotensión ortostática) y los electrolitos, así como la actividad de la renina plasmática (ARP).

Las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son raras, a excepción de la gastritis, y al empezar el tratamiento, insomnio e irritabilidad. Si se produce sobredosificación, puede aparecer diabetes e hipertensión. Las complicaciones del tratamiento mineralcorticoide son más frecuentes: hipopotasemia, edema, hipertensión arterial, cardiomegalia e incluso insuficiencia cardíaca congestiva.

Todos los pacientes deben recibir educación acerca de la enfermedad (aprender a ajustar/aumentar por dos o tres la dosificación de esteroides en las enfermedades intercurrentes) y deben llevar una tarjeta de identificación. Deben recibir dosis suplementarias de glucocorticoides antes de la cirugía y de las extracciones dentales (estrés). Si existen náuseas o vómitos y no se puede administrar por vía oral, es necesaria la hospitalización y la administración por vía parenteral. En situaciones de estrés mayor (cirugía, traumatismo), es necesario elevar la administración de glucocorticoides hasta diez veces la dosis habitual. Los mineralcorticoides en esta situación no son necesarios porque la hidrocortisona en dosis tan elevadas (≥ 100 mg/día) tiene suficiente actividad mineralcor-

ticoidea. En situaciones de ejercicio intenso con mucha sudoración, épocas de calor o tras problemas gastrointestinales, puede ser necesario tomar suplementos de sal y aumentar la dosis de fludrocortisona.

Los pacientes con IS secundaria no requieren mineralcorticoides. El tratamiento glucocorticoide no se diferencia del anterior. Puede ser preciso el tratamiento sustitutivo de otras hormonas (hormonas sexuales, tiroxina) si hay déficit hormonales asociados. Los pacientes tratados con esteroides de forma prolongada pueden desarrollar IS, a pesar de mostrar signos físicos del síndrome de Cushing. Esto se debe a la supresión mantenida del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Para evitar la aparición de IS, se debe realizar una supresión programada y lenta de la dosis de esteroides, instaurar un tratamiento en días alternos (que ha demostrado una menor supresión del eje y disminuir la tasa de atrofia suprarrenal frente al tratamiento diario) hasta alcanzar una dosis de esteroides equivalente a la dosis de sustitución habitual y suspender. Todos los pacientes con IS inducida por esteroides terminan por recuperar la función del eje en un tiempo variable. Una buena forma de comprobar esta recuperación es la prueba rápida de ACTH. Los pacientes tratados con dosis altas de esteroides de forma crónica pueden desarrollar IS aguda, si hay una situación de estrés intercurrente en el año siguiente tras la suspensión del tratamiento esteroideo; por tanto, es necesario proporcionar cobertura esteroidea en esas situaciones.

Crisis suprarrenal

El tratamiento consiste básicamente en la reposición de los niveles circulantes de glucocorticoides y del déficit de sodio y agua. Se inicia el tratamiento con la infusión de una embolización de hidrocortisona i.v. de 100 mg, seguido de una perfusión continua de hidrocortisona a 10 mg/h o bolos de 100 mg/6-8 h i.m. o i.v. La repleción agresiva del déficit de sodio y agua se realiza mediante la infusión de varios litros de solución salina fisiológica. A veces es necesario utilizar drogas vasoconstrictoras. Debe buscarse la causa desencadenante y tratarla (MIR 00-01, 254).

! RECUERDA

Cuando se administran corticoides en dosis de estrés, éstos ya cuentan con actividad mineralcorticoidea, y no es necesario administrar fludrocortisona (mineralcorticoide sintético).

4.3. Hiperaldosteronismo

El hiperaldosteronismo primario (HAP) se produce por un exceso de secreción autónoma de aldosterona por la glándula suprarrenal. Según las últimas series, su prevalencia es > 10% en los pacientes con hipertensión arterial. En el hiperaldosteronismo secundario, el estímulo para la secreción de aldosterona es extrasuprarrenal. Existen otros estados de hipermineralcorticismo con los que es preciso realizar el diagnóstico diferencial (Figura 61).

Etiología

Hiperaldosteronismo primario (HAP)

Existen cinco formas distintas:

- Adenoma suprarrenal productor de aldosterona (síndrome de Conn). Es la forma más prevalente (60%) y afecta con más frecuencia a la mujer que al varón, en la edad media de la vida.

- Hiperplasia micronodular o macronodular suprarrenal bilateral.
- Hiperplasia suprarrenal unilateral.
- HAP remediable con glucocorticoides (hiperaldosteronismo familiar tipo I) o síndrome de Sutherland, una rara entidad familiar (autosómica dominante) caracterizada por hiperplasia bilateral con desaparición de las anomalías bioquímicas tras la administración de glucocorticoides. Se debe a una translocación por la que el promotor de la aldosterona sintetasa se altera, y ésta pasa a ser regulada principalmente por la ACTH y sintetizarse en la capa fasciculorreticular. Suele producir HTA en la infancia y se ha asociado con HTA grave y accidentes cerebrovasculares en esta edad. El hiperaldosteronismo familiar tipo II es de herencia autosómica dominante, sin respuesta a glucocorticoides con estudio genético para HAP remediable para glucocorticoides negativo.
- Carcinoma suprarrenal productor de aldosterona (muy raro).

Hiperaldosteronismo secundario

El denominador común del HAS es una producción aumentada de renina por el riñón, en respuesta a pérdida de sodio, depleción de volumen, disminución del flujo sanguíneo renal o algunos casos de hipersecreción de renina no provocada, como ocurre en los tumores productores de renina (reninismo primario) y en el síndrome de Bartter (véase la Sección de Nefrología).

Otros hipermineralcorticismos con niveles de aldosterona disminuidos son: el síndrome de Liddle (en el que la bomba del túbulo distal sensible a aldosterona está constitutivamente activada), los tumores productores de DOCA (muy raros), las formas de déficit de 11 y 17-hidroxilasa dentro de la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides (hereditario o adquirido por la ingesta de regaliz o carbenoxolona, en el que se produce una deficiencia o alteración de la actividad de la 11B-HSD-2, con lo que se impide el paso de cortisol a cortisona, activando el primero los receptores tipo I del túbulo renal) y el Cushing (por exceso de cortisol que, en cantidades elevadas, ejerce efecto mineralcorticoide).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los cambios clínicos y analíticos del HAP son secundarios al efecto que el exceso de aldosterona tiene sobre el transporte de sodio y potasio. La HTA es el hallazgo predominante y universal; puede llegar a ser grave con TA diastólicas superiores a 110 mmHg. La reabsorción aumentada de sodio a nivel tubular y la expansión de volumen son la causa de la HTA. Existe excreción renal aumentada de potasio; si la hipopotasemia es significativa, aparecen debilidad muscular, fatiga, calambres y, en casos graves, parálisis muscular. La depleción de potasio produce un defecto de concentración renal que puede causar poliuria y polidipsia (diabetes insípida nefrogénica). La hipopotasemia mantenida produce cambios electrocardiográficos con ondas U prominentes, prolongación de QT y arritmias cardíacas. Si no existe insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal u otras anomalías asociadas (tromboflebitis), característicamente no existe edema (fenómeno de escape). La hipopotasemia prolongada puede alterar algunas respuestas circulatorias reflejas, apareciendo hipotensión postural y bradicardia. La prevalencia de afectación de órganos diana (retinopatía hipertensiva, cardiomiopatía hipertensiva, nefropatía hipertensiva) es mayor en los pacientes con hiperaldosteronismo primario que en aquéllos con hipertensión arterial esencial.



Datos de laboratorio

Existe hipopotasemia que puede ser grave (< 3 mEq/l), aunque aproximadamente el 60% de los pacientes presenta cifras de potasio plasmático normal. Otros hallazgos son la eliminación exagerada de potasio en orina, hipernatremia (retención de sodio, pérdida de agua) y alcalosis metabólica (pérdidas urinarias de H^+ y aumento de la reabsorción de bicarbonato secundaria a la hipopotasemia). El pH urinario es neutro o alcalino por la excesiva eliminación de bicarbonato y amonio que intenta compensar la alcalosis metabólica. La hipopotasemia puede producir intolerancia oral a la glucosa. Cuando la hipopotasemia es grave, se asocia a hipomagnesemia. Las pruebas de secreción de glucocorticoides y andrógenos son normales (MIR 97-98, 139).

Diagnóstico

Dentro del diagnóstico del hiperaldosteronismo (Figura 61), primero hay que determinar a quién realizar el cribado mediante el cociente aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática o renina plasmática (Tabla 40), y luego proceder al diagnóstico diferencial con el hiperaldosteronismo secundario y otros estados de hipermineralcorticismo. Por último, es preciso llegar al diagnóstico etiológico del hiperaldosteronismo en cuestión para su mejor tratamiento.

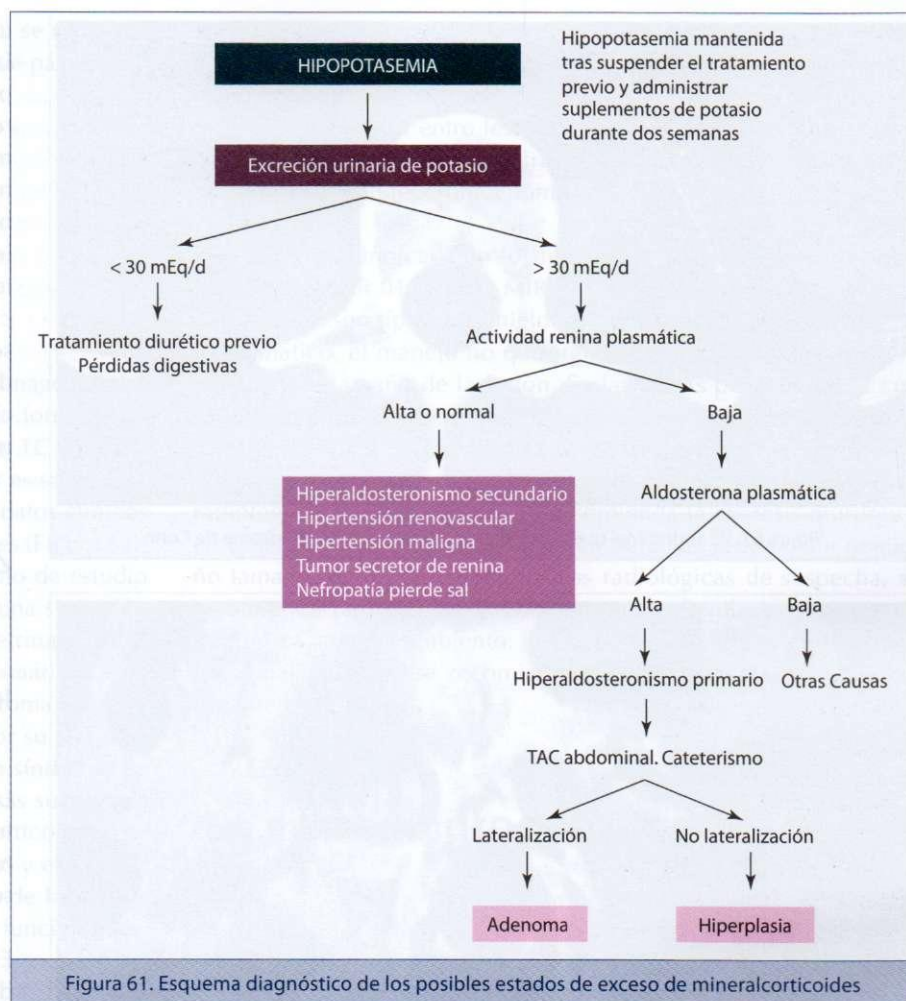


Figura 61. Esquema diagnóstico de los posibles estados de exceso de mineralcorticoides

- Hipertensión arterial moderada/grave (TAS ≥ 160 y/o TAD ≥ 100 mmHg)
- Hipertensión resistente a tratamiento farmacológico (TAS > 140 o TAD > 90 mmHg a pesar de tres fármacos antihipertensivos)
- Pacientes con hipertensión arterial e hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos
- Incidentalomas suprarrenales
- Pacientes con hipertensión arterial e historia familiar de hipertensión arterial de inicio precoz o accidentes cerebrovasculares en menores de 40 años
- Familiares de 1.º grado hipertensos de un paciente diagnosticado de hiperaldosteronismo primario
- Hipertensión arterial en niños y jóvenes (menores de 20 años)

Tabla 40. Indicaciones de despistaje de hiperaldosteronismo primario

Diagnóstico bioquímico del hiperaldosteronismo primario:

- **Suspender tratamiento antiHTA** (fundamentalmente espironolactona, eplerrenona y diuréticos ahorradores de potasio) cuatro semanas antes. Replecionar al paciente de sodio y potasio antes de la evaluación. Si se precisa tratamiento antihipertensivo usar prazosina, doxazosina, hidralazina, terazosina o verapamilo.
- **Relación aldosterona plasmática (ng/dl) / ARP (ng/ml/h) > 30** constituye un despistaje positivo y la necesidad de confirmar bioquímicamente el hiperaldosteronismo; algunos autores sugieren que, para proseguir el estudio, el paciente debe presentar también unos niveles de aldosterona en plasma > 15 ng/dl. Estas determinaciones deben obtenerse por la mañana en sedestación y tras al menos dos horas de haberse despertado.

Diagnóstico bioquímico de confirmación con cualquiera de las siguientes cuatro pruebas:

- **Infusión de suero salino fisiológico.** La supresión correcta de aldosterona excluye el diagnóstico (MIR 00-01, 75).

- **Test de captopril.** La inhibición de la ECA produce, en personas sanas, una disminución de la aldosterona, hecho que no sucede en el hiperaldosteronismo primario. Se utiliza en vez de la infusión de salino en pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen.
- **Prueba de supresión con fludrocortisona.**
- **Prueba de sobrecarga oral de sodio.** No se debe realizar en pacientes con hipertensión grave no controlada, insuficiencia renal o cardíaca, arritmias cardíacas o hipopotasemia grave.

! RECUERDA

Más del 50% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario cursa sin hipopotasemia. Para su diagnóstico bioquímico, que siempre se debe realizar antes de solicitar una prueba de imagen, es precisa una prueba de despistaje positiva (cociente aldosterona/renina) y una prueba de confirmación (infusión de suero salino, prueba de captopril, supresión con fludrocortisona o prueba de sobrecarga oral de sodio).

Diagnóstico etiológico del hiperaldosteronismo primario:

- **TC abdominal (Figura 62):** realizarla siempre tras diagnóstico bioquímico. Superior a RM (Figura 63). Los adenomas unilaterales secretores de aldosterona (síndrome de Conn) suelen ser de pequeño tamaño (< 2 cm).
- **Cateterismo de venas suprarrenales:** es el mejor test, pero es invasivo. Algunos autores recomiendan siempre su realización si el paciente es candidato a cirugía con el objeto de no intervenir a pacientes con enfermedad bilateral no visible en la TC cuyo tratamiento de elección es farmacológico. Otros, sin embargo, dada su invasividad reservan el cateterismo para lesiones < 1 cm (o con TC negativa) en sujetos > 40 años, en los que la prevalencia de adenomas suprarrenales no funcionantes es muy elevada.

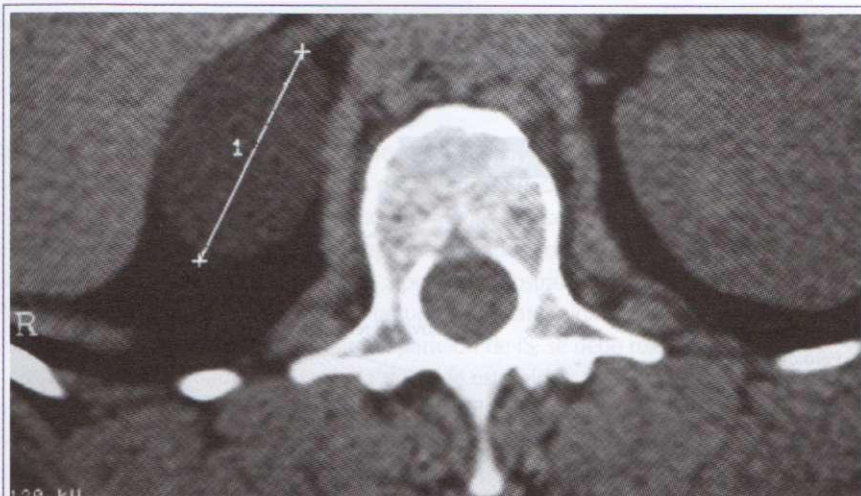


Figura 62. TC abdominal que muestra un aldosteronoma o síndrome de Conn



Figura 63. RM abdominal que muestra una hiperplasia micronodular bilateral productora de hiperaldosteronismo primario

- En aquellos pacientes en los que el cateterismo de venas suprarrenales no establece claramente la lateralización de la enfermedad se pueden utilizar otras pruebas: **test postural** (no respuesta en el adenoma suprarrenal e hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides frente al incremento de aldosterona observado en la hiperplasia bilateral) o **gammagrafía con yodocolesterol**.
- En los pacientes con hiperaldosteronismo primario diagnosticado antes de los 20 años o con historia de hiperaldosteronismo primario o accidentes cerebrovasculares a edades tempranas se recomienda la realización de **estudio genético** para descartar el hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides o hiperaldosteronismo familiar tipo I.

En el hiperaldosteronismo secundario, la producción aumentada de aldosterona se produce en respuesta a la activación del eje renina-angiotensina. Esta activación se produce en multitud de situaciones clínicas. El HAS se caracteriza por alcalosis hipopotasémica, aumento de la ARP de moderada a grave y aumento moderado de aldosterona. El diagnóstico diferencial con el HAP se puede realizar determinando los niveles de renina.

Tratamiento

El HAP por adenoma se trata mediante la extirpación quirúrgica de éste por vía laparoscópica. En los pacientes en los que la

cirugía está contraindicada o que se niegan a ella, la restricción de sodio y la administración de espironolactona o eplerenona (alternativa a la espironolactona con menos efectos secundarios, pero menor potencia farmacológica) suelen controlar la hipopotasemia y la HTA. En el HAP por hiperplasia bilateral, el tratamiento de elección es farmacológico (espironolactona, u otros ahorradores de potasio: triamtereno, amilorida) (MIR 05-06, 68). En estos casos la cirugía sólo está indicada cuando la hipopotasemia no se logra controlar con tratamiento médico. En los casos de HAP sensible a glucocorticoides, se pueden tratar con pequeñas dosis de esteroides o con diuréticos ahorradores de potasio.

4.4. Hipoaldosteronismo

Introducción y etiología

Los pacientes con hipoaldosteronismo se caracterizan por hiperpotasemia que suele empeorar en las situaciones de restricción salina, ya que son incapaces de aumentar la secreción de aldosterona.

El déficit aislado de la síntesis de aldosterona con producción normal de cortisol puede aparecer asociado a:

- Déficit de renina o hiporreninismo.
 - Defectos enzimáticos suprarrenales hereditarios.
 - La extirpación quirúrgica de un adenoma productor de aldosterona (hipoaldosteronismo transitorio).
 - La administración prolongada de heparina (suprime la secreción de renina).
- En pacientes críticamente enfermos, puede aparecer el síndrome de hipoaldosteronismo hiperreninémico (estos pacientes tienen una tasa de mortalidad más elevada).

Hipoaldosteronismo hiporreninémico (acidosis tubular renal tipo IV)

La causa más frecuente de hipoaldosteronismo aislado es la que se asocia a un déficit de producción de renina. Este síndrome puede aparecer en diferentes entidades como amiloidosis, LES, mieloma múltiple, SIDA, administración de AINE, pero la causa en más del 75% es la presencia de nefropatía diabética. Se caracteriza por hiperpotasemia y acidosis metabólica desproporcionada respecto al grado de insuficiencia renal. Se desconoce la patogenia de esta enfermedad, aunque parece que pueda tratarse de un trastorno a nivel renal (alteraciones de la síntesis de renina a partir de sus precursores, destrucción del aparato yuxtaglomerular?). El diagnóstico se realiza demostrando la incapacidad de la renina y de la aldosterona para aumentar tras los cambios posturales y tras la depleción de volumen (test de deambulación más furosemida).

El tratamiento de los pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico, cuando la hiperpotasemia es significativa, depende de la TA del paciente. Junto con la restricción dietética de potasio, si el paciente es hipertenso, el tratamiento con furosemida corrige la hiperpotasemia y



la acidosis. Si el paciente es hipotenso o normotenso, se utiliza la fludrocortisona, pero la dosis necesaria es más alta que para la enfermedad de Addison (MIR 02-03, 183).

4.5. Incidentalomas suprarrenales

La utilización cada vez más frecuente de técnicas de imagen abdominal: ecografía, TC, RM, ha puesto de manifiesto de forma accidental muchas masas suprarrenales (4-5% de todos las TC abdominales) (MIR 04-05, 63). Lo primero que hay que hacer es saber si la masa es o no funcionante. Para ello, se analizarán los datos clínicos y se realizarán las pruebas funcionales correspondientes (Figura 64). Aunque no hay un acuerdo generalizado, un protocolo de estudio debería incluir: para descartar síndrome de Cushing, una supresión con 1 mg de DXM nocturno; catecolaminas o metanefrinas en orina para descartar feocromocitoma (metanefrinas plasmáticas si la imagen radiológica es muy sugerente de feocromocitoma, incluso algunos autores proponen esta prueba de elección por su alta sensibilidad), iones, ARP y aldosterona para descartar un síndrome de Conn en pacientes hipertensos. En pacientes con masas sugerentes de malignidad o sintomatología por exceso de glucocorticoides, mineralcorticoides o esteroides sexuales solicitar DHEA-S y el esteroide correspondiente con la clínica hormonal. El 90% de las masas suprarrenales encontradas accidentalmente no son funcionantes. Rara vez son malignas.

Lo segundo que hay que hacer es descartar malignidad. Para estudiar la posible malignidad de una masa suprarrenal asintomática no funcionante, podemos acudir a las características morfológicas en las técnicas de imagen TC y RM: bordes, densidad, tamaño, adeno-

patías, flujos arteriales; captación en PET, o podemos realizar PAAF de la masa con control radiológico. La PAAF sólo permite diferenciar una neoplasia primaria corticosuprarrenal de una metástasis pero NO diferencia entre lesiones corticales benignas o malignas (MIR 03-04, 42). Antes de realizarla, siempre se debe descartar la posibilidad de un feocromocitoma.

La cirugía está indicada en los tumores funcionantes y en las masas ≥ 4 cm (MIR 01-02, 71; MIR 98-99F, 91). Si las características radiológicas son típicas de mielolipoma o quiste, y el paciente está asintomático, el manejo no quirúrgico es apropiado independientemente del tamaño de la lesión. En las masas pequeñas (< 4 cm) no funcionantes se recomienda tratamiento conservador con evaluación mediante TC a los 6-12 meses (excepto si son metástasis), repitiendo otra evaluación al año en función de las características radiológicas y juicio clínico. Se recomienda la exéresis quirúrgica en toda masa que aumente 1 cm. En aquellas lesiones de pequeño tamaño, pero con características radiológicas de sospecha, se recomienda repetir TC en tres meses procediéndose a la exéresis quirúrgica ante crecimiento. En aquellos pacientes con estudio funcional negativo se recomienda reevaluación funcional anual durante cuatro años.

4.6. Hiperandrogenismo

Etiología

El hiperandrogenismo puede ser suprarrenal u ovárico. La causa más frecuente de hiperandrogenismo en general es la de origen ovárico en el contexto del síndrome del ovario poliquístico (véase

capítulo correspondiente en la Sección de Ginecología y Obstetricia). Este síndrome de herencia compleja se caracteriza por la presencia de hiperandrogenismo de origen ovárico, aunque un tercio de las pacientes puede presentar un componente suprarrenal, oligomenorrea secundaria a oligoovulación-anovulación y poliquistosis ovárica. Característicamente las pacientes presentan resistencia a la insulina con las alteraciones metabólicas y cutáneas asociadas a la misma (obesidad, acantosis *nigricans*, hipertensión arterial, dislipidemia, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono). Las neoplasias ováricas productoras de andrógenos son muy raras siendo la causa

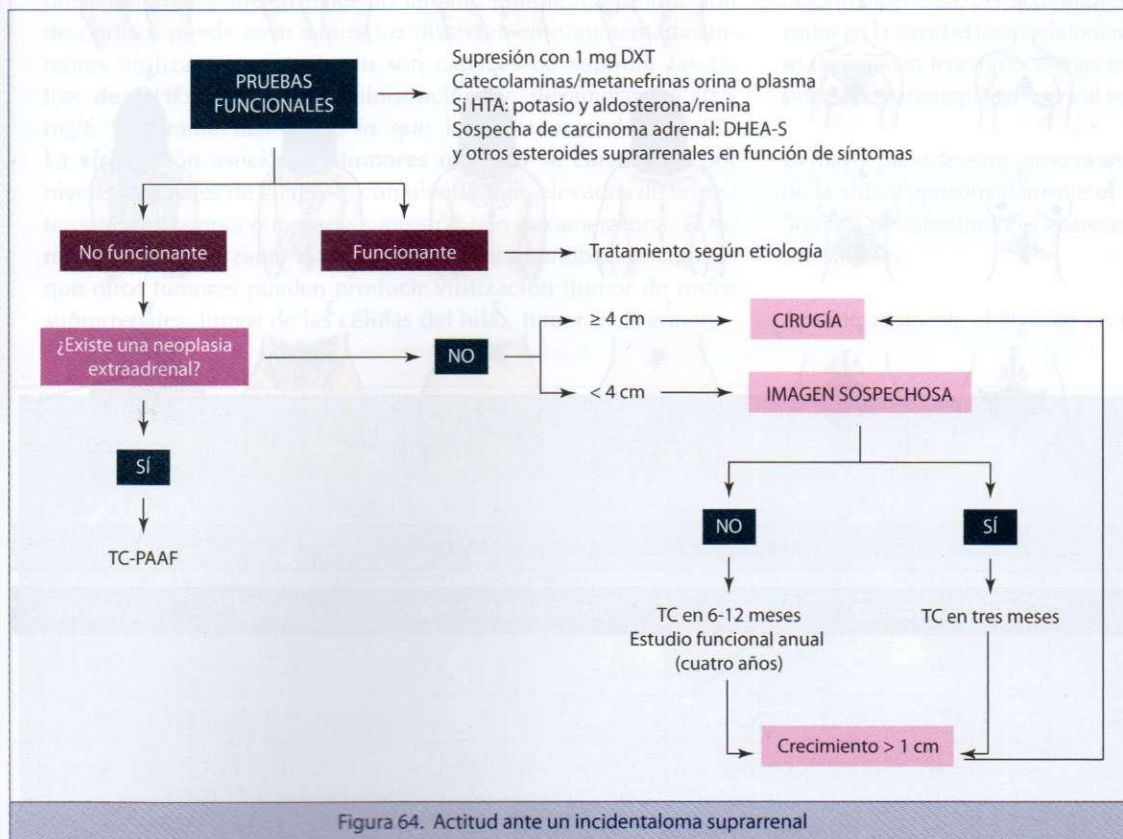


Figura 64. Actitud ante un incidentaloma suprarrenal

más frecuente en este contexto el arrenoblastoma. El exceso de producción de andrógenos suprarrenales se puede producir por hiperplasia, adenoma o carcinoma productor de andrógenos. La hiperproducción de andrógenos está causada a veces por defectos enzimáticos de la biosíntesis de los esteroides (hiperplasia suprarrenal congénita HSC). La HSC es el trastorno suprarrenal más frecuente en la infancia y puede acompañarse de déficit graves que comprometan la vida del recién nacido. Los defectos enzimáticos suprarrenales parciales se manifiestan después de la adolescencia por hirsutismo y virilización en la mujer (hasta 5-25% de los casos). La forma más frecuente de HSC es el déficit de 21-hidroxilasa. El hirsutismo idiopático se define por el incremento patológico del pelo terminal sin alteraciones menstruales, hiperandrogenemia ni poliquistosis ovárica, siendo un diagnóstico de exclusión.

! RECUERDA

La causa más frecuente de hiperandrogenismo en la mujer es el síndrome del ovario poliquístico que se caracteriza por una excesiva producción de andrógenos, fundamentalmente de origen ovárico, cuya principal manifestación clínica es el hirsutismo y oligomenorrea, y alteraciones metabólicas como consecuencia de su frecuente asociación con resistencia a la insulina.

Manifestaciones clínicas

El exceso de andrógenos produce hirsutismo (aparición de pelo terminal en la mujer en zonas dependientes de andrógenos), que debe diferenciarse de la hipertrichosis (aumento de la cantidad de vello en zonas normales en la mujer). El hirsutismo se cuantifica clínicamente por la escala de Ferriman-Gallwey, que evalúa nueve zonas asignando puntos de 0-4, según la gravedad del hirsutismo. Se considera hirsutismo cuando la puntuación total es superior a 7 (Figura 65).

Otras alteraciones son los trastornos menstruales (oligomenorrea/amenorrea), subfertilidad secundaria a anovulación, acné y virilización (clitoromegalia, alopecia, agravamiento de la voz, hábito masculino). La presencia de virilización y oligomenorrea generalmente se asocia a elevaciones más importantes de la secreción de andrógenos, o a resistencia a la insulina en el contexto del síndrome del ovario poliquístico.

! RECUERDA

La clínica de un recién nacido con un déficit absoluto de 21-hidroxilasa (hiperplasia suprarrenal clásica) es la misma que se encuentra en una crisis suprarrenal por el déficit de cortisol y aldosterona (hipotensión, hipoglucemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica), además de la presencia de genitales ambiguos en caso de ser una niña, por el exceso de andrógenos de origen suprarrenal.

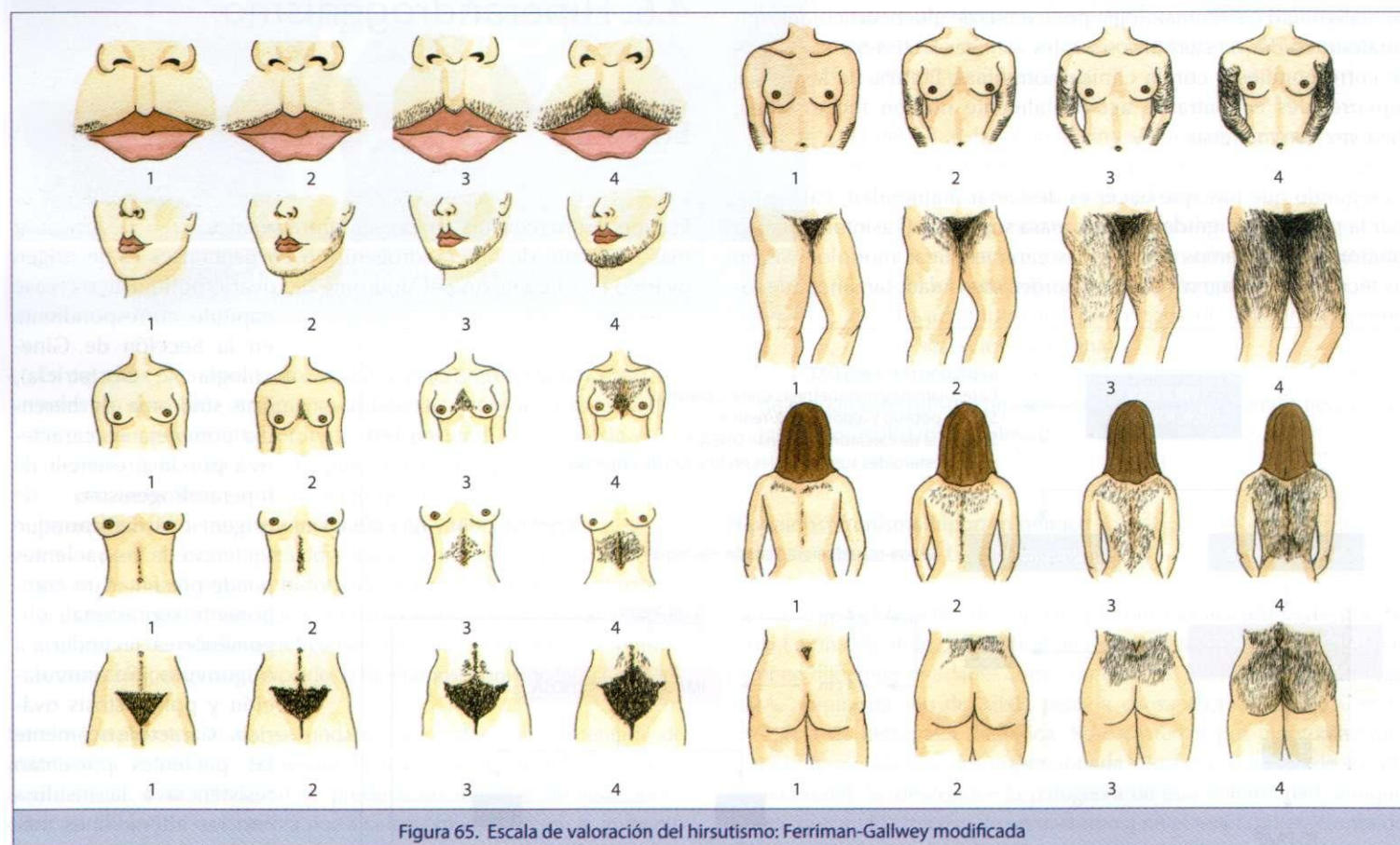


Figura 65. Escala de valoración del hirsutismo: Ferriman-Gallwey modificada

	OPQ	TUMOR OVÁRICO	HSC	TUMOR SUPRARRENAL	CUSHING	IDIOPÁTICO
DHEA-S y precursores esteroidogénicos	N, ↑	N	N, ↑	↑↑	N, ↑	N
Testosterona	N, ↑	↑↑	N, ↑	N, ↑	N, ↑	N
Precursores de la biosíntesis de cortisol tras ACTH	N	N	↑↑	N, ↑	N	N
Cortisol tras DXM	N	N	N	↑	↑	N

Tabla 41. Diagnóstico diferencial de las causas de hirsutismo y virilización



Diagnóstico diferencial

El hiperandrogenismo de origen suprarrenal debe diferenciarse de otras causas de hirsutismo: idiopático, ovárico y yatrógeno (Tabla 41). En los dos primeros casos existe hirsutismo, pero no suelen aparecer datos de virilización. Una vez descartados los fármacos (sobre todo, esteroides, andrógenos, minoxidil, fenotiacinas, difenilhidantoína), el diagnóstico se debe establecer entre la producción excesiva de andrógenos por la glándula suprarrenal y el ovario.

La causa ovárica, y en general, más frecuente de hiperandrogenismo es el ovario poliquístico. A diferencia de los tumores, la virilización es poco frecuente, mientras que la aparición de hirsutismo es común. Su diagnóstico requiere la existencia de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, alopecia) o bioquímico (elevación de testosterona, androstendiona, más raramente DHEA-S) y la existencia de oligomenorrea o anovulación. La realización de ecografía transvaginal para el diagnóstico de poliquistosis ovárica no es obligatoria aunque sí recomendable.

Los adultos con hiperplasia suprarrenal de aparición tardía (déficit de 21-hidroxilasa, 11-hidroxilasa y 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa) se caracterizan por la elevación de andrógenos suprarrenales (DHEA-S) aunque también pueden presentar elevación de testosterona y androstendiona. El diagnóstico se confirma por la elevación de los precursores de la síntesis del cortisol tras el estímulo con ACTH (17OH-progesterona en el caso del déficit de 21-hidroxilasa, que es la causa más frecuente) (MIR 00-01F, 185).

El inicio súbito de hirsutismo y virilización progresivas, así como los niveles muy elevados de andrógenos, sugieren la presencia de una causa grave subyacente (neoplasia suprarrenal u ovárica).

- Los **carcinomas suprarrenales virilizantes** se caracterizan por niveles muy elevados de DHEA-S, y precursores de la esteroidogénesis (11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona, androstendiona), y suelen tener un tamaño grande. La producción de cortisol puede estar normal o discretamente aumentada (tumores virilizantes mixtos). No son capaces de suprimir las cifras de DHEA-S tras la administración de dexametasona (0,5 mg/6 h durante dos días), lo que los diferencia de la HSC.
- La **virilización asociada a tumores ováricos** se caracteriza por niveles normales de DHEA-S, con niveles muy elevados de testosterona, que tampoco muestra supresión con dexametasona. El tumor ovárico virilizante más frecuente es el arrenoblastoma, aunque otros tumores pueden producir virilización (tumor de restos suprarrenales, tumor de las células del hilio, tumor de Brenner).

Tratamiento

El tratamiento de los tumores adrenales (carcinoma, adenoma) productores de andrógenos es el quirúrgico. En los pacientes con hiperplasia suprarrenal de aparición tardía, el tratamiento consiste en la administración de esteroides para suprimir la secreción aumentada de ACTH; para ello se administra una dosis única nocturna de un glucocorticoide de acción media o prolongada (dexametasona, prednisona). El tratamiento del síndrome del ovario poliquístico depende del motivo de consulta de la paciente (véase Tabla 42).

SINTOMATOLOGÍA	ACTUACIÓN
Hirsutismo, acné o alopecia	ACOs \pm antiandrógenos
Oligomenorrea/amenorrea	ACOs
Subfertilidad	Pérdida de peso, metformina, acetato de clomifeno, estimulación ovárica con gonadotropinas.
Alteraciones metabólicas	Medidas generales higiénico-dietéticas (pérdida de peso, actividad física, abstinencia tabáquica) y tratamiento específico según alteración (hipolipemiantes, antihipertensivos, etc.)

Tabla 42. Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico

4.7. Feocromocitoma

Los feocromocitomas son tumores poco frecuentes que sintetizan y liberan catecolaminas, habitualmente benignos, que proceden de las células cromafines del sistema nervioso simpático (médula suprarrenal y ganglios simpáticos-parasimpáticos). Ocurren solamente en un 0,1-0,2% de la población hipertensa, pero constituyen una causa tratable de HTA. Los localizados en la cavidad toracoabdominal, pero fuera de la glándula suprarrenal, se denominan feocromocitomas extraadrenales y los derivados del tejido simpático-parasimpático cervical se denominan paragangliomas.

La mayor parte de estos tumores se producen en la cuarta y quinta décadas de la vida y aproximadamente el 10% aparecen en niños. En adultos, el 50-60% de estos tumores aparecen en mujeres; en los niños, la mayoría son varones.

Aproximadamente el 80% de los feocromocitomas son lesiones únicas y

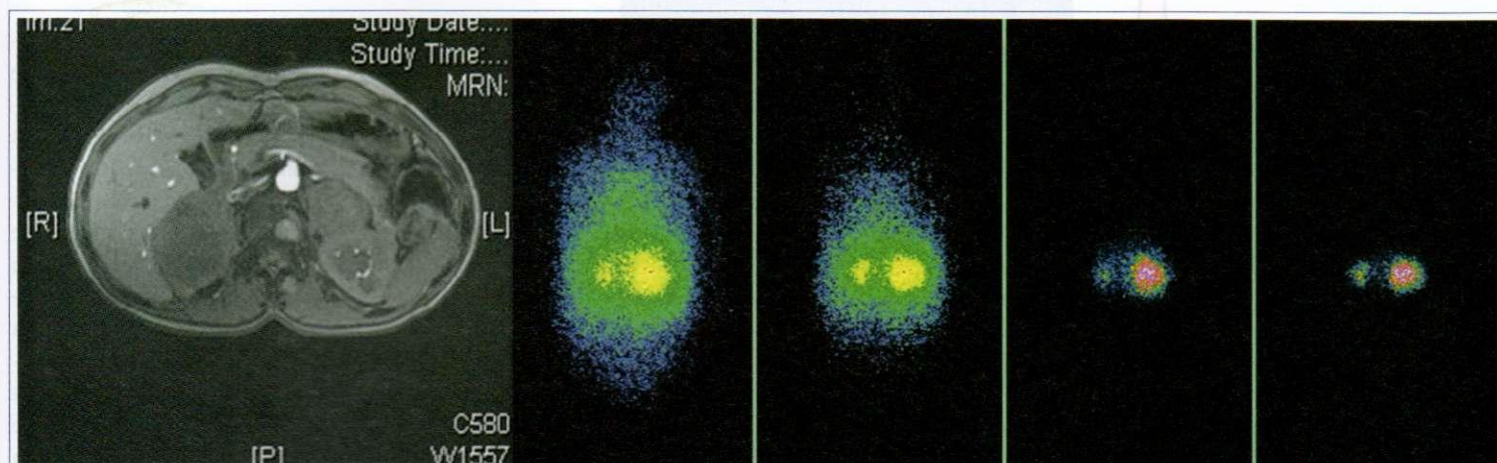


Figura 66. RM y MIBG con feocromocitoma bilateral en MEN 2A

unilaterales, el 10% son bilaterales y el 10% aparece fuera de las glándulas suprarrenales (7% en tejidos cromafines dentro del abdomen, 1% en vejiga, 2% están situados fuera del abdomen, en cuello y tórax). Menos del 10% sigue un curso evolutivo maligno (en los adultos, es el "tumor del 10%"). La malignidad tumoral de los feocromocitomas, como ocurre en otros tumores endocrinos, no depende del aspecto histológico, sino de la invasión local y de la presencia de metástasis.

En los niños, el 25% son bilaterales y el 25% son extrasuprarrenales. Los feocromocitomas pueden aparecer como un trastorno hereditario hasta en el 25% de los casos (véase Apartado de Enfermedades asociadas), aumentando la incidencia de bilateralidad (Figura 66).

La mayor parte de los feocromocitomas contiene y secreta tanto noradrenalina (NA) como adrenalina (A). La mayoría de los feocromocitomas extrasuprarrenales secretan sólo NA. Cuando aparecen asociados a MEN, producen, a veces, exclusivamente adrenalina. El aumento de producción de dopamina y su metabolito, el ácido homovalínico, puede presentarse en el feocromocitoma maligno. Los paragangliomas cervicales no suelen ser secretores.

Manifestaciones clínicas

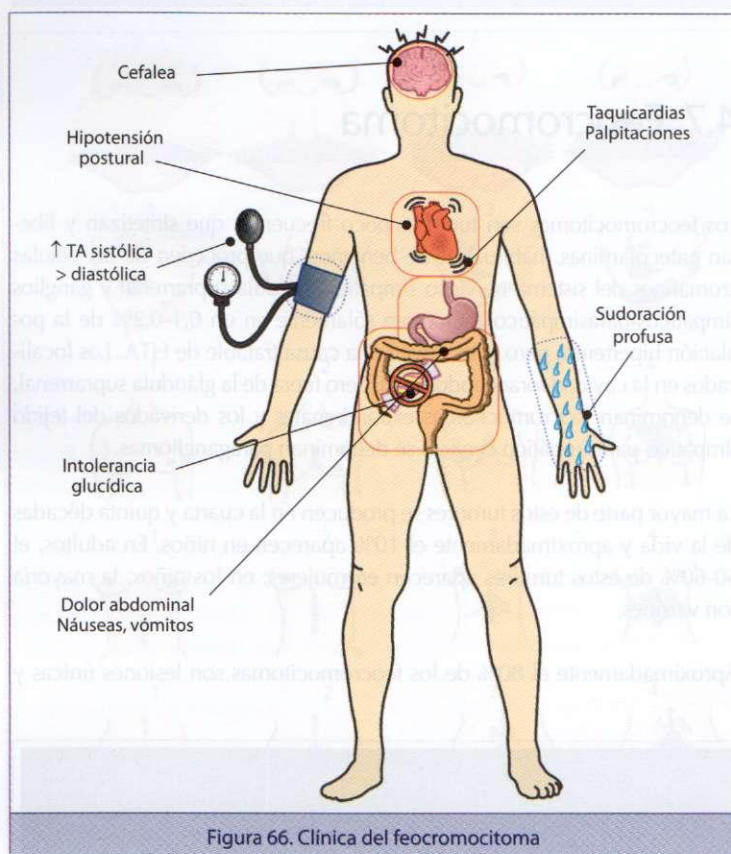


Figura 66. Clínica del feocromocitoma

La hipertensión es la manifestación más frecuente. Aproximadamente el 60% de los pacientes con feocromocitomas sufre HTA mantenida. La mitad de ellos presenta crisis o paroxismos hipertensivos. El 30% restante presenta una elevación de la tensión arterial únicamente durante las crisis. Un 10% son silentes (incidentalomas). La HTA suele ser grave, a veces maligna, y casi siempre resistente al tratamiento convencional.

Los paroxismos o crisis hipertensivas pueden ser frecuentes o esporádicos, los síntomas suelen ser similares en cada crisis y, con el tiempo, aumentan en intensidad, haciéndose más frecuentes y duraderos. Los síntomas suelen

aparecer de forma súbita y son de duración variable. Aparece cefalea, sudoración profusa, palpitaciones, angustia, sensación inminente de muerte, palidez, dolor torácico y abdominal, acompañado de náuseas y vómitos (Figura 68). La tensión arterial se eleva hacia cifras alarmantes. Las crisis suelen estar desencadenadas por actividades que desplazan el contenido abdominal, el estrés psicológico, el ejercicio físico, los cambios posturales, los estornudos, las maniobras de Valsalva, algunos alimentos (queso), bebidas alcohólicas, la anestesia, las angiografías, la cirugía y los fármacos. En otros casos, no se puede determinar el factor desencadenante. Puede existir, en ciertas ocasiones, hipotensión ortostática. Más del 50% de los pacientes presenta intolerancia glucídica secundaria al efecto contrainsular de las catecolaminas. Suele desaparecer tras el tratamiento quirúrgico y no suele precisar tratamiento con insulina.

Puede existir taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmias supraventriculares y extrasístoles ventriculares. Como consecuencia del aumento del consumo de oxígeno por el miocardio inducido por las catecolaminas, puede aparecer angina e infarto con coronariografía normal. En el ECG aparecen alteraciones inespecíficas del ST y de la onda T, ondas U prominentes, crecimiento ventricular izquierdo y bloqueos de rama.

Otros datos que pueden aparecer son: hemoconcentración, hipercalcemia, fiebre, velocidad de sedimentación elevada, colelitiasis (15-20%), poliuria, rabdomiolisis con insuficiencia renal mioglobinúrica (isquemia muscular por vasoconstricción extrema).

Feocromocitoma vesical

Los paroxismos hipertensivos se desencadenan característicamente con la micción. Los síntomas aparecen cuando el tumor es pequeño, puede causar hematuria (50%) y se diagnostica con frecuencia por cistoscopia.

Interacciones medicamentosas

Los opiáceos, la histamina, la ACTH, la saralalina y el glucagón pueden inducir crisis graves y a veces, mortales, ya que producen liberación directa de catecolaminas desde el tumor. Las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, como la α -metildopa, pueden producir un aumento de la presión arterial, al liberar las catecolaminas de sus depósitos en las terminaciones nerviosas. Deben administrarse también con precaución los fármacos que bloquean la captación neuronal de catecolaminas (antidepressivos tricíclicos y guanetidina).

Enfermedades asociadas

Aproximadamente el 25% de los feocromocitomas se hereda de forma aislada o en combinación con otras patologías (Tabla 43), y en más del 50% de los casos en menores de 30 años. El feocromocitoma se asocia a hiperparatiroidismo en el síndrome MEN tipo 2A y a carcinoma medular de tiroides en los MEN 2A y 2B. La asociación de feocromocitoma con la neurofibromatosis o enfermedad de von Recklinghausen es conocida, pero poco frecuente. Se debe sospechar la existencia de dicho tumor ante la presencia de "manchas café con leche", y anomalías vertebrales, si se asocian a HTA. En la enfermedad de von Hippel-Lindau la incidencia de feocromocitoma se eleva hasta el 10-25%. El tipo de herencia de estos síndromes es autosómica dominante. Si el feocromocitoma es capaz de secretar ACTH de forma ectópica, puede asociarse a un síndrome de Cushing. Se recuerda la frecuente asociación con colelitiasis. Siempre que existan antecedentes familiares de feocromocitoma o síndromes asociados, o el paciente con feocromocitoma presente otros tumores o lesiones asociadas con estos síndromes, en pacien-



	MEN 2	VHL	SPG4	SPG3	SPG1	NF1
Edad media al diagnóstico, años	34	16	34	41	26	43
Multifocalidad, %	> 50	50	10	10	50	20
Extradrenal intrabdominal	SÍ (raro)	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ (raro)
Torácico	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO
Paraganglioma cabeza y cuello, %	NO	NO	< 10	100	50	NO
Posibilidad de malignidad	SÍ (raro)	SÍ (raro)	SÍ	NO	NO	SÍ
Tumores asociados	CMT (A y B) HPT (A)	Hemangiomas retinianos, hemangioblastomas-SNC, carcinoma renal de células claras, tumores de los islotes pancreáticos, tumores del saco endolinfático	Carcinoma renal de células claras (raro)	NO	NO	Neurofibromas, manchas café con leche, pecas axilares, tumores de la vía óptica, hemangiomas iridianos
Herencia	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Gen	RET	VHL	SDHB	SDHC	SDHD	NF1

CMT, carcinoma medular de tiroides; HPT, hiperparatiroidismo; NF1, neurofibromatosis tipo 1; SDH, succinato deshidrogenasa; SPG, síndrome de paraganglioma hereditario; VHL, von Hippel-Lindau. Adaptado del Registro Internacional de Feocromocitoma y Paraganglioma de la Universidad de Freiburg

Tabla 43. Síndromes asociados con feocromocitoma-paragangliomas hereditarios

tes menores de 20 años, en aquéllos con paragangliomas de cabeza y cuello y en feocromotomas bilaterales se debe realizar estudio genético.

! RECUERDA

Siempre que se esté ante patologías que puedan asociar un feocromocitoma (por ej., carcinoma medular de tiroides), se debe descartar la presencia de éste antes de tomar ninguna actitud terapéutica o diagnóstica invasiva.

Diagnóstico

Catecolaminas libres y/o sus metabolitos (metanefrinas) en orina de 24 horas o plasma (MIR 05-06, 70) (Figura 68). La precisión diagnóstica mejora cuando se utilizan dos de las tres determinaciones, en concreto las metanefrinas y catecolaminas, aunque si lo que quere-

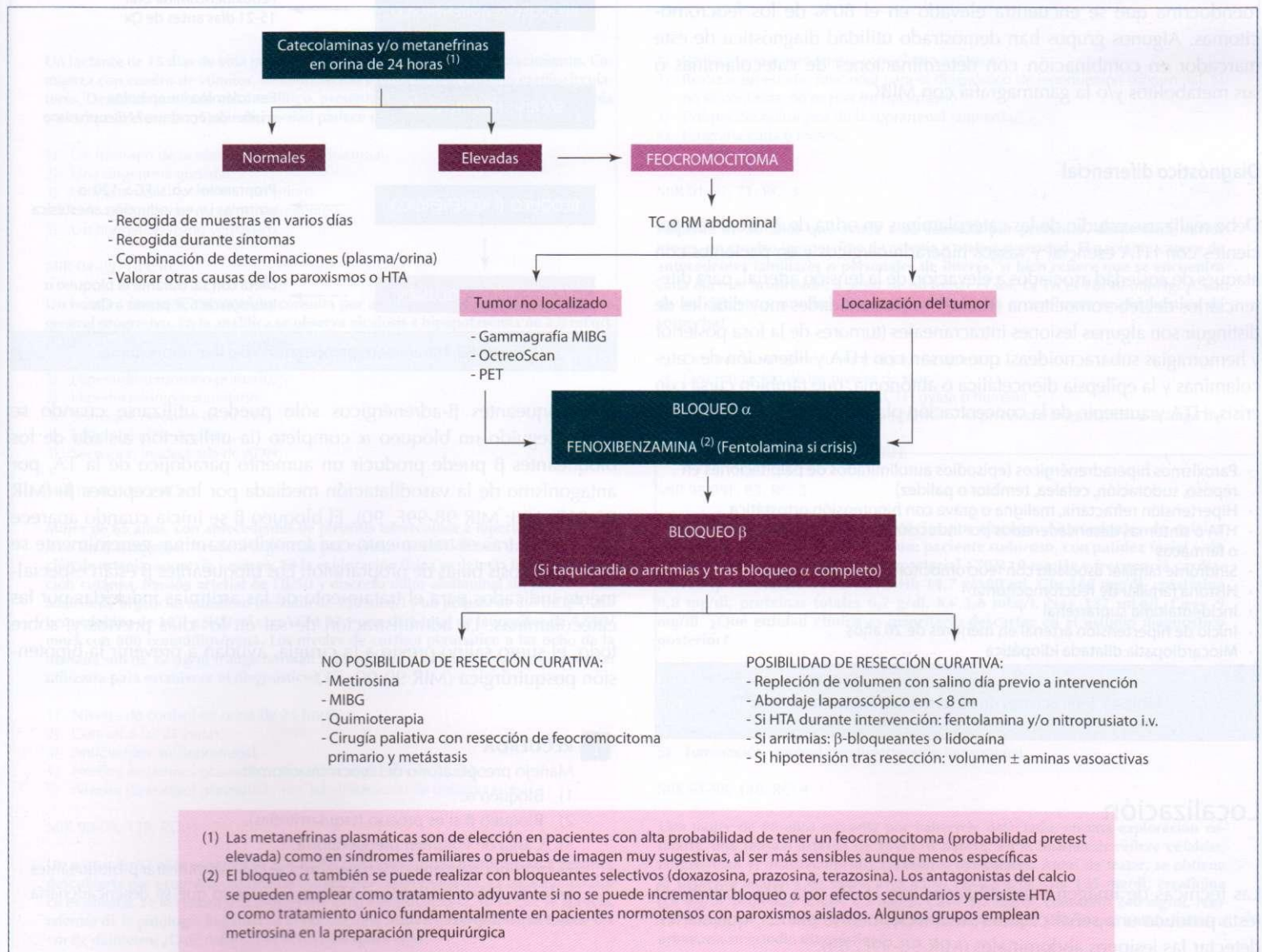


Figura 68. Diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma

mos es una prueba selectiva de cribado, con la determinación de catecolaminas en orina es suficiente. La determinación de metanefrinas plasmáticas se prefiere para pacientes con una probabilidad pretest elevada (síndromes hereditarios), puesto que posee una elevada sensibilidad aunque menor especificidad.

El rendimiento diagnóstico aumenta también si la recogida de orina se realiza durante las crisis. Puede existir una falsa elevación de catecolaminas libres, si se administran catecolaminas exógenamente o si se utilizan fármacos como metildopa, levodopa, labetalol, y aminos simpaticomiméticas. También puede existir una falsa elevación cuando se estimula el sistema simpático suprarrenal (hipoglucemia, ejercicio intenso, abstinencia de clonidina). La eliminación de metanefrinas se eleva falsamente con el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa; el propranolol produce también una falsa elevación de las mismas.

La utilidad de la determinación plasmática aumenta cuando se aplican agentes supresores de la actividad del sistema nervioso simpático (prueba de supresión con clonidina) que reducen considerablemente las concentraciones de catecolaminas en los sujetos sanos y con HTA esencial, pero no lo hacen en los pacientes con feocromocitoma. Este test se utiliza para diferenciar entre feocromocitomas y elevaciones falsamente positivas de catecolaminas o metanefrinas.

La cromogranina A es un marcador inespecífico de tumoración neuroendocrina que se encuentra elevado en el 80% de los feocromocitomas. Algunos grupos han demostrado utilidad diagnóstica de este marcador en combinación con determinaciones de catecolaminas o sus metabolitos y/o la gammagrafía con MIBG.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse estudio de las catecolaminas en orina de 24 horas en pacientes con HTA esencial y rasgos hiperadrenérgicos y en pacientes con ataques de ansiedad asociados a elevación de la tensión arterial, para diferenciarlos del feocromocitoma (Tabla 44). Dos entidades muy difíciles de distinguir son algunas lesiones intracraneales (tumores de la fosa posterior y hemorragias subaracnoideas) que cursan con HTA y liberación de catecolaminas y la epilepsia diencefálica o autónoma, que también cursa con crisis, HTA y aumento de la concentración plasmática de catecolaminas.

- Paroxismos hiperadrenérgicos (episodios autolimitados de palpitaciones en reposo, sudoración, cefalea, temblor o palidez)
- Hipertensión refractaria, maligna o grave con hipotensión ortostática
- HTA o síntomas desencadenados por inducción anestésica, cirugía, embarazo o fármacos
- Síndrome familiar asociado con feocromocitoma-paraganglioma
- Historia familiar de feocromocitoma
- Incidentaloma suprarrenal
- Inicio de hipertensión arterial en menores de 20 años
- Miocardiopatía dilatada idiopática

Tabla 44. Indicaciones de despistaje de feocromocitoma

Localización

Las técnicas de imagen más utilizadas son la TC y la RM abdominal (ésta produce una señal característica hiperintensa en T2), que suelen detectar las lesiones abdominales (MIR 98-99F, 89).

Otra técnica de imagen empleada para el diagnóstico del feocromocitoma es la gammagrafía con MIBG (metayodobenzilguanidina), que es captada selectivamente por el tumor. Éste es el método más eficaz para detectar feocromocitoma extrasuprarrenal (bien primario o metástasis). La punción-aspiración de los feocromocitomas está contraindicada. Estudios recientes muestran que la PET podría ser superior a la hora de identificar paragangliomas y enfermedad metastásica.

Tratamiento

Tratamiento preoperatorio

La base del tratamiento preoperatorio (Figura 69) y de la cirugía consiste en la inducción de un bloqueo α -adrenérgico estable y prolongado. Para ello se utiliza el bloqueante de los receptores α no competitivo fenoxibenzamina, al menos 10-14 días antes de la intervención. Si los paroxismos aparecen antes de conseguir un bloqueo α completo, se puede utilizar la fentolamina i.v. La prazosina y la doxazosina, antagonistas α -1 selectivo, pueden resultar útiles para el control de la TA durante el estudio diagnóstico. Otros antihipertensivos, como antagonistas del calcio y nitroprusiato, reducen la TA en los feocromocitomas y pueden ser coadyuvantes en el tratamiento preoperatorio.

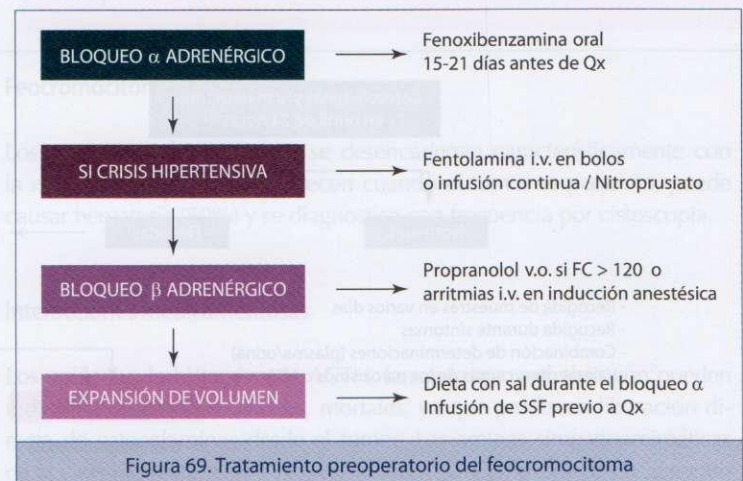


Figura 69. Tratamiento preoperatorio del feocromocitoma

Los bloqueantes β -adrenérgicos sólo pueden utilizarse cuando se ha conseguido un bloqueo α completo (la utilización aislada de los bloqueantes β puede producir un aumento paradójico de la TA, por antagonismo de la vasodilatación mediada por los receptores β) (MIR 00-01F, 128; MIR 98-99F, 90). El bloqueo β se inicia cuando aparece taquicardia tras el tratamiento con fenoxibenzamina; generalmente se necesitan dosis bajas de propranolol. Los bloqueantes β están especialmente indicados para el tratamiento de las arritmias inducidas por las catecolaminas. La administración de sal en los días previos y, sobre todo, el suero salino previo a la cirugía, ayudan a prevenir la hipotensión posquirúrgica (MIR 99-00, 71).

! RECUERDA

Manejo preoperatorio del feocromocitoma:

- 1) Bloqueo α .
- 2) Bloqueo β si es preciso (taquiarritmias).
- 3) Carga de volumen preoperatoria.

Es muy importante recordar que nunca se debe administrar β -bloqueantes antes de haber realizado el bloqueo α , puesto que se desencadenaría una crisis hipertensiva.



Tratamiento quirúrgico

La cirugía debe llevarse a cabo en centros especializados y una vez que se ha realizado el tratamiento preoperatorio correcto. Debe existir un registro continuo de TA, ECG y presión venosa central. La hipertensión y las arritmias cardíacas suelen ocurrir durante la inducción de la anestesia, la intubación y con la manipulación del tumor.

Los paroxismos hipertensivos suelen controlarse con fentolamina o nitroprusiato intravenosos. Cuando aparece taquicardia o ritmo ectópico ventricular, se utilizan los β -bloqueantes como el propranolol o esmolol, y la lidocaína. La cirugía laparoscópica es actualmente el procedimiento de elección en feocromocitomas menores de 8 cm (MIR 99-00, 71).

Si se diagnostica un feocromocitoma durante el embarazo, cuando ocurre durante el primer y segundo trimestre, es necesario tratar a la paciente con fenoxibenzamina y extirpar el tumor una vez localizado (no hace falta esperar al término de la gestación). Si el diagnóstico es durante el tercer trimestre, se efectuará un tratamiento con bloqueantes adrenérgicos y se realizará cesárea, extirpándose

inmediatamente el tumor durante el mismo acto quirúrgico. El parto espontáneo y vaginal puede ser fatal para la madre y el hijo. Cuando el feocromocitoma es maligno e irresecable, se realiza tratamiento médico con bloqueantes α . Si éstos no son capaces de controlar la TA, puede utilizarse la metirosina (bloqueante de la tirosina hidroxilasa, la enzima limitante para la síntesis de las catecolaminas). La radioterapia tiene un valor limitado. La administración de quimioterapia con el empleo de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina se ha mostrado de utilidad. La administración de MIBG se puede utilizar si la captación tumoral es positiva, en dosis repetidas. Se recomienda la resección del máximo tejido tumoral posible con el objeto de mejorar el control de la sintomatología aunque no existen datos sobre la influencia sobre la supervivencia.

La supervivencia a los cinco años, tras la cirugía, es del 95% en benignos y < 50% en malignos. La recidiva ocurre en el 10%. La extirpación completa cura la hipertensión en el 75% de los casos; en el resto, tras la cirugía, la HTA recidiva, pero se controla adecuadamente con tratamientos convencionales (presentan HTA esencial o daño vascular residual secundario al exceso de catecolaminas).

Casos clínicos representativos

Un lactante de 15 días de vida presenta ambigüedad genital desde el nacimiento. Comienza con cuadro de vómitos, deshidratación y tendencia al colapso cardiocirculatorio. Desde un punto de vista analítico, presenta acidosis metabólica, hiponatremia y natriuresis elevada. ¿Qué enfermedad padece este paciente?

- 1) Un trastorno de la esteroidogénesis suprarrenal.
- 2) Una disgenesia gonadal.
- 3) Una estenosis hipertrofica del píloro.
- 4) Una anomalía del receptor androgénico.
- 5) Un hermafroditismo verdadero.

MIR 04-05, 189; RC: 1

Un hombre fumador, de 60 años, consulta por astenia, pérdida de peso y deterioro general progresivo. En la analítica se observa alcalosis e hipopotasemia de 2,8 mEq/l. ¿Cuál es su diagnóstico de sospecha?

- 1) Hiperaldosteronismo primario.
- 2) Hipertiroidismo inmunitario.
- 3) Secreción ectópica de ACTH.
- 4) Enfermedad de Addison.
- 5) Secreción inadecuada de ADH.

MIR 02-03, 126; RC: 3

Mujer de 65 años, con antecedentes de pleuritis tuberculosa e hipertensión arterial leve sin tratamiento. Acude a urgencias por cuadro de más de tres meses de evolución de astenia, anorexia y mareo. En la exploración física se detecta hiperpigmentación cutánea, tensión arterial de 70/50 y discreto dolor abdominal sin defensa. Los análisis de urgencias muestran un sodio de 130 meq/l y un potasio de 5,8 mEq/l, una hemoglobina de 10,2 g/100 ml con VCM 92 y una cifra total de leucocitos de 4.500/mm³ con 800 eosinófilos/mm³. Los niveles de cortisol plasmático a las ocho de la mañana son de 12 µg/dl (rango normal: 5-25 µg/dl). ¿Cuál de las siguientes pruebas utilizaría para establecer el diagnóstico?

- 1) Niveles de cortisol en orina de 24 horas.
- 2) Cortisol a las 21 horas.
- 3) Anticuerpos antipararrenal.
- 4) Niveles de cortisol plasmático, tras administración de ACTH.
- 5) Niveles de cortisol plasmático, tras administración de dexametasona.

MIR 98-99, 128; RC: 4

Un pastor de 52 años es remitido al hospital para evaluar una lesión quística hepática descubierta por ecografía durante un estudio por cólicos biliares. La exploración física es normal. Se le realiza una tomografía axial computarizada, en la que se aprecia, además de la patología hepática ya conocida, una masa suprarrenal izquierda de 6,5 cm de diámetro. ¿Cuál debe ser la actuación sobre ella?

- 1) Realizar una gammagrafía con selenio-colesterol.
- 2) Realizar un estudio funcional para el diagnóstico de hiperfunción suprarrenal. Si no se confirma, no es preciso tratamiento.
- 3) Extirpación quirúrgica de la suprarrenal izquierda.
- 4) Ecografía cada 6 meses.
- 5) TC cada 6 meses.

MIR 01-02, 71; RC: 3

Paciente de 30 años que acude a su consulta por presentar, desde hace varios meses, un cuadro inespecífico de astenia y malestar general. El paciente carece de antecedentes familiares o personales de interés, si bien refiere que se encuentra cada día más bronceado, a pesar de no tomar el sol. La TA es 70/40 mmHg. ¿Cuál de las siguientes pruebas le permitiría descartar o confirmar su diagnóstico de sospecha?

- 1) Determinaciones de iones (Na y K) en suero.
- 2) Determinación de los niveles de zinc.
- 3) Prueba de estimulación con ACTH ovina o humana.
- 4) Determinación de los niveles de cortisol y su proteína transportadora a lo largo del día.
- 5) Prueba de estimulación con TRH.

MIR 98-99F, 83; RC: 3

Varón de 43 años, llevado a urgencias por síncope. Antecedentes de cefalea pulsátil y palpitaciones. Exploración: paciente sudoroso, con palidez facial y sin alteraciones neurológicas. Tensión arterial 170/110 mmHg y frecuencia cardíaca 130 lpm. Analítica: Hto 48%, Hb 14,7 g/100 ml, Glu 140 mg/dl, creatinina 0,8 mg/dl, proteínas totales 6,7 g/dl, K+ 3,6 mEq/l, Na+ 137 mEq/l, Ca++ 9 mg/dl. ¿Qué entidad clínica es prioritario descartar en el estudio diagnóstico posterior?

- 1) Hiperaldosteronismo primario.
- 2) Carcinoma.
- 3) Tirototoxicosis.
- 4) Feocromocitoma.
- 5) Tumoración cerebral con hipertensión intracraneal.

MIR 97-98, 138; RC: 4

Una mujer de 46 años consulta por haberse detectado, en una exploración rutinaria, una tensión arterial de 150/110 mmHg. En la anamnesis refiere cefaleas, fatigabilidad y, ocasionalmente, calambres musculares. Antes de tratar, se obtiene la siguiente analítica en suero: Hto 45%, Hb 13 g/dl, Glu 105 mg/dl, creatinina 0,8 mg/dl, proteínas totales 6,2 mg/dl, Ca++ 9,2 mg/dl, colesterol 240 mg/dl, Na+ 137 mEq/l, K+ 3,1 mEq/l y HCO₃ plasmático 34 mEq/l. ¿Hacia qué entidad clínica orientaría su estudio diagnóstico?

- 1) Síndrome de Cushing.
- 2) Feocromocitoma.
- 3) Hipertensión renovascular.
- 4) Hiperaldosteronismo primario.
- 5) Hipertensión esencial.

MIR 97-98, 139; RC: 4

Mujer de 73 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y DM tipo 2 bien controlada con terapia oral que acude al servicio de urgencias por clínica progresiva de dos meses de evolución consistente en astenia y debilidad progresiva con incapacidad para la deambulación en los días previos, hirsutismo facial progresivo, aparición de hematomas generalizados, sangrado vaginal de un mes de evolución y deterioro de las cifras de tensión arterial y cifras de glucemia. En el servicio de urgencias se objetivan cifras de tensión arterial de 190/100 mmHg y los siguientes resultados analíticos: glucemia venosa: 384 mg/dl; creatinina plasmática: 1,6 mg/dl; Na plasmático: 145 mEq/l; K plasmático: 2,9 mEq/l; recuento leucocitaria total: 12.320/mm³ (N: 90%); pH venoso: 7,6; HCO₃: 36 mmol/l. ¿Cuál es el diagnóstico sindrómico más probable de la paciente?



- 1) Hiperaldosteronismo primario.
- 2) Feocromocitoma.
- 3) Síndrome de Cushing.
- 4) Insuficiencia suprarrenal primaria.
- 5) Síndrome de Nelson.

RC: 3

La presencia en esta paciente de hirsutismo, debilidad muscular de predominio proximal, fragilidad capilar, hipertensión arterial y deterioro del control glucémico, junto con hipopotasemia con alcalosis metabólica deben conducirnos inmediatamente a la sospecha clínica de un síndrome de Cushing. De las características clínicas que acontecen en el síndrome de Cushing del adulto la plétora facial, la aparición de estrías rojo-vinosas, la fragilidad capilar y la debilidad muscular o miopatía proximal son las que presentan una mayor especificidad para el diagnóstico

aunque no son muy sensibles. Por otro lado, la aparición brusca de la clínica junto con las alteraciones iónicas y del equilibrio ácido-base (hipopotasemia con alcalosis metabólicas) son típicas de un síndrome de Cushing agresivo bien de origen ectópico (carcinoma de células pequeñas) o adrenal (carcinoma adrenal).

Se procede al ingreso en planta de la paciente para confirmación diagnóstica. ¿Cuál sería el proceder diagnóstico más adecuado en este momento?

- 1) Realización de TC torácica.
- 2) Confirmación bioquímica del síndrome de Cushing.
- 3) Realización de TC abdominal.
- 4) OctreoScan.
- 5) Cateterismo de los senos petrosos inferiores.

RC: 2

Ante la sospecha clínica de síndrome de Cushing se debe proceder siempre antes de la realización de ninguna prueba de imagen a la confirmación bioquímica del mismo. Para ello se utilizan como pruebas de primera línea la determinación de cortisol urinario, pruebas de supresión con dosis bajas de dexametasona (test de Nugent o Liddle) o la determinación de cortisol salival nocturno. El diagnóstico se confirma con la positividad de dos de estas pruebas. En casos con resultados no definitivos se utilizan pruebas de segunda línea como el cortisol sérico nocturno o la administración de CRH tras supresión débil de Liddle. Una vez establecido el diagnóstico bioquímico, se procede al diagnóstico etiológico, inicialmente mediante la determinación de ACTH que nos permite establecer la causa del Cushing como ACTH independiente (origen adrenal) o ACTH dependiente (origen central o ectópico).

Los resultados del estudio bioquímico de la paciente son los siguientes: cortisol urinario en dos muestras de 24 horas > 800 µg (límite superior de la normalidad 140 µg/24 horas); cortisol plasmático tras supresión con 1 mg de dexametasona nocturno: 25 µg/dl; DHEA-S: 920 µg/dl (límite superior: 450 µg/dl); testosterona total: 6 ng/ml (límite superior: 0,65 ng/ml); androstendiona: 8 ng/ml (límite superior: 4,5 ng/ml); 17OH-progesterona: 6 ng/ml (límite superior 3 ng/ml); 17-β-estradiol: 415 µg/

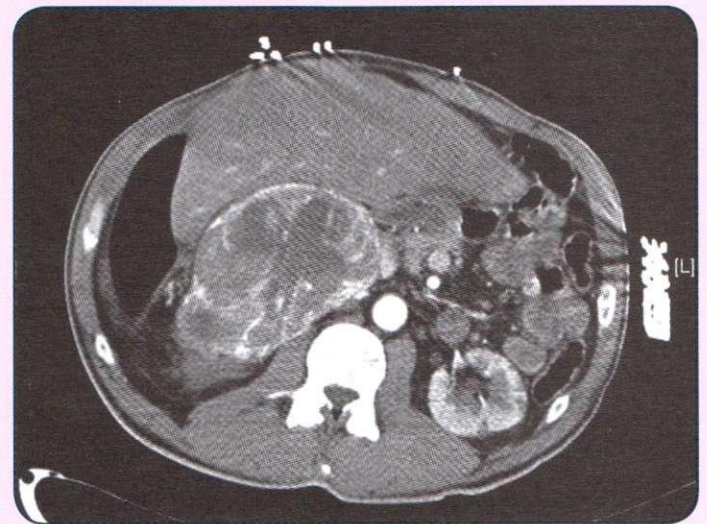
ml (límite superior: 400 µg/ml) y ACTH < 1 pg/ml. ¿Cuál sería la prueba de imagen a realizar a continuación para confirmar el diagnóstico etiológico de sospecha?

- 1) TC abdominal de corte fino ante la sospecha de carcinoma adrenal.
- 2) TC torácico ante la sospecha de carcinoma pulmonar de célula pequeña.
- 3) OctreoScan ante la sospecha de tumor carcinoide productor de CRH.
- 4) RM hipofisaria ante la sospecha de macroadenoma hipofisario productor de ACTH.
- 5) RM abdominal ante la sospecha de hiperplasia macronodular bilateral.

RC: 1

La paciente presenta dos pruebas bioquímicas inequívocamente positivas (cortisol urinario más de tres veces por encima del rango superior de la normalidad y ausencia de supresión tras la administración de 1 mg de DXM nocturno), que confirma el diagnóstico de presunción junto con un nivel de ACTH plasmático < 5 pg/ml, que establece la etiología adrenal del síndrome de Cushing. La presencia de niveles de DHEA-S y precursores de la esteroidogénesis elevados, junto con la clínica comentada previamente, orienta hacia la presencia de un carcinoma suprarrenal siendo la prueba de imagen de elección la TC abdominal de corte fino.

Se procede a realización de TC abdominal (véase imagen) que muestra una masa de contornos lobulados dependiente de glándula suprarrenal derecha de 14 cm de diámetro mayor con zonas hipodensas sugestivas de necrosis y calcificaciones heterogéneas y que contacta con estructuras adyacentes. Se observa una LOE hepática de 2 cm en lóbulo hepático izquierdo compatible con metástasis. Se completa estudio con TC torácica en la que no se objetivan lesiones compatibles con metástasis. ¿Cuál sería el proceder terapéutico inicial de elección en este momento?



- 1) Tratamiento quimioterápico paliativo.
- 2) Adrenalectomía bioquímica como tratamiento exclusivo.
- 3) Radioterapia local paliativa.
- 4) Tratamiento combinando con quimioterapia y radioterapia con intención curativa.
- 5) Adrenalectomía unilateral y escisión de lesión metastásica previa normalización de cortisolemia farmacológicamente.

RC: 5

El carcinoma adrenal presenta muy mal pronóstico, con supervivencias inferiores al 30% a los cinco años, en estadios avanzados (invasión local o metástasis ganglionares o a distancia). No obstante, la resección completa del tejido tumoral en aquellos pacientes en los que ésta es posible, como el caso presentado, puede incrementar la supervivencia de los pacientes y disminuye la morbilidad relacionada con la hipersecreción hormonal. La preparación prequirúrgica con inhibidores de la síntesis de cortisol (ketokonazol, aminoglutetimida, metopirona o etomidato) o adrenolíticos (mitotano) disminuye las complicaciones relacionadas con el hiper cortisolismo en el periodo perioperatorio. El mitotano presenta un efecto citotóxico directo añadido al control de la hiper cortisololemia y es el fármaco de elección en el carcinoma suprarrenal. Su administración (± quimioterapia) estaría indicada en aquellos pacientes con elevado riesgo de recurrencia (tamaño mayor de 12 cm o alta tasa mitótica) pese a resección completa del tejido tumoral y en los pacientes en los que no se ha realizado resección del tumor o ésta no ha sido completa.



05.

DIABETES MELLITUS

Orientación
MIR

Tema de gran importancia en el MIR, especialmente en lo referido a tratamiento general de la diabetes mellitus (dieta, ejercicio, antidiabéticos orales, insulina y monitorización), criterios y categorías diagnósticas, y definición y tratamiento de las complicaciones metabólicas agudas (sobre todo, la cetoacidosis diabética). Los apartados de clasificación y patogenia, aunque resultan interesantes, han tenido hasta el momento menos importancia en el MIR.

Aspectos esenciales

- 1 La dieta del paciente diabético debe ser equilibrada en sus macronutrientes, y su aporte calórico debe intentar llevar al paciente a su peso ideal (hipocalórica, si existe obesidad). La distribución de las calorías a lo largo del día es importante, y a veces son necesarios suplementos para evitar hipoglucemias.
- 2 Existen dos grupos principales de insulina según su farmacocinética: 1) de acción rápida, regular o cristalina, aspártica, lispro y glulisina. 2) de acción prolongada, NPH, NPL, glargina y detemir. El ajuste del tratamiento se basa en modificar la dosis de insulina de acción rápida para modificar la glucemia posprandial y modificar la dosis de insulina de acción prolongada para modificar la glucemia preprandial.
- 3 El autocontrol glucémico domiciliario es imprescindible para el manejo terapéutico de los pacientes con DM tipo 1 y de los DM tipo 2 en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales que puedan producir hipoglucemia.
- 4 La hiperglucemia antes del desayuno clásicamente se ha dividido en dos grupos: 1) aquéllas secundarias a una hipoglucemia previa nocturna (fenómeno Somogyi), y en las que, por tanto, había que disminuir la dosis de insulina nocturna, si bien este efecto está muy cuestionado en la actualidad, y 2) fenómeno del alba en el que la hipoglucemia se debe al aumento que ocurre en las últimas horas de la noche del cortisol y de la GH (hormonas contrainsulares) y, por tanto, hay que aumentar la dosis de insulina de la cena.
- 5 Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial de la diabetes tipo 2, sobre todo en sujetos delgados o en los que han sufrido una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base, que contraindica el uso de antidiabéticos orales, y en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda.
- 6 La cetoacidosis diabética (CAD) se define por una glucemia > 250 mg/dl, cuerpos cetónicos positivos en orina, acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7,30$) con anión gap elevado (≥ 10) y disminución del bicarbonato plasmático (≤ 18 mEq/l).
- 7 El pilar básico del tratamiento de la CAD es la insulina, que debe mantenerse i.v. hasta corregir la acidosis metabólica, y hasta aproximadamente dos horas después de iniciar el tratamiento con insulina subcutánea (asegura así que la insulina subcutánea ya está en plasma).
- 8 En el tratamiento de la CAD se administran también sueros (inicialmente suero salino fisiológico y posteriormente suero glucosado), potasio (excepto si está elevado, $> 5,5-6$ mEq/l) y bicarbonato (si $\text{pH} < 6,9$, bicarbonato $< 5,5-6$ mEq/l, hiperpotasemia grave, depresión respiratoria o fallo cardíaco).
- 9 La descompensación hiperglucémica hiperosmolar (DHH) se caracteriza por hiperglucemia importante (> 600 mg/dl) y osmolaridad plasmática elevada. Puede existir acidosis metabólica de origen láctico y los cuerpos cetónicos son negativos o levemente positivos (en la CAD son francamente positivos). Su tratamiento se basa en la rehidratación (su principal problema) y también se utilizan insulina, potasio (excepto si está elevado) y bicarbonato (en caso de que exista acidosis láctica, $\text{pH} < 7,20$).
- 10 La sobrecarga oral de glucosa tiene indicado su uso en caso de dudas diagnósticas (paciente con glucemia entre 100 y 125 mg/dl en repetidas ocasiones).
- 11 La diabetes mellitus tipo 1 constituye el 5-10% del total y se debe a un déficit (habitualmente absoluto) de la secreción de insulina como consecuencia de la destrucción de las células β del páncreas, que se puede demostrar al objetivar niveles muy bajos de péptido C tras el estímulo con glucagón. Precisan la administración de insulina para vivir.
- 12 La diabetes tipo 2 constituye el 90-95% del total de cursos de diabetes y aparece en sujetos que presentan resistencia a la acción de la insulina y un déficit relativo (más que absoluto) de insulina. No precisan la administración de insulina para prevenir la cetoacidosis, si bien pueden llegar a necesitarla para mantener un buen control glucémico.

Preguntas

- MIR 09-10, 04, 74, 75
- MIR 08-09, 70, 75, 254
- MIR 07-08, 70, 71, 250
- MIR 06-07, 76, 258
- MIR 05-06, 72, 73
- MIR 04-05, 71, 72, 73
- MIR 03-04, 40, 41, 43, 46
- MIR 02-03, 115, 116, 123, 125
- MIR 01-02, 63, 64, 66
- MIR 00-01, 66, 67, 68
- MIR 00-01F, 124, 125
- MIR 99-00F, 76
- MIR 98-99, 71, 74, 218
- MIR 97-98, 129, 140

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto heterogéneo de síndromes de etiopatogenia multifactorial. El nexo común es el trastorno metabólico, fundamentalmente la hiperglucemia crónica, aunque también las alteraciones en el metabolismo lipídico y proteico. Dichas alteraciones son debidas a un déficit relativo o absoluto de insulina, junto con alteraciones en su mecanismo de acción fundamentalmente en el caso de la DM tipo 2. Es característico el desarrollo de complicaciones crónicas, macrovasculares y microvasculares a largo plazo.

I. DIABETES MELLITUS TIPO 1 (destrucción de la célula β , con insulinopenia)	A. Mediada inmunológicamente		
	B. Idiopática		
II. DIABETES MELLITUS TIPO 2 (resistencia insulínica \pm déficit en la secreción de insulina)			
III. OTROS TIPOS ESPECÍFICOS	A. Defectos genéticos en la función de la célula β	1. MODY 2. Diabetes mitocondrial	
	B. Defectos genéticos en la acción de la insulina	1. Resistencia insulínica tipo A 2. Leprechaunismo	3. Rabson-Mendenhall 4. Diabetes lipoatrófica
	C. Enfermedades del páncreas exocrino	1. Pancreatitis 2. Pankreatectomía 3. Tumores	4. Fibrosis quística 5. Hemocromatosis
	D. Asociada a endocrinopatías.	1. Acromegalia 2. Síndrome de Cushing 3. Glucagonoma 4. Feocromocitoma	5. Hipertiroidismo 6. Somatostatinaoma 7. Aldosteronoma
	E. Diabetes inducida por sustancias químicas (vacor, pentamidina, glucocorticoides, tiazidas, α -interferón, etc.)		
	F. Infecciones. (rubéola congénita, citomegalovirus, etc.)		
	G. Formas poco comunes de diabetes mediada por mecanismo inmunitario		
	H. Otros síndromes genéticos asociados a diabetes mellitus	1. Síndrome de Down 2. Síndrome de Klinefelter 3. Síndrome de Turner 4. Síndrome de Wolfram	5. Ataxia de Friedreich 6. Corea de Huntington 7. Distrofia miotónica 8. Síndrome de Prader-Willi
IV. DIABETES GESTACIONAL			

Tabla 45. Clasificación de la diabetes mellitus

5.1. Epidemiología

La DM es la enfermedad endocrina más frecuente y una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en la sociedad contemporánea. La verdadera prevalencia de DM es difícil de estimar. En nuestro país, la prevalencia global de DM conocida se sitúa en torno al 6%, superior al 12% a partir de los 55 años en ambos sexos, si bien algunos estudios estiman la prevalencia total (diabetes conocida e ignorada o no diagnosticada) en aproximadamente el doble de la DM conocida.

La forma más frecuente de DM es la tipo 2, que representa aproximadamente el 80-90% del total de casos. Un 5-10% se corresponde con los casos de DM tipo 1, y el resto está representado por otras causas (Tabla 45). Su prevalencia está aumentando de forma rápida, en parte debido a los cambios en los hábitos de vida y a la mayor esperanza de vida de la población. Se calcula que la incidencia mundial de dia-

betes se doblará en el año 2030 respecto a la del año 2000, estimándose en España un incremento aproximado de un 40% en el mismo periodo de tiempo. Hay que destacar que el 50% de los individuos con DM tipo 2 no han sido diagnosticados, debido al carácter silente de la enfermedad, y el 20% de los pacientes que se diagnostican de DM tipo 2 presentan datos de complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico.

5.2. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de DM empleados en la actualidad son los de la Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional de Diabetes (OMS-FID último documento oficial de 2006, aunque existe una modificación provisional del año 2010) y de la Asociación de Diabetología Americana (ADA 2010) (Tabla 46) (MIR 01-02, 64).

ADA 2010	OMS-FID (modificación provisional del año 2010)
1. Glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl con clínica cardinal o crisis hiperglucémica	1. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl con clínica cardinal o crisis hiperglucémica
2. Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl	2. Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl
3. Glucemia plasmática a las 2 h de SOG ≥ 200 mg/dl	3. Glucemia plasmática a las 2 h de SOG ≥ 200 mg/dl
4. HbA1c $\geq 6,5\%$	4. HbA1c $\geq 6,5\%$ si: <ul style="list-style-type: none"> Se garantizan estándares de calidad en su determinación y referencias internacionales. No existe hemoglobinopatía o enfermedad de base que pueda alterar su determinación (ej.: anemia falciforme, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica avanzada).
En ausencia de descompensación metabólica estos criterios, salvo 1, deben confirmarse repitiendo el análisis otro día, preferiblemente con la misma prueba diagnóstica	El criterio 1 es suficiente para el diagnóstico de DM. La SOG se recomienda en la práctica habitual cuando el paciente presenta una glucemia alterada en ayunas. Los test con glucosa siguen siendo de elección frente a la HbA1c. Una HbA1c $< 6,5\%$ no excluye el diagnóstico de DM.

Tabla 46. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus (MIR 03-04, 43)



! RECUERDA

Si el paciente debuta con cetoacidosis diabética o descompensación hiperglucémica hiperosmolar, el diagnóstico es cierto y no precisa confirmación analítica posterior.

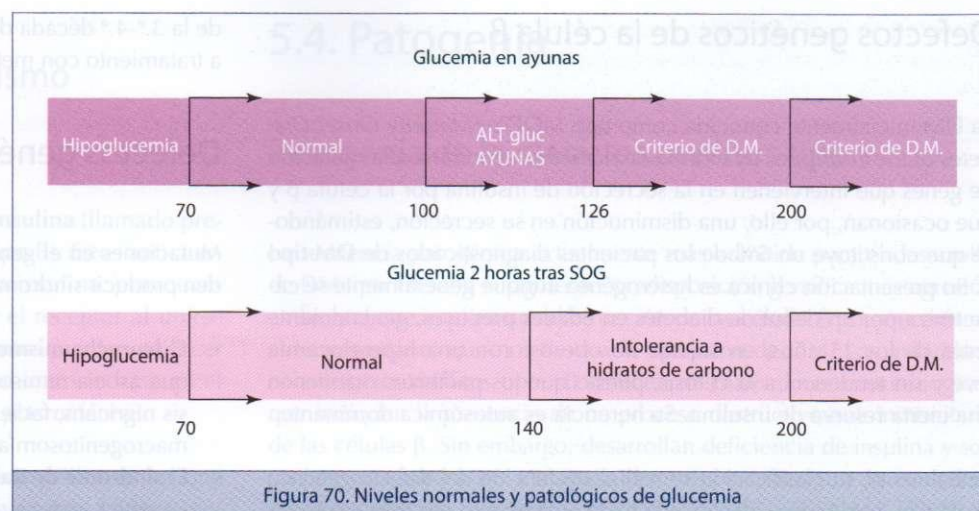
Se establecen, asimismo, dos nuevas categorías diagnósticas:

- Intolerancia a hidratos de carbono, cuando la glucemia plasmática, a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 g es ≥ 140 y < 200 mg/dl (MIR 06-07, 76).
- Glucosa alterada en ayunas, si la glucemia plasmática en ayunas es ≥ 100 y < 126 mg/dl según ADA y ≥ 110 y < 126 mg/dl según OMS-FID.

La ADA considera estas categorías diagnósticas, junto con la presencia de una HbA1c entre 5,7 y 6,4%, como "prediabetes", y constituyen un factor de riesgo para el desarrollo posterior de diabetes y enfermedad cardiovascular (Figura 70).

La ADA recomienda tanto la glucemia plasmática en ayunas, la SOG o la HbA1c como pruebas de despistaje para pacientes asintomáticos en la población general, y la OMS-FID recomienda la SOG. La ADA también recomienda la SOG para aquellos pacientes con glucosa alterada en ayunas de forma repetida con el objetivo de estratificar correctamente su riesgo cardiovascular y de progresión a DM (MIR 04-05, 73). Por otro lado, el uso de la HbA1c se recomienda en este momento para el diagnóstico de la diabetes por parte de la OMS-FID (Septiembre 2010), siempre y cuando se garantice una técnica de determinación de calidad, la sujeción a estándares de referencia internacionales y no exista enfermedad de base que pueda alterar su determinación, la ADA recientemente también ha incluido un nivel de HbA1c $\geq 6,5\%$ dentro de los criterios diagnósticos de DM.

Se debe realizar el cribado de DM tipo 2 cada tres años en personas asintomáticas de ≥ 45 años, e independientemente de la edad en caso de pacientes con sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y algún otro factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 de los que aparecen en la Tabla 47. Si los resultados de la prueba de despistaje son normales, se deben repetir cada tres años, considerando un despistaje más frecuente en función de los resultados iniciales (proximidad de los valores de glucemia a los niveles diagnósticos) o riesgo basal de DM (por ej., prediabetes, pacientes en los que se recomienda despistaje de DM anual) (MIR 00-01F, 124).



5.3. Clasificación

El comité de expertos de la ADA establece la siguiente clasificación etiológica de la DM (Véase Tabla 45). Las dos principales categorías de esta clasificación son:

- **DM tipo 1.** Constituye el 5-10% del total y aparece como resultado del déficit (habitualmente absoluto) en la secreción de insulina debido a la destrucción de las células β del páncreas, que se puede demostrar al objetivar niveles muy bajos de péptido C tras el estímulo con glucagón. Estos pacientes precisan la administración de insulina para prevenir la aparición de cetoacidosis. Se subdivide a su vez en el tipo 1A con autoinmunidad positiva y la 1B o idiopática.
- **DM tipo 2.** Constituye el 80-90% del total y aparece en sujetos que presentan resistencia a la insulina y un déficit relativo (más que absoluto) de insulina. Los diabéticos tipo 2 no precisan la administración de insulina para prevenir la aparición de cetosis, si bien pueden llegar a necesitarla en algún momento de su vida para controlar la glucemia (MIR 02-03, 115).

En ocasiones, la distinción entre DM tipo 1 y 2 no es clara en función de las características clínicas del paciente, recomendándose en estas situaciones la determinación de autoanticuerpos, fundamentalmente antidecarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD).

Entre los adultos que aparentemente padecen una DM tipo 2, especialmente en aquellos pacientes no obesos y con pobre respuesta a dieta y antidiabéticos orales, se estima que aproximadamente un 7,5-10% realmente presentan una DM tipo 1 o DM tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Por ello, algunos autores recomiendan la determinación de autoanticuerpos en diabéticos con dos o más de las siguientes características: edad < 50 años, sintomatología cardinal, $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$, e historia personal o familiar de enfermedades autoinmunitarias.

El término insulino dependiente ha definido la necesidad de insulina para evitar el desarrollo de una cetoacidosis. Sin embargo, el uso de este término ya no se emplea para diferenciar a los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, ya que los pacientes con diabetes tipo 2 pueden requerir insulina en su evolución para conseguir un adecuado control glucémico y, por otra parte, el desarrollo de cetoacidosis no es exclusivo de los pacientes con diabetes tipo 1.

1. Edad ≥ 45 años
2. Independientemente de la edad en sujetos con $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y algún factor de riesgo adicional:
 - Sedentarismo
 - Antecedentes familiares de 1º grado de diabetes
 - Grupo étnico de alto riesgo (afroamericanos, hispanoamericanos, nativos americanos, asiáticos americanos y nativos de las islas del Pacífico)
 - Personas diagnosticadas previamente de intolerancia a hidratos de carbono o glucosa alterada en ayunas o $\text{HbA1c} \geq 5,7\%$
 - Historia personal de diabetes gestacional o fetos macrosómicos
 - Hipertensión arterial
 - Aumento de triglicéridos o disminución de HDL
 - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
 - Condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (por ej., obesidad grave o *acantosis nigricans*)
 - Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular

Tabla 47. Indicaciones de despistaje de diabetes mellitus en pacientes adultos asintomáticos (ADA-2010)

Defectos genéticos de la célula β

La DM inicialmente conocida como tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) es una forma de diabetes secundaria a la mutación de genes que intervienen en la secreción de insulina por la célula β y que ocasionan, por ello, una disminución en su secreción, estimándose que constituye un 5% de los pacientes diagnosticados de DM tipo 2. Su presentación clínica es heterogénea aunque generalmente se caracteriza por un debut de diabetes en edades precoces, generalmente antes de los 25 años, en sujetos no obesos, con una hiperglucemia leve y sin tendencia a la cetosis, puesto que los pacientes mantienen una cierta reserva de insulina. Su herencia es autosómica dominante.

Actualmente, su clasificación se realiza en función del defecto genético etiológico, habiéndose identificado hasta el momento seis tipos causados por la mutación en seis genes diferentes (Tabla 48). Los dos tipos más frecuentes de MODY son el tipo 2 (debido a mutaciones en el gen de la glucoquinasa) y el tipo 3 (debido a mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 1- α), variando su porcentaje en función de la edad de los pacientes estudiados (MODY 2 es más frecuente en edad pediátrica y MODY 3 en adultos).

DENOMINACIÓN ANTIGUA	GEN IMPLICADO / CROMOSOMA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
MODY 1	FHN-4- α /20	Hiperinsulinismo neonatal DM en adultos jóvenes
MODY 2	Glucoquinasa/7	Segunda en frecuencia (15%) Hiperglucemia leve desde infancia temprana No asocia complicaciones vasculares Tratamiento dietético
MODY 3	FHN-1- α /12	Mutación más frecuente (65%) DM en adultos jóvenes Glucosuria previa a la aparición de DM tras SOG (prueba de despistaje) Cursa con incremento de la sensibilidad insulínica (proclives a hipoglucemia con sulfonilureas)
MODY 4	FPI-1/13	DM Agenesia pancreática en homocigotos
MODY 5	FHN-1- β /17	Atrofia pancreática Quistes renales Insuficiencia renal lentamente progresiva Hipomagnesia Hipertansinemia Anomalías genitales Asociada con la nefropatía hiperuricémica juvenil familiar Tratamiento insulínico
MODY 6	NEURO D1 o β -2/2	DM en la infancia y adultos jóvenes
FPI-1: Factor promotor de la insulina tipo 1; FHN: factor hepático nuclear; Neuro D1: factor de neurodiferenciación tipo 1		

Tabla 48. Características de la diabetes mellitus por defectos monogénicos en la función de la célula β (MODY)

de la 3.ª-4.ª década de la vida. Alto riesgo de acidosis láctica asociada a tratamiento con metformina.

Defectos genéticos en la acción de la insulina

Mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina que pueden producir síndromes insulinoresistentes. En este grupo se incluyen:

- El **leprechaunismo**, forma más extrema de resistencia a la insulina, que asocia retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, acantosis nigricans, facies de anciano, distensión abdominal, lipodistrofia, macrogenitosomía y ovarios poliquísticos en las niñas.
- El **síndrome de Rabson-Mendenhall**, que asocia hiperglucemia persistente y cetoacidosis refractaria al tratamiento con insulina, alteraciones faciales, hiperplasia de la glándula pineal, acantosis nigricans, hirsutismo, alteraciones dentarias y ungueales y crecimiento acelerado, con una esperanza de vida muy corta (< 10 años).
- En el **síndrome de resistencia a insulina tipo A**, también se han identificado ocasionalmente mutaciones del receptor de la insulina. Estas pacientes se caracterizan por niveles marcadamente elevados de insulina, signos de virilización y ovarios poliquísticos, siendo además la mayoría de raza afroamericana. Su tratamiento se basa en el uso de metformina y tiazolidinedionas. En los pacientes que presentan resistencia a la insulina en relación con diabetes lipoatrófica, no se han podido detectar mutaciones en el receptor, por lo que se supone que el defecto genético debe estar a nivel del postreceptor.

Enfermedades del páncreas exocrino

Cualquier proceso que afecte de manera difusa al páncreas puede provocar diabetes. En el caso del cáncer de páncreas, puede aparecer diabetes a pesar de que la afectación no sea extensa.

Endocrinopatías

En la acromegalia, el síndrome de Cushing, el glucagonoma, el feocromocitoma y el hipertiroidismo se puede producir hiperglucemia por el efecto contrainsular de las hormonas liberadas. En el caso del somatotatoma y del aldosteronoma la hiperglucemia se debe a un defecto de secreción de la insulina, secundario a la hipopotasemia crónica que se produce en estas enfermedades.

Diabetes mellitus secundaria a fármacos

Son múltiples los fármacos que pueden producir hiperglucemia, tales como glucocorticoides, tiazidas, fenitoína, anticonceptivos orales, tacrolimus, ciclosporina, ácido nicotínico, inhibidores de la proteasa, clozapina, pentamidina, diazóxido, etc. La pentamidina es un fármaco usado para la infección por *Pneumocystis carinii* y produce hipoglucemia inicial por destrucción de la célula β y liberación de la insulina e hiperglucemia posterior.

Defectos en ADN mitocondrial

DM de herencia materna que cursa con sordera neurosensorial en los afectados y defectos en la secreción de insulina, de comienzo a partir



Formas poco comunes de diabetes mediada por mecanismo inmunitario

DM causada por anticuerpos anti-receptor de insulina (llamado previamente síndrome de resistencia a la insulina tipo B). Estos anticuerpos pueden actuar bloqueando el receptor de la insulina, provocando por ello hiperglucemia, o pueden estimular el receptor al unirse a él, dando lugar a hipoglucemias. Estos pacientes pueden padecer otras enfermedades autoinmunitarias, y su tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides, inmunosupresores y/o plasmaféresis.

Los síndromes de resistencia insulínica grave son aquéllos en los que se precisan cantidades muy elevadas de insulina para el control metabólico. Arbitrariamente, se define la resistencia insulínica como la necesidad de más de 200 UI al día o de más de 1,5 UI/kg/día (MIR 98-99, 71). La obesidad mórbida y los cuadros previamente descritos de defectos genéticos del receptor de insulina y las formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente pueden asociar resistencia insulínica grave. En la mayoría, se asocia a acantosis nigricans (hay que recordar que ésta también puede asociarse a tumores, pero NO en estos casos de asociación a resistencia insulínica) (Figura 71). La resistencia insulínica por autoanticuerpos frente a insulina exógena es poco importante en los pacientes en tratamiento con insulina recombinante humana o análogos de insulina, pues aunque hay anticuerpos antiinsulina en la mayoría de los pacientes tras 60 días de tratamiento, la aparición de resistencia insulínica significativa ocurre en menos de un 0,1% de los casos.



Figura 71. Acanthosis nigricans axilar asociada a acantosis nigricans

! RECUERDA

La resistencia insulínica grave se define arbitrariamente por la necesidad de más de 200 UI de insulina al día para poder controlar la glucemia.

5.4. Patogenia

Patogenia de la diabetes mellitus tipo 1

La secuencia patogénica actualmente más admitida para el desarrollo de DM tipo 1A sería la siguiente: predisposición genética más agresión ambiental que implica una destrucción de las células β por mecanismo autoinmunitario, que nos lleva a la aparición de DM. Los individuos con diabetes mellitus tipo 1B carecen de marcadores inmunológicos que indiquen la presencia de un proceso destructivo autoinmunitario de las células β . Sin embargo, desarrollan deficiencia de insulina y son propensos a la cetosis. La mayoría de estos pacientes son de ascendencia afroamericana o asiática.

Factores genéticos

El mecanismo hereditario de la DM tipo 1 no es bien conocido. El lugar genético asociado con mayor susceptibilidad para el desarrollo de DM tipo 1 es el *locus* de histocompatibilidad HLA del cromosoma 6, aunque también se ha descrito relación con ciertos polimorfismos en la región promotora del gen de la insulina y del gen que codifica para la tirosina fosfatasa específica del linfocito (PTPN22). Más del 90% de diabéticos tipo 1A porta el haplotipo HLA DR3-DQ2 o el HLA DR4-DQ8, o ambos (heterocigotos DR3/4). También existen genes que confieren protección contra el desarrollo de la enfermedad, como los haplotipos DRB1*0402, DRB1*0403 o DQB1*0602. Por otra parte, la DM tipo 1 es una enfermedad, con impronta sexual, lo que quiere decir que el riesgo de transmitir la diabetes a la descendencia es cinco veces mayor si es el padre el que padece diabetes. Este mayor riesgo ligado a la paternidad parece estar restringido a los padres portadores del HLA DR4. En los familiares de primer grado de diabéticos tipo 1, la probabilidad de desarrollar la enfermedad es del 5-10 %, pero debemos tener en cuenta que no desarrollarán diabetes la mayoría de los individuos con los haplotipos de riesgo y que casi todas las personas con diabetes tipo 1A carecen de antecedentes familiares de esta enfermedad.

Factores ambientales

La tasa de concordancia de DM tipo 1 en gemelos monocigóticos oscila entre el 30 y 70%, lo que apunta a que existen otros factores implicados, ya que si la enfermedad fuera puramente genética, la tasa de concordancia debería ser aproximadamente del 100%. Se han señalado numerosos factores ambientales que desencadenarían el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente predispuestos: infecciones víricas, exposición temprana a la seroalbúmina o/y caseína de la leche de vaca, introducción en la dieta de cereales antes del 3.º mes de vida o después del 7.º mes, baja ingesta de vitamina D o ácidos omega-3, o la exposición a nitratos contenidos en el agua. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido relacionar de manera concluyente con ninguno de ellos.

Activación de la inmunidad

En la destrucción inmunitaria de las células β , intervienen probablemente tanto la inmunidad humoral como la celular:

- **Alteraciones de inmunidad celular.** Los linfocitos T citotóxicos activados y los macrófagos infiltran los islotes pancreáticos, produciendo una "insulinitis". Esto concuerda con la infiltración linfocitaria que aparece en otras enfermedades autoinmunitarias.
- **Alteraciones de inmunidad humoral.** Existen distintos anticuerpos que se emplean como marcadores de la diabetes mellitus tipo 1 (Tabla 49). La determinación de autoanticuerpos en plasma permite identificar a los individuos con riesgo de DM tipo 1 entre los familiares de los pacientes, y también en la población general, pero en la actualidad, su determinación en personas sin diabetes queda limitada a la investigación, dado que no existe ningún tratamiento eficaz para prevenir el desarrollo de la enfermedad. El hecho de que no haya expresión de ningún autoanticuerpo no excluye el desarrollo de DM, ya que los anticuerpos pueden aparecer más tardíamente (MIR 03-04, 40).

NOMENCLATURA	ANTÍGENO	CARACTERÍSTICAS
ICA	Islotes pancreáticos	Presentes en el 85% de los pacientes al diagnóstico
IAA	Insulina y proinsulina	Aparición muy temprana
Anti-GAD	Decarboxilasa del ácido glutámico	Presentes en el 70% de los casos al diagnóstico Los más utilizados en el momento actual en la clínica
Anti-IA2	Proteína asociada al insulinoma tipo 2	Proteína neuroendocrina con actividad tirosinafosfatasa Presentes en el 60% de los casos en el momento del diagnóstico De aparición más tardía que los antiGAD o IAA
Anti-ZnT8	Canal de zinc	Presentes en el 60-80% en el momento del diagnóstico
Aproximadamente un 70% de los DM tipo 1 presenta positividad para tres o cuatro de estos marcadores, y menos de un 10% sólo para uno		
Tabla 49. Autoanticuerpos en la diabetes mellitus tipo 1		

Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (MIR 05-06, 72)

La patogenia de la DM tipo 2 es compleja puesto que diferentes grados de déficit relativo en la secreción insulínica y resistencia a la insulina, provocados por factores genéticos y ambientales, contribuyen de diferente forma en la aparición de la enfermedad entre los distintos individuos.

Factores genéticos

La DM tipo 2 se trata de una enfermedad de herencia compleja en la que se establece una relación entre factores de riesgo poligénicos no claramente establecidos en genes relacionados con el desarrollo y función de la célula β , y liberación y acción de la insulina, junto con mecanismos ambientales. No obstante, la influencia genética es aún más importante que en la DM tipo 1, como deriva del hecho que aproximadamente un 40% de los pacientes tenga un progenitor con la enfermedad, que la concordancia entre gemelos homocigotos ronde aproximadamente el 90% o que el riesgo de un familiar de un diabético tipo 2 de presentar la enfermedad sea de cinco a diez veces superior que el de personas sin antecedentes familiares de DM tipo 2.

Factores ambientales

La inmensa mayoría de los pacientes con DM tipo 2 son obesos. Otros factores ambientales implicados son el envejecimiento, la inactividad física y las dietas hipercalóricas. La reducción de peso permite una corrección importante de la hiperglucemia, incluso la reducción muy importante del peso como en el caso de la obesidad mórbida tras cirugía de la obesidad puede lograr la resolución completa (al menos temporalmente durante muchos años) de la diabetes.

Fisiopatología

En los pacientes con DM tipo 2, existen dos defectos: 1) déficit en la secreción de insulina por el páncreas, y 2) resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. No se conoce cuál de los dos defectos es primario, aunque la mayoría de los autores considera que la resistencia a la insulina es primaria, aunque en la progresión posterior hacia DM el desequilibrio entre la secreción de insulina y la propia resistencia insulínica sea fundamental, y termine conduciendo a la hiperglucemia. La masa de células β se conserva intacta, a diferencia de lo que ocurre en la DM tipo 1.

Las razones del declive de la capacidad secretora de insulina en la DM tipo 2 no están claras. La amilina es un péptido de 37 aminoácidos que se almacena normalmente con la insulina dentro de los gránulos secretorios de las células β y se libera en respuesta a los mismos estímulos secretagogos. Se han demostrado depósitos de sustancia amiloide formada por amilina en el páncreas de pacientes con DM tipo 2, pero se ignora si estos depósitos son un fenómeno primario o secundario. Su papel exacto en la patogenia de la diabetes no se ha establecido, aunque en algunos animales induce resistencia insulínica y su acúmulo puede facilitar el fracaso tardío en la producción de insulina. Otros factores implicados son un agotamiento de la capacidad de la célula β por la propia glucotoxicidad, defectos primarios en el metabolismo mitocondrial no oxidativo de los ácidos grasos, alteraciones en el procesamiento de la insulina o sustancias proinflamatorias liberadas desde el tejido adiposo.

5.5. Manifestaciones clínicas

DM tipo 1

Suele comenzar antes de los 30 años. El inicio de los síntomas suele ser brusco, con síntomas cardinales atribuibles a la hiperglucemia de días o semanas de evolución, tales como poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y pérdida de peso. En niños, la diabetes puede manifestarse como enuresis secundaria. Frecuentemente, la enfermedad puede debutar como una cetoacidosis diabética. Los pacientes con DM tipo 1 suelen ser delgados o tener un peso normal, pero debemos tener en cuenta que ni la edad superior a los 30 años ni la presencia de obesidad excluyen la posibilidad de presentar diabetes tipo 1. El tratamiento con insulina es necesario desde el diagnóstico de la enfermedad. Tras el inicio de la insulino terapia, existe con frecuencia un periodo de remisión parcial llamado "luna de miel", que puede durar desde pocos meses hasta incluso dos años. Durante este periodo, las



necesidades de insulina son bajas y el control metabólico es fácil de conseguir.

DM tipo 2

Suele comenzar en edades intermedias o avanzadas de la vida. La clínica cardinal se presenta de forma insidiosa a lo largo de semanas o meses, e incluso es frecuente el hallazgo casual de hiperglucemia en pacientes asintomáticos. En ocasiones, la DM tipo 2 puede debutar como una descompensación hiperosmolar. La mayoría de los pacientes suelen presentar sobrepeso u obesidad. El tratamiento de los pacientes va dirigido a la normalización de la glucemia y al control de los factores de riesgo cardiovascular, que frecuentemente se asocian con esta enfermedad, tales como obesidad, hipertensión arterial, hiperlipidemia, etc. Según las últimas recomendaciones, el tratamiento inicial dietético, la actividad física y el cambio en los hábitos de vida debe acompañarse, salvo contraindicación, de la administración de un sensibilizador de insulina, la metformina desde el momento del diagnóstico. En la mayor parte de los casos se produce un fracaso secundario a hipoglucemiantes orales, tras varios años de evolución de la diabetes, y es necesario iniciar tratamiento con insulina para controlar las cifras de glucemia.

La reserva pancreática de insulina puede estimarse mediante la prueba de secreción de péptido C tras la administración de glucagón o prueba de glucagón para péptido C. La respuesta de péptido C a los seis minutos del estímulo con glucagón será baja o indetectable en la DM tipo 1 o en aquellos pacientes en los que no exista reserva pancreática, puesto que las células β pancreáticas han sido destruidas, mientras que habrá respuesta detectable en la DM tipo 2. Otras características que ayudan al diagnóstico diferencial entre DM tipo 1 y 2 se muestran en la Tabla 50.

	DIABETES MELLITUS TIPO 1	DIABETES MELLITUS TIPO 2
Edad	< 40 años (típicamente niños o adolescentes)	> 40 años
Morfotipo	Normopeso o bajo peso	Sobrepeso u obesidad
Inicio	Brusco, incluso con cetoacidosis	Insidioso, incluso hallazgo asintomático
Tratamiento	Siempre insulina	Dieta, antidiabéticos orales o insulina
Tendencia a la cetosis	Sí	No
Herencia	Predisposición HLA	Concordancia > 90% de gemelos idénticos
Autoinmunidad contra la célula β	Sí	No
Insulinorresistencia	No	Sí

Tabla 50. Diferencias entre diabetes mellitus tipo 1 y 2

5.6. Complicaciones metabólicas agudas

Junto con la hipoglucemia, la cetoacidosis diabética y la descompensación hiperosmolar son las principales complicaciones agudas de la diabetes. La cetoacidosis diabética suele ser una complicación de la

DM tipo 1, aunque puede darse en un porcentaje bajo de diabéticos tipo 2 que presentan resistencia grave a la acción de la insulina o situaciones de estrés que incrementan los requerimientos insulínicos. La descompensación hiperosmolar, que puede llegar al coma hiperosmolar, es una complicación característica de la DM tipo 2, aunque puede aparecer en diabéticos tipo 1 que se ponen insulina suficiente para evitar la cetosis, pero no para evitar la hiperglucemia.

! RECUERDA

La cetoacidosis diabética es una descompensación metabólica aguda típica aunque no exclusiva de la DM tipo 1, mientras que la descompensación hiperglucémica hiperosmolar es típica de la DM tipo 2, aunque tampoco exclusiva.

Cetoacidosis diabética (CAD)

Definición

La CAD viene definida bioquímicamente por una glucemia mayor de 250 mg/dl, cuerpos cetónicos positivos en orina o suero, acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7,30$) con anión gap elevado (≥ 10) y disminución del bicarbonato plasmático ($\leq 18 \text{ mEq/l}$).

Mecanismo fisiopatológico

Para que acontezca una CAD, es necesaria la combinación de un déficit de insulina y un aumento de las hormonas contrainsulares, fundamentalmente glucagón. El resultado de estos cambios hormonales es el siguiente:

- Aumento de la glucogenólisis y la neoglucogénesis hepáticas, junto con una disminución de la utilización periférica de la glucosa, todo ello conduce a la hiperglucemia, y ésta a la diuresis osmótica.
- Activación del proceso de cetogénesis y el desarrollo de acidosis metabólica. El déficit de insulina e incremento de catecolaminas estimula la lipólisis y como consecuencia aumenta la producción de glicerol y ácidos grasos. Los ácidos grasos libres llegan al hígado, y allí son transformados en cuerpos cetónicos, acción facilitada por la acción del glucagón. No obstante, la presencia de glucagón no es imprescindible para el desarrollo de una cetoacidosis (por ej., sujetos pancreatectomizados), pero sí retrasa su aparición.

Factores desencadenantes

La CAD puede ser la primera manifestación de la DM tipo 1 en un 25-30% de los casos. En diabéticos ya conocidos, las causas precipitantes suelen ser el abandono del tratamiento con insulina, las transgresiones dietéticas, infecciones (30-40% de los casos), traumatismos, cirugía, gestación, endocrinopatías como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Graves-Basedow, etc.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente, la cetoacidosis se manifiesta por náuseas, vómitos y dolor abdominal, junto con sintomatología cardinal diabética. Si no es tratada precozmente, se desarrolla obnubilación y coma. En la exploración física destaca taquipnea, respiración de Kussmaul y signos de deshidratación como sequedad de mucosas, hipotensión y disminución de la presión del globo ocular. La reducción del volumen plasmático pue-

de llevar a un fracaso renal prerrenal. La temperatura corporal suele ser normal o baja, por lo que la presencia de fiebre suele indicar infección.

Datos de laboratorio

Existe hiperglucemia, generalmente por encima de 250 mg/dl y acidosis metabólica. El anión gap está elevado por aumento en plasma de cuerpos cetónicos (MIR 00-01, 66), acetoacetato y β -hidroxibutirato, aunque este último es el cetoácido predominante, especialmente en los casos graves. Inicialmente, la concentración de potasio puede ser normal o alta, pero una vez que se empieza el tratamiento y se corrige la acidosis, se evidencia el déficit de potasio que existe en el organismo. También hay una reducción de fósforo y de magnesio. El sodio tiene tendencia a disminuir, pues si la hiperglucemia es importante, produce una reducción de la natremia por desplazamiento del agua intracelular hacia el plasma (es una hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada). Si existe una hipertrigliceridemia, que es frecuente en la CAD, puede producirse también una pseudohiponatremia.

En ocasiones, la concentración de amilasa y lipasa se encuentra elevada sin que exista pancreatitis, por lo que, en caso de dudas diagnósticas, hay que guiarse por las pruebas de imagen abdominal (TC). También se elevan las transaminasas y la CPK. Es característica la existencia de leucocitosis intensa con desviación izquierda debida a la hipercortisolemia y aumento de catecolaminas circulantes que no indica infección. No obstante, una leucocitosis $> 25.000/\mu\text{l}$ es sugestiva de infección subyacente.

! RECUERDA

En la hiperglucemia puede aparecer hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada.

Diagnóstico diferencial

Se plantea con otras causas de acidosis metabólica con anión gap positivo, tales como acidosis láctica, uremia, cetoacidosis alcohólica y algunas intoxicaciones (salicilatos, metanol, etilenglicol). Para diferenciar la CAD, en primer lugar, hay que determinar glucemia y cetonemia/cetonuria. La determinación de mayor fiabilidad es la de β -hidroxibutirato, más que la de acetoacetato, dado que la hipoxemia tisular puede favorecer una mayor conversión del acetoacetato en β -hidroxibutirato, dando un falso negativo de la determinación de aquél en sangre u orina. Si no se confirma la presencia de cuerpos cetónicos, lo más probable es que se trate de otra causa de acidosis. Si es positiva, hay que descartar la cetosis de ayuno (cetoacidosis leve), que se presenta con glucemia normal o baja, y la cetoacidosis alcohólica.

La cetoacidosis alcohólica es la segunda causa más frecuente de estado cetoacidótico. Aparece en alcohólicos crónicos después de un ayuno prolongado; suele cursar con vómitos y dolor abdominal, y el 75% de los casos presentan pancreatitis. La glucemia es inferior a 150 mg/dl en la mayoría de los casos, pero en un pequeño porcentaje se eleva, aunque no por encima de los 300 mg/dl. Las cifras de cuerpos cetónicos son semejantes a las de la CAD.

Tratamiento

El lugar más apropiado para el tratamiento de una CAD es una unidad de cuidados intensivos. Requiere monitorización continua e identificación y tratamiento del factor desencadenante.

- **Insulinoterapia.** Es absolutamente necesaria para la resolución de la CAD. Se utiliza insulina rápida o regular. La insulina se debe utilizar por vía intravenosa en perfusión continua (asegura unos aportes constantes y fáciles de regular); no se debe utilizar por vía subcutánea, salvo en casos leves y no complicados, en los que no se ha objetivado aumento de las complicaciones con la administración de análogos ultrarrápidos de insulina subcutánea cada 1-2 horas. Debe mantenerse la insulinoterapia hasta corregir el cuadro de CAD (pH normalizado). El ritmo recomendado de perfusión de insulina es de 0,14 U/kg/hora si no se administra bolo inicial, o de 0,1 U/kg/hora si se administra embolización inicial de 0,1 U/kg. Sin insulina, la CAD no se revierte, y por ello hay que mantenerla i.v. hasta corregir el cuadro, y hasta al menos dos horas tras iniciar insulina subcutánea. De esta manera, se asegura que la insulina administrada subcutánea ya presente niveles adecuados en plasma (MIR 02-03, 116; MIR 00-01, 68).

! RECUERDA

El criterio para la suspensión de la insulinoterapia i.v. es la corrección de la acidosis y, habitualmente, una vez corregida ésta, se administra insulina subcutánea manteniendo a la vez la perfusión intravenosa durante dos horas más para conseguir que la insulina subcutánea alcance niveles adecuados en sangre.

- **Hidratación del paciente.** Es necesaria la administración de líquidos por vía intravenosa. Inicialmente se utilizan soluciones salinas isotónicas a un ritmo de infusión variable, según el grado de deshidratación del paciente (MIR 01-02, 63). El déficit de líquidos suele ser de tres a seis litros. Cuando la glucemia disminuye por debajo de 200 mg/dl, puede comenzarse la administración de suero glucosado al 5% o suero glucosalino. De este modo, podemos seguir administrando insulina hasta controlar la cetosis, al tiempo que protegemos al paciente de la hipoglucemia, y un descenso demasiado rápido de la glucemia que puede provocar la aparición de edema cerebral, aunque esta complicación es excepcional en pacientes mayores de 20 años.
- **Potasio.** Inicialmente, el potasio plasmático puede estar elevado como consecuencia de la acidosis, pese a que existe un déficit de potasio corporal total. Cuando el potasio es $> 5,5-6$ mEq/l en plasma, no es necesaria la administración del ion hasta 3-4 horas después de comenzar el tratamiento con fluidoterapia e insulina intravenosa, momento en que el potasio comienza a entrar en la célula. Si la cifra de potasio inicial es normal, la perfusión intravenosa de potasio se debe iniciar rápidamente, pues las concentraciones plasmáticas descienden rápidamente tras el tratamiento y pueden producirse arritmias cardíacas por hipopotasemia. Concentraciones bajas de potasio ($< 3,3$ mEq/l) obligan a suspender la perfusión de insulina hasta que se repongan sus niveles. Es frecuente la depleción de fósforo en estos pacientes aunque presenta escasa repercusión clínica y no se ha demostrado beneficio de la suplementación de forma protocolizada. Indicaciones para la administración de fósforo serían la presencia de hipofosfatemia grave (< 1 mEq/l), disfunción cardíaca o depresión respiratoria, y anemia hemolítica. En estos casos se puede administrar junto con el potasio en forma de fosfato potásico añadido a la fluidoterapia.
- **Bicarbonato.** No está indicado el tratamiento sistemático con bicarbonato. Sólo se utiliza en casos de acidosis grave, con un pH inferior a 6,9 o bicarbonato < 5 mEq/l, hiperpotasemia grave con riesgo vital, depresión respiratoria o fallo cardíaco. El uso de bicarbonato tiene el inconveniente teórico de reducir la cesión de oxígeno a los tejidos por desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina secundario a la alcalinización (MIR 98-99, 74), e incrementar la acidosis intracerebral por un aumento de CO_2 .



secundario al cese de la hiperventilación, así como haberse asociado a la precipitación de edema cerebral, sobre todo, en niños.

Evolución y pronóstico

El seguimiento analítico de la CAD se realiza mediante las determinaciones seriadas de glucemia, pH, bicarbonato, anión gap e iones, y si está disponible β -hidroxibutirato sérico. La determinación seriada de cuerpos cetónicos en orina no es útil, pues tarda horas o incluso días en desaparecer, pese a la corrección de la acidosis.

En respuesta a la insulina, la glucosa debe disminuir a un ritmo de 50-75 mg/dl/hora. En 4-6 horas deben mejorar el bicarbonato y el pH. Si no se ha obtenido respuesta en 4-6 horas, o al menos un descenso de la glucemia plasmática de 50-70 mg/dl en la 1.ª hora de tratamiento, es posible que exista una resistencia a la insulina, que es una complicación de la cetoacidosis diabética y que requiere un aumento al doble del ritmo de infusión de insulina.

La mortalidad global de la cetoacidosis diabética es inferior al 1%, pero puede ser > 5% en sujetos de edad avanzada o con enfermedades graves concomitantes, la mayoría de las ocasiones por el proceso desencadenante del episodio. Tampoco debemos olvidar que es la principal causa de muerte en niños y adolescentes con DM tipo 1. Las principales causas de muerte son el infarto agudo de miocardio y las infecciones, sobre todo, neumonía. En los niños, una causa frecuente de muerte es el edema cerebral (mortalidad en torno al 20-40%), relacionado probablemente con la reducción rápida de las cifras de glucemia y el desequilibrio osmótico entre cerebro y plasma (que puede producirse por la administración excesiva de bicarbonato). El diagnóstico de esta entidad se hace por TC y el tratamiento consiste en la administración de manitol, dexametasona e hiperventilación. Otras complicaciones agudas de la cetoacidosis diabética son: dilatación gástrica aguda, trombosis vasculares, síndrome de distrés respiratorio del adulto, mucormicosis, etc.

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH)

Definición

El SHH viene definido bioquímicamente por una glucemia > 600 mg/dl, cuerpos cetónicos negativos o levemente positivos en orina o suero, pH arterial > 7,30, osmolalidad sérica efectiva > 320 mOsm/kg y bicarbonato plasmático (> 18 mEq/l).

Mecanismo fisiopatológico

El mecanismo fisiopatológico básico, al igual que en la CAD, es una respuesta insuficiente de acción de la insulina, en este caso por resistencia insulínica, que es incapaz de contrarrestar el aumento de hormonas contrarreguladoras provocado por un factor estresante desencadenante. La principal diferencia es que en el caso del SHH la secreción residual de insulina es capaz de minimizar o impedir la cetosis pero no impedir la hiperglucemia.

Factores desencadenantes

La descompensación hiperosmolar aparece habitualmente en ancianos

diabéticos que sufren un cuadro infeccioso (desencadenante en aproximadamente el 60% de los casos), como una neumonía, infección gastrointestinal o de origen urológico. Otro 20-40% de los episodios de SHH se relacionan con incumplimiento terapéutico o tratamiento inadecuado. Aproximadamente, un 20% de los sujetos que sufren un SHH no habían sido previamente diagnosticados de DM.

Manifestaciones clínicas

La principal característica es una deshidratación profunda, causada por la diuresis osmótica secundaria a una hiperglucemia mantenida cuando el paciente no ingiere suficiente cantidad de líquido. Es habitual la alteración del nivel de consciencia, desde estupor hasta coma (coma hiperosmolar) y pueden producirse manifestaciones neurológicas como convulsiones o hemiplejía transitoria. Como consecuencia de la hiperosmolaridad plasmática, pueden aparecer microtrombosis, así como coagulación vascular diseminada. Los datos epidemiológicos más recientes sitúan la mortalidad del cuadro entre un 5 a 20% de los casos, a lo que contribuyen los procesos infecciosos subyacentes y el deterioro general del paciente (MIR 97-98, 129; MIR 09-10, 74).

Datos de laboratorio

Junto con la hiperglucemia grave e hiperosmolaridad plasmática puede existir acidosis metabólica leve, generalmente sin elevación de los cuerpos cetónicos. Esta acidosis suele deberse al aumento de ácido láctico debido a una mala perfusión tisular. Como consecuencia de la deshidratación, se produce un deterioro de la función renal de origen prerrenal con elevación de la creatinina, la urea y el BUN.

! RECUERDA

Aunque no es habitual, en la descompensación hiperglucémica hiperosmolar pueden aparecer cuerpos cetónicos levemente positivos debido al ayuno, y esto no debe confundirnos con la cetoacidosis diabética en la que son claramente positivos.

Tratamiento

Medidas generales de soporte vital e identificación y manejo del proceso desencadenante.

- **Hidratación del paciente.** Es la medida más importante y más urgente en el tratamiento de la descompensación hiperosmolar aguda. El déficit de líquidos es de aproximadamente 10 a 12 litros. El tratamiento inicial se realiza utilizando soluciones salinas isotónicas como suero fisiológico. Cuando la cifra de glucemia baja a cifras alrededor de 250-300 mg/dl, se puede utilizar suero glucosado al 5% o suero glucosalino (MIR 02-03, 123).
- **Insulina.** Aunque el SHH puede llegar a solucionarse con la administración de líquidos exclusivamente, se recomienda la utilización de insulina intravenosa en perfusión continua con dosis habitualmente inferiores a las utilizadas en la CAD, con el objeto de disminuir la hiperglucemia y la diuresis osmótica provocada por la misma que dificulta la rehidratación del paciente.
- **Potasio.** El déficit de potasio en el SHH es inferior al de la CAD. No obstante, suele ser necesaria su administración más precoz, puesto que al no existir acidosis, el potasio plasmático se introduce más rápidamente en el medio intracelular durante el tratamiento.
- **Bicarbonato.** Solamente es necesario si existe acidosis láctica, mientras se restaura la perfusión tisular.

CARACTERÍSTICAS	CETOACIDOSIS DIABÉTICA	SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR
Mortalidad	< 1%	Entre el 5-20%
Requerimientos de insulina	Imprescindible para el manejo del cuadro Bolo de 0,1 U/kg + perfusión: 0,1 U/kg/hora Perfusión: 0,14 U/kg/hora sin bolo	No imprescindible para manejo del cuadro, pero reduce el tiempo de tratamiento al disminuir la diuresis osmótica provocada por la hiperglucemia
Fluidoterapia	Déficit de agua: 3-6 l Reposición inicial con suero salino isotónico. Con glucemia alrededor de 200 mg/dl iniciar glucosado o glucosalino	Déficit de agua: 10-12 l Reposición inicial con suero salino isotónico. Con glucemia alrededor de 250-300 mg/dl iniciar glucosado o glucosalino
Suplementos de potasio	Cuando potasio normal o disminuido	Inicio de administración más precoz que en CAD
Bicarbonato	Si pH < 6,9, bicarbonato < 5 mEq/l, hiperpotasemia con compromiso vital, fallo cardíaco o depresión respiratoria	Sólo si acidosis láctica concomitante
Medidas de soporte vital y monitorización continua en ambos casos, con identificación y tratamiento de proceso desencadenante		
Tabla 51. Diferencias entre cetoacidosis diabética y síndrome hiperglucémico hiperosmolar		

- Si se sospecha una infección subyacente, debe iniciarse **antibioterapia empírica**.
- Debido al incremento del riesgo de episodios de trombosis venosa profunda asociado a la hiperosmolaridad y comorbilidades de los pacientes se suele recomendar la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

Las diferencias en el tratamiento entre la CAD y SHH se resumen en la Tabla 51.

Hipoglucemia

La hipoglucemia se define bioquímicamente como la presencia de unos niveles de glucemia plasmática < 70 mg/dl, si bien en individuos normales pueden darse cifras inferiores a éstas de forma fisiológica, sobre todo, en el periodo posprandial tardío, por lo que se considera cuando la glucemia es < 60-55 mg/dl con síntomas de hipoglucemia que revierten con la elevación de la glucemia (tras administración de glucosa, sacarosa y otros) (tríada de Whipple). No obstante, en los pacientes diabéticos en tratamiento farmacológico con insulina o terapias hipoglucemiantes se recomienda que la glucemia no descienda de 70 mg/dl dado que ello aumenta el riesgo de hipoglucemias graves.

La hipoglucemia es frecuente, sobre todo, en los pacientes con DM tipo 1 cuando se realiza un tratamiento intensivo (estos pacientes presentan tres veces más hipoglucemias que los pacientes en tratamiento convencional) para mantener los niveles glucémicos dentro de la normalidad. Entre los factores desencadenantes, más frecuentes se encuentran la omisión o retraso de una comida, el exceso de insulina o de hipoglucemiantes orales y el ejercicio intenso. Cuando existe insuficiencia renal, las necesidades de insulina disminuyen, pues se alarga la vida media plasmática de la insulina, por lo que hay predisposición a la hipoglucemia si no se disminuye la administración de insulina exógena. La existencia de una insuficiencia suprarrenal o un déficit de GH asociados a la DM pueden predisponer a la hipoglucemia (Tabla 52).

<ul style="list-style-type: none">Hipoglucemia grave: el paciente no es capaz de resolver por sí mismo la hipoglucemia, necesitando la atención de otras personasHipoglucemia moderada: el estado neurológico del paciente está alterado, pero éste continúa teniendo el grado de alerta suficiente para tratar su hipoglucemiaHipoglucemia leve: no afecta al estado neurológico del paciente, y éste puede resolverla sin dificultad
Tabla 52. Gravedad de la hipoglucemia

Mecanismo fisiológico

Existen dos mecanismos fisiológicos defensivos ante la hipoglucemia: la disminución de la liberación de insulina (a partir de 80-85 mg/dl) y el aumento de las hormonas contrarreguladoras, fundamentalmente el glucagón (a partir de 65-70 mg/dl) que estimula la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, para lo que requiere integridad de la funcionalidad hepática. Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) actúan como apoyo del glucagón, provocando efectos similares y con umbral de glucemia similar.

Cortisol y GH no actúan de forma aguda, sino que intervienen en casos de hipoglucemia prolongada. Los diabéticos están desprotegidos contra la hipoglucemia, ya que no hay posibilidad de reducir la cantidad de insulina, una vez administrada. Por otra parte, a medida que la diabetes avanza, se va alterando la respuesta contrarreguladora del glucagón y de las catecolaminas. Como los síntomas adrenérgicos iniciales de la hipoglucemia dependen de la liberación de catecolaminas, pueden producirse hipoglucemias inadvertidas, al fracasar dicha respuesta especialmente en pacientes con hipoglucemias previas o disfunción autonómica.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia se dividen en dos grupos (MIR 04-05, 72):

- Síntomas neurogénicos o autonómicos** (glucemia < 60-55 mg/dl): adrenérgicos: palpitaciones, palidez, temblor o ansiedad; colinérgicos: sudoración, sensación de hambre, parestesias.
- Síntomas neuroglucopénicos** (glucemia < 50 mg/dl). Como cefalea, disminución de la capacidad de concentración, trastornos de la conducta y el lenguaje, visión borrosa, confusión, pérdida de conocimiento, convulsiones e incluso como focalidad neurológica. Se desarrollan cuando la hipoglucemia no es controlada por las hormonas contrarreguladoras o por la ingesta de hidratos de carbono. Si la hipoglucemia ocurre durante la noche, puede manifestarse como sudoración, pesadillas y cefalea matutina, o bien ser asintomática. Las hipoglucemias desapercibidas, en las que no aparecen los síntomas adrenérgicos, pueden observarse en diabéticos con neuropatía autonómica o en aquéllos con control muy estricto e hipoglucemias frecuentes.

Los pacientes con una diabetes mal controlada pueden presentar síntomas de hipoglucemia en presencia de cifras de glucemia más altas que los individuos sanos o los diabéticos bien controlados, puesto que se produce una elevación del umbral de contrarregulación de la glucosa.

CARACTERÍSTICAS	CETOACIDOSIS DIABÉTICA	SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR
Mortalidad	< 1%	Entre el 5-20%
Requerimientos de insulina	Imprescindible para el manejo del cuadro Bolo de 0,1 U/kg + perfusión: 0,1 U/kg/hora Perfusión: 0,14 U/kg/hora sin bolo	No imprescindible para manejo del cuadro, pero reduce el tiempo de tratamiento al disminuir la diuresis osmótica provocada por la hiperglucemia
Fluidoterapia	Déficit de agua: 3-6 l Reposición inicial con suero salino isotónico. Con glucemia alrededor de 200 mg/dl iniciar glucosado o glucosalino	Déficit de agua: 10-12 l Reposición inicial con suero salino isotónico. Con glucemia alrededor de 250-300 mg/dl iniciar glucosado o glucosalino
Suplementos de potasio	Cuando potasio normal o disminuido	Inicio de administración más precoz que en CAD
Bicarbonato	Si pH < 6,9, bicarbonato < 5 mEq/l, hiperpotasemia con compromiso vital, fallo cardíaco o depresión respiratoria	Sólo si acidosis láctica concomitante
Medidas de soporte vital y monitorización continua en ambos casos, con identificación y tratamiento de proceso desencadenante		
Tabla 51. Diferencias entre cetoacidosis diabética y síndrome hiperglucémico hiperosmolar		

- Si se sospecha una infección subyacente, debe iniciarse **antibioterapia empírica**.
- Debido al incremento del riesgo de episodios de trombosis venosa profunda asociado a la hiperosmolaridad y comorbilidades de los pacientes se suele recomendar la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

Las diferencias en el tratamiento entre la CAD y SHH se resumen en la Tabla 51.

Hipoglucemia

La hipoglucemia se define bioquímicamente como la presencia de unos niveles de glucemia plasmática < 70 mg/dl, si bien en individuos normales pueden darse cifras inferiores a éstas de forma fisiológica, sobre todo, en el periodo posprandial tardío, por lo que se considera cuando la glucemia es < 60-55 mg/dl con síntomas de hipoglucemia que revierten con la elevación de la glucemia (tras administración de glucosa, sacarosa y otros) (tríada de Whipple). No obstante, en los pacientes diabéticos en tratamiento farmacológico con insulina o terapias hipoglucemiantes se recomienda que la glucemia no descienda de 70 mg/dl dado que ello aumenta el riesgo de hipoglucemias graves.

La hipoglucemia es frecuente, sobre todo, en los pacientes con DM tipo 1 cuando se realiza un tratamiento intensivo (estos pacientes presentan tres veces más hipoglucemias que los pacientes en tratamiento convencional) para mantener los niveles glucémicos dentro de la normalidad. Entre los factores desencadenantes, más frecuentes se encuentran la omisión o retraso de una comida, el exceso de insulina o de hipoglucemiantes orales y el ejercicio intenso. Cuando existe insuficiencia renal, las necesidades de insulina disminuyen, pues se alarga la vida media plasmática de la insulina, por lo que hay predisposición a la hipoglucemia si no se disminuye la administración de insulina exógena. La existencia de una insuficiencia suprarrenal o un déficit de GH asociados a la DM pueden predisponer a la hipoglucemia (Tabla 52).

- **Hipoglucemia grave:** el paciente no es capaz de resolver por sí mismo la hipoglucemia, necesitando la atención de otras personas
- **Hipoglucemia moderada:** el estado neurológico del paciente está alterado, pero éste continúa teniendo el grado de alerta suficiente para tratar su hipoglucemia
- **Hipoglucemia leve:** no afecta al estado neurológico del paciente, y éste puede resolverla sin dificultad

Tabla 52. Gravedad de la hipoglucemia

Mecanismo fisiológico

Existen dos mecanismos fisiológicos defensivos ante la hipoglucemia: la disminución de la liberación de insulina (a partir de 80-85 mg/dl) y el aumento de las hormonas contrarreguladoras, fundamentalmente el glucagón (a partir de 65-70 mg/dl) que estimula la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, para lo que requiere integridad de la funcionalidad hepática. Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) actúan como apoyo del glucagón, provocando efectos similares y con umbral de glucemia similar.

Cortisol y GH no actúan de forma aguda, sino que intervienen en casos de hipoglucemia prolongada. Los diabéticos están desprotegidos contra la hipoglucemia, ya que no hay posibilidad de reducir la cantidad de insulina, una vez administrada. Por otra parte, a medida que la diabetes avanza, se va alterando la respuesta contrarreguladora del glucagón y de las catecolaminas. Como los síntomas adrenérgicos iniciales de la hipoglucemia dependen de la liberación de catecolaminas, pueden producirse hipoglucemias inadvertidas, al fracasar dicha respuesta especialmente en pacientes con hipoglucemias previas o disfunción autonómica.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia se dividen en dos grupos (MIR 04-05, 72):

- **Síntomas neurogénicos o autonómicos** (glucemia < 60-55 mg/dl): adrenérgicos: palpitaciones, palidez, temblor o ansiedad; colinérgicos: sudoración, sensación de hambre, parestesias.
- **Síntomas neuroglucopénicos** (glucemia < 50 mg/dl). Como cefalea, disminución de la capacidad de concentración, trastornos de la conducta y el lenguaje, visión borrosa, confusión, pérdida de conocimiento, convulsiones e incluso como focalidad neurológica. Se desarrollan cuando la hipoglucemia no es controlada por las hormonas contrarreguladoras o por la ingesta de hidratos de carbono. Si la hipoglucemia ocurre durante la noche, puede manifestarse como sudoración, pesadillas y cefalea matutina, o bien ser asintomática. Las hipoglucemias desapercibidas, en las que no aparecen los síntomas adrenérgicos, pueden observarse en diabéticos con neuropatía autonómica o en aquéllos con control muy estricto e hipoglucemias frecuentes.

Los pacientes con una diabetes mal controlada pueden presentar síntomas de hipoglucemia en presencia de cifras de glucemia más altas que los individuos sanos o los diabéticos bien controlados, puesto que se produce una elevación del umbral de contrarregulación de la glucosa.



Tratamiento

Si el paciente está consciente, deben administrarse hidratos de carbono de absorción rápida por vía oral (azúcar, líquidos azucarados, caramelos). En caso de que el paciente esté con tratamiento con inhibidores de las disacaridasas se precisa la administración de glucosa en lugar de sacarosa. Si el paciente está inconsciente o con bajo nivel de consciencia que dificulte o complique la ingesta oral, otra persona debe administrarle glucagón por vía subcutánea o intramuscular y acudir a un centro hospitalario para la administración intravenosa de suero glucosado. Hay que tener en cuenta que la hipoglucemia producida por sulfonilureas puede ser muy prolongada. En esta situación, es necesaria la administración de glucosa intravenosa y observación hospitalaria hasta que se hayan cumplido al menos dos vidas medias del fármaco causante de la hipoglucemia (en el caso de las sulfonilureas generalmente 48 horas) para evitar la recidiva de la hipoglucemia.

5.7. Complicaciones crónicas de la diabetes

La patogenia de las complicaciones diabéticas no es bien conocida y probablemente sea multifactorial (Tabla 53). Las complicaciones crónicas de la diabetes las dividimos en complicaciones vasculares y no vasculares. Dentro de las vasculares, encontramos las complicaciones microangiopáticas, tales como la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas y las complicaciones macroangiopáticas, tales como la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica.

- **Vía de los polioles**, mediante la que la glucosa se reduce y forma sorbitol, por acción de la enzima aldosa reductasa. El sorbitol se acumula dentro de la célula y disminuye la concentración de mioinositol. El mioinositol es un precursor de fosfatidilinositol, molécula necesaria para la actuación de la bomba Na-K ATP-asa de membrana.
- **La glicación no enzimática de las proteínas**, mediante la que se altera su función. Por ejemplo, las LDL glicadas no son reconocidas por el receptor de las LDL normales, por lo que su vida media está alargada. La glicación de las proteínas da lugar también a los productos finales de la glicación avanzada (AGE, del inglés *advanced glycation end products*). La unión de los AGE a sus receptores en los macrófagos puede dar lugar a la liberación de citocinas.

Tabla 53. Mecanismos de daño vascular en la DM

Dentro de las complicaciones no vasculares, encontramos la gastroenteropatía diabética, y las afecciones de la piel. Por término medio, las complicaciones de la diabetes se desarrollan entre 15 y 20 años después del inicio de la diabetes, aunque hay pacientes que tienen complicaciones en el momento del diagnóstico y otros que nunca desarrollan complicaciones, en probable relación con la presencia de una predisposición genética para el desarrollo de las mismas.

Macroangiopatía

La arteriosclerosis se produce en los diabéticos de manera más extensa y precoz que en la población general; además, la frecuencia de aparición en varones y mujeres se iguala. En el paciente diabético, la sinergia entre la hiperglucemia y otros factores de

riesgo cardiovasculares como la hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, sedentarismo y tabaquismo favorecen la aparición de arteriosclerosis acelerada, y las complicaciones asociadas a ésta son la principal causa de mortalidad en la DM (MIR 08-09, 254). Otros factores de riesgo específicos del paciente diabético son la microalbuminuria y macroalbuminuria, el aumento de creatinina, la alteración plaquetaria y la disfunción endotelial y del músculo liso vascular. No obstante, tanto en la DM tipo 1 como 2, el control glucémico intensivo no ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares durante el periodo de realización de los ensayos clínicos aleatorizados (MIR 06-07, 258), si bien, el seguimiento a largo plazo de las cohortes de pacientes incluidos en el DCCT (DM tipo 1) y UKPDS (DM tipo 2) sugiere que el control estricto de las concentraciones de glucemia alcanzando menores niveles de HbA1c en los años iniciales tras el diagnóstico de la enfermedad está asociado con una disminución a largo plazo del riesgo de enfermedad macrovascular (memoria metabólica).

La arteriosclerosis produce síntomas variados, dependiendo de la localización: angor o infarto agudo de miocardio, si existe arteriopatía coronaria; claudicación intermitente e incluso gangrena, si existe isquemia en miembros inferiores (MIR 00-01, 67); accidentes cerebrovasculares, si existe ateromatosis carotídea; impotencia de origen vascular en el varón, etc. (Figura 72).

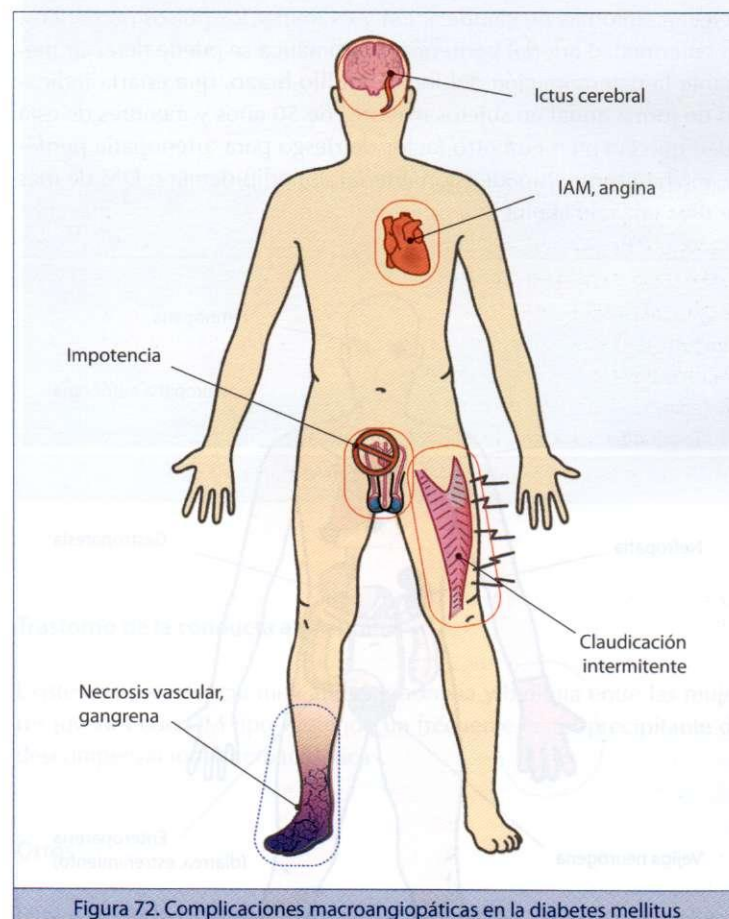


Figura 72. Complicaciones macroangiopáticas en la diabetes mellitus

Hay que recordar que se debe sospechar un infarto agudo de miocardio siempre que aparezcan síntomas repentinos de insuficiencia ventricular izquierda, aún en ausencia de dolor torácico, pues los diabéticos pueden desarrollar infarto agudo de miocardio silente.

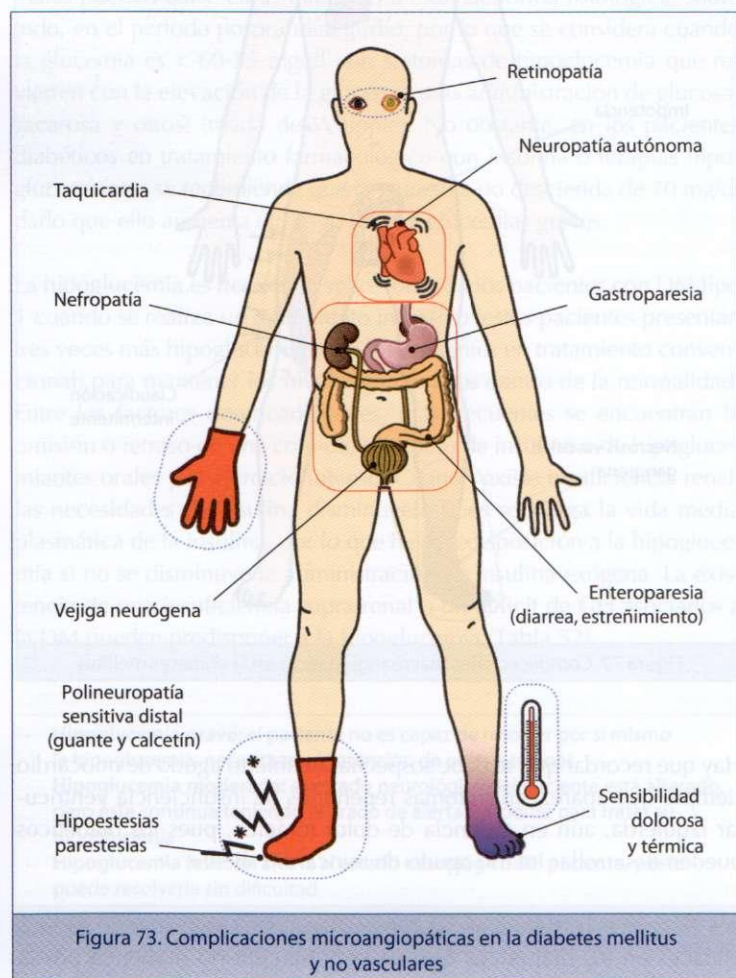
Los *bypass* y las técnicas de revascularización son mucho menos eficaces en los diabéticos que en la población no diabética por la

existencia de malos lechos distales y la alta incidencia de reestenosis. Recientes revisiones sistemáticas no han podido demostrar diferencias en términos de supervivencia, independientemente de la amplitud de afectación del lecho vascular, entre la realización de *bypass* coronario o técnicas percutáneas en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria. Por otro lado, en pacientes con enfermedad coronaria estable las técnicas intervencionistas no se han mostrado superiores al tratamiento médico en términos de mortalidad ni eventos cardiovasculares. La ADA recomienda estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos anualmente, y tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular asociados. Se recomienda despistaje de enfermedad coronaria mediante exploraciones complementarias cardíacas en sujetos sintomáticos con síntomas típicos o atípicos, o en aquéllos con ECG en reposo, pero no en pacientes asintomáticos con ECG normal.

! RECUERDA

No se recomienda el despistaje de enfermedad coronaria mediante exploraciones complementarias en el paciente diabético asintomático con ECG normal.

La arteriopatía periférica es frecuente, y causa de importante morbilidad en los pacientes diabéticos. Se debe realizar una historia clínica exhaustiva tanto en el momento del diagnóstico con el objeto de detectar síntomas de claudicación y examinar los pulsos periféricos. La enfermedad arterial periférica asintomática se puede detectar mediante la determinación del índice tobillo-brazo, que estaría indicado de forma anual en sujetos mayores de 50 años y menores de esta edad que cuenten con otro factor de riesgo para arteriopatía periférica: tabaquismo, hipertensión arterial, hiperlipidemia o DM de más de diez años de evolución.



Retinopatía diabética y otras alteraciones oculares

Véase Sección de *Oftalmología* (Figura 73).

Nefropatía diabética

(MIR 99-00F, 76; MIR 97-98, 140). Véase Sección de *Nefrología*.

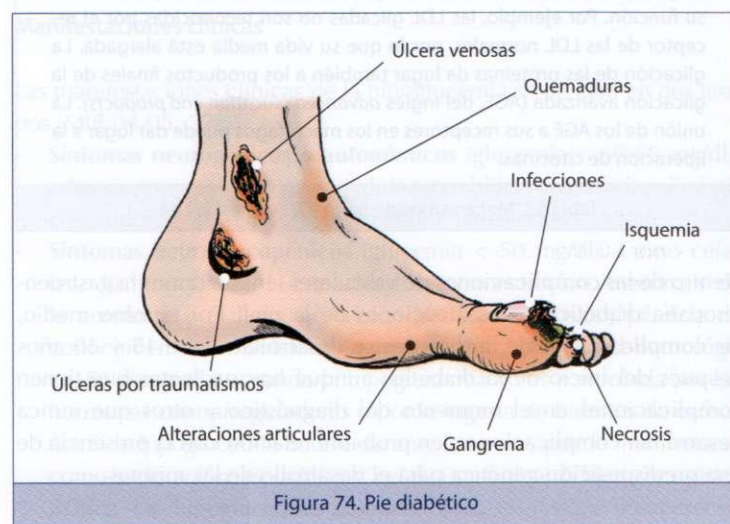
Neuropatía diabética

(MIR 07-08,71). Véase Sección de *Neurología y neurocirugía* (Figura 73).

Otras alteraciones asociadas

Pie diabético

La aparición de úlceras en los pies es uno de los principales problemas que se les plantea a los pacientes diabéticos (Figura 74). La neuropatía diabética conduce a la disminución de la sensibilidad de las extremidades y a la distribución anómala de la carga. La afectación macrovascular favorece, a su vez, la disminución de la perfusión tisular. Es frecuente que se produzcan pequeñas heridas por cuerpos extraños, sin que el paciente lo perciba. Por ello, es fundamental la educación del paciente acerca del cuidado y la observación diaria de los pies. Asimismo, se debe realizar una exploración completa de los pies en el momento del diagnóstico y posteriormente anualmente, con valoración vascular y neurológica.



Cuando aparecen úlceras, hay que iniciar un tratamiento precoz para evitar la amputación de la extremidad. El tratamiento se basa en el reposo, elementos ortésicos de descarga, el desbridamiento quirúrgico, las curas locales y el tratamiento antibiótico de amplio espectro teniendo en cuenta que las bacterias más frecuentemente son *S. aureus*, enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores, hecho a



tener en cuenta en caso de antibioterapia empírica, aunque es fundamental iniciar el tratamiento antimicrobiano dirigido tan pronto como sea posible. Debe realizarse siempre radiografía bilateral de los pies para descartar la existencia de osteomielitis. La gammagrafía ósea puede ser útil, pero a menudo resulta difícil distinguir osteomielitis de la infección subcutánea. Los estudios con leucocitos marcados con Indio pueden resultar más útiles. La técnica de imagen más sensible y específica, sin embargo, es la resonancia magnética (Figura 75).



Figura 75. RMN de osteomielitis en paciente con DM tipo 1: destrucción del escafoides, así como de todas las cuñas y huesos del tarso con extensión a la base de metatarsianos, acompañado de un importante aumento de partes blandas. Intensa captación tras la administración de gadolinio a excepción de colección de bordes mal definido sin captación de contraste que puede corresponder a destrucción necrótica y/o absceso de partes blandas en el seno de osteomielitis. Las partes blandas abomban el tejido celular subcutáneo en su cara anterior y en la planta del pie

! RECUERDA

La técnica de imagen más sensible y específica para el diagnóstico de osteomielitis es la resonancia magnética.

Infecciones

No son más frecuentes en los diabéticos, pero sí que pueden ser más graves por su afectación del sistema inmunitario. Hay cuatro procesos que tienden a relacionarse específicamente con la diabetes: otitis externa maligna por *Pseudomonas aeruginosa*, mucormicosis rinocerebral, colecistitis enfisematosa y pielonefritis enfisematosa. La bacteriuria asintomática es frecuente en las mujeres con DM, aunque en el momento actual no se recomienda su tratamiento ni despistaje sistemático.

Hipertrigliceridemia

Es frecuente en los pacientes diabéticos. Es secundaria al aumento de la producción hepática de VLDL y la disminución de su utilización periférica. Estos efectos son causados por el déficit de insulina y de la lipoproteína lipasa dependiente de ésta. La hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl) requiere tratamiento dietético y farmacológico inmediato con fibratos o ácido nicotínico con el objeto de disminuir el riesgo

de pancreatitis aguda. En pacientes sin hipertrigliceridemia grave el tratamiento farmacológico para el descenso de triglicéridos o aumento de HDL presenta escasa evidencia científica en términos de reducción de eventos cardiovasculares.

Alteraciones dermatológicas

Véase Sección de Dermatología. (Tabla 54 y Figura 76).

- **Necrobiosis lipóidica.** Placa con centro amarillento y borde oscuro
- **Dermopatía diabética o shin spots:** placas de bordes elevados y ulceración central que curan dejando una lesión deprimida de color marrón
- **Bullosis diabética.** Más rara de aparición
- **Infecciones por *Candida*,** sobre todo la candidiasis vaginal, en la mujer diabética
- **Escleredema.** Es una lesión benigna, frecuente en la diabetes, caracterizada por un engrosamiento de la piel de los hombros y de la parte superior de la espalda
- **Contractura de Dupuytren.** Se asocia con la diabetes mellitus tipo 1, así como la piel cérea y tensa del dorso de las manos

Tabla 55. Alteraciones cutáneas en la diabetes mellitus



Figura 76. Necrobiosis lipóidica

Trastorno de la conducta alimentaria

Existe una prevalencia muy alta de anorexia y bulimia entre las mujeres jóvenes con DM tipo 1, siendo un frecuente factor precipitante de descompensaciones cetoadicóticas.

Otros

Hiperviscosidad, alteraciones de la agregación plaquetaria, alteración de la cicatrización de las heridas?

Prevención de las complicaciones diabéticas

Un estricto control metabólico puede prevenir el desarrollo de las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes y evitar la progresión de las lesiones preexistentes, tal como han demostrado el

	PREVENCIÓN (Fases precoces)	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO (Fases avanzadas)
Retinopatía diabética	<ul style="list-style-type: none"> Control estricto de la glucemia 	Fotocoagulación
Nefropatía diabética	<ul style="list-style-type: none"> Control estricto de la glucemia e hipertensión arterial Bloqueo del SRAA (IECA o ARA-II) si microalbuminuria o macroalbuminuria o HTA Reducción de ingesta proteica en enfermedad renal crónica 	Diálisis o trasplante
Neuropatía y pie diabético	<ul style="list-style-type: none"> Control estricto de la glucemia y cuidado de los pies Suspensión de hábito tabáquico 	NEUROPATÍA Dolor: opiáceos, tricíclicos, anticonvulsivos, duloxetina, capsaicina Hipotensión ortostática: medidas posturales, hidrocortisina Diarrea: loperamida Gastroparesia: procinéticos, eritromicina
Macroangiopatía	<ul style="list-style-type: none"> Control estricto de la HTA Suspensión del hábito tabáquico Terapia antiagregante (Tabla 56) Terapia hipolipemiente (Tabla 57) 	ÚLCERAS Desbridamiento, reposo, antibioterapia y revascularización Técnicas de revascularización arterial

Tabla 55. Prevención y tratamiento de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*, realizado en

- Independientemente de los niveles de colesterol LDL:
 - En pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta (prevención secundaria)
 - En > 40 años con algún otro factor de riesgo cardiovascular
- En el resto de pacientes se debe considerar el tratamiento si los niveles de LDL > 100 mg/dl o si presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular

Tabla 56. Indicaciones de tratamiento con estatinas en la diabetes mellitus

- En prevención primaria: Varones > 50 años o mujeres > 10 años tras la menopausia (en general > 60 años) con algún factor de riesgo cardiovascular mayor (historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipemia, tabaquismo o albuminuria) o aquéllos con riesgo de padecer un evento cardiovascular a diez años mayor del 10%
- En prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta, siempre debe realizarse salvo contraindicación del ácido acetilsalicílico. Se recomienda el tratamiento combinado con AAS + clopidogrel durante el 1.º año tras síndrome coronario agudo
- En pacientes con alergia a ácido acetilsalicílico administrar clopidogrel

Tabla 57. Indicaciones de tratamiento antiagregante en la diabetes mellitus

diabéticos tipo 1) y el estudio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, realizado en diabéticos tipo 2) (Tabla 55).

El DCCT es un estudio que incluía a más de 1.400 diabéticos tipo 1 a quienes se siguió durante una media de 6,5 años. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: uno al que se asignó un tratamiento intensivo, con tres o más inyecciones de insulina al día o con bomba de infusión continua subcutánea, y otro grupo al que se asignó un tratamiento insulínico convencional con una o dos inyecciones diarias de insulina. Se demostró que el grupo en tratamiento intensivo presentaba una reducción en un 76% del riesgo de presentar retinopatía diabética, de un 39% en el riesgo de desarrollar microalbuminuria y de un 60% en el riesgo de desarrollar neuropatía clínica. Esta protección se debió a un mejor control glucémico, pese a no conseguir normalizar la glucemia hasta los niveles de los individuos no diabéticos. El principal efecto adverso del tratamiento intensivo fue un aumento del número de hipoglucemias, que fue tres veces superior al del grupo en tratamiento convencional.

El UKPDS, en el que se incluyeron a unos 5.000 diabéticos tipo 2, a quienes se siguió durante un periodo superior a diez años. Se vio una

correlación entre la HbA1c y el riesgo de complicaciones microangiopáticas. No se ha encontrado correlación entre el control glucémico y las complicaciones crónicas macrovasculares. Otra conclusión del UKPDS es la importancia del control de los factores de riesgo cardiovascular asociados, tales como obesidad, hipertensión arterial y dislipemia, pues contribuyen al desarrollo de complicaciones crónicas.

En el estudio DECODE, se ha demostrado recientemente que la hiperglucemia posprandial constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente en pacientes diabéticos. En este sentido, es importante, además de una dieta adecuada y de un buen control de los niveles de glucemia en ayunas, terapias dirigidas al aumento de la secreción precoz de insulina y a la disminución de la resistencia periférica a dicha hormona (MIR 01-02, 66).

Recientemente, tres estudios (ACCORD, ADVANCE y VADT) diseñados con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento intensivo sobre el control glucémico en el riesgo de eventos microvasculares y macrovasculares no han podido demostrar un beneficio del control estricto de la glucemia sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, presentando incluso un incremento de mortalidad en la rama intensiva de tratamiento en probable relación con el incremento de hipoglucemias en sujetos con enfermedad cardiovascular preexistente, largo tiempo de evolución de la enfermedad o edad avanzada. Finalmente, los estudios STENO en pacientes con DM tipo 2 con aumento del riesgo cardiovascular (microalbuminuria) han demostrado cómo el tratamiento sistemático de los factores de riesgo cardiovascular asociados a DM (tabaquismo, dislipemia, hipertensión arterial, disfunción plaquetaria) se acompaña de una disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares y un aumento de la supervivencia.

5.8. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la diabetes son evitar los síntomas atribuibles a la hiperglucemia, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, y mantener una esperanza de vida y una calidad de vida similares a las de los individuos no diabéticos. Los pilares del tratamiento del diabético son la dieta, el ejercicio, los fármacos, tanto hipoglucemiantes orales como insulina, y el autocontrol, así como el control del resto de factores de riesgo, tal y como se ha comentado anteriormente.



Dieta

La dieta es un factor fundamental para alcanzar el control metabólico en el paciente diabético. El aporte calórico no tiene por qué diferir del de la población general, siempre que tienda a llevar al paciente a su peso ideal. Se aconsejará, por tanto, una dieta hipocalórica, si el paciente está obeso; una dieta hipercalórica, si está desnutrido, y una dieta normocalórica, si el paciente está en normopeso.

Se recomienda disminuir la ingesta calórica en pacientes con sobrepeso u obesidad, incrementar la actividad física y la monitorización de la ingesta de hidratos de carbono para conseguir los objetivos de control glucémico. Existen recomendaciones nutricionales específicas para ciertas situaciones:

- Se recomienda una dieta que incluya hidratos de carbono derivados de la fruta, vegetales, cereales integrales, legumbres y productos lácteos desnatados.
- Tanto las dietas pobres en hidratos de carbono como las pobres en grasas son efectivas a corto plazo para la pérdida de peso (hasta un año de seguimiento). Sin embargo, la seguridad y efectividad de las dietas pobres en hidratos de carbono a largo plazo se desconoce. Los pacientes en tratamiento dietético con dietas pobres en hidratos de carbono precisan monitorización del perfil lipídico, función renal y ajuste de la medicación hipoglucemiante si es necesario.
- El aporte de grasas saturadas debe ser inferior al 7% del aporte calórico total y se debe reducir al máximo la ingesta de ácidos grasos *trans*. La ingesta de colesterol debe ser inferior a 200 mg/día.
- Una ingesta proteica del 15-20% del aporte calórico total es apropiada en pacientes diabéticos en ausencia de insuficiencia renal. En estadios tempranos de insuficiencia renal se recomienda una reducción de la ingesta proteica a 0,8-1 g/kg de peso día, y a 0,8 g/kg de peso/día en estadios más avanzados puesto que ha demostrado mejorar la función renal.
- La ingesta de fibra diaria debe ser al menos de 14 g por cada 1.000 kcal de ingesta calórica.
- Se aconseja reducir la ingesta de sodio alrededor de 2.300 mg/día.
- No se contraindica el empleo de sacarosa, pero debe evitarse el exceso de ingesta calórica.
- Los edulcorantes no calóricos o alcohólicos son seguros. La ingesta de alcohol debe limitarse a una unidad alcohólica/día en mujeres y dos en varones.

Es útil aumentar el consumo diario de fibra soluble, ya que al ralentizar la absorción de los carbohidratos, se reduce el pico de glucemia posprandial.

La distribución de las calorías a lo largo del día es importante en los diabéticos tratados con insulina, si se quiere evitar la hipoglucemia. En algunos pacientes se recomendará la ingesta de suplementos a media mañana, en la merienda y antes de acostarse, especialmente en aquéllos en tratamiento con insulinas humanas biosintéticas.

Ejercicio

Hoy día, el ejercicio físico es considerado como una parte fundamental del tratamiento integral del paciente diabético, puesto que reduce las necesidades de insulina, ayuda a mantener el normopeso, reduce el riesgo cardiovascular y mejora la sensación de bienestar. Se recomienda la realización de 150 minutos de ejercicio aeróbico moderado (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima calculada) a la semana, y en ausencia de contraindicación, la realización de actividad física de resistencia-anaeróbica tres veces a la semana. El diabético debe programar el ejercicio para ajustar la ingesta calórica y la dosis de insulina a la duración y la intensidad del mismo, y evitar así la hipoglucemia. Actualmente, no se recomienda la realización de pruebas de despistaje de enfermedad coronaria en sujetos asintomáticos de forma sistemática antes de iniciar un plan de ejercicio físico. Sin embargo, en caso de disfunción neuropática autonómica frecuentemente asociada con enfermedad cardiovascular, sí se recomienda descartar enfermedad coronaria previa a iniciar un programa de ejercicio. Contraindicaciones relativas para la realización de ejercicio físico vigoroso o anaeróbico serían retinopatía diabética no proliferativa grave o retinopatía diabética proliferativa, y neuropatía periférica grave.

Insulina

Tipos de insulina

En la actualidad, se utilizan insulinas biosintéticas obtenidas por ingeniería genética, cuya secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la insulina humana, y análogos de insulina en los que se han realizado modificaciones en su cadena de aminoácidos con el objeto de modificar su farmacocinética para asemejarla a la secreción endógena de insulina tanto basal como posprandial (Tabla 58). La insulina recombinante humana es la referencia con la que se compara

TIPO	INICIO	PICO	DURACIÓN
Insulinas de acción intermedia o prolongada (controlan glucemia en ayunas y preprandial)			
Acción intermedia			
NPH o NPL	2 horas	4-6 horas	12 horas
Análogos de acción prolongada			
Glargina	2 horas	No presenta	20-24 horas
Detemir	2 horas	No presenta	12-24 horas
Insulinas de acción rápida (controlan la glucemia posprandial aunque la insulina regular o cristalina puede controlar la glucemia preprandial de la comida siguiente)			
Insulina recombinante humana (rápida, regular o cristalina)	30 minutos	2-3 horas	6-8 horas
Análogos de acción ultrarrápida			
Aspártica, lispro y glulisina	10 minutos	30-40 minutos	2-3 horas

Tabla 58. Tipos de insulina

ran el resto de análogos. Esta insulina tras su inyección subcutánea forma hexámeros que ralentizan su absorción al torrente sanguíneo y, por tanto, precisa de su inyección unos 20-30 minutos antes de las comidas para hacer coincidir el pico de acción con la hiperglucemia posprandial y tiene una cola de acción de hasta seis horas, por lo que suele ser necesaria la toma de suplementos entre comidas para evitar las hipoglucemias.

Los análogos de insulina de acción ultrarrápida, como la insulina lispro, la insulina aspártica y la insulina glulisina, todas ellas con similar perfil farmacocinético, tienen un comienzo de acción más rápido y una menor duración que la insulina regular, pues su molécula no forma hexámeros en el tejido subcutáneo y se absorbe, por ello, con más rapidez. De este modo, el paciente no necesita administrar la insulina 20-30 minutos antes de comer para conseguir una insulinemia posprandial paralela a la hiperglucemia posprandial, como ocurre con la insulina regular, ni tampoco hace obligada la ingesta de suplementos a media mañana y a media tarde para evitar hipoglucemias. Se administran en el momento de iniciar la ingesta, y su uso parece reducir la incidencia de hipoglucemia en el tratamiento intensificado en pacientes con DM tipo 1 pero no en diabéticos tipo 2.

La insulina glargina y detemir son análogos de acción prolongada que se administran una o dos veces al día, de acuerdo a las necesidades del paciente. Presentan una liberación retardada y mantienen concentraciones de insulina estables durante 24 horas. Su empleo está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 como insulinas basales. Han demostrado eficacia similar a la administración de insulina NPH, con una menor incidencia de hipoglucemias tanto en DM tipo 1 como tipo 2. De todos modos, hay que tener en cuenta que el pico de acción y la duración de cada tipo de insulina varía en cada individuo, según la dosis administrada y el sitio de inyección (Figura 77).

En las descompensaciones hiperglucémicas agudas y durante las intervenciones quirúrgicas, se usa insulina de acción rápida por vía intravenosa. Es importante recordar que salvo excepciones (procedimientos diagnósticos de corta duración en pacientes en tratamiento dietético o con dosis bajas de antidiabéticos orales), debemos considerar siempre la insulina como el tratamiento de elección en el paciente hospitalizado. Como norma general, en el paciente hospitalizado debemos cubrir tres aspectos con la insulinoterapia: la secreción basal de insulina, la secreción prandial o aportes de hidratos de carbono o glucosa por vía i.v., y establecer una pauta de corrección para manejar hiperglucemias inesperadas. Pacientes en los que debemos tener un alto grado de sospecha de insulinopenia, y por tanto, van a requerir insulinoterapia con pautas de insulina que cubran las 24 horas del día serían aquellos que cumplan alguna de las siguientes condiciones: pacientes con DM tipo 1 conocida, historia de pancreatomecía o disfunción pancreática exocrina, historia de fluctuaciones importantes en el control glucémico, historia previa de cetoacidosis diabética, historia de tratamiento con insulina durante más de cinco años o más de diez años de historia de DM. Las pautas correctoras con insulina rápida o ultrarrápida en función de los controles de glucemia capilar sin insulinoterapia basal y nutricional asociadas, aunque de uso muy extendido, son poco efectivas en la mayoría de los pacientes y peligrosas en pacientes con insulinopenia como los previamente comentados (MIR 09-10, 04).

RECUERDA

Los análogos de insulina son insulinas con modificaciones en la cadena de aminoácidos que cambian su farmacocinética, que han demostrado disminuir la incidencia de hipoglucemias, pero no un mayor descenso de la HbA1c frente a las insulinas humanas biosintéticas.

Pautas de insulinoterapia

• Tratamiento insulínico convencional.

Sus objetivos son controlar los síntomas de la hiperglucemia, evitar la cetogénesis, mantener un crecimiento y desarrollo adecuados, mantener un peso adecuado y evitar las hipoglucemias frecuentes y graves. Para ello, se administrarán una o dos inyecciones al día de insulina de acción intermedia o prolongada (NPH, NPL, glargina o detemir), o bien de insulinas comercializadas en combinaciones fijas (30/70, 25/75, 50/50, 70/30), donde el denominador representa el porcentaje de insulina NPH o NPL. Habitualmente, dos tercios de la dosis total se administran antes del desayuno y el tercio restante antes de la cena, ajustando posteriormente las dosis en función del control glucémico. En algunos pacientes con reserva de insulina endógena, puede obtenerse un adecuado control metabólico con una sola inyección de insulina al día.

• **Inyecciones subcutáneas múltiples.** Es una modalidad de tratamiento intensivo que consiste en la administración de insulina de acción corta (regular, lispro, aspártica o glulisina) antes de cada comida para controlar el pico de glucemia posprandial, junto con insulina de efecto prolongado o

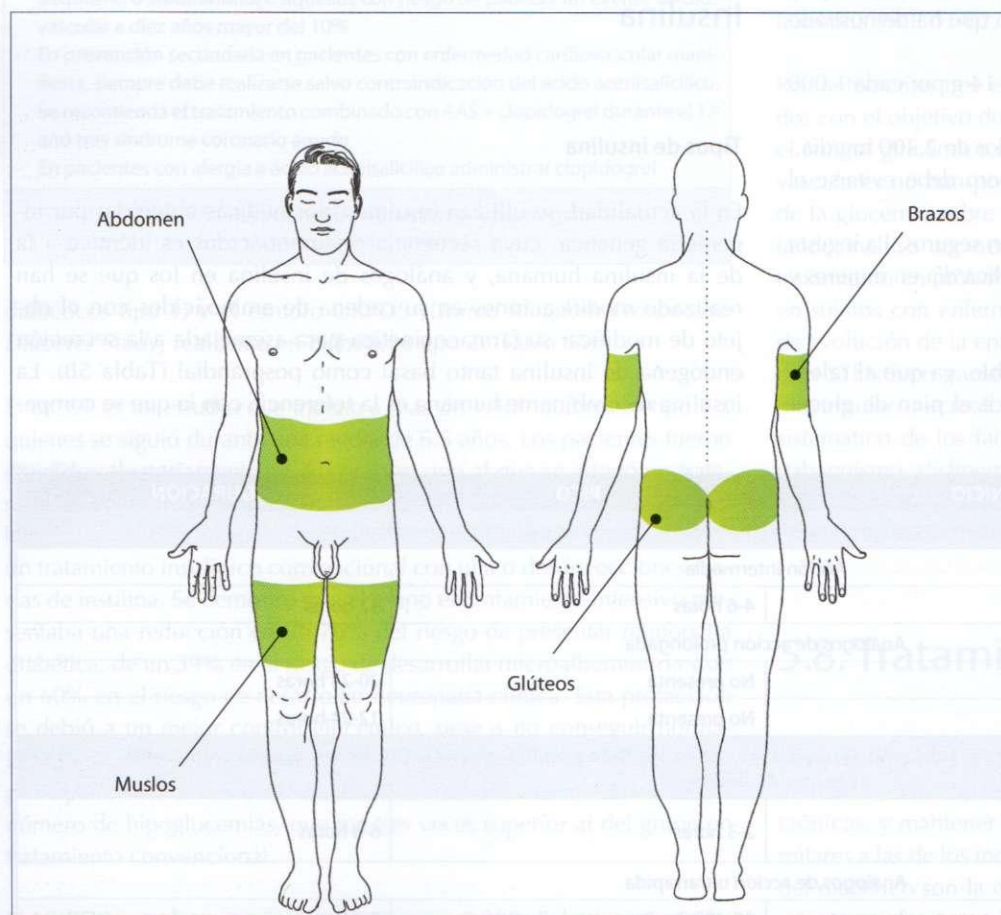
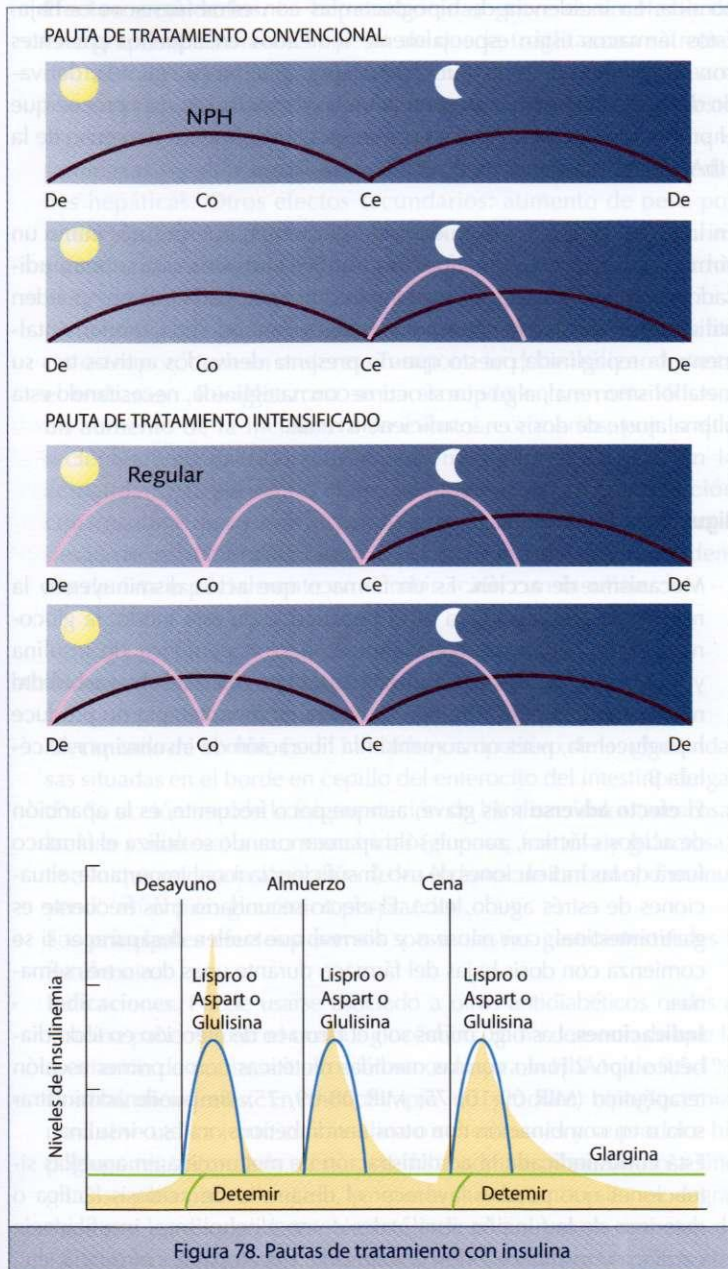


Figura 77. Localización de las zonas de administración de insulina subcutánea



insulina de acción intermedia (NPH, NPL glargina o detemir) en una o varias dosis al día, para mantener la insulinemia basal (Figura 78).



- **Infusión subcutánea continua de insulina.** Modalidad de tratamiento intensivo que consiste en la administración de insulina de acción corta (regular, lispro, aspártica o glulisina) mediante una pequeña bomba conectada a un catéter que se sitúa en el tejido subcutáneo de la pared abdominal. La bomba libera insulina con un ritmo basal continuo a lo largo del día, que se puede programar hora a hora en función de las necesidades de insulina. Junto a esta infusión basal, el paciente debe programar la administración de bolos de insulina inmediatamente antes de cada comida. Los metanálisis publicados reflejan una ligera mejoría del control glucémico, sin claras diferencias en cuanto a la incidencia de hipoglucemias cuando se comparan con la terapia multidosis subcutánea en DM tipo 1. No se han demostrado diferencias entre ambas modalidades de insulinoterapia en DM tipo 2.

Las dos últimas pautas se incluyen en lo que se denomina tratamiento intensificado, cuyo objetivo es lograr la euglucemia, o al menos una glucemia dentro de los objetivos indicados de buen control preprandial

y posprandial y son las pautas insulínicas de elección en el paciente con DM tipo 1 salvo contraindicación (Tabla 59).

- Niños menores de 8 años, por el efecto deletéreo que la hipoglucemia puede tener sobre el desarrollo cognitivo
- Diabéticos con neuropatía autonómica grave, por el riesgo de sufrir hipoglucemias inadvertidas
- Pacientes con trastornos mentales graves, que no pueden responsabilizarse de un tratamiento intensivo
- Ancianos
- Cardiopatas o pacientes con antecedentes de accidentes cerebrovasculares, en los que la hipoglucemia puede tener consecuencias serias

Tabla 59. El tratamiento insulínico intensivo no debe recomendarse en los siguientes casos

Insulinoterapia en la diabetes tipo 2

Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial en la diabetes tipo 2, sobre todo, en sujetos delgados o en los que han sufrido una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base, que impiden el empleo de antidiabéticos orales, y en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda.

La insulinoterapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de diabéticos de tipo 2, por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla en los diabéticos de larga evolución (MIR 05-06, 73).

Efectos secundarios de la insulina

- **Hipoglucemia.** Se debe a un exceso de dosificación de insulina respecto a la ingesta de carbohidratos o al ejercicio realizado.
- **Alergia a la insulina.** Es poco frecuente desde que se usan insulinas humanas. Se produce por anticuerpos IgE. Las manifestaciones clínicas pueden oscilar desde reacciones de hipersensibilidad inmediata localizadas en el sitio de inyección, con picores y pinchazos, hasta urticaria generalizada y reacciones anafilácticas graves. La alergia generalizada es muy rara; lo más frecuente son las reacciones locales, que suelen ceder con antihistamínicos.
- **Lipodistrofia.** Es una alteración del tejido graso subcutáneo que se produce en las zonas de inyección de la insulina. Para evitarlas, es necesario un sistema de rotación de la zona de inyección (véase Figura 77).
- **Resistencia a la insulina.** Debida a la creación de anticuerpos frente a la insulina, que ocurre hasta en un 60% a los seis meses de tratamiento. Sin embargo, su relevancia clínica es escasa (< 0,1% de insulinoresistencia) con las insulinas actuales.
- **Edema insulínico.** En los pacientes diabéticos con mal control crónico, especialmente tras una descompensación hiperglucémica importante, el tratamiento insulínico puede producir, en las primeras 24-48 horas, edemas en extremidades inferiores, región sacra y párpados, que se resuelve espontáneamente.
- **Presbicia insulínica.** Como consecuencia de variaciones importantes en la glucemia, se producen cambios osmóticos en el cristalino, por lo que se altera la capacidad de acomodación visual. Esta alteración puede ser muy notoria al iniciar el tratamiento de la diabetes, por la reducción rápida de la glucemia. El trastorno de la acomodación desaparece de forma espontánea en 2-4 semanas, por lo que no precisa corrección óptica, incluso debe recomendarse al pa-

ciente que no se realice nueva graduación de lentes correctoras hasta pasado ese tiempo.

- **Fenómeno Somogyi.** Es la elevación de la glucemia en ayunas por un aumento de las hormonas contrarreguladoras en respuesta a la hipoglucemia nocturna, si bien hoy en día la existencia de este cuadro está muy cuestionada. Si se sospecha un fenómeno de Somogyi, se debe reducir la dosis de insulina para evitar la hipoglucemia nocturna.
- **Fenómeno del alba.** Es la elevación de la glucosa plasmática en las primeras horas de la mañana, posiblemente en relación con la secreción nocturna de GH o el ritmo circadiano del cortisol. Es un fenómeno independiente de la elevación de la glucemia en respuesta a hipoglucemia (fenómeno Somogyi). La distinción entre ambos se realiza determinando la glucemia a las 3 de la madrugada. La glucosa estará baja si es un fenómeno Somogyi y estará normal si es un fenómeno del alba. Ante la evidencia de un fenómeno del alba, debe aumentarse la insulina para mantener la normoglucemia.

Antidiabéticos orales y terapia farmacológica no insulínica

Sulfonilureas

Se absorben por vía oral y se ligan a proteínas plasmáticas, compitiendo con determinados fármacos (AINE, dicumarínicos). Las sulfonilureas se metabolizan en el hígado a compuestos que se eliminan por el riñón. Las sulfonilureas de segunda generación son las más utilizadas. Están indicadas en pacientes con reserva pancreática (DM tipo 2). Se pueden usar en monoterapia o asociadas a otros antidiabéticos orales o insulina.

- **Mecanismo de acción.** Es la estimulación de la liberación de insulina por las células β pancreáticas, al actuar a través de la interacción con un canal de K sensible a ATP de su superficie celular.
- Los principales **efectos secundarios** de las sulfonilureas son las hipoglucemias. Son menos frecuentes que las debidas a insulina, aunque más graves y duraderas, y habitualmente ocurren en pacientes ancianos, sobre todo, si existe cierto grado de deterioro de la función renal.
- La utilización de sulfonilureas está **contraindicada** en DM tipo 1, pues no existe reserva pancreática de insulina. También lo están en el embarazo, por su potencial teratogénico y por la inducción de hipoglucemia neonatal. No deben utilizarse en pacientes con alergia a las sulfamidas. Tampoco deben administrarse a diabéticos con hepatopatía avanzada o insuficiencia renal, pues se aumenta el riesgo de hipoglucemias. En situaciones de estrés, como cirugía o infecciones, suele precisarse insulina. La gliquidona se metaboliza predominantemente por vía hepática, por lo que no está contraindicada en insuficiencia renal leve a moderada (MIR 00-01F, 125).

Meglitinidas

La repaglinida y nateglinida pertenecen a otro grupo de fármacos secretagogos que actúan también sobre el canal de K sensible a ATP de la célula β pero en diferente sitio de unión al de las sulfonilureas. Sus

indicaciones son las mismas que las de las sulfonilureas. Su absorción por vía oral es rápida y su vida media plasmática es de aproximadamente una hora. Dada su corta acción, debe tomarse antes de cada comida. La incidencia de hipoglucemias con estos fármacos es baja. Estos fármacos están especialmente indicados en aquellos pacientes con predominio de hiperglucemia posprandial. La nateglinida, derivado de la D-fenilalanina, presenta un pico de secreción más precoz que el producido por repaglinida, pero se asocia con menor descenso de la HbA1c y, por tanto, es menos eficaz.

En la actualidad, la nateglinida está indicada en nuestro país como un fármaco para asociar a metformina. Ambos fármacos están contraindicados en el embarazo y en pacientes con hepatopatía grave, y pueden utilizarse en caso de insuficiencia renal leve a moderada, fundamentalmente la repaglinida puesto que no presenta derivados activos tras su metabolismo renal, algo que sí ocurre con nateglinida, necesitando esta última ajuste de dosis en insuficiencia renal.

Biguanidas. Metformina

- **Mecanismo de acción.** Es un fármaco que actúa disminuyendo la resistencia a la insulina a nivel hepático y, de este modo, la gluconeogénesis hepática, potenciando la acción periférica de insulina y reduciendo la absorción intestinal de glucosa. Presenta un efecto neutro sobre el peso. Cuando se utiliza en monoterapia no produce hipoglucemia, pues no aumentan la liberación de insulina por la célula β .
- El **efecto adverso** más grave, aunque poco frecuente, es la aparición de acidosis láctica, aunque sólo aparece cuando se utiliza el fármaco fuera de las indicaciones de uso (insuficiencia renal importante, situaciones de estrés agudo, etc.). El efecto secundario más frecuente es gastrointestinal, con náuseas y diarrea, que suelen desaparecer si se comienza con dosis bajas del fármaco durante unas dos o tres semanas.
- **Indicaciones.** Las biguanidas son el fármaco de elección en todo diabético tipo 2 junto con las medidas dietéticas como primer escalón terapéutico (MIR 09-10, 75; MIR 08-09, 75). Se puede administrar sola o en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina.
- Está **contraindicada** la administración de metformina en aquellas situaciones que puedan favorecer el desarrollo de acidosis láctica o deterioro de la función renal, tales como alcoholismo, insuficiencia cardíaca y respiratoria descompensada, hepatopatía, nefropatía, etc. (MIR 03-04, 41). Debe suspenderse su administración durante enfermedades intercurrentes o cirugía mayor, y también siempre que vayan a utilizarse contrastes yodados por la posibilidad de deterioro de la función renal. No se recomienda su uso durante el embarazo. No obstante, un estudio reciente en pacientes con diabetes gestacional ha demostrado que la metformina consigue un control metabólico similar a la insulina, sin mayor frecuencia de complicaciones obstétricas y sin producir efectos teratogénicos.

! RECUERDA

Según las últimas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes, la metformina es el tratamiento de elección en la diabetes mellitus tipo 2 y se debe administrar desde el diagnóstico junto con las medidas higiénico-dietéticas.

Tiazolidinedionas: rosiglitazona y pioglitazona

- **Mecanismo de acción.** Son fármacos que reducen la glucemia mediante la disminución de la resistencia insulínica a nivel muscular y



del tejido graso (MIR 02-03, 125). Parecen ejercer sus principales efectos a través de la activación de unos receptores nucleares denominados PPAR γ (receptor activado por la proliferación de peroxisomas tipo γ).

- **Efectos secundarios.** La hepatotoxicidad grave es un efecto de este grupo de fármacos. A pesar de que la troglitazona se retiró del mercado mundial por este motivo y que las nuevas glitazonas comercializadas han demostrado ser muy seguras en este aspecto, se recomienda la monitorización de los niveles de transaminasas y evitar estos fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas. Otros efectos secundarios: aumento de peso por retención hídrica estando contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (grados III-IV de la NYHA). La administración de glitazonas se asocia a disminución de densidad ósea y aumento del número de fracturas osteoporóticas en mujeres. Tampoco se debe utilizar durante el embarazo. Rosiglitazona se ha asociado en un metanálisis a un aumento de la incidencia de eventos coronarios, por lo que recientemente ha sido retirada del mercado en Europa. En la actualidad está permitido el uso de pioglitazona en combinación con insulina, pero con especial precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, puesto que aumenta la incidencia de ésta especialmente en combinación con insulina.

Inhibidores de las α -glucosidasas: acarbosa y miglitol

- **Mecanismo de acción.** Es un inhibidor competitivo de las glucosidasas situadas en el borde en cepillo del enterocito del intestino delgado. Su acción impide la fragmentación de los disacáridos (sacarosa, lactosa y maltosa) a monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa), con lo que retrasa la absorción de los hidratos de carbono, disminuyendo así el pico glucémico posprandial.
- Sus **principales efectos adversos** son molestias gastrointestinales y flatulencia.
- **Indicaciones.** Puede usarse asociado a otros antidiabéticos orales o insulina para mejorar el control glucémico. Se ha demostrado que la asociación de acarbosa a otros fármacos mejora la HbA1c de 0,5-1%.
- **Contraindicaciones.** En monoterapia no produce hipoglucemia, pero si se utiliza junto con insulina o sulfonilureas y se produce hipoglucemia secundaria a éstas, no debe administrarse sacarosa sino glucosa pura para corregirla, ya que la sacarosa necesita ser degradada por las disacaridasas. No está indicado el uso en menores de 18 años ni embarazadas, y tampoco se deben utilizar en pacientes con ciertas patologías intestinales crónicas en los que la retención de gases pueda ser perjudicial.

Inhibidores de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV): sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina

- **Mecanismo de acción.** Inhibidores de la DPP-IV, enzima encargada de metabolizar el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), incrementa segregada por las células L del íleon en respuesta a la ingesta de hidratos de carbono, y que estimula la secreción de insulina, retrasa el vaciamiento gástrico y ejerce efectos hiporexígenos a nivel hipotalámico. La inhibición de esta enzima se acompaña de un incremento de la vida media de GLP-1 aumentando el estímulo sobre la secreción de insulina en respuesta a comida. No producen hipoglucemias cuando no se administran junto con insulina o secretagogos y presentan un efecto neutro sobre el peso. Se acompañan de descenso de HbA1c entre 0,5-1%.
- **Efectos adversos.** Se ha descrito un aumento de episodios de cefalea, infecciones del tracto respiratorio y urinario de escasa signifi-

cación clínica. Se ha descrito elevación de enzimas hepáticas tras administración de vildagliptina y saxagliptina por lo que se recomienda la monitorización de transaminasas, estando contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia hepática.

- **Indicaciones.** Sitagliptina puede usarse en monoterapia, asociada a otros antidiabéticos orales o insulina para mejorar el control glucémico. Vildagliptina tiene indicación para su administración en combinación con sulfonilureas, metformina o glitazonas.
- **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al fármaco. Debido a la escasez de datos en la actualidad no se recomienda su empleo en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en insuficiencia hepática grave. Contraindicado su empleo en el embarazo y en población infantil-adolescente.

Análogos de GLP-1: exenatida y liraglutida

- **Mecanismo de acción.** Exenatida es una molécula derivada de la saliva del lagarto denominado monstruo de Gila, que presenta un 53% de homología con el GLP-1 endógeno, resistente a la acción de DPP-IV lo que prolonga su vida media. Se administra dos veces al día antes de las comidas principales, siempre que exista un intervalo temporal entre ambas de ocho horas, o antes de desayuno y cena. Liraglutida es un análogo de GLP-1 que se une a la albúmina sérica a través de una cadena lipídica, lo que enlentece su degradación y permite su administración en una única dosis diaria. Se asocian a mejorías de HbA1c en torno a 0,5-1%, y debido a su enlentecimiento del vaciamiento gástrico, y probablemente, actuando a nivel del centro de saciedad hipotalámico, producen disminución de peso. No producen hipoglucemia si no se asocian con secretagogos o insulina. Existen análogos de GLP-1 de mayor vida media que sólo precisan inyección una vez a la semana, aunque todavía no están comercializados.
- **Efectos adversos.** Su principal efecto adverso son las molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea, que suelen mejorar con el aumento progresivo y paulatino de dosis, y el mantenimiento del tratamiento, aunque provocan la suspensión del mismo en un 10-15% de los casos. Con la administración de exenatida se han comunicado casos aislados de pancreatitis aguda (si bien datos recientes parecen demostrar que no son superiores a los que se observan en los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales) y deterioro de la función renal.
- **Indicaciones.** En combinación con metformina o sulfonilureas.
- **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al fármaco. Insuficiencia renal grave. No recomendada en niños-adolescentes. Contraindicados en el embarazo (Tablas 60 y 61).

Tratamiento no habitual

El trasplante de páncreas completo presenta indicación cuando existe un fallo de la terapia intensiva en mantener un control metabólico aceptable y prevenir complicaciones crónicas o ante problemas clínicos o emocionales que incapaciten para la administración exógena de insulina. En aquellos pacientes con enfermedad renal terminal el trasplante combinado de páncreas-riñón incrementa el porcentaje de pacientes libres de insulina, que supera el 50% a los diez años, e incrementa la supervivencia del riñón transplantado al protegerlo de los efectos de la hiperglucemia. No obstante, es una técnica que requiere una experiencia considerable y va acompañado de los efectos secundarios de la inmunosu-

	SULFONILUREAS	MEGLITINIDAS	BIGUANIDAS	INHIBIDORES DE GLUCOSIDASAS	TIAZOLIDINE-DIONAS	INHIBIDORES DPP-IV	ANÁLOGOS DE GLP-1
Principio activo	Glibenclámda Glipizida Gliclazida Gliquidona Glimepirida	Repaglinida Nateglinida	Metformina	Acarbosa Miglitol	Pioglitazona Rosiglitazona	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina	Exenatida Liraglutida
Mecanismo de acción	Estímulo de secreción de insulina de manera mantenida mediante unión a receptor de célula β	Estímulo de secreción de insulina de manera aguda mediante unión a receptor de célula β	Disminuye la resistencia hepática a la insulina	Inhibición transitoria de las α -glucosidasa intestinales	Disminuyen la resistencia periférica (músculo y tejido adiposo) a la insulina mediante unión a receptor nuclear PPAR- γ	Aumentan la vida media GLP-1 endógeno mediante inhibición de dipeptidil peptidasa-IV	Efecto similar a GLP-1 endógeno (incremento de secreción de insulina mediado por ingesta, enlentecimiento de vaciamiento gástrico) resistentes a DPP-IV
Efectos adversos	Hipoglucemia grave y mantenida	Hipoglucemia (poco frecuente)	Molestias GI (lo más frecuente) Acidosis láctica (la más grave, pero rara)	Molestias GI	Hepatotoxicidad Retención hídrica Insuficiencia cardíaca Osteoporosis en mujeres	Elevación de transaminasas (vildagliptina) Discreto aumento de infecciones respiratorias y urinarias	Náuseas y vómitos (frecuente) Pancreatitis (muy raro) Deterioro de función renal
Contraindicaciones	Embarazo Hepatopatía IR	Embarazo Hepatopatía IR grave	Situaciones que predispongan a acidosis láctica	Embarazadas y niños	Hepatopatía Insuficiencia cardíaca Rosiglitazona retirada en Europa por posible aumento de eventos coronarios	Embarazadas y niños	No aprobado su uso con insulina
Uso	Segundo escalón terapéutico en DM tipo 2 con reserva pancreática	Control de glucemia posprandial Ancianos con algún grado de deterioro de función renal	1ª elección en DM tipo 2	Poco eficaces Control hiperglucemia posprandial	Asociadas a metformina o en caso de contraindicación para la misma IR leve-moderada	2.º escalón terapéutico en DM tipo 2 Sitagliptina aprobada en monoterapia y en combinación con insulina	Obesidad junto con metformina Aprobado también su uso con sulfonilureas (aumento riesgo hipoglucemias y menor pérdida de peso)

Tabla 60. Características de los antidiabéticos orales y terapias no insulínicas en diabetes mellitus tipo 2 (MIR 07-08, 70; MIR 04-05, 71)

PRIMER ESCALÓN						
			Medidas higiénico-dietéticas + Metformina			
			Tras tres meses si HbA1c > 7%			
SEGUNDO ESCALÓN						
Sulfonilureas	Insulina basal	Meglitinidas		Glitazonas	IDPP-IV	Análogos de GLP-1
Terapia menos cara Validada	Terapia más efectiva De elección si HbA1c > 8,5-9%	Seguridad (ancianos e IR) Control posprandial	A favor	Fisiopatología DM Efecto sobre perfil lipídico y síndrome metabólico	Efecto neutro sobrepeso No hipoglucemias Control posprandial	Pérdida de peso No hipoglucemia Control posprandial
Hipoglucemia Ganancia de peso	Hipoglucemia Ganancia de peso	Menos validada Menos efectiva	En contra	Ganancia de peso Retención hídrica Osteoporosis	Menos efectiva Se desconocen efectos a largo plazo	Molestias GI Menos efectiva Se desconocen efectos a largo plazo
			Tras tres meses si HbA1c > 7%			
TERCER ESCALÓN						
<ul style="list-style-type: none">Intensificar tratamiento insulínico si éste se había comenzadoAl iniciar insulina prandial, retirar secretagogos, IDPP-IV y análogos de GLP-1			<p>Si no se había iniciado tratamiento insulínico:</p> <ul style="list-style-type: none">Comenzar insulino terapia basal. No aprobada en combinación con análogos de GLP-1Valorar triple terapia oral en pacientes con HbA1c próxima a objetivos y si el paciente no desea comenzar insulino terapia			
Tabla 61. Intervención terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2						

Tabla 61. Intervención terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2



presión. El trasplante de islotes pancreáticos mantiene dificultades importantes en el aislamiento de los islotes y en la supervivencia del injerto, recomendándose por la ADA únicamente en el contexto de ensayos clínicos controlados.

Autocontrol y objetivos

El autocontrol domiciliario del paciente se basa en el análisis de la glucemia capilar con reflectómetro (Figura 79). La realización seriada de glucemias capilares en diferentes horas del día es la mejor arma para la modificación de la pauta de tratamiento con insulina. La ADA recomienda la determinación de autocontroles de glucemia capilar al menos tres veces al día en pacientes con DM tipo 1. Los beneficios del autocontrol de glucemia capilar en la DM tipo 2 no son tan claros, con resultados controvertidos en diferentes metanálisis realizados hasta la fecha. Como norma general, los autocontroles de glucemia capilar no estarían indicados en pacientes con DM tipo 2 en tratamiento dietético o con antidiabéticos orales que no produzcan hipoglucemia, y estarían indicados en pacientes en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales que pueden producir hipoglucemia.

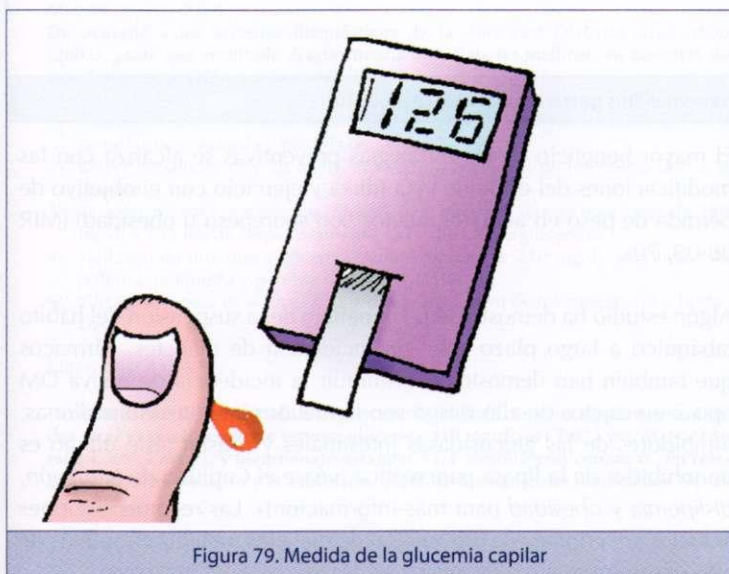


Figura 79. Medida de la glucemia capilar

En la actualidad, se utilizan en la práctica clínica dispositivos de monitorización continua de la glucosa en líquido intersticial en tiempo real, que en ensayos clínicos con un número no muy amplio de pacientes parecen demostrar una disminución en la duración de los periodos de hipoglucemia e hiperglucemia inadvertida y una mejoría del control glucémico en términos de HbA1c en adultos mayores de 25 años.

La determinación de cetonuria en orina sigue siendo útil como parámetro de control en la DM tipo 1 en periodos de hiperglucemia y enfermedad intercurrente, así como en la diabetes gestacional, en la que la tendencia a la cetosis está aumentada. La medición de glucosuria no tiene valor como marcador del control glucémico, pues el dintel renal de glucosa es alto y muy variable (180-200 mg/dl) y puede modificarse en la nefropatía diabética.

Objetivos de control metabólico

El mejor parámetro para la evaluación del control glucémico a largo plazo es la hemoglobina A1c o hemoglobina glicada.

- **HbA1c.** Se trata de una fracción de la hemoglobina que se forma por la glicación no enzimática e irreversible de los aminoácidos valina y lisina de la cadena B de la hemoglobina A. La hemoglobina A1c estima la glucemia media de los dos o tres meses anteriores (aproximadamente los 120 días de la vida media de los hematíes). Los valores normales de HbA1c varían en función de cada laboratorio, aunque, por término medio, las personas no diabéticas tienen valores de hemoglobina A1c inferiores al 5%.
- **Fructosamina.** Otro parámetro de control glucémico, aunque con un valor más limitado, que estima el control glucémico en las dos o tres semanas anteriores, y que puede ser útil en el seguimiento de la diabetes, en el embarazo.
- **Objetivos de otros factores de riesgo** (Tabla 62). Debe intentarse, a su vez, mantener la tensión arterial por debajo de 130/80 mmHg, el índice de masa corporal (IMC) por debajo de 25, un adecuado control lipídico y el abandono del hábito tabáquico.

PARÁMETROS	OBJETIVO
HbA1c	< 7%
Glucemia preprandial	70-130 mg/dl
Glucemia posprandial	< 180 mg/dl
Tensión arterial	< 130/80 mmHg
Colesterol LDL	< 100 mg/dl Se recomienda < 70 mg/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta
Colesterol HDL	> 40 mg/dl en varón y > 50 mg/dl en mujer
Triglicéridos	< 150 mg/dl
SUSPENSIÓN HÁBITO TABÁQUICO	
PACIENTE HOSPITALIZADO	
Paciente crítico	< 180 mg/dl (rango 140-180 mg/dl)
Paciente no crítico	Preprandial < 140 mg/dl Glucemia en cualquier momento < 180 mg/dl (No clara evidencia para la recomendación)

Tabla 62. Objetivos control metabólico ADA 2010 (MIR 03-04, 46)

Aspectos relacionados con la diabetes mellitus y embarazo

Debemos distinguir dos situaciones, la de pacientes con DM ya diagnosticada que programan un embarazo, y aquellas que desarrollan una diabetes gestacional (DG) durante el mismo sin diagnóstico previo de DM:

- Aquellas pacientes con DM que desean quedar embarazadas deben ser atendidas por un equipo multidisciplinar con el objetivo de alcanzar unos niveles de HbA1c lo más próximo a lo normal, y en todo caso < 7%, por el incremento exponencial de la morbilidad (malformaciones) y mortalidad fetal con el incremento de los niveles medios de glucemia materna.
- El tratamiento de la DG tiene como objeto disminuir las complicaciones obstétricas perinatales relacionadas con el aumento del tamaño fetal (Tabla 63).

El tratamiento inicial de la DG se basa en el ajuste calórico en función del IMC del paciente previo al embarazo y el peso en el momento de la evaluación, y actividad física moderada en función del periodo de gestación. Los objetivos de control glucémico de la mujer con DG son:

- Establecer el riesgo de diabetes gestacional en la primera visita prenatal
- En las mujeres de alto riesgo se debe realizar despistaje de DMG tan pronto como sea posible tras la confirmación del embarazo utilizando pruebas diagnósticas estándar al igual que en la población general (glucemia basal en ayunas, HbA1c, SOG con 75 g durante dos horas)
- Mujeres de alto riesgo son aquellas que presenten:
 - a) Obesidad grave
 - b) DMG en embarazo previo o hayan tenido un recién nacido macrosómico
 - c) Glucosuria
 - d) Síndrome del ovario poliquístico
 - e) Historia familiar de DM tipo 2
- Mujeres de bajo riesgo para el desarrollo de DMG en las que no se debe realizar despistaje son aquellas que cumplan todos los criterios siguientes:
 - a) Edad < 25 años
 - b) Peso normal antes del embarazo
 - c) Pertenecer a un grupo étnico con baja prevalencia de DM
 - d) No DM en familiares de 1.º grado
 - e) No historia personal de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono
 - f) No historia previa de problemas obstétricos
- A excepción de las mujeres de bajo riesgo, se debe realizar despistaje de DMG entre la 24-28 semana de gestación. En este caso se pueden seguir dos procedimientos de despistaje-diagnóstico:
 - a) Aproximación en dos pasos:
 - 1) Realizar un despistaje inicial determinando la glucosa plasmática a la hora de una carga oral de 50 gramos de glucosa (Prueba de O'Sullivan). Una concentración plasmática ≥ 140 mg/dl identifica el 80% de la DMG, aumentando la sensibilidad al 90% bajando el punto de corte ≥ 130 mg/dl
 - 2) Realizar una SOG-100 g a aquellas mujeres con despistaje positivo
 - b) Aproximación en un paso: realizar directamente una SOG-100 g. El diagnóstico de DMG se establece cuando se alcanzan al menos dos de los siguientes valores a lo largo de la SOG (Criterios de O'Sullivan modificados):
 - Ayunas ≥ 95 mg/dl
 - 1 hora ≥ 180 mg/dl
 - 2 horas ≥ 155 mg/dl
 - 3 horas ≥ 140 mg/dl

Tabla 63. Despistaje y criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional (DMG) (ADA 2010)

glucemia capilares preprandiales < 95 mg/dl, < 140 mg/dl una hora posprandialmente y/o < 120 mg/dl, dos horas posprandialmente. Al inicio de instaurar el tratamiento dietético, se recomienda la determinación de cuerpos cetónicos en ayunas con el objetivo de ajustar la cantidad de hidratos de carbono a ingerir en la cena y el suplemento antes de dormir. En el momento actual, el único tratamiento farmacológico aprobado en aquellas pacientes que no cumplen criterios de control metabólico es la insulina. Criterios de insulinización son:

- Presencia de dos o más valores superiores a los objetivos de control en un periodo de 15 días.
- Presencia de hidramnios o macrosomía fetal en valoración ecográfica.

Tradicionalmente, en el embarazo se han utilizado insulinas humanas biosintéticas (NPH e insulina regular o cristalina). Aunque los análogos de insulina de acción prolongada (glargina, determir) no han demostrado teratogenicidad, no existen ensayos clínicos que puedan excluir el riesgo, por lo que se recomienda precaución en su empleo en la mujer embarazada, aunque no están contraindicados. Por lo general, se prefiere el empleo de insulina humana de acción intermedia (NPH) como insulina basal. Los análogos de insulina de acción rápida (aspártica y lispro) pueden usarse con seguridad en el embarazo. El empleo de glulisina, aunque no contraindicado, no dispone de datos suficientes en el embarazo.

Aspectos relacionados con la medicina preventiva en la diabetes mellitus

Sujetos apropiados para la realización de medidas preventivas en relación con el desarrollo de DM tipo 2 son aquellos con obesidad, glucemia basal alterada, intolerancia a los hidratos de carbono, grupos étnicos de riesgo o con historia familiar cercana de DM tipo 2.

El mayor beneficio de las estrategias preventivas se alcanza con las modificaciones del estilo de vida (dieta y ejercicio con el objetivo de pérdida de peso en aquellos sujetos con sobrepeso u obesidad) (MIR 08-09, 70).

Algún estudio ha demostrado un beneficio de la suspensión del hábito tabáquico a largo plazo sobre la incidencia de diabetes. Fármacos que también han demostrado disminuir la incidencia de nueva DM tipo 2 en sujetos de alto riesgo son la metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de las glucosidasas intestinales y orlistat (este último es un inhibidor de la lipasa pancreática [véase el Capítulo de *Nutrición, dislipemia y obesidad* para más información]). Las recomendaciones actuales en términos de prevención de diabetes mellitus en sujetos de alto riesgo son:

- Reducción de peso (5-10%).
- Actividad física moderada (150 minutos/semana).
- Abandono del hábito tabáquico.
- Se debe considerar tratamiento farmacológico con metformina en pacientes con glucemia basal alterada + intolerancia a los hidratos de carbono + otro factor de riesgo, como HbA1c > 6%, hipertensión arterial, niveles bajos de HDL, hipertrigliceridemia, historia de DM en familiar de primer grado y en obesos < 60 años.

En el momento actual, no existe ninguna terapia validada que haya demostrado disminuir la incidencia de DM tipo 1 en sujetos de alto riesgo (con autoinmunidad positiva) o retrasar la progresión de la misma en pacientes de reciente diagnóstico.

Inmunización en la diabetes mellitus

Recomendaciones ADA:

- Vacuna de la gripe estacional anualmente en todos los diabéticos mayores de seis meses.



- Vacunación frente al neumococo en todos los diabéticos mayores de dos años. Revacunación en sujetos mayores de 64 años si se vacunaron antes de los 65 años y la vacuna fue administrada hace más de cinco años. Otras indicaciones de revacunación se-

rían el síndrome nefrótico, la enfermedad renal crónica y otros estados de inmunosupresión como después de cualquier tipo de trasplante.

Casos clínicos representativos

Varón de 70 años que acude al Hospital de día de endocrinología, tras hallazgo en analítica de control de una glicemia de 456. El paciente refiere polidipsia y poliuria, así como pérdida de 15 kg de peso en los últimos 3 meses. Presenta un IMC de 22 kg/m². La actitud inicial que deberíamos tomar es:

- 1) Repetir la glucemia en ayunas o realizar test de tolerancia oral a la glucosa para confirmar el diagnóstico.
- 2) Iniciar tratamiento con sulfonilureas y reevaluar en seis meses.
- 3) Lo ideal es empezar un tratamiento combinado con acarbose y metformina en dosis plena.
- 4) Inicialmente debemos pautar tratamiento dietético y ejercicio físico, valorando añadir algún fármaco, según la evaluación posterior.
- 5) En este momento, lo más adecuado es iniciar insulino terapia, junto con tratamiento dietético y modificación del estilo de vida.

MIR 05-06, 73; RC: 5

De acuerdo a los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association (2002), ¿ante qué resultado diagnósticaría una diabetes mellitus, en ausencia de una descompensación aguda metabólica?

- 1) Una determinación al azar de glicemia venosa de 156 mg/dl, asociada a clínica de poliuria, polidipsia y pérdida de peso.
- 2) Glicemia venosa de 128 mg/dl, tras dos horas de test de tolerancia oral a la glucosa.
- 3) Dos determinaciones en días diferentes de glicemia venosa en ayunas de 130 mg/dl y 135 mg/dl, respectivamente, sin clínica hiperglucémica.
- 4) Hallazgo de una única glicemia venosa al azar de 210 mg/dl, sin clínica de poliuria, polidipsia y pérdida de peso.
- 5) Glicemia venosa de 42 mg/dl, tras dos horas de test de tolerancia oral a la glucosa.

MIR 03-04, 43; RC: 3

Paciente diabético que acude a Urgencias obnubilado, con los siguientes resultados en el examen de sangre venosa: glucemia 340 mg/dl, pH 7.075 mg/dl, Na⁺ 136 mEq/l, K⁺ 4,5 mEq/l, y bicarbonato estándar 11,2 mmol/l, con cetonuria. En relación con el tratamiento y la evolución, ¿cuál de los siguientes enunciados NO es correcto?

- 1) Se indicará control de ionograma, constantes y glucemia cada 1-2 horas.
- 2) El edema cerebral es raro, pero ocurre con más frecuencia en niños.
- 3) Se proporcionará aporte de suero glucosado o dextrosa a 5% cuando la glucemia sea igual o inferior a 250 mg/dl.
- 4) En este contexto clínico, y una vez resuelto el cuadro, es conveniente parar la insulino terapia endovenosa antes de continuar con insulina subcutánea.
- 5) La cetoacidosis se resuelve a medida que la insulina reduce la lipólisis y aumenta la utilidad periférica de las cetonas, entre otros fenómenos.

MIR 02-03, 116; RC: 4

Una mujer de 62 años acude a urgencias letárgica y con una TA de 100/60. Su glucemia es de 1.250 mg/dl, la natremia de 130 mEq/l, la potasemia de 4,6 mEq/l, el cloro sérico de 100 mEq/l, el bicarbonato sérico de 18 mEq/l, la urea de 67 mg/dl y la creatinina de 2 mg/dl. El tratamiento de esta enfermedad debe incluir:

- 1) Suero salino hipotónico.
- 2) Suero salino hipotónico e insulina.
- 3) Suero salino isotónico e insulina.
- 4) Suero salino hipotónico, bicarbonato e insulina.
- 5) Suero salino isotónico, bicarbonato e insulina.

MIR 02-03, 123; RC: 3

¿Qué modificación recomendaría en el tratamiento de un paciente diabético tratado con insulina cristalina antes de desayuno y comida, y con mezcla de cristalina y NPH antes de la cena, si presentase hipoglucemias repetidas a las 7 horas a.m.?

- 1) Disminuir la dosis de insulina cristalina antes del desayuno.
- 2) Disminuir la dosis de insulina cristalina antes de la cena.

- 3) Disminuir la dosis de insulina NPH antes de la cena.
- 4) Aumentar la ingesta de calorías en el desayuno y la cena.
- 5) Adelantar la hora del desayuno.

RC: 3

Varón de 53 años con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial en tratamiento con tiazidas (TA en consulta: 155/87 mmHg), cardiopatía isquémica con IAM inferoseptal a los 50 años tratado con *bypass* coronario con un grado funcional II de la NYHA, antiagregado con AAS, exfumador y con obesidad grado 1 (IMC: 32 kg/m²). En valoración ambulatoria preoperatoria para cirugía programada de hernia de disco cervical se objetiva en la analítica preoperatoria los siguientes hallazgos: glucemia venosa basal: 145 mg/dl; creatinina plasmática: 1,2 mg/dl; colesterol total: 243 mg/dl; LDL: 145 mg/dl; HDL: 38 mg/dl; TG: 198 mg/dl; perfil hepático con todos los parámetros dentro de la normalidad y hemograma normal. Respecto al diagnóstico de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono de este paciente, ¿cuál es la respuesta correcta?

- 1) El paciente tiene una glucemia basal alterada.
- 2) El paciente presenta criterios diagnósticos de diabetes mellitus.
- 3) El paciente presenta criterios diagnósticos de intolerancia a los hidratos de carbono.
- 4) El paciente no presenta ninguna alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.
- 5) El paciente presenta una glucemia venosa ≥ 126 mg/dl, que si se confirma en una segunda determinación realizada otro día, sería diagnóstica de diabetes mellitus.

RC: 5

Hay que recordar que los criterios diagnósticos de diabetes mellitus son tanto para la ADA como para la OMS la presencia de una glucemia venosa basal ≥ 126 mg/dl o ≥ 200 mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa (criterios que han de ser confirmados en dos días distintos, preferiblemente aunque no de manera imprescindible por el mismo método); o una glucemia venosa al azar ≥ 200 mg/dl junto con clínica cardinal o crisis hiperglucémica (este criterio no precisa ser confirmado otro día y el paciente ya tiene diagnóstico de diabetes mellitus). La ADA en el 2010 ha incluido también como criterio diagnóstico una HbA1c $\geq 6,5\%$ (criterio que también debe ser confirmado otro día), criterio recientemente aceptado por la OMS. Se establecen, asimismo, como categorías diagnósticas:

- La intolerancia a hidratos de carbono, cuando la glucemia plasmática, a las dos horas de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 g es ≥ 140 y < 200 mg/dl.
- La glucosa alterada en ayunas, si la glucemia plasmática en ayunas es ≥ 100 y < 126 mg/dl según ADA y ≥ 110 y < 126 mg/dl según OMS-FID.

La ADA considera estas categorías diagnósticas, junto con la presencia de una HbA1c entre 5,7 y 6,4%, como "prediabetes", y constituyen un factor de riesgo para el desarrollo posterior de diabetes y enfermedad cardiovascular.

Se repite la glucemia venosa en ayunas otro día obteniéndose un valor de 156 mg/dl y una HbA1c de 7,3%. Respecto al tratamiento durante el ingreso para cirugía programada de este paciente, ¿cuál sería la respuesta correcta?

- 1) Se debe iniciar tratamiento con metformina al ingreso que se mantendrá hasta el momento de la cirugía y se reintroducirá en cuanto comience tolerancia oral.
- 2) El tratamiento indicado durante el ingreso será la administración de insulina a demanda o con una pauta de administración programada más correcciones en función del control glucémico durante el ingreso.
- 3) No precisa ningún tratamiento de su glucemia durante el ingreso.
- 4) Se iniciará tratamiento al ingreso con inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV dado el bajo riesgo de hipoglucemia asociado al uso de estos fármacos.
- 5) Se iniciará tratamiento con un análogo de GLP-1 inyectado puesto que se desconoce cuándo comenzará la ingesta oral tras la cirugía, y estos fármacos presentan bajo riesgo de hipoglucemia.

RC: 2

Es importante recordar que salvo excepciones (procedimientos diagnósticos de corta duración en pacientes en tratamiento dietético o con dosis bajas de antidiabéticos orales), se debe considerar siempre a la insulina como el tratamiento de elec-

ción en el paciente hospitalizado. En el paciente hospitalizado se debe cubrir tres aspectos con la insulino terapia: la secreción basal de insulina, la secreción prandial o aportes de hidratos de carbono o glucosa por vía i.v. y establecer una pauta de corrección para manejar hiperglucemias inesperadas, si bien en este paciente de reciente diagnóstico es posible que una pauta de insulina rápida de rescate en función de los controles de glucemia capilar sea suficiente para mantener unos niveles de glucemia venosa dentro de objetivos (objetivos en el paciente no crítico hospitalizado: glucemias preprandiales < 140 mg/dl y en cualquier momento < 180 mg/dl). Pacientes en los que se debe tener un alto grado de sospecha de insulino penia, y que van a requerir insulino terapia con pautas de insulina que cubran las 24 horas del día serían aquellos que cumplan alguna de las siguientes condiciones: pacientes con DM tipo 1 conocida, historia de pancreatocetomía o disfunción pancreática exocrina, historia de fluctuaciones importantes en el control glucémico, historia previa de cetoacidosis diabética, historia de tratamiento con insulina durante más de cinco años o más de diez años de historia de DM. Las pautas correctoras con insulina rápida o ultrarrápida en función de los controles de glucemia capilar sin insulino terapia basal y nutricional asociadas, aunque de uso muy extendido, son poco efectivas en la mayoría de los pacientes y peligrosas en pacientes con insulino penia como los previamente comentados.

Respecto al resto del tratamiento del paciente, ¿cuál de las siguientes respuestas sería incorrecta?

- 1) Se debería iniciar la administración de una estatina con un objetivo de LDL próximo a 70 mg/dl y en cualquier caso siempre < 100 mg/dl.
- 2) Al alta debe iniciarse tratamiento con metformina y establecer recomendaciones dietéticas y sobre actividad física con el objetivo de la pérdida de peso.
- 3) Se debe suspender la antiagregación puesto que el paciente es menor de 55 años.
- 4) Se debe intensificar el tratamiento antihipertensivo con un IECA.
- 5) El paciente debe recibir vacunación anual de la gripe estacional.

RC: 3

Puntos importantes que hay que recordar de esta pregunta:

- El tratamiento inicial de elección en cualquier diabético tipo 2 sin descompensación metabólica aguda es la metformina junto con las medidas higiénico-dietéticas encaminadas hacia la pérdida de peso en aquellos sujetos con sobrepeso u obesidad.
- El tratamiento con estatinas se debe considerar en cualquier paciente diabético con LDL > 100 mg/dl o que presente otros factores de riesgo cardiovascular independientemente de la edad, y es obligado en pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta o > 40 años con algún otro factor de riesgo cardiovascular.
- Las indicaciones de antiagregación en el paciente diabético son las siguientes:
 - En prevención primaria: varones > 50 años o mujeres tras la menopausia (en general > 60) con algún factor de riesgo cardiovascular mayor (historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipemia, tabaquismo o albuminuria) o aquellos con riesgo de padecer un evento cardiovascular a diez años mayor del 10%.
 - En prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta siempre debe realizarse, salvo contraindicación de la aspirina (en este caso administrar clopidogrel). Se recomienda el tratamiento combinado con AAS + clopidogrel durante el 1.º año tras síndrome coronario agudo.
- El tratamiento antihipertensivo de elección en el paciente con diabetes mellitus son los IECA-ARA-II con unos objetivos tensionales de TAS < 130 y TAD < 80 mmHg. Además en cualquier paciente con enfermedad cardiovascular conocida se debe iniciar tratamiento con un IECA, si no existe contraindicación, con el objetivo de reducir el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares.
- Todos los pacientes diabéticos deben recibir vacunación para la gripe estacional anualmente desde los seis años, y frente al neumococo en los mayores de dos años de edad con revacunación a partir de los 64 años si recibieron la vacuna antes de los 65 años y ésta fue administrada hace más de cinco años.

Mujer de 40 años con DM tipo 1 de 23 años de evolución con irregular control metabólico. Tras traumatismo mínimo accidental en pie derecho refiere clínica de edema, dolor y calor a nivel de tobillo derecho, acudiendo al servicio de urgencias donde es diagnosticada de celulitis en pie derecho pautándose tratamiento antimicrobiano empírico oral con cotrimoxazol más ciprofloxacino y reposo durante 14 días. A las cuatro semanas del episodio inicial acude de nuevo al servicio de urgencias con persistencia de sintomatología previa, sin cuadro sistémico ni fiebre termometrada asociada, y con herida plantar en el mismo pie de 48 horas de evolución (véase imagen). Se le realiza una radiografía del pie (véanse imágenes) en la que se objetiva un desplazamiento lateral de las bases de los metatarsianos con respecto a los huesos del tarso, así como una disminución-desaparición de la interlínea articular tarsometatarsiana, acompañada de un aumento de partes blandas y de zonas de esclerosis, fragmentación ósea en la base de los metatarsianos, y analítica sanguínea en la que destacan una glucemia venosa de 287 mg/dl, Cr: 1,3 mg/dl, ionograma normal, VSG: 90 mm/hora y leucocitosis 19.820 /mm³ con desviación izquierda (N: 96%). Ante

este cuadro clínico, ¿cuál es la complicación crónica neuropática-articular de base que presenta la paciente?





Casos clínicos representativos

- 1) Condrocalcinosis.
- 2) Condromalacia.
- 3) Amiotrofia diabética.
- 4) Artropatía de Charcot.
- 5) Fascitis necrotizante.

RC: 4

La neuroartropatía de Charcot se asocia a la pérdida de sensibilidad dolorosa, térmica y propioceptiva, siendo la diabetes mellitus su causa más frecuente, aunque no exclusiva (neurosífilis, siringomielia). Cursa con inflamación, escaso o nulo dolor a nivel tarsal y deformidad e inestabilidad de la articulación. Dentro de su diagnóstico diferencial se encuentran la celulitis, osteomielitis, artritis séptica, osteoartritis, gota y la distrofia simpático-refleja. Su tratamiento es la inmovilización y descarga de la articulación. En caso de inestabilidad permanente de la articulación se indica la artrodesis quirúrgica de la misma.

Ante la evolución y falta de respuesta a tratamiento empírico, ¿cuál es la complicación aguda sobreañadida más probable en el momento actual?

- 1) Celulitis aislada.
- 2) Onicomycosis.
- 3) Osteomielitis.
- 4) Artritis gotosa aguda.
- 5) Oclusión arterial aguda.

RC: 3

Aproximadamente entre un 50-60% de las infecciones graves se acompañan de afectación ósea, y un 20% de las leves. En las úlceras de larga evolución, grandes y profundas o asociadas a elevación de la VSG es imperativo descartar la osteomielitis.

¿Cuál sería la prueba de imagen con mayor sensibilidad y especificidad para descartar osteomielitis en esta paciente?

- 1) Gammagrafía ósea.
- 2) Gammagrafía con leucocitos marcados.
- 3) Resonancia magnética.
- 4) Tomografía axial computarizada.
- 5) Ecografía de partes blandas.

RC: 3

Aunque la biopsia ósea para cultivo e histología es el método de referencia para el diagnóstico de osteomielitis, la RM constituye la técnica de imagen más fiable para el diagnóstico de osteomielitis con una sensibilidad del 90% y una especificidad superior al 80%. La radiografía simple es de valor cuando inicialmente es normal para seguir los cambios evolutivos a lo largo del seguimiento. La gammagrafía ósea tiene una alta sensibilidad, pero una menor especificidad, puesto que puede ser positiva en procesos traumáticos o inflamatorios de origen no séptico. La gammagrafía con leucocitos marcados es más específica pero está limitada en regiones con intensa actividad leucocitaria fisiológica, ricas en médula ósea como los huesos planos.

¿Cuál sería el procedimiento diagnóstico terapéutico más indicado en esta paciente?

- 1) Tratamiento ambulatorio con amoxicilina-ácido clavulánico vía oral y curas locales.
- 2) Obtención de cultivo por biopsia percutánea a través de tejido sano, ortesis transitoria de descarga, curas locales con povidona yodada y administración de antibioterapia empírica de amplio espectro por vía intravenosa durante dos semanas en espera de antibiograma, continuando por vía oral otras cuatro semanas según evolución.
- 3) Cultivo de lesión plantar, ortesis de descarga transitoria, curas locales con povidona yodada y administración de antibioterapia oral en su domicilio durante dos semanas en espera de resultado de cultivo.
- 4) Curas locales y descarga de la articulación exclusivamente, puesto que ya ha recibido tratamiento de amplio espectro durante dos semanas.
- 5) Amputación tarsometatarsiana.

RC: 2

El tratamiento de la osteomielitis aguda es la terapéutica antibiótica dirigida en función de los cultivos de tejido óseo. En la mayoría de los casos la infección es polimicrobiana siendo el *S. aureus* el agente causal más frecuentemente aislado, seguido del *S. epidermidis*, estreptococos y Enterobacteriaceae. El tratamiento quirúrgico de la lesión (desbridamiento del tejido infectado) acorta la duración de la antibioterapia a dos semanas. Sin embargo, aproximadamente un 80% de estas infecciones pueden curarse con tratamiento antibiótico prolongado (seis semanas) sin necesidad de cirugía. En pacientes con osteomielitis crónicas se puede optar por tratamiento antibiótico intermitente.



HIPOGLUCEMIA EN EL SUJETO NO DIABÉTICO

Orientación

MIR

Tema de importancia moderada en el MIR, destacando únicamente el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia, hiperinsulinémica (Tabla 66) y el diagnóstico y manejo del insulinoma (Figura 80).

Aspectos esenciales

- 1 La primera aproximación al insulinoma debe ser su diagnóstico bioquímico, que se realiza al objetivar: hipoglucemia acompañada de insulina, péptido C y proinsulina elevados.
- 2 Una vez realizado el diagnóstico bioquímico del insulinoma, se procede a su localización mediante TC o RM N abdominal o/y OctreoScan. En caso de no conseguir la localización con las técnicas anteriores se procede a ecografía pancreática endoscópica o estimulación intraarterial selectiva con calcio con muestreo venoso hepático.
- 3 Los insulinomas benignos de cabeza pancreática se tratan mediante enucleación. En aquéllos de localización distal se realiza enucleación o pancreatectomía distal.

6.1. Clasificación y aproximación diagnóstica

Definición

Se define la hipoglucemia como la existencia de signos o síntomas de hipoglucemia, en presencia de cifras bajas de glucosa plasmática y mejoría inmediata de los síntomas, tras la elevación de las concentraciones de glucosa (tríada de Whipple). Clínicamente, existe una primera fase en la que se dan síntomas neurogénicos o autonómicos y, después, otra con síntomas neuroglucopénicos (véase el Apartado de *Hipoglucemias en diabetes mellitus*).

La primera fase sintomática puede no desarrollarse en las hipoglucemias desapercibidas de los diabéticos (por neuropatía autonómica o por hipoglucemias frecuentes) o en la instauración lenta de una hipoglucemia (más raro).

- ! La hipoglucemia se define como cifras bajas de glucosa plasmática junto con signos y síntomas de hipoglucemia y mejoría inmediata de los síntomas tras la elevación de las concentraciones de glucosa (tríada de Whipple).

No existe un claro punto de corte para definir la hipoglucemia en la población no diabética. Los síntomas de hipoglucemia en sujetos sanos comienzan a partir de cifras de 55 mg/dl, pero la existencia de combustibles alternativos a nivel del SNC, como los cuerpos cetónicos, hace que se puedan observar cifras más bajas (35-40 mg/dl) en niños o mujeres, por otro lado completamente asintomáticos, así como en sujetos sanos en el posprandio tardío, por lo que es fundamental una historia clínica detallada y el cumplimiento de los criterios de Whipple para no someter a un sujeto sano a exploraciones innecesarias.

Por el contrario, la presencia de unas cifras de glucemia plasmática > 70 mg/dl durante un episodio sintomático descartan totalmente la hipoglucemia como causante del cuadro. La aparición de síntomas en el periodo posprandial, fundamentalmente neurogénicos, y más frecuentemente en mujeres jóvenes, con cifras de glucemia normales, lo que se conoce como hipoglucemia "reactiva" no está relacionada con el descenso de las concentraciones de glucosa y no se puede considerar un desorden hipoglucémico.

El diagnóstico de hipoglucemia en la edad pediátrica y periodo neonatal se establece con un valor de glucemia plasmática < 45 mg/dl, aunque se pueden detectar valores de glucemia entre 40-45 mg/dl en un 5-15% de recién nacidos normales.

? Preguntas

- MIR 99-00, 73
- MIR 99-00F, 87
- MIR 98-99F, 92
- MIR 97-98, 190



PACIENTE ENFERMO O MEDICADO	PACIENTE APARENTEMENTE SANO
Fármacos (causa más frecuente de hipoglucemia en el paciente hospitalizado)	Hiperinsulinismo endógeno
<ul style="list-style-type: none"> Insulina o secretagogo Alcohol Otros (véase Tabla 65) 	<ul style="list-style-type: none"> Insulinoma Alteraciones funcionales de la célula β (nesidioblastosis): hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma (incluyendo pacientes tras <i>bypass</i> gástrico) Hipoglucemia por autoinmunidad: <ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos antiinsulina Anticuerpos antirreceptor de insulina Secretagogos de insulina Otras (posgastrectomía o <i>bypass</i> gástrico con insulinemia precoz y aumento GLP-1 tras llegada de alimentos directamente al intestino delgado)
Enfermedades críticas	Hipoglucemia accidental o facticia
<ul style="list-style-type: none"> Fallo cardíaco, hepático o renal Sepsis Desnutrición grave 	
Déficit hormonal	
<ul style="list-style-type: none"> Déficit de cortisol Déficit de GH Déficit de glucagón y adrenalina 	
Otros tumores no relacionados con los islotes pancreáticos	

Tabla 64. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el paciente no diabético

Aproximación diagnóstica

Para el diagnóstico diferencial de los pacientes adultos puede ser útil la caracterización de los episodios de hipoglucemia como de ayuno o posprandiales, aunque actualmente el diagnóstico de la hipoglucemia en el sujeto no diabético (Tablas 64 y 65) se basa en la presencia o no de una enfermedad de base o tratamiento farmacológico. Por otro lado, a pesar de que clásicamente el insulinoma se ha asociado con hipoglucemia de ayuno, puede producir clínica en el periodo posprandial (y, de hecho, en una minoría de pacientes puede ser la forma exclusiva de presentación). Por el contrario, los pacientes con cirugías gástricas que habitualmente presentan hipoglucemia posprandial, también pueden tener síntomas en ayuno. Otros desórdenes hipoglucémicos, como la hipoglucemia facticia, no pueden clasificarse dentro del grupo de hipoglucemias de ayuno ni posprandiales.

- Antibióticos:** ciprofloxacina, gatifloxacina, pentamidina, sulfonamidas, cotrimoxazol, levofloxacina, antipalúdicos (quinina, artemisina)
- Antihipertensivos:** IECA, ARA-2, β -bloqueantes
- Derivados hormonales:** glucagón (durante endoscopia), somatostatina, IGF-I, mifepristona
- Otros:** indometacina, dextropropoxifeno, litio, heparina, mercaptopurina, ácido acetilsalicílico

Tabla 65. Fármacos relacionados con el desarrollo de hipoglucemia a excepción de antidiabéticos orales y alcohol

- El **síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma** se caracteriza por la presencia de sintomatología típicamente neuroglucopénica, aunque no de forma exclusiva, en el periodo posprandial. Cursa histológicamente con hipertrofia e hiperplasia de los islotes pancreáticos y pruebas de imagen negativas. El tratamiento es la pancreatectomía parcial guiada por los resultados de la estimulación intraarterial selectiva con calcio del páncreas. Transcurridos meses de una cirugía de *bypass* gástrico en Y-de Roux se puede generar un cuadro similar. Si las hipoglucemias aparecen inmediatamente tras la cirugía, es más probable que se trate de insulinoma preexistente.
- La **hipoglucemia asociada a autoanticuerpos** frente a la insulina es una rara entidad característica de pacientes japoneses y coreanos, que cursa con hipoglucemia en el periodo posprandial tardío, en el que la insulina segregada en respuesta a una comida unida a estos anticuerpos se disocia de los mismos de manera aleatoria. Los pacientes con anticuerpos antirreceptor de insulina suelen ser mujeres afroamericanas con otras enfermedades autoinmunitarias

que presentan niveles elevados de insulina en presencia de hipoglucemia con niveles de péptido C apropiadamente suprimidos.

- La **insuficiencia renal** grave cursa con hipoglucemias por la pérdida de la contribución del riñón a la gluconeogénesis, por bloqueo de la gluconeogénesis hepática por toxinas o por disminución del aclaramiento renal de insulina.
- La **hipoglucemia de la hepatopatía grave** se debe a la disminución de la gluconeogénesis hepática y de la reserva hepática de glucógeno, así como a la hiperinsulinemia secundaria a cortocircuito portosistémico y a una ingesta insuficiente.
- El **alcohol** y la glucosa se metabolizan a través de NAD, que es necesaria para la gluconeogénesis hepática. Cuando se agotan las reservas de glucógeno por un ayuno prolongado, se produce hipoglucemia.
- La hipoglucemia relacionada con **tumores no asociados a los islotes pancreáticos** (generalmente de origen mesenquimal) suele estar causada por un exceso de producción de IGF-II incompletamente procesado. En estos casos, las concentraciones plasmáticas de insulina están adecuadamente suprimidas en presencia de hipoglucemia.

En el **paciente aparentemente sano**, el diagnóstico bioquímico diferencial se establece con la determinación, en presencia de hipoglucemia, de insulina, péptido C, proinsulina, β -hidroxibutirato, secretagogos circulantes o urinarios (sulfonilureas y meglitinidas), y la corrección de la hipoglucemia tras la administración de glucagón i.v. con evaluación de la respuesta a la misma. Si no se presencia la hipoglucemia, es necesario realizar una prueba de provocación en función de la situación que provoque al paciente los síntomas. Si son habitualmente de ayuno, una prueba de ayuno prolongada de 72 horas, y si son predominantemente posprandiales administrando la comida que típicamente le produce los síntomas, aunque esta prueba no está completamente estandarizada. No se debe realizar sobrecarga oral de glucosa prolongada para el diagnóstico de la hipoglucemia alimentaria (o reactiva) dado que puede presentar falsos positivos. No obstante, la sobrecarga oral de glucosa puede ser útil en casos de sospecha de insulinoma con test de ayuno normal (una minoría), y en los casos de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma en los que la prueba de ayuno puede ser negativa, mientras que la hipoglucemia sí se manifiesta tras sobrecarga (sobre todo, en pacientes tras *bypass* gástrico).

En la **hipoglucemia en la edad pediátrica** es fundamental la edad de los pacientes para su diagnóstico y clasificación. En los menores de tres años predominan el hiperinsulinismo, los déficit enzimáticos y los problemas de contrarregulación. Los niños en edad preescolar y escolar son

muy sensibles al ayuno y presentan fundamentalmente hipoglucemias cetogénicas que son muy frecuentes en el primer año de vida (MIR 97-98, 190). Este tipo de hipoglucemia se denomina también hipoglucemia funcional del ayuno. En los niños mayores y puberales se debe descartar el fallo hepático y el insulinooma. Otro dato importante a la hora del diagnóstico en el caso de los neonatos es determinar si la hipoglucemia es transitoria (remite en menos de una semana), ya que en este caso suele deberse a la existencia de unas reservas energéticas escasas junto con inmadurez del sistema de contrarregulación. En este grupo se sitúan las hipoglucemias de los recién nacidos con bajo peso gestacional, aquéllos que han padecido hipoxia neonatal o una enfermedad grave (por ej., sepsis). Especial consideración merecen los niños de madres diabéticas, especialmente aquéllas que han presentado mal control durante el embarazo, en los que la hiperglucemia mantenida produce un aumento de la insulina fetal que, tras el nacimiento, favorece el desarrollo de hipoglucemia. Se clasifica como hipoglucemia permanente aquélla que se perpetúa transcurridos los siete días de vida, siendo sus causas más frecuentes el hiperinsulinismo, alteraciones en la función enzimática de la glucosa y de los ácidos grasos, y problemas relacionados con las hormonas contrarreguladoras. Merece especial mención el grupo de las glucogenosis caracterizado por la existencia de depósitos cuantitativa o cualitativamente aumentados de glucógeno secundarios a errores congénitos de su metabolismo. Se dividen en hepáticas (I o enfermedad de von Gierke, III o enfermedad de Forbes y IV o enfermedad de Andersen), que son las más frecuentes, que cursan con hepatomegalia, y las musculares: tipo II o enfermedad de Pompe con afectación del músculo cardíaco, tipo V o enfermedad de McArdle (déficit de fosforilasa muscular) con afectación renal en la mitad de los casos, y otras como las VIII y X menos frecuentes.

Tratamiento

El tratamiento de la hipoglucemia en el momento agudo se basa en la administración de glucosa por vía oral, si el paciente está consciente, o por vía intravenosa, si existe pérdida de conocimiento. El tratamiento específico depende de la etiología (manejo del fallo hepático, resección del tumor mesenquimal, tratamiento sustitutivo corticoideo en la insuficiencia suprarrenal, pancreatometomía parcial dirigida por la estimulación intraarterial de calcio en la hipoglucemia pancreatogénica sin insulinooma sin respuesta a tratamiento farmacológico con inhibidores de las α -glucosidasas, diazóxido o glucocorticoides, corticoides e inmunosupresores en las de origen autoinmunitario, retirada del agente causante en las de origen farmacológico, aporte exógeno de glucosa y evitar los periodos de ayuno prolongados en las glucogenosis, etc.).

6.2. Insulinoma

Epidemiología

El insulinooma o tumor procedente de las células β pancreáticas es el tumor pancreático funcionante más frecuente después del gastrinoma. Los insulinomas son tumores en los que la liberación incontrolada de insulina condiciona su rasgo clínico fundamental: la hipoglucemia. En niños, el insulinooma se debe distinguir de la nesidioblastosis y de la adenomatosis difusa de células β . Casi todos los insulinomas son pancreáticos, siendo los tumores de localización extrapancreática excepcionales. Menos de un 10% son malignos, son múltiples o están asociados al MEN 1, en cuyo caso suelen ser multifocales. El diagnóstico de malignidad en el insulinooma se basa en los siguientes criterios: presencia de metástasis a distancia, afectación ganglionar o invasión local de estructuras vecinas (MIR 99-00F, 87).



RECUERDA

El insulinooma es el tumor pancreático más frecuente tras el gastrinoma. En menos del 10% de los casos es maligno o se asocia a MEN tipo 1 en cuyo caso puede ser multifocal.

Clínica y diagnóstico

La presentación clásica del insulinooma consiste en hipoglucemia, en la mayoría de los casos de ayuno, aunque en raras ocasiones únicamente durante el periodo posprandial. Es característico el aumento de peso por efecto anabólico de la insulina y por la mayor ingesta para combatir la hipoglucemia.

El diagnóstico se realiza demostrando hipoglucemia de ayuno y unos niveles normales o altos de insulina plasmática. Si no se puede realizar el diagnóstico bioquímico en una hipoglucemia espontánea, se practica una prueba de ayuno, en la que aproximadamente el 75% de los pacientes con insulinooma presentan hipoglucemia en las primeras 24 horas, mientras que sólo en un 5% es necesario prolongar el ayuno hasta el tercer día (véase Tabla 66).

Es frecuente encontrar aumento de los anticuerpos antiinsulina y de los niveles de proinsulina por un procesamiento incompleto de la insulina en las células del insulinooma.

	GLUCOSA PLASMÁTICA (mg/dl)	INSULINA	PÉPTIDO C	PROINSULINA	β -OH BUTIRATO	↑ GLUCOSA TRAS GLUCAGÓN	HIPOGLUCEMIANTE ORAL EN SANGRE U ORINA	AC. ANTIINSULINA
Insulina exógena	< 55	↑↑	↓	↓	↓	↑	No	No/Sí
Insulinoma ^a	< 55	↑	↑	↑	↓	↑	No	No/Sí
Hipoglucemiante oral	< 55	↑	↑	↑	↓	↑	Sí	No
Autoinmunitaria	< 55	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↑	No	Sí
IGF-II ^b	< 55	↓	↓	↓	↓	↑	No	No
No mediada por insulina o IGF-II	< 55	↓	↓	↓	↑	↓	No	No

^a Igual perfil bioquímico en el síndrome de hipoglucemia pancreatogénica sin insulinooma y en el hiperinsulinismo endógeno asociado a *bypass* gástrico

^b Incremento de pro-IGF-II, IGF-II y ratio IGF-II/IGF-I

Tabla 66. Diagnóstico bioquímico diferencial de la hipoglucemia



! RECUERDA

El diagnóstico bioquímico del insulinoma se establece con unos niveles de insulina y péptido C plasmático elevados en presencia de hipoglucemia y con pruebas de detección de secretagogos y meglitinidas negativos en sangre u orina.

Diagnóstico de localización

Una vez tenemos la confirmación bioquímica de hiperinsulinismo endógeno durante hipoglucemia, y descartadas otras causas, fundamentalmente la hipoglucemia facticia, se procede al diagnóstico de localización (MIR 98-99F, 92). Para ello se utiliza (Figura 80):

- **TC abdominal de alta resolución.** Detecta entre el 70-80% de los insulinomas, si bien, como los insulinomas son frecuentemente muy pequeños (< 1 cm), la ausencia de resultados en las técnicas de imagen no descarta su presencia.
- La **RM abdominal** detecta aproximadamente el 85% de los insulinomas.
- La **gammagrafía con pentetreótido-In** es positiva aproximadamente en el 50% de los insulinomas. Es útil en el diagnóstico de metástasis y de tumores multicéntricos, y también en el seguimiento posquirúrgico.
- La **ecografía pancreática endoscópica**, aunque se trata de una técnica invasiva, permite la realización de PAAF diagnóstica de la lesión pancreática, y en centros experimentados proporciona una sensibilidad del 90% en la localización del insulinoma.
- El **muestreo venoso hepático tras estimulación intraarterial selectiva con calcio**, pese a ser también una técnica invasiva permite localizar el insulinoma en aquellos pacientes en los que se han realizado otras técnicas de imagen que han resultado no concluyentes o negativas. Éste es el procedimiento de elección en la hipoglucemia pancreatogénica sin insulinoma (por ej., tras *bypass* gástrico).
- La **ecografía pancreática intraoperatoria** detecta prácticamente el 100% de los insulinomas no localizados previamente, además de permitir identificar de forma precisa si la tumoración es múltiple (Figura 81).

Tratamiento

Tratamiento médico

Cuando existe hipoglucemia grave, es necesario administrar glucosa intravenosa. Para mantener la glucosa dentro de límites normales antes de la operación, se pueden utilizar el diazóxido y la octreótida, que inhiben la secreción de insulina por parte de la célula β pancreática. Efectos secundarios característicos del diazóxido son la aparición de

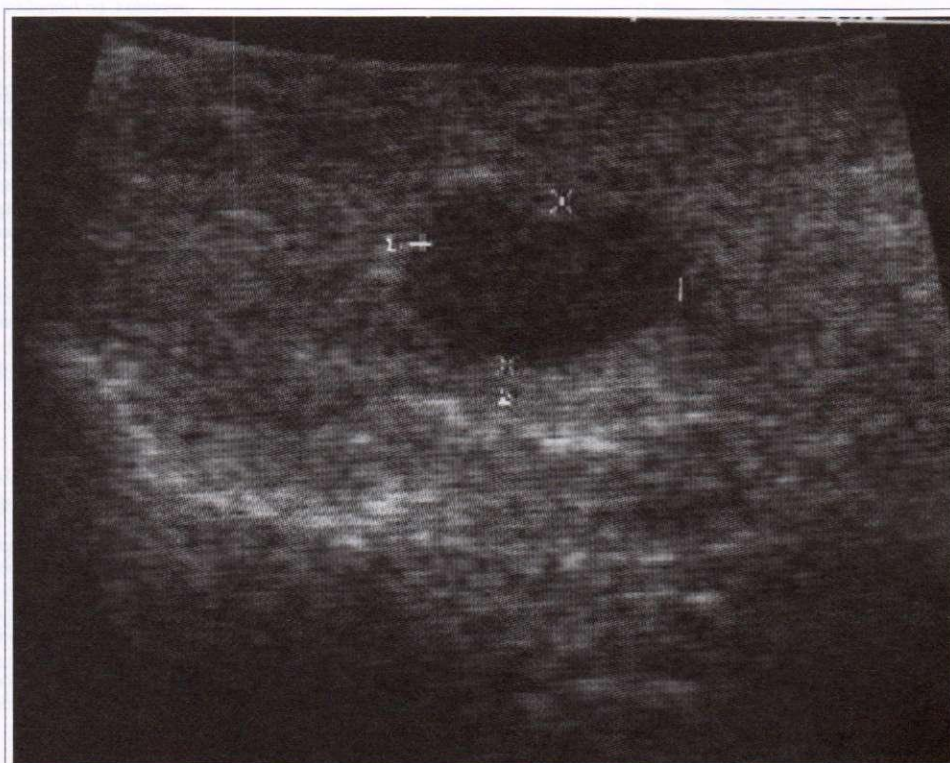
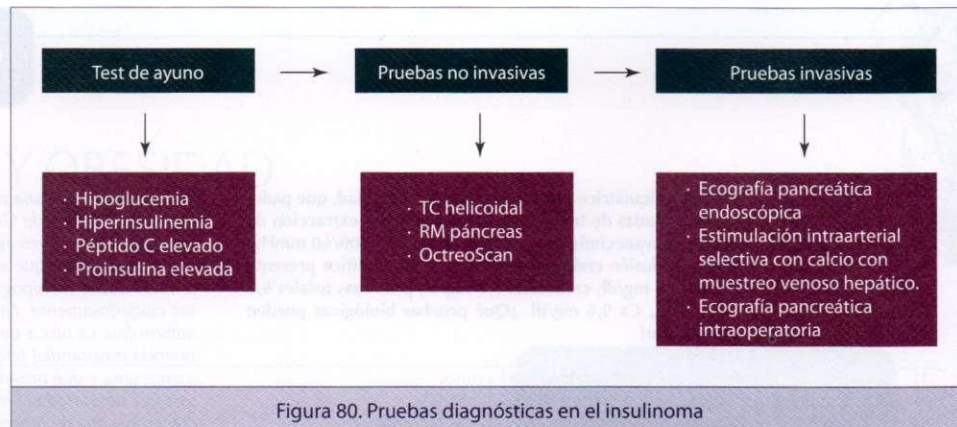


Figura 81. Paciente de 56 años con clínica de hipoglucemias de ayuno de un año de evolución y diagnóstico bioquímico de hiperinsulinismo endógeno, en el que no se objetivó en pruebas de imagen no invasivas (TC, RM, OctreoScan) lesión pancreática y es sometido a intervención quirúrgica objetivándose en ecografía intraoperatoria lesión hipodensa de 3,6 mm en cola pancreática con diagnóstico histológico final de insulinoma

hirsutismo en la mujer y los edemas. En el caso de la octreótida hay que usar preparados de vida media-corta, dosis crecientes y monitorizar la glucemia, dado que en algunos pacientes puede agravarse la hipoglucemia por inhibición de hormonas contrarreguladoras. Si hay metástasis o si el tumor es irsecable, el tratamiento a largo plazo que se prefiere es diazóxido. La quimioterapia de elección cuando existen metástasis es estreptozocina más fluoruracilo.

Tratamiento quirúrgico

Es el tratamiento de elección en caso de localización del mismo (MIR 99-00, 73). Aquéllos situados en la cabeza pancreática se tratan mediante enucleación, reservando la pancreaticoduodenectomía para aquellas lesiones de gran tamaño o ante sospecha de malignidad. En aquéllos de localización en cola pancreática se suele realizar una pancreatectomía distal.

Paciente de 52 años en estudio psiquiátrico por cambios de personalidad, que padece crisis de irritabilidad acompañadas de temblores. Después de una extracción de sangre para analítica, sufre un desvanecimiento, con tensión arterial 100/60 mmHg, del que se recupera tras una perfusión endovenosa de suero. La analítica presenta Hto 42%, Hb 13 g/dl, glucosa 48 mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl, proteínas totales 6,2 g/dl, Na 135 mEq/l, K 3,7 mEq/l, Ca 9,6 mg/dl. ¿Qué pruebas biológicas pueden llevarle al diagnóstico del paciente?

- 1) Insulinemia y relación insulina/glucosa durante el ayuno.
- 2) Gastrinemia basal y estimulada con secretina, BAO y MAO.
- 3) Determinación de glucagón plasmático y catecolaminas en orina.
- 4) Prueba de estimulación con metirapona, aldosterona y renina.
- 5) Péptido intestinal vasoactivo en plasma, gastrina y glucagón.

RC: 1

En un paciente con hipoglucemia de ayuno coincidente con elevación de los niveles de insulina sérica y disminución de los niveles séricos de péptido C, el diagnóstico de sospecha:

- 1) Hipoglucemia por insulinoma.
- 2) Hipoglucemia reactiva.
- 3) Hipoglucemia por ingesta de sulfonilureas.
- 4) Hipoglucemia por administración de insulina exógena.
- 5) Hipoglucemia por deficiencia de hormonas coninsulares.

RC: 4

Mujer de 64 años que es traída al servicio de urgencias del hospital en una ambulancia de emergencias avisada por su marido que refiere que la ha encontrado esta mañana muy somnolienta y con un lenguaje incoherente. El personal sanitario del servicio de emergencia se encuentra a la paciente sudorosa, con muy bajo nivel de consciencia, escasa respuesta a estímulos verbales aunque mantiene respuesta a estímulos dolorosos. La familia de la paciente no refiere antecedentes médicos de interés salvo hipertensión arterial en tratamiento con un diurético tiazídico, aunque sí comentan que la paciente ha presentado varios episodios en los últimos meses de sudoración y sensación de mareo al despertar y a media mañana que cedían con la ingesta de alimentos. Se obtiene una glucemia capilar con unas cifras de 34 mg/dl, procediéndose a la administración de glucosa a través de una vía intravenosa. Transcurridos diez minutos la paciente recobra un estado normal de consciencia, manteniéndose aporte de suero glucosado i.v., se le administran hidratos de carbono por vía oral, y es trasladada al hospital. A su llegada presenta una glucemia venosa de 95 mg/dl sin otras alteraciones analíticas, una exploración física absolutamente normal y el único dato añadido a lo ya expuesto es que refiere ganancia de aproximadamente 5 kg en los últimos tres meses que achaca a comidas frecuentes que realiza para evitar los síntomas referidos que relaciona con los periodos de ayuno. ¿Cuál sería la orientación diagnóstica inicial y qué exploraciones complementarias deben realizarse para confirmar este juicio clínico?

- 1) Lo más probable es que la paciente presente una insuficiencia suprarrenal primaria y se debe realizar una prueba de estímulo con ACTH.
- 2) Lo más probable es que la paciente presente un déficit de hormona de crecimiento y se debe realizar una hipoglucemia insulínica.
- 3) Lo más probable es que la paciente presente un hiperinsulinismo endógeno, y dentro de éste un insulinoma, y se deben obtener niveles de insulina y péptido C en hipoglucemia espontánea o tras test de ayuno, descartando la ingesta de secretagogos de insulina.
- 4) Lo más probable es que la paciente presente una hipoglucemia por anticuerpos antiinsulina y se deben determinar sus títulos plasmáticos.
- 5) Lo más probable es que la paciente presente una neoplasia retroperitoneal y se deben determinar las concentraciones de IGF-II.

RC: 3

El diagnóstico diferencial de la hipoglucemia se inicia categorizando al paciente en aquél que presenta una enfermedad de base que puede justificar la hipoglucemia y aquel sujeto aparentemente sano. La paciente presenta una exploración física normal en el servicio de urgencias y ninguna alteración analítica acompañante. Esto unido a la ausencia de antecedentes quirúrgicos, tuberculosis y/o patología

hipotálamo-hipofisaria descarta prácticamente la presencia de una insuficiencia suprarrenal o déficit de GH. Lo mismo se puede decir de la neoplasia retroperitoneal que suele ser tumores agresivos acompañados de síndrome constitucional. También hay que recordar que en el paciente hospitalizado, aunque éste no es el caso, la primera causa de hipoglucemia es la administración de fármacos que se debe revisar cuidadosamente. Finalmente, la hipoglucemia autoinmunitaria por anticuerpos antiinsulina es típica de población asiática y se produce característicamente en el periodo posprandial tardío. Por tanto, nos encontramos con una paciente aparentemente sana y que presenta hipoglucemias de ayuno, siendo la causa más frecuente, una vez descartada la ingesta subrepticia de secretagogos o la administración facticia de insulina, el hiperinsulinismo endógeno. La edad de la paciente y la ausencia de antecedentes de cirugía gastrointestinal sugieren la presencia de un insulinoma. La confirmación diagnóstica se realizará mediante la determinación de insulina y péptido C en hipoglucemia espontánea o tras la realización de una prueba de ayuno prolongada.

Se realiza prueba de ayuno prolongada presentando la paciente a las 18 horas de ayuno un episodio clínicamente compatible con hipoglucemia, con una glucemia venosa de 40 mg/dl, con una insulina y péptido C inapropiadamente elevados, niveles bajos de β -hidroxibutirato y un incremento de la glucemia plasmática tras la administración de glucagón. Se determinan asimismo niveles urinarios de sulfonilureas y metiglinidas que resultan negativos. Confirmado bioquímicamente el hiperinsulinismo endógeno, ¿cuál sería la prueba de imagen de elección para la localización del posible insulinoma?

- 1) Resonancia magnética abdominal.
- 2) TC toracoabdominal.
- 3) OctreoScan.
- 4) Arteriografía abdominal.
- 5) TC abdominal.

RC: 5

Más del 90% de los insulinomas son de localización pancreática. La resonancia magnética no ha demostrado ser superior a la TC de alta resolución para localización del insulinoma, por lo que su mayor coste ha colocado a la TC como prueba de primera indicación para el diagnóstico de imagen. No obstante, los insulinomas suelen presentar un tamaño muy pequeño por lo que la ausencia de imagen no descarta el diagnóstico que, como ya se ha comentado, es bioquímico. El OctreoScan es una prueba complementaria que puede mostrar una captación patológica en el 50% de los insulinomas que presentan receptores de somatostatina en su superficie. Otras pruebas de imagen de segunda elección son la ecoendoscopia con una sensibilidad de hasta el 90% o la ecografía pancreática intraoperatoria que detecta prácticamente el 100% de los insulinomas.

Se realiza TC abdominal en la que se objetiva un nódulo en cabeza de páncreas de 2 cm de diámetro sin otros hallazgos patológicos, ¿cuál sería el proceder terapéutico más adecuado?

- 1) Iniciar tratamiento con diazóxido y si la paciente presenta buena respuesta, mantener el mismo sin intervenir dada la importante morbimortalidad de la cirugía.
- 2) Tratamiento crónico con análogos de somatostatina que han demostrado ser superiores a la intervención quirúrgica.
- 3) Practicar una pancreatectomía total.
- 4) Enucleación de la lesión localizada en cabeza pancreática.
- 5) Quimioterapia con estreptozocina más 5-fluoruracilo.

RC: 4

El tratamiento de elección en todo insulinoma potencialmente resecable es la cirugía, enucleación de la lesión en tumores de cabeza pancreática, reservando la pancreaticoduodenectomía para las lesiones de gran tamaño o ante sospecha de malignidad. En los localizados en la cola pancreática se realiza una pancreatectomía distal. El tratamiento médico con diazóxido y/o análogos de somatostatina se emplea prequirúrgicamente para evitar los episodios de hipoglucemia. La quimioterapia de elección en los casos de malignidad con metástasis a distancia es la estreptozocina más 5-fluoruracilo.



07.

NUTRICIÓN, DISLIPEMIA Y OBESIDAD

Orientación
MIR

Tema de gran importancia en el MIR, pero que habitualmente presenta gran dispersión en las preguntas. De una manera general, resultan de mayor importancia: la valoración de la desnutrición (peso y sus variantes, proteínas viscerales y su vida media); conocer las hiperlipoproteinemias secundarias, la hipocolesterolemia familiar (Tabla 73) y los tratamientos farmacológicos de la dislipemia, así como los objetivos de control de la dislipemia (Tabla 74) y del resto de factores de riesgo cardiovascular, especialmente en diabéticos. Por último, también destaca de manera especial la morbilidad asociada a la obesidad.

Aspectos esenciales

- 1 El peso y sus combinaciones (índice de masa corporal = peso en kg/talla² en metros; % de pérdida de peso y % de pérdida de peso respecto al peso ideal) constituyen el mejor índice para valorar el estado nutricional.
- 2 La albúmina es una proteína plasmática que permite evaluar el estado nutricional, pero que tiene importantes limitaciones: siempre estará disminuida ante el sangrado y en las patologías hepáticas, por lo que en esas ocasiones pierde su utilidad. Su vida media plasmática es de 20 días, de ahí que no permita la evaluación de cambios nutricionales a corto plazo.
- 3 Otras proteínas que evalúan el compartimento visceral son: la transferrina (vida media de diez días); prealbúmina (vida media de dos días); proteína ligadora de retinol (vida media de diez horas).
- 4 Ante cualquier dislipemia, siempre se debe considerar la posibilidad de que sea secundaria (a obesidad, mal control de la diabetes, hipotiroidismo, alcoholismo, etc.), en cuyo caso siempre se iniciará el tratamiento intentando corregir la causa (pérdida de peso, control de diabetes, abstinencia alcohólica, tratamiento del hipotiroidismo, etc.).
- 5 Hay que revisar los objetivos de control de la dislipemia (Tabla 74) y los objetivos de control de la diabetes mellitus (Capítulo 5).
- 6 La morbilidad asociada a la obesidad viene determinada por la mayor asociación de DM, HTA, dislipemia, enfermedad vascular, problemas respiratorios, osteoarticulares, problemas digestivos y mayor riesgo de determinados tipos de cáncer. Es de gran importancia, en relación al riesgo cardiovascular, la distribución de la grasa corporal (mayor riesgo, el acúmulo de grasa abdominal). En los niños, resulta de gran importancia la posibilidad de edad ósea avanzada y de adelanto puberal secundario a dicha obesidad.

7.1. Principios generales de nutrición

Introducción

La ingesta debe ser siempre necesaria para cubrir las necesidades metabólicas del organismo, pero sin llegar a producir obesidad.

Además, como los distintos alimentos tienen distinta proporción de principios activos, debe existir un equilibrio adecuado (Tabla 67).

Hidratos de carbono 55%**Grasas 30-35%:**

- Saturadas < 10%
- Monoinsaturadas 15-20%
- Poliinsaturadas < 10%
- Colesterol < 300 mg/día

Proteínas 10-15%

Tabla 67. Proporción de principios activos de una dieta equilibrada

? Preguntas

- MIR 09-10, 76, 220
- MIR 08-09, 73
- MIR 07-08, 74, 75, 76, 183
- MIR 06-07, 67, 70
- MIR 05-06, 74, 77, 78
- MIR 04-05, 74, 77, 78
- MIR 03-04, 45, 76
- MIR 02-03, 119, 127, 255
- MIR 01-02, 65
- MIR 00-01, 63
- MIR 00-01F, 258,
- MIR 99-00, 68, 79, 80, 256
- MIR 99-00F, 77, 80, 81, 83
- MIR 98-99F, 215
- MIR 97-98, 108, 178

Carbohidratos y lípidos

Los carbohidratos constituyen el mayor componente de la dieta y se deben aportar preferentemente los complejos o de absorción lenta (por ej., almidones) y evitar el exceso de los de absorción rápida (monosacáridos y disacáridos). Las grasas se dividen en saturadas, fundamentalmente con un origen animal, monoinsaturadas (un doble enlace) que proceden del aceite de oliva y vegetales, y poliinsaturadas (más de dos dobles enlaces, dentro de las que se incluyen el ácido linoleico y linolénico y los ácidos grasos omega-3 y omega-6) de grasas vegetales y pescado azul.

VITAMINA	FUNCIÓN	DEFICIENCIA	TOXICIDAD
Vitamina B ₁ o tiamina	Coenzima en el metabolismo de los carbohidratos, funcionamiento del corazón, nervios y músculos	Beri-beri Encefalopatía de Wernicke	
Niacina	Componente de las coenzimas de NAD implicadas en la glucólisis	Pelagra: diarrea, dermatitis, demencia	
Vitamina B ₆ o piridoxina	Cofactor en el metabolismo de los aminoácidos	Polineuropatía, dermatitis, glositis	Ataxia y neuropatía sensitiva
Ácido fólico	Formación de glóbulos rojos	Anemia macrocítica, trombocitopenia, leucopenia, glositis, diarrea	
Vitamina B ₁₂	Formación de glóbulos rojos	Anemia perniciosa, polineuropatía, glositis	
Vitamina C	Interviene en el metabolismo de los aminoácidos y formación del colágeno	Escorbuto (hiperquetatosis folicular, petequias, sangrado gingival)	
Vitamina A	Desarrollo de las células de la retina, diferenciación de epitelios, crecimiento óseo, formación de esperma	Ceguera nocturna, xeroftalmia, hiperqueratosis folicular, retraso del crecimiento, esterilidad masculina	Cefalea (pseudomotor cerebri), astenia, hipercalcemia
Vitamina D	Absorción de calcio y fósforo en intestino y su utilización en la formación de hueso	Raquitismo y osteomalacia	Hipercalcemia
Vitamina E	Antioxidante	Anemia hemolítica, retinopatía, polineuropatía	
Vitamina K	Formación de factores de coagulación	Aumento de tiempos de coagulación, sangrado	Ictericia neonatal

Tabla 68. Funciones y estados patológicos de las principales vitaminas (MIR 07-08, 183; MIR 04-05, 74)

OLIGOELEMENTO	FUNCIÓN	DEFICIENCIA	TOXICIDAD
Hierro	Transporte de oxígeno	Anemia microcítica, glositis, astenia	Hemosiderosis
Cobre	Cofactor de ceruloplasmina	Deterioro mental, hipotermia, anemia microcítica, neutropenia	Náuseas, vómitos, diarrea
Flúor	Protección caries dental	Desarrollo de caries	Fluorosis (tinción irreversible de los dientes)
Magnesio	Asociado a la función de más de 300 enzimas implicadas en el metabolismo de carbohidratos y proteínas	Parestesias, tetania, convulsiones	Diarrea
Zinc	Cofactor de enzimas	Retraso del crecimiento, hipogonadismo, alteración del gusto y el olfato, dermatitis nasolabial, cicatrización enlentecida, alopecia, acrodermatitis enteropática	

Tabla 69. Funciones y estados patológicos de los principales oligoelementos

Proteínas

La presencia de una cantidad suficiente no asegura que la ingesta sea la adecuada, sino que depende del tipo de proteína que se ingiere, es decir, de sus aminoácidos. El valor nutricional de las proteínas depende de la presencia de aminoácidos esenciales, que se recomiendan en un 25%. El valor biológico de una proteína depende de lo equilibrada que esté en cuanto a su composición de aminoácidos y a su digestibilidad, es decir, es una medida de la absorción y síntesis de una proteína que se ingiere. La ovoalbúmina sirve de referencia (100%), seguida de la lactoalbúmina (85%), después las proteínas de la carne y pescado (80-85%), de soja (75%), de cereales y legumbres (entre el 30 y 60%, dependiendo del tipo, que es, en general, mayor para los cereales como grupo una vez descartada la soja de las legumbres), y por último, las de las verduras. La proteína del suero extraída de la leche es la de mayor valor biológico (104%, que supera el 100% dado que la referencia es la del huevo). Mientras que las proteínas del huevo, lácteos y carnes aportan todos los aminoácidos, una dieta basada exclusivamente en cereales o legumbres puede ser deficitaria en algunos aminoácidos (MIR 99-00F, 83).

Vitaminas y micronutrientes

Además de las necesidades energéticas y estructurales, existen una serie de oligoelementos que son necesarios para el buen funciona-

miento de las enzimas celulares (Tabla 68 y 69). Su déficit produce diversas enfermedades, pero el exceso también puede producir patología: la hipervitaminosis A produce pseudotumor *cerebri*, la D puede producir hipercalcemia en casos de intoxicación, la K administrada en exceso durante el embarazo puede producir ictericia neonatal, la B6 puede producir neuropatía periférica sensitiva, etc. También el exceso de algunos micronutrientes puede producir patología (por ej., fluorosis por exceso de flúor) (MIR 99-00F, 77).

! RECUERDA

El sangrado de las encías, en un paciente con riesgo nutricional debe sugerirnos un posible déficit de vitamina K o de vitamina C, pudiendo diferenciar ambos valorando la coagulación (tiempo de protrombina alterado en el déficit de vitamina K).

Desnutrición

Clásicamente, se describían dos síndromes, el marasmo (desnutrición calórica) y el Kwashiorkor (desnutrición proteica). En la práctica clínica, la mayoría de los estados de desnutrición son una combinación de malnutrición energético-proteica (Tabla 70) (MIR 99-00F, 80) y el peso (y sus combinaciones) es el índice más importante para valorar el estado nutricional (MIR 00-01F, 258). La malnutrición proteica grave se acompaña de un importante aumento intersticial (edemas)



CALÓRICA	PROTEICA O KWASHIORKOR	MIXTA
ALTERACIONES ANTROPOMÉTRICAS	ALTERACIONES DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	AMBAS
1. Peso: <ul style="list-style-type: none"> % disminución del peso previo % disminución del peso ideal Velocidad de pérdida de peso IMC < 18,5 (grave si < 16) 2. Pliegues cutáneos (tricipital, etc.) 3. Circunferencia media braquial	1. Compartimento muscular <ul style="list-style-type: none"> Balance nitrogenado Índice creatinina-altura 2. Compartimento visceral <ul style="list-style-type: none"> a) Proteínas de vida media intermedia <ul style="list-style-type: none"> Albúmina (20 días) Transferrina (10 días) b) Proteínas vida media corta <ul style="list-style-type: none"> Prealbúmina (2 días) Proteína ligadora de retinol (10 h) 	1. Combinación de las anteriores 2. Disminución de los linfocitos totales* 3. Anergia cutánea*
* Se alteran en cualquier tipo de desnutrición e indican que es de grado grave, si linfocitos < 800 y anergia cutánea		
Tabla 70. Valoración de la desnutrición (MIR 05-06, 74; MIR 02-03, 127)		

por la disminución de la presión osmótica del plasma (MIR 09-10, 220). La desnutrición grave complica cualquier situación médica. El soporte nutricional precoz es necesario en las fases prequirúrgica y posquirúrgica para disminuir las complicaciones, incluso con nutrición parenteral total, si es preciso. Es muy importante realizar una estimación del riesgo nutricional de los pacientes ingresados (MIR 99-00, 79).



RECUERDA

El peso es el índice más importante para valorar el estado nutricional de un individuo.

Evaluación de los requerimientos

Cuando se quiere realizar una nutrición correcta, tanto en personas sanas como en los casos de desnutrición, es importante realizar una evaluación de los requerimientos. Para ello, es preciso conocer el metabolismo basal y el gasto energético añadido. Existen diversos métodos para calcular el metabolismo basal:

- **Ecuación de Harris-Benedict:** utiliza varios parámetros como el peso, la talla, la edad y un factor corrector, dependiendo de la situación del paciente.
- **Ecuación de Fick:** útil en pacientes en unidades de cuidados intensivos. Utiliza la diferencia de saturación de oxígeno arteriovenosa, el gasto cardíaco y la hemoglobina.
- **Calorimetría indirecta:** más exacto, pero más caro y menos disponible. Utiliza el consumo de oxígeno y la eliminación de CO_2 .

Nutrición enteral

Es fundamental recordar que la vía enteral siempre es la de elección para administrar soporte nutricional, cuando es posible. La vía preferida es la oral, reservando los accesos gástricos o intestinales (a través de sondas nasogástricas o nasoyeyunales, o bien gastrostomía o yeyunostomía) cuando la anterior no sea posible (Figura 82). Para la nutrición enteral, se utilizan preparados de nutrición artificial, en los que existen mezclas equilibradas de principios activos con osmolaridades tolerables y que pueden adaptarse dependiendo de las características del paciente (diabetes mellitus, hepatopatía, nefropatía, etc.).



RECUERDA

La vía de elección, siempre que sea posible (longitud y funcionalidad de tubo digestivo), para el soporte nutricional es la enteral por vía oral, reservando los accesos gástricos o enterales cuando la anterior no sea posible.

A continuación, se enumeran las indicaciones, contraindicaciones y problemas de la nutrición enteral, debido a su amplia utilización. Se debe recordar que, en determinados casos, puede ser mejor el uso de una gastrostomía (o yeyunostomía) si el tiempo requerido para la nutrición enteral se va a prolongar meses.

Indicaciones

Ingesta oral no adecuada (< 50% de los requerimientos nutricionales calculados) durante más de siete días o previsión de que va a durar más

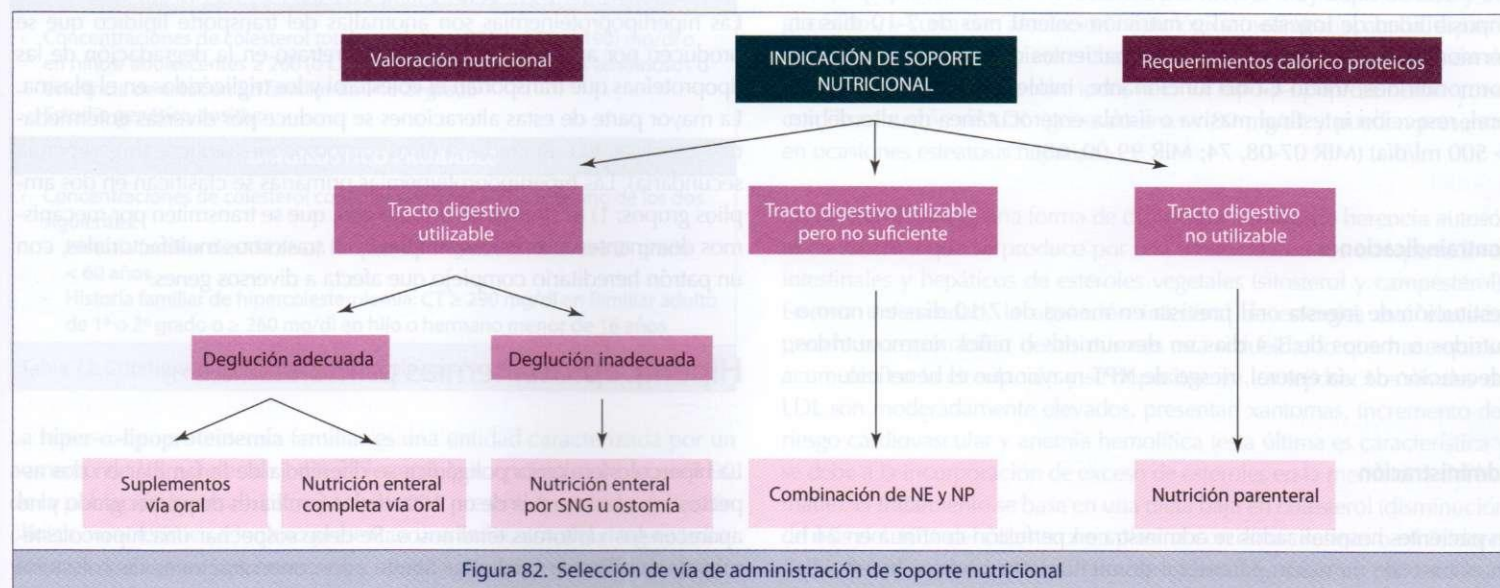


Figura 82. Selección de vía de administración de soporte nutricional

de este periodo, incapacidad para ingesta oral, fístula enterocutánea de bajo débito (< 500 ml/día), pancreatitis aguda (sonda nasoyeyunal) y en combinación con la parenteral, en la resección intestinal masiva.

Contraindicaciones

Obstrucción intestinal, íleo, fístula de alto débito, intolerancia a las sondas (MIR 00-01, 63).

Administración

Cuando la sonda es gástrica, la administración se realiza de forma intermitente, con bolos cada 4-6 horas, o en perfusión continua en casos seleccionados (traumatismos craneoencefálicos y otros con disminución de la motilidad o capacidad gástrica). En sondas intestinales, la administración se realiza de forma continua, durante un periodo variable entre 8 y 24 horas.

Complicaciones

Diarrea (siempre excluir antes otras causas), aspiración (mantener al paciente sentado durante la nutrición y al menos una hora después), obstrucción de la sonda (realizar lavados con agua tras cada administración y no pasar por la sonda medicación no indicada), residuo gástrico (aspirar siempre antes de cada administración, excluir siempre obstrucción), esofagitis (prevenir con anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones).

Nutrición parenteral

La nutrición parenteral siempre debe valorarse en función de los riesgos y beneficios que va a obtener el paciente. Las formas de administración son a través de vías periféricas (en periodos cortos, menos de siete días, ya que a largo plazo produce flebitis) o a través de vías centrales (en cuyo caso reservar la vía para la nutrición o, si es de varias luces, dejar una luz exclusivamente para ello). Existe la posibilidad de nutrición parenteral domiciliaria. A continuación, se enumeran las indicaciones, contraindicaciones y problemas de la nutrición parenteral total (NPT o por vía central).

Indicaciones

Imposibilidad de ingesta oral o nutrición enteral más de 7-10 días en normonutridos o más de 3-4 días en pacientes desnutridos o en niños normonutridos, tracto GI no funcionante, intolerancia a nutrición enteral, resección intestinal masiva o fístula enterocutánea de alto débito (> 500 ml/día) (MIR 07-08, 74; MIR 99-00, 68).

Contraindicaciones

Restitución de ingesta oral prevista en menos de 7-10 días en normonutridos o menos de 3-4 días en desnutridos o niños normonutridos, adecuación de vía enteral, riesgo de NPT mayor que el beneficio.

Administración

En pacientes hospitalizados se administra en perfusión continua en 24 h. En el caso de nutrición parenteral domiciliaria se prefiere la adminis-

tración cíclica frente a la continua, ya que permite a los pacientes una mayor libertad y parece que se asocia a menor tasa de hepatopatía a largo plazo. Existen soluciones estándar de aminoácidos e hidratos de carbono, soluciones lipídicas (ambas deben administrarse) y las soluciones tres en uno (en una misma bolsa están todos los principios activos).

Complicaciones

Puede ser preciso aumentar los requerimientos de insulina en los diabéticos (se adhiere a las paredes de la bolsa). Al inicio del ciclo puede haber hiperglucemia, por lo que debe monitorizarse la glucemia estrechamente; las derivadas del acceso central (sepsis por catéter, trombosis, neumotórax, etc.); alteraciones electrolíticas que hay que monitorizar, elevación del BUN por exceso de proteínas; alteración hepática por esteatosis (disminuir las calorías totales si sucede, o emplear preparados lipídicos estructurados u otros más modernos). En algunos casos, calambres musculares en las primeras horas, que se corrigen aumentando el aporte de iones.

La complicación más grave de la nutrición artificial es el **síndrome de realimentación**, que se produce por una excesiva administración de calorías a pacientes gravemente desnutridos, o con importante ayuno previo (voluntario o involuntario) y en otros casos como alcoholismo, adicción a drogas o anorexia nerviosa. El cuadro puede producir insuficiencia cardiopulmonar y fallo multiorgánico con muerte por edema agudo de pulmón o parada cardíaca por arritmias. Característicamente se asocian déficit de electrolitos, sobre todo hipofosfatemia, pero también hipopotasemia e hipomagnesemia. Para evitarlo es importante identificar a los pacientes de riesgo, administrar menos del 50% de las calorías calculadas, tiamina i.v. antes de la nutrición y monitorizar los electrolitos.

! RECUERDA

La complicación más grave y potencialmente mortal de la nutrición artificial es el síndrome de realimentación, que se produce por un exceso de aporte de calorías a pacientes gravemente desnutridos, o antecedentes de alcoholismo, adicción a drogas o anorexia nerviosa. Para evitarlo debemos identificar a los pacientes de riesgo, iniciar un aporte calórico inferior al 50% del calculado y suplementar con aportes vitamínicos y de electrolitos antes de comenzar la nutrición.

7.2. Dislipemias y su tratamiento

Las hiperlipoproteinemias son anomalías del transporte lipídico que se producen por aumento en la síntesis o retraso en la degradación de las lipoproteínas que transportan el colesterol y los triglicéridos en el plasma. La mayor parte de estas alteraciones se produce por diversas enfermedades genéticas y/o asociadas a otros trastornos metabólicos (hiperlipemia secundaria). Las hiperlipoproteinemias primarias se clasifican en dos amplios grupos: 1) trastornos de un solo gen, que se transmiten por mecanismos dominantes o recesivos simples, y 2) trastornos multifactoriales, con un patrón hereditario complejo que afecta a diversos genes.

Hiperlipoproteinemias primarias (Tabla 71)

La hipercolesterolemia poligénica se diferencia de la familiar en dos aspectos: no afecta a más de un 10% de los familiares de primer grado y no aparecen los xantomas tendinosos. Se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar en cualquier adulto con concentraciones de colesterol



PATRÓN LIPÍDICO	ENFERMEDAD	GENÉTICA	FISIOPATOLOGÍA	CLÍNICA	TRATAMIENTO
↑ Colesterol	Hipercolesterolemia familiar monogénica	Receptor LDL (AD, más de 900 mutaciones descritas; formas homocigota y heterocigota)	Falta de aclaramiento de LDL a nivel hepático	↑↑ RCV especialmente homocigota (enfermedad coronaria y estenosis aórtica) Xantomas tendinosos y tuberosos. Xantelasmas Arco corneal	Dieta, estatinas a dosis altas, niacina, resinas y ezetimiba. Sólo demostrado ↓ RCV con estatinas. Formas homocigotas: aféresis de LDL y trasplante hepático
	Otras formas de hipercolesterolemia familiar	Apo B-100 (AD) PCSK9 (AD) ARH (AR)	Falta de aclaramiento de LDL a nivel hepático	Similar o intermedia entre las formas homocigotas y heterocigotas de la HCFM	Similar a la anterior, dependiendo de la gravedad de la hipercolesterolemia (por ej., ARH suele precisar aféresis)
	Hipercolesterolemia poligénica	Múltiples anomalías poligénicas en el metabolismo de LDL	Predisposición más factores ambientales	↑ moderado RCV Forma más frecuente de hipercolesterolemia familiar (85%) No xantomas	Dieta, estatinas a dosis altas, niacina, resinas y ezetimiba. Sólo demostrado ↓ RCV con estatinas
↑ Colesterol + Triglicéridos	Hiperlipemia familiar combinada (HFC)	Oligogénica con penetrancia variable	↑ producción Apo B y VLDL ↓ aclaramiento TG Alteración lipoproteína lipasa (LPL)	La dislipemia genética más frecuente (1-2% de la población general) Aumento de LDL y/o TG. Asocian síndrome metabólico	Dieta, estatinas, fibratos, niacina y resinas
	Hiperapo-β-lipoproteinemia	Variante HFC	↑ producción Apo B	↑ moderado RCV Xantelasmas Obesidad	Dieta, estatinas, fibratos, niacina y resinas
	Dis-β-lipoproteinemia familiar	AR (lo más frecuente con homocigosis para la variante alélica apoE2) Variante AD poco frecuente	↓ aclaramiento VLDL y ↑ quilomicrones	Enfermedad cardiovascular prematura Xantomas tuberosos y palmares estriados (característicos de esta entidad)	Dieta, estatinas, fibratos, niacina y resinas
	Déficit de lipasa hepática	AR	↓ aclaramiento VLDL y ↑ quilomicrones	Dislipemia mixta, se desconoce si aumenta el RCV	Dieta, estatinas, fibratos, niacina y resinas
↑ Triglicéridos	Quilomicronemia familiar	Defecto LPL (AR) Defecto apo C-II (AR)	↑ quilomicrones (sobre todo) y VLDL	Xantomas eruptivos Hepatoesplenomegalia Plasma lechoso TG > 1.000 mg/dl síndrome de hiperquilomicronemia y riesgo pancreatitis	Dieta estricta (< 15% grasas) con vitaminas liposolubles y ácidos grasos omega-3. Déficit de Apo C-II se puede tratar con transfusión de plasma. Aféresis en embarazo (aumentan mucho las VLDL)
	Hipertrigliceridemia familiar	AD Mutaciones inactivantes de LPL	Aumento de VLDL, Generalmente, con ↓ HDL y LDL normal o baja	No demostrado aumento de RCV en muchas familias	Dieta, fibratos, ácido nicotínico y ácidos grasos omega-3

Tabla 71. Dislipemias familiares (MIR 03-04, 45)

total ≥ 290 mg/dl o LDL ≥ 190 mg/dl, especialmente si cuenta con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (Tabla 72 y 73).

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO (uno de los dos criterios)
<ul style="list-style-type: none"> Concentraciones de colesterol total en adulto ≥ 290 (o LDL ≥ 190) mg/dl o en niños/adolescentes ≥ 260 (o LDL ≥ 155) mg/dl + xantomas tendinosos o evidencia de éstos en un familiar de 1º o 2º grado Estudio genético positivo
DIAGNÓSTICO PROBABLE
<ul style="list-style-type: none"> Concentraciones de colesterol como las referidas arriba más uno de los dos siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Historia familiar de IAM en un familiar de 1º grado < 50 años o 2º grado < 60 años Historia familiar de hipercolesterolemia: CT ≥ 290 mg/dl en familiar adulto de 1º o 2º grado o ≥ 260 mg/dl en hijo o hermano menor de 16 años

Tabla 72. Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar (MIR 06-07, 67)

La **hiper- α -lipoproteinemia** familiar es una entidad caracterizada por un aumento de los niveles de HDL colesterol (por encima del percentil 90 de la población general); estos pacientes no presentan una manifestación clínica característica e incluso presentan una reducción del riesgo cardiovascular. En sujetos japoneses se ha identificado una mutación en el gen

de la CEPT (proteína transferidora de ésteres de colesterol) que cursa con HDL muy elevada.

La **a- β -lipoproteinemia** se caracteriza por niveles muy bajos de LDL y triglicéridos, y cursa con afectación neurológica (neuropatía, ataxia, espasticidad, degeneración espinocerebelosa y retinopatía) por malabsorción de vitaminas liposolubles, sobre todo, la E. La hipo- β -lipoproteinemia cursa con disminución de LDL (generalmente < 80 mg/dl) y pueden presentar en ocasiones esteatosis hepática.

La **sitosterolemia** es una forma de dislipemia familiar de herencia autosómica recesiva que se produce por una alteración en los transportadores intestinales y hepáticos de esteroides vegetales (sitosterol y campesterol). En esta enfermedad, la absorción intestinal de esteroides está elevada, pero la secreción biliar de los mismos está reducida, lo que hace que se acumulen en la circulación y se depositen en los tejidos. Los niveles de LDL son moderadamente elevados, presentan xantomas, incremento del riesgo cardiovascular y anemia hemolítica (esta última es característica y se debe a la incorporación de exceso de esteroides en la membrana del hematíe). El tratamiento se basa en una dieta baja en colesterol (disminución de más del 40% del colesterol en plasma con dieta), resinas o inhibidores de la absorción de colesterol. No responden al tratamiento con estatinas.

	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR MONOGENICA	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR POLIGENICA	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR COMBINADA
Edad de comienzo	Nacimiento	> 20 años	> 20 años
Colesterol plasmático (mg/dl)	Homocigotos: 600-1.200 Heterocigotos: 250-450	250-350	250-450
Xantomas tendinosos	SÍ	NO	NO
Enfermedad coronaria	Homocigotos < 20 años Heterocigotos 30-50 años	> 60 años	< 50 años
Antecedentes familiares 1.º grado	50%	< 10%	50%
Síndrome metabólico	NO	NO	SÍ

Tabla 73. Diagnóstico diferencial de la hipercolesterolemia primaria familiar

Hiperlipoproteinemias secundarias

Son aquéllas que aparecen asociadas a otros trastornos metabólicos. Algunas de las más características son:

- **Anticonceptivos orales:** aumento de colesterol.
- **Embarazo:** aumento de colesterol.
- **Hipotiroidismo:** aumento de colesterol.
- **Síndrome de Cushing:** aumento de colesterol.
- **Síndrome nefrótico:** aumento de colesterol.
- **Cirrosis biliar primaria (y otra patología de la vía biliar):** aumento de colesterol.
- **Obesidad:** aumento de triglicéridos y colesterol.
- **Alcoholismo:** aumento de triglicéridos.
- **Inhibidores de la proteasa:** aumento de triglicéridos.

En la diabetes mellitus tipo 2, el patrón más común de dislipemia es la hipertrigliceridemia (por exceso de producción de VLDL), con descenso del colesterol HDL y con aparición de partículas LDL pequeñas y densas, más susceptibles a la oxidación y a la glicosilación y, por tanto, más aterogénicas.

En la diabetes mellitus tipo 1, bien controlada (con insulina), los niveles plasmáticos de lípidos son similares a los de la población general. En situación de descompensación aguda (cetoacidosis), la insulopenia ocasiona un aumento de VLDL y quilomicrones (hipertrigliceridemia), tanto por aumento de su producción como por una menor actividad de la LPL, responsable de su aclaramiento. La prioridad en el tratamiento de la dislipemia diabética es el control adecuado de los niveles de LDL (MIR 01-02, 65).

Numerosos fármacos producen hiperlipemia como efecto secundario: estrógenos, retinoides, glucocorticoides, tiazidas, ciclosporina. Entre ellos, han adquirido mayor relevancia recientemente los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (HAART), que se han asociado con un síndrome metabólico caracterizado por hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina con hipersulinemia, lipodistrofia y redistribución de la grasa corporal con acúmulo abdominal y retrocervical (giba de búfalo) y adelgazamiento de las extremidades y de la cara. También se asocian a necrosis avascular de la cabeza femoral.

Prevención primaria y secundaria en la dislipemia

Los datos epidemiológicos establecen que existe una asociación continua entre las concentraciones de colesterol total y el riesgo de un evento coronario. Esta asociación es cierta tanto para el incremento de colesterol LDL o triglicéridos, como para el descenso de colesterol HDL. En aquellos pacientes con dislipemia sin enfermedad cardiovascular conocida ni equivalente se deben recomendar medidas higiénico-dietéticas encaminadas a mejorar el perfil lipídico y controlar otros factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con estatinas en prevención primaria ha demostrado disminuir en un 20-30% la incidencia de eventos cardiovasculares, efecto no demostrado por ningún otro fármaco en prevención primaria. En prevención secundaria, junto con las medidas higienicodietéticas en pacientes con enfermedad coronaria o equivalente que se encuentren por encima de los objetivos de control de LDL (Tabla 74) se debe comenzar inmediatamente tratamiento con una estatina. Los pacientes con un síndrome coronario agudo deben ser tratados con estatinas a dosis altas. Si un paciente no tolera las estatinas, debe tratarse con otro fármaco hipolipemiante aunque no existe clara evidencia de beneficio en reducción de eventos cardiovasculares.

Tratamiento no farmacológico de las dislipemias

La primera etapa del tratamiento de todas las hiperlipoproteinemias es la dieta; si hay sobrepeso, la dieta, además de pobre en grasas saturadas (animales) (< 7% del aporte calórico total), que deben ser sustituidas por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, y pobre en colesterol, debe ser hipocalórica. Otras medidas dietéticas que han demostrado discretos descenso de las cifras de colesterol LDL son el consumo de fibra soluble, esteroides vegetales y proteínas de soja. El consumo de ácidos grasos ω -3 se asocia con un descenso de las concentraciones de triglicéridos, poseyendo un efecto antiagregante y antiarritmogénico. El segundo objetivo terapéutico es eliminar los factores agravantes: control metabólico estricto de la diabetes mellitus, control del hipotiroidismo, abstinencia del alcohol, etc. (MIR 02-03, 255). Además, se debe insistir a todos los pacientes en la suspensión de otros factores de riesgo cardiovascular: HTA, tabaco, realizar ejercicio físico adecuado (MIR 04-05, 78; MIR 98-99F, 215; MIR 97-98, 108).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico (Figura 83) debe quedar reservado para los casos en que no se logra disminuir suficientemente las cifras de

! RECUERDA

Ante una dislipemia secundaria, se debe actuar, en primer lugar, resolviendo la causa desencadenante: abandono del hábito enólico, pérdida de peso, tratamiento del hipotiroidismo, etc.



LÍPIDOS	ATP III (2004)
LDL < 100	Cardiopatía isquémica o equivalente
LDL < 130	≥ 2 FRCV
LDL < 160	Uno o ningún FRCV
HDL	> 40
Triglicéridos	< 150
Un objetivo de LDL < 70 mg/dl es deseable en pacientes de muy elevado riesgo cardiovascular como aquéllos con cardiopatía isquémica o equivalente que presentan múltiples factores de riesgo añadido.	
En sujetos con triglicéridos elevados (> 200 mg/dl) se puede usar como "objetivo secundario" el colesterol no HDL (colesterol total-HDL) (el punto de corte es el mismo que LDL + 30 mg/dl).	
Equivalentes de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus, enfermedad carotídea sintomática, aneurisma de aorta abdominal arteriosclerótico, enfermedad arterial periférica o múltiples factores de riesgo cardiovascular que confieran un riesgo de padecer un evento coronario > 20% a diez años.	
Factores mayores de riesgo cardiovascular (FRCV) que modifican los objetivos de LDL: tabaquismo, hipertensión arterial (≥ 140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo), colesterol-HDL < 40 mg/dl, edad (hombres ≥ 45 y mujeres ≥ 55 años) e historia familiar de 1º grado de enfermedad cardiovascular precoz (en varones < 55 años o mujeres < 65 años). Un HDL ≥ 60 mg/dl es un factor protector que resta un factor negativo al recuento total.	
Tabla 74. Objetivos de control de la dislipemia	

colesterol y TG, tras tres a seis meses de tratamiento no farmacológico intensivo, salvo en los casos de enfermedad coronaria o equivalente en los que se debe instaurar un tratamiento farmacológico precoz si el paciente se encuentra fuera de objetivos de LDL. A continuación, se resumen los principales grupos de tratamiento y su mecanismo de acción:

- **Resinas** (colestiramina, colestipol). Se unen a los ácidos biliares en el intestino, bloquean su recirculación enterohepática y disminuyen su cantidad total. Además, la conversión de colesterol en ácidos biliares se acelera y disminuye el contenido total de colesterol dentro del hepatocito.
- **Estatinas**. Son inhibidores de la HMG CoA reductasa, la enzima limitante para la síntesis de colesterol endógeno. Esta disminución de síntesis estimula el aumento de receptores de LDL, que favorece la eliminación plasmática de colesterol. La atorvastatina y rosuvastatina son las más potentes, y además producen disminución concomitante de los niveles de triglicéridos (sobre todo, la rosuvastatina). La combinación de estatinas con fibratos aumenta el riesgo de aparición de miopatía grave, incluso rhabdmiolisis, siendo menos frecuente con el empleo de pravastatina y fluvastatina, y/o con la combinación con fenofibrato frente al gemfibrozilo (MIR 07-08, 75; MIR 03-04, 76). La cerivastatina se retiró del mercado por un aumento en la incidencia de rhabdmiolisis en combinación con fibratos (gemfibrozilo) superior al observado con el resto de las estatinas (MIR 03-04, 76). Las estatinas están contraindicadas en niños y embarazadas.
- **Ezetimiba**. Fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol, indicado en asociación con estatinas y que no presenta absorción sistémica. Por el momento, no ha demostrado disminuir la tasa de eventos cardiovasculares en prevención primaria ni secundaria.
- **Fibratos**. Estos fármacos actúan mediante la unión a los receptores nucleares PPAR α inhibiendo la producción de VLDL y aumentando su depuración (de esta manera, disminu-

yen fundamentalmente los TG). Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales, y aumentan la incidencia de coleditiasis. También se asocian con disfunción hepática y muscular al igual que las estatinas.

- **Ácido nicotínico (niacina)**. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de este compuesto. Parece que es un agente antilipolítico, que inhibe la movilización de los ácidos grasos desde el adipocito. Reduce también la síntesis directa de VLDL y es el fármaco que aumenta la HDL en mayor grado (MIR 05-06, 78). Como efectos secundarios destacan el incremento de las cifras de glucemia y ácido úrico, y la aparición de rubor cutáneo que se puede paliar con la administración previa de AAS o concomitante de un antagonista del receptor de prostaglandina D2 (laropiprant).

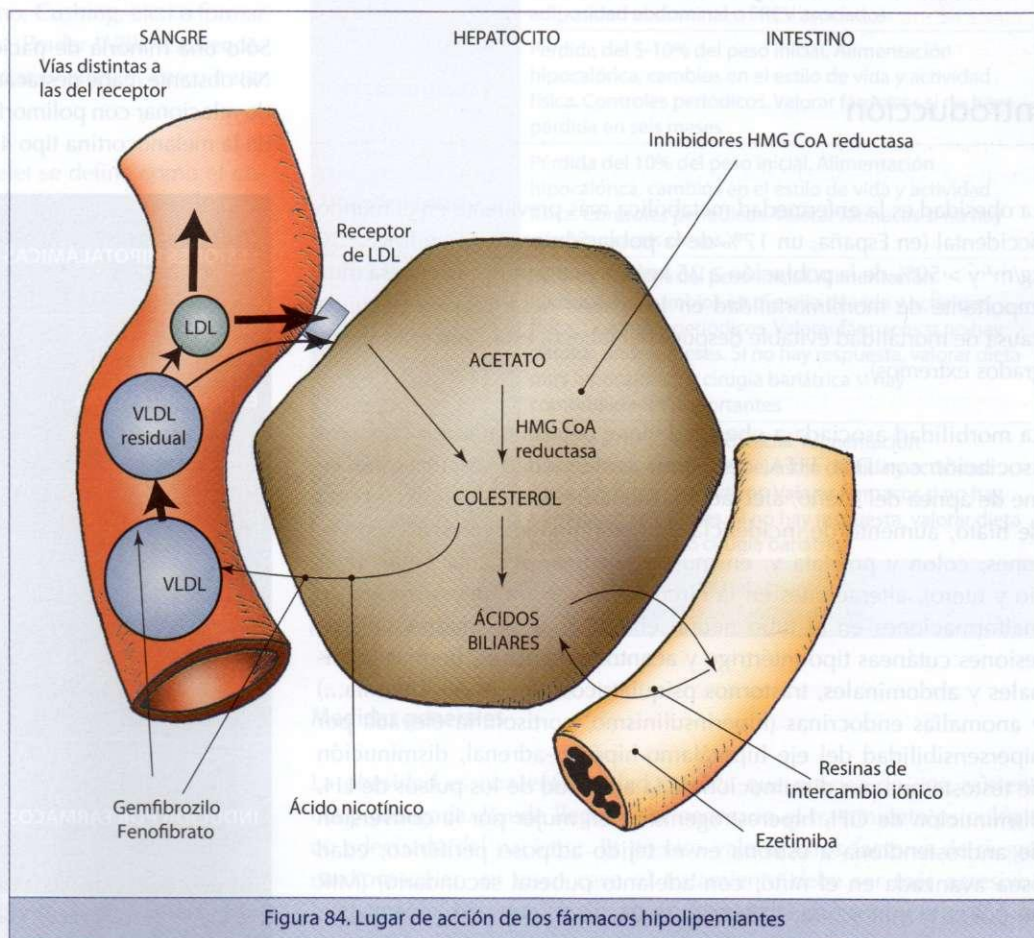


Figura 84. Lugar de acción de los fármacos hipolipemiantes

! RECUERDA

El tratamiento farmacológico de elección para la disminución de las cifras de colesterol-LDL son las estatinas. Los dos fármacos más potentes de esta familia son la atorvastatina y rosuvastatina, que también producen una disminución moderada de las cifras de triglicéridos. Por el momento, las estatinas son los únicos hipolipemiantes que han demostrado disminuir claramente la tasa de eventos cardiovasculares tanto en prevención primaria como secundaria.

Niveles de intervención en la dislipemia

Existen unos objetivos globales que se basan en estudios de riesgos de morbimortalidad. La existencia de otros factores de riesgo debe tenerse muy en cuenta a la hora de conseguir unos u otros niveles de lípidos en plasma (Tablas 74 y 75) (MIR 02-03, 119).

PRINCIPALES	SECUNDARIOS
<ul style="list-style-type: none"> • Edad y sexo (varón > 45 y mujer posmenopáusica) • Antecedentes en familiares de 1º grado de enfermedad cardiovascular precoz • Aumento LDL • Disminución de HDL • Diabetes mellitus • Hipertensión arterial • Tabaquismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Sedentarismo • Hipertrigliceridemia • LDL pequeñas y densas • Aumento de Lp(a) • Aumento de homocisteína • Aumento de PCR • Aumento de fibrinógeno • Hiperlipemia posprandial

Tabla 75. Factores de riesgo cardiovascular

7.3. Obesidad y su tratamiento

Introducción

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en el mundo occidental (en España, un 17% de la población presenta un IMC ≥ 30 kg/m² y > 50% de la población ≥ 25 kg/m²) y constituye una causa muy importante de morbimortalidad en los países desarrollados (segunda causa de mortalidad evitable después del tabaco, especialmente en sus grados extremos).

La morbilidad asociada a obesidad viene determinada por la mayor asociación con DM, HTA, dislipemia, enfermedad vascular, síndrome de apnea del sueño, afectación osteoarticular, colelitiasis, hernia de hiato, aumento de incidencia de determinados cánceres (en varones, colon y próstata y, en mujeres, mama, vesícula biliar, ovario y útero), alteraciones en la circulación venosa, mayor riesgo de malformaciones en el tubo neural en los hijos de madres obesas, lesiones cutáneas tipo intertrigo y acantosis *nigricans*, hernias inguinales y abdominales, trastornos psiquiátricos (depresión, bulimia...) y anomalías endocrinas (hiperinsulinismo, cortisoluria elevada por hipersensibilidad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, disminución de testosterona por disminución de la amplitud de los pulsos de LH, disminución de GH, hiperestrogenismo en mujer por la conversión de androstendiona a estrona en el tejido adiposo periférico, edad ósea avanzada en el niño, con adelanto puberal secundario) (MIR 99-00F, 81; MIR 97-98, 178; MIR 05-06, 184).

La distribución de la grasa corporal es importante en el riesgo cardiovascular. Una disposición abdominal del tejido adiposo (obesidad de tipo androide) incrementa el riesgo cardiovascular a igualdad de IMC tanto en el varón como en la mujer, incluso en peso normal (mujeres > 88 cm o varones > 102 cm) (MIR 04-05, 77).

Etiología

La mayoría de los pacientes obesos tienen una obesidad exógena, que de una forma simplista deriva de un balance energético positivo con un aumento de la ingesta calórica, acompañada o no de descenso del gasto energético.

La regulación de la ingesta no es del todo bien conocida, aunque se han identificado gran variedad de sustancias que actúan estimulando o inhibiendo el apetito en el centro hipotalámico. Dichas sustancias son: triptófano, dopamina, adrenalina, serotonina, noradrenalina, colecistoquinina, neurotensina, calcitonina, glucagón, insulina, ghrelina, endorfinas, encefalinas, enterostatina, péptido YY, neuropéptido Y, leptina, CRH (hormona liberadora de corticotropina) y MSH (hormona estimulante de los melanocitos).

Por otro lado, el gasto energético integra tres conceptos fundamentales:

- El gasto energético basal es la energía necesaria para mantener la función y la estructura del individuo. Constituye el 60-70% del gasto energético total.
- El efecto térmico de los alimentos. Es la energía consumida en los procesos de aprovechamiento de los nutrientes ingeridos. Se refiere al 10-15% del gasto energético basal.
- La actividad física, que puede comprometer desde el 0-50% del gasto energético total.

Sólo una minoría de pacientes obesos presenta obesidad secundaria. No obstante, cabe destacar cómo un 5% de las obesidades se han podido relacionar con polimorfismos en el gen que codifica para el receptor de la melanocortina tipo 4 (Tabla 76).

LESIONES HIPOTALÁMICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor • Trauma • Lesión
ENDOCRINOPATÍAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hiper cortisolismo • Hipotiroidismo • Déficit de GH • S. del ovario poliquístico • Hiperinsulinismo
S. GENÉTICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Prader-Willi • Laurence-Moon-Bardet-Biedl • Stewart-Morgani • Down • Alstrom • Cohen • Carpenter • Pseudohipoparatiroidismo
INDUCIDA POR FÁRMACOS	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides • Hidrazidas • Fenotiazinas • Ciproheptadina

Tabla 76. Etiología de la obesidad secundaria



ATP-III	Tres criterios de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad central (perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres). • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl • HDL (< 40 en varones y < 50 mg/dl en mujeres) • HTA (PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mmHg, o toma de antihipertensivos) • Glucemia venosa basal ≥ 100 mg/dl
IDF	Obesidad central (europeos: perímetro abdominal ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres) junto dos o más de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento específico para los mismos • HDL (< 40 en varones y < 50 mg/dl en mujeres) • HTA (PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mmHg, o toma de antihipertensivos) • Glucemia venosa basal ≥ 100 mg/dl o DM previamente diagnosticada
OMS	Resistencia a la insulina (presencia de DM, IHC, GBA o resistencia a la insulina en estudios de <i>clamp</i> euglicémico) más dos de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • ICC $> 0,9$ en varones o $0,8$ en mujeres o IMC > 30 kg/m² • TG ≥ 150 mg/dl o HDL < 35 mg/dl en el varón o 40 mg/dl en la mujer • PA $\geq 140/90$ mmHg • Microalbuminuria ≥ 20 μg/min o cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g

ATP-III, Adult Treatment Panel III; IDF, Federación Internacional de Diabetes; OMS, Organización Mundial de la Salud; ICC índice cintura-cadera; IHC, Intolerancia a Hidratos de Carbono; GBA, glucemia basal alterada.

Tabla 77. Definición del síndrome metabólico

Diagnóstico y clasificación

La asociación que existe entre obesidad y dislipemia, y también con la resistencia insulínica e hiperinsulinemia, se debe tener en cuenta al abordar al paciente obeso.

Se denomina síndrome metabólico a la asociación de varios factores de riesgo cardiovascular, incluidos la obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial y alteración de la glucosa que pueden coexistir en un mismo paciente. Este síndrome, llamado también síndrome X, lo describió Reaven en la década de los ochenta, y tiene como sustrato fisiopatológico principal la resistencia a la insulina. Existen varias definiciones del síndrome metabólico (Tabla 77) (MIR 07-08, 76; MIR 05-06, 77).

No debemos olvidar que la obesidad puede ser una manifestación de otras enfermedades endocrinológicas (hipotiroidismo, Cushing, etc.) o formar parte de síndromes genéticos o congénitos (Prader-Willi, Laurence-Moon-Bardet-Biedl, etc.) que hay que descartar, y si es el caso, tratar adecuadamente.

El índice de masa corporal (IMC) o de Quetelet se define como el cociente entre el peso en kg por la talla al cuadrado en metros (IMC = Peso (kg) / Talla² (m) = kg x m²). El IMC permite dividir la obesidad en grados (Tabla 78) (MIR 99-00, 256).

TIPO	SEEDO 2007		OMS 2000
Normal	18,5 - 24,9		18,5 - 24,9
Sobrepeso	Grado 1: 25 - 26,9	Grado 2: 27 - 29,9	25 - 29,9
Obesidad grado I	30 - 34,9		30 - 34,9
Obesidad grado II	35 - 39,9		35 - 39,9
Obesidad grado 3 o grave	40 - 40,9		≥ 40
Obesidad grado 4 o extrema	≥ 50		-----

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Diabetes y Obesidad; OMS: Organización Mundial de la Salud

Tabla 78. Clasificación de la obesidad

Tratamiento

La pérdida de peso intencionada mediante la implementación de tratamientos dirigidos a este fin (Tabla 79) ha demostrado disminuir las ci-

fras de presión arterial en pacientes hipertensos, disminuir la incidencia de diabetes mellitus en pacientes de riesgo, mejorar el perfil lipídico, disminuir la resistencia a la insulina, disminuir el estado proinflamatorio asociado a la obesidad y mejorar la función endotelial de los pacientes obesos, así como disminuir la mortalidad cardiovascular y por neoplasias malignas. Por ello, es una obligación del médico incentivar la pérdida de peso y los hábitos de vida saludables en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos o enfermedad cardiovascular, así como en las personas libres de enfermedad desde edades tempranas de la vida.

IMC	RECOMENDACIONES
Normal	Alimentación saludable e incentivar actividad física
Sobrepeso grado 1	Alimentación saludable e incentivar actividad física. Controles periódicos. Justificada la pérdida de peso si adiposidad abdominal o FRCV asociados
Sobrepeso grado 2	Pérdida del 5-10% del peso inicial. Alimentación hipocalórica, cambios en el estilo de vida y actividad física. Controles periódicos. Valorar fármacos si no hay pérdida en seis meses
Obesidad grado 1	Pérdida del 10% del peso inicial. Alimentación hipocalórica, cambios en el estilo de vida y actividad física. Controles periódicos. Valorar fármacos si no hay pérdida en seis meses
Obesidad grado 2	Pérdida del 10% del peso inicial. Alimentación hipocalórica, cambios en el estilo de vida y actividad física. Controles periódicos. Valorar fármacos si no hay pérdida en seis meses. Si no hay respuesta, valorar dieta muy hipocalórica o cirugía bariátrica si hay comorbilidades importantes
Obesidad grado 3	Pérdida $\geq 10\%$ del peso inicial. Alimentación hipocalórica, cambios en el estilo de vida y actividad física. Controles periódicos. Valorar fármacos si no hay pérdida en seis meses. Si no hay respuesta, valorar dieta muy hipocalórica o cirugía bariátrica

Tabla 79. Objetivos del tratamiento e intervención terapéutica en función del IMC

Medidas generales

La obesidad es una enfermedad crónica que precisa de una asistencia prolongada. Puede llegar a ser necesario el tratamiento psicológico adecuado del paciente. Es preciso valorar otros factores de riesgo cardiovascular, en cuyo caso el tratamiento debe ser más agresivo. Inicialmente, hay que modificar la actitud del paciente y el estilo de

vida que ha propiciado la obesidad. No olvidar descartar enfermedades orgánicas o genéticas a las que se asocia obesidad, así como rasgos psicopatológicos (ansiedad, depresión) que pueden influir en la perpetuidad de la misma.

Dieta y ejercicio

La dieta debe ser hipocalórica y aceptada por el paciente, y es insustituible en el tratamiento. Dietas con una restricción calórica superior a 500 kcal de los requerimientos energéticos calculados, son suficientes para conseguir una disminución ponderal de aproximadamente un 0,5-1 kg/semana, con un objetivo inicial de pérdida de peso entre el 5-10% del peso previo al tratamiento. Aunque generalmente se recomiendan dietas equilibradas, diferentes ensayos clínicos han demostrado cómo la importancia de la distribución de macronutrientes no es lo fundamental sino la reducción del aporte calórico. No obstante, el mantenimiento del hábito dietético a largo plazo es básico para que no existan rebotes ponderales, lo que parece más fácil de alcanzar con dietas equilibradas tipo mediterránea. Es más, la dieta mediterránea ha demostrado beneficios cardiovasculares adicionales más allá del contenido calórico de la misma, por lo que es la más recomendada en la actualidad. En todo caso, siempre debe individualizarse el tratamiento. Si se optan por dietas pobres en hidratos de carbono, se debe insistir en que la elección de grasas y proteínas sea saludable, y vigilar la función renal y perfil lipídico del paciente. El ejercicio físico moderado y adaptado a las cualidades del paciente es beneficioso no sólo porque aumenta la pérdida de grasa corporal, sino por sus beneficios sobre múltiples órganos y sistemas (cardiovascular, osteoarticular, respiratorio, etc.) y porque aumenta la esperanza de vida. Se recomienda ejercicio aeróbico moderado diario y ejercicios de resistencia tres veces a la semana. Finalmente, el tratamiento psicológico-conductual de los pacientes obesos que modifique su estilo de vida hacia hábitos saludables es otra de las piedras angulares del tratamiento (MIR 98-99F, 215).

Tratamiento farmacológico

Puede ser necesario en bastantes pacientes, no sólo el tratamiento para las dislipemias (ya comentado) y otros factores de riesgo asociados, sino de la obesidad misma. Veamos los más importantes:

- **Inhibidores de la absorción (orlistat):** se trata de un inhibidor de las lipasas intestinales, con lo que actúa disminuyendo la absorción de las grasas ingeridas con la dieta, en concreto aproximadamente un 30%. Es eficaz en la pérdida de peso, pues el fármaco junto a la dieta consigue una disminución mayor de peso que la dieta más placebo. Su efecto adverso fundamental es la diarrea por esteatorrea, a veces produciendo el abandono terapéutico. Se ha observado disminución de la absorción de vitaminas liposolubles; la vitamina D es la más frecuentemente alterada. Es el único fármaco aprobado actualmente en España para el tratamiento de la obesidad.
- **Anorexígenos.** No están actualmente disponibles en España para su uso. Los más importantes son:
 - *Fentermina y dietilpropión:* aumentan la liberación de noradrenalina e inhiben su recaptación a nivel presináptico. Uso para el tratamiento a corto plazo.
 - *Sibutramina:* se trata de un inhibidor de la recaptación de la 5-HT y de la noradrenalina. Actualmente, retirada temporalmente del mercado por la Agencia Europea del Medicamento por datos acerca de un incremento de eventos cardiovasculares.
 - *Rimonabant:* antagonista de los receptores cannabinoides tipo 1 (mecanismo por el que inhibe el apetito). Retirada actualmente

del mercado por un incremento de la incidencia de trastornos depresivos e intentos autolíticos.

• Fármacos sin indicación para el tratamiento de la obesidad pero que han demostrado efecto en la pérdida ponderal:

- *Antidepresivos: fluoxetina y sertralina.* Fundamentalmente, la fluoxetina se ha asociado a pérdida de peso a corto plazo a dosis superiores a las utilizadas en el tratamiento antidepresivo aunque con recuperación de la pérdida de peso tras seis meses de tratamiento. Útiles cuando los pacientes tienen conductas bulímicas o sufren depresión asociadas a obesidad.
- *Bupropión:* antidepresivo que cuenta con indicación para el tratamiento del hábito tabáquico que previene la ganancia de peso asociada a la suspensión del mismo.
- *Antiepilepticos: topiramato y zonisamida.* No recomendado su empleo para la pérdida de peso, si bien en casos en que deben prescribirse por motivos psiquiátricos a pacientes obesos, son de elección frente a otros psicofármacos que pueden incrementar el peso.
- *Antidiabéticos orales: metformina.* Efecto anorexígeno leve, disminuye el peso en pacientes diabéticos con insulinoresistencia.
- *Agonistas del receptor de GLP-1: exenatida y liraglutida.* Pérdida de peso asociada a enlentecimiento de vaciamiento gástrico y náuseas, así como probablemente a una acción directa a nivel central sobre el centro de la saciedad. Fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con obesidad. No autorizado para tratar la obesidad si no asocia diabetes.
- **Fibra dietética:** la fibra saciante puede utilizarse para disminuir el hambre, ingiriéndola minutos antes de las comidas. También puede ser necesario administrar fibra para evitar el estreñimiento. No existe evidencia de la eficacia de ningún otro suplemento dietético sobre la pérdida de peso.

Tratamiento quirúrgico

Los criterios de selección para cirugía bariátrica se muestran en la Tabla 80:

- Edad: 18-60 años
- IMC ≥ 40 o ≥ 35 kg/m² más comorbilidades asociadas
- Evolución de la obesidad mórbida > 5 años
- Fracaso continuado del tratamiento convencional supervisado
- Ausencia de trastornos endocrinos causantes de la obesidad mórbida
- Estabilidad psicológica con ausencia de abuso de tóxicos y alteraciones psiquiátricas mayores, retraso mental grave o trastornos del comportamiento alimentario
- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y el porqué no siempre se alcanzan buenos resultados
- Comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía
- Consentimiento informado
- Las mujeres en edad fértil deben evitar la gestación al menos durante el 1.º año tras la cirugía

Tabla 80. Criterios de selección para cirugía bariátrica

Existen múltiples técnicas quirúrgicas (Figura 84) que, de forma didáctica, podemos dividir en:

- **Restrictivas puras.** Producen pérdida de peso al disminuir la capacidad del reservorio gástrico. Gastroplastia vertical anillada, que es una técnica que cada vez se practica menos; la banda gástrica ajustable, en la actualidad, la técnica restrictiva que va indicándose con más frecuencia por su eficacia, baja tasa de complicaciones y posibilidad de reversibilidad, si bien los resultados a largo plazo

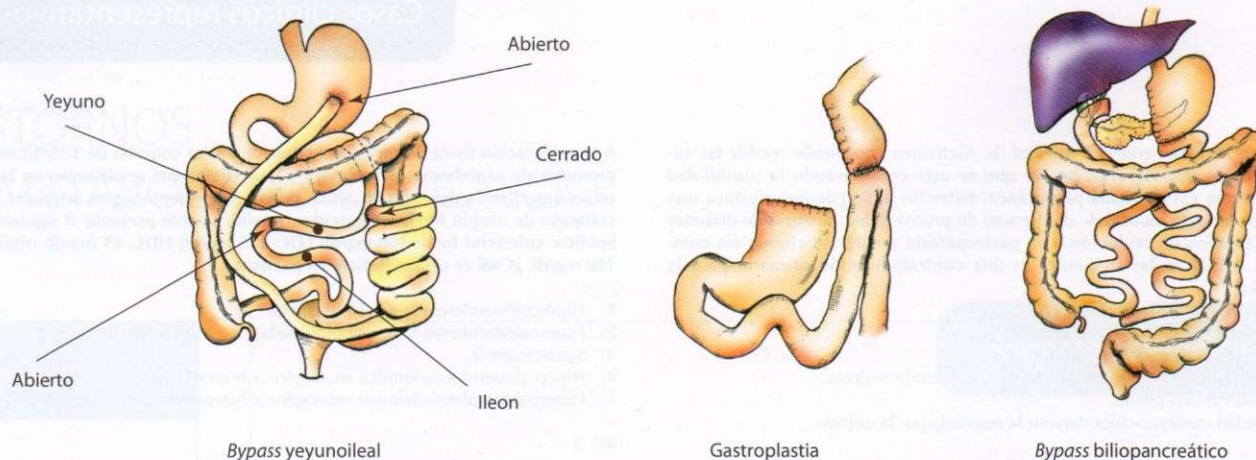


Figura 84. Técnicas de cirugía bariátrica

no son tan satisfactorios como con el *bypass* gástrico y las complicaciones a medio plazo obligan a la retirada de la banda entre un 30-50% de los casos; la gastrectomía tubular, tubulización o *sleeve*, técnica más moderna de la que se disponen datos publicados sólo hasta cinco años de seguimiento, con pérdidas de peso mayores que con la banda gástrica, si bien la complicación más importante es el reflujo gastroesofágico.

El balón intragástrico no es un tipo de cirugía bariátrica, pero constituye una técnica endoscópica restrictiva, que suele emplearse como puente a una cirugía más definitiva en los obesos mórbidos con gran riesgo quirúrgico que precisen una pérdida de peso inicial para disminuir dicho riesgo. La pérdida de peso con el balón intragástrico suele ser transitoria y no existe evidencia de su eficacia en la pérdida de peso a medio y largo plazo en el resto de pacientes.

- **Malabsortivas puras.** Producen pérdida de peso al disminuir la capacidad de absorción de nutrientes, al acortar la longitud del intestino delgado funcional. El cruce duodenal es una técnica casi abandonada por su alta tasa de complicaciones nutricionales y metabólicas. La derivación biliopancreática tipo Scopinaro (antrectomía y gastroyeyunostomía con *bypass* biliopancreático) consigue una gran pérdida de peso, pero con muchas complicaciones asociadas a la malnutrición que deriva del *bypass* enzi-

mático, motivo por el que se realiza en un porcentaje pequeño de los pacientes con obesidad mórbida. Existen modificaciones de la anterior como la técnica de Larrad, para aumentar la cantidad de intestino proximal y disminuir las complicaciones nutricionales a medio-largo plazo.

- **Mixtas o restrictivas parcialmente malabsortivas.** Cuentan con un componente malabsortivo y restrictivo. El *bypass* gástrico con Y de Roux fundamentalmente por vía laparoscópica, es de gran eficacia y con muchos menos riesgos y complicaciones que las técnicas malabsortivas. Se considera la técnica de referencia con la que se comparan las demás y es la técnica más empleada en la actualidad.

Antes de someter al paciente a una de las distintas intervenciones quirúrgicas, se debe informar de las posibles complicaciones que pueden ocurrir tanto en el preoperatorio temprano como en fases más tardías (Tabla 81).

En ambos periodos, la aparición de vómitos es la complicación más frecuente, debiendo instruir al paciente acerca de la dieta que debe tomar de por vida, tanto en su composición como en el volumen. Estas complicaciones pueden mermar gravemente la calidad de vida del paciente, debiendo estar seguros de la aceptación de dicha posibilidad antes de la cirugía.

FASE	COMPLICACIÓN	MANEJO
FASE 1 1-6 semanas posQx	Sangrado, dehiscencias, perforación, obstrucción, infección herida TEP, IAM, infección respiratoria	Quirúrgico Médico específico
FASE 2 7-12 semanas	Vómitos persistentes (a diario): • Estenosis del estoma • Úlceras marginales de la anastomosis • Intolerancias alimentarias, mala técnica de alimentación Síndrome de <i>Dumping</i> Diarrea • Esteatorrea • Sobrecrecimiento bacteriano	Realizar estudio baritado Dilatación endoscópica. Tratamiento Qx IBP, sucralfato, vagotomía Consejo dietético Evitar comidas ricas en H.C. simples Análogos de somatostatina si rebelde Disminuir el contenido graso de las comidas Si se confirma con test específico: antibióticos
FASE 3 >12 semanas	Déficit nutricionales y alteraciones metabólicas Litiasis renal por hiperoxaluria Colelitiasis Obstrucción intestinal por bridas y hernias internas Reflujo y esofagitis	Tratamiento médico Disminuir la grasa de la dieta para disminuir la esteatorrea. Evitar alimentos con gran cantidad de oxalato: té, refrescos de cola, algunas verduras. Profilaxis con ácido ursodeoxicólico o colecistectomía simultánea a la Qx.bariátrica Quirúrgico Antiácidos, IBP, Qx

TEP: tromboembolismo pulmonar, IAM: infarto agudo de miocardio, IBP: inhibidores bomba protones, Qx: cirugía

Tabla 81. Complicaciones de la cirugía bariátrica (MIR 09-10, 76)

Casos clínicos representativos

Un varón de 70 años, con enfermedad de Alzheimer, no puede recibir las calorías necesarias por vía oral, por lo que se está considerando la posibilidad de colocarle una gastrostomía percutánea. Entre los antecedentes, destaca una cirrosis con aumento moderado del tiempo de protrombina, historia de diabetes de más de 20 años de evolución, con gastroparesia y colecistectomía sin complicaciones. ¿Cuál de las siguientes es una contraindicación primaria para la gastrostomía?

- 1) Retraso en el vaciamiento gástrico.
- 2) Aumento del tiempo de protrombina.
- 3) Mal control de la diabetes con alimentación enteral continua.
- 4) Cirugía abdominal previa.
- 5) Inestabilidad cardiovascular durante la anestesia por la cirrosis.

MIR 00-01, 63; RC: 1

Hombre de 62 años, con vida laboral muy activa, que le obliga a viajar continuamente, fumador de 20 cigarrillos diarios que, después de tres meses de dieta pobre en grasas saturadas y en sal, tiene colesterol total 260 mg/dl, colesterol LDL 186/dl y colesterol HDL 40. Su tensión arterial es 150/100. ¿Qué actitud la parece más oportuna, además de suspender el tabaco y de dar un hipotensor?

- 1) Continuar con las mismas recomendaciones dietéticas de por vida, sin que sea necesario añadir ningún hipolipemiente, por cuanto el LDL es < 190.
- 2) Continuar con las mismas recomendaciones dietéticas, añadiendo colestiramina en dosis mínima, con suplementos de vitaminas liposolubles y aceites de pescado.
- 3) Continuar con las mismas recomendaciones dietéticas, añadiendo dosis bajas de un fibrato, pues el principal objetivo terapéutico será, en este caso, elevar el colesterol HDL por encima de 60 mg/dl.
- 4) Continuar con las mismas recomendaciones dietéticas y añadir una estatina en dosis suficientes para reducir colesterol LDL por debajo de 130 mg/dl.
- 5) Intensificar las medidas dietéticas todo lo posible y repetir el examen de lípidos en 8 semanas, antes de dar tratamiento hipolipemiente.

MIR 02-03, 119; RC: 4

En un paciente hipercolesterolémico que ha sufrido un infarto agudo de miocardio, el objetivo a conseguir, entre los siguientes, es mantener el colesterol:

- 1) Total < 250 mg/dl.
- 2) Total < 230 mg/dl.
- 3) HDL > 50 mg/dl y LDL < 130 mg/dl.
- 4) LDL < 130 mg/dl.
- 5) LDL < 100 mg/dl.

MIR 99-00, 80; RC: 5

Varón de 46 años derivado a consulta de especialidad desde atención primaria para valoración y tratamiento de hipercolesterolemia. El paciente refiere antecedentes familiares de cardiopatía isquémica en rama paterna con IAM a los 40 años en padre y a los 50 años en tío paterno. Tiene, dos hermanos con hipercolesterolemia sin enfermedad cardiovascular manifiesta. No es fumador.



A la exploración física destacan una cifras de TA en consulta de 125/80 mmHg, la presencia de xantelasmas palpebrales y las lesiones que se observan en la imagen en las superficies extensoras de ambos codos. No presenta soplos arteriales a la auscultación de ningún territorio vascular. Analíticamente presenta el siguiente perfil lipídico: colesterol total: 360 mg/dl; LDL: 215 mg/dl; HDL: 45 mg/dl; triglicéridos: 180 mg/dl. ¿Cuál es el diagnóstico del paciente?

- 1) Hipercolesterolemia familiar poligénica.
- 2) Hipercolesterolemia familiar combinada.
- 3) Sitosterolemia.
- 4) Hipercolesterolemia familiar monogénica homocigota.
- 5) Hipercolesterolemia familiar monogénica heterocigota.

RC: 5

A la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre las diferentes formas de hipercolesterolemia primaria hay que fijarse en las cifras de colesterol, la presencia o no de hipertrigliceridemia y descenso de HDL, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y la exploración física, puesto que la presencia de xantomas tendinosos es exclusiva de la hipercolesterolemia familiar monogénica y no aparece en la hipercolesterolemia familiar poligénica (que es la hipercolesterolemia familiar más frecuente) ni en la hipercolesterolemia familiar combinada que se suele acompañar de hipertrigliceridemia y descenso de las concentraciones de HDL colesterol. Para diferenciar entre la forma homocigota y heterocigota hay que fijarse en las concentraciones totales de colesterol (superiores a 600 mg/dl en la forma homocigota y < 500 mg/dl en la forma heterocigota) y en la edad de aparición de las manifestaciones clínicas, mucho más precoz en la forma homocigota con enfermedad cardiovascular desde la infancia y adolescencia, frente a la heterocigota cuyas manifestaciones cardiovasculares se desarrollan a partir de la 3.ª década de la vida. Finalmente, la sitosterolemia es una forma de dislipemia familiar de herencia autosómica recesiva en la que existe una alteración en los transportadores intestinales y hepáticos de esteroles vegetales (sitosterol y campesterol), lo que hace que se acumulen en la circulación y se depositen en los tejidos. Los niveles de LDL son moderadamente elevados, presentan xantomas, incremento del riesgo cardiovascular y anemia hemolítica.

Una vez establecido el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar monogénica heterocigota y dado los factores de riesgo cardiovascular que presenta el paciente, ¿cuál sería el objetivo de tratamiento de sus cifras de LDL colesterol?

- 1) Menor de 190 mg/dl.
- 2) Menor de 160 mg/dl.
- 3) Menor de 130 mg/dl.
- 4) Menor de 100 mg/dl.
- 5) Menor de 70 mg/dl.

RC: 3

El objetivo de descenso de las cifras de LDL colesterol se establece en función de la presencia o no de enfermedad cardiovascular manifiesta o un equivalente y el número de factores de riesgo cardiovascular que presenta el paciente. En aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular o equivalente (diabetes mellitus, estenosis carotídea, arteriopatía periférica, aneurisma de aorta arteriosclerótica o múltiples factores de riesgo cardiovascular) el objetivo es < 100 mg/dl. Con dos o más factores de riesgo cardiovascular el objetivo es < 130 mg/dl y con uno o ningún factor de riesgo cardiovascular el objetivo es < 160 mg/dl. Los factores de riesgo cardiovascular a tener en cuenta a la hora de valorar el riesgo cardiovascular y que modifican el objetivo de tratamiento de la hipercolesterolemia son el tabaquismo, hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o tratamiento antihipertensivo), colesterol-HDL < 40 mg/dl, edad (hombres ≥ 45 y mujeres ≥ 55 años) e historia familiar de 1.º grado de enfermedad cardiovascular precoz (en varones < 55 años o mujeres < 65 años). Un HDL ≥ 60 mg/dl es un factor protector que resta un factor negativo el recuento total.



08.

TRASTORNOS
DEL METABOLISMO DEL CALCIOOrientación
MIR

El número de preguntas sobre este tema ha aumentado en las últimas convocatorias, especialmente en relación al manejo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia (Figura 88 y Tabla 87). Es recomendable estudiar también los criterios quirúrgicos del hiperparatiroidismo primario (Tabla 85) así como la etiología y diagnóstico diferencial de la hipocalcemia (Tabla 88 y Figura 90).

Aspectos esenciales

- 1 La etiología de la hipercalcemia es amplia, aunque la causa más frecuente es el hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo, salvo en pacientes ingresados, donde son las neoplasias.
- 2 Los tumores pueden producir hipercalcemia por osteólisis (mama, mieloma), secreción de PTHrP (carcinomas epidermoides), o por exceso de vitamina D (linfomas y enfermedades granulomatosas).
- 3 Ante un paciente con hipercalcemia, la primera prueba a solicitar es la determinación de PTH intacta, para descartar un hiperparatiroidismo primario.
- 4 Cualquier paciente con signos (por ej., nefrolitiasis) o síntomas de hipercalcemia presenta indicación quirúrgica. Las indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático son: edad < 50 años, calcio sérico > 11,5 mg/dl, disminución del aclaramiento de creatinina (< 60 ml/min), la existencia de osteoporosis en columna lumbar, cadera, cabeza femoral o radio o una fractura previa por fragilidad.
- 5 La medida más importante para el tratamiento de la hipercalcemia grave es la administración de suero salino. Después de hidratar al paciente, se suele asociar furosemida intravenosa.
- 6 La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es el posquirúrgico.
- 7 Ante la presencia de una hipocalcemia con fósforo bajo, se debe sospechar la existencia de un déficit de vitamina D. Si el fósforo se encuentra elevado, se debe solicitar la PTH intacta, para distinguir entre un hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo.
- 8 La hipomagnesemia grave se asocia a un descenso en la secreción de PTH intacta que conlleva la aparición de hipocalcemia. Para corregir la hipocalcemia, es fundamental la administración inicial de magnesio i.v., en los casos más graves, o suplementos orales.

8.1. Hipercalcemia

Etiología

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia incluye un considerable número de etiologías (Tabla 83). Las causas más comunes son el hiperparatiroidismo primario (causa más frecuente en el paciente ambulatorio) y las enfermedades malignas (causa más frecuente en el paciente hospitalizado y secundaria en general) (MIR 99-00F, 75), que explican el 90% de los casos. Las tiacidas aunque disminuyen la excreción renal de calcio, no producen hipercalcemia salvo que el paciente presente un hiperparatiroidismo subyacente (MIR 01-02, 77).

? Preguntas

- MIR 08-09, 65
- MIR 07-08, 67, 135
- MIR 06-07, 68
- MIR 05-06, 75
- MIR 02-03, 114
- MIR 01-02, 69,
- MIR 00-01F, 122
- MIR 99-00, 69, 74, 76
- MIR 99-00F, 75, 79, 84,
- MIR 97-98, 137, 202, 258

**RECUERDA**

El litio puede producir distintas patologías endocrinológicas como la diabetes insípida nefrogénica, bocio con o sin hipotiroidismo e hipercalcemia por secreción de PTH.

Exceso de PTH	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo primario por adenoma, carcinoma o hiperplasia • Tratamiento con litio • Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Exceso de vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> • Intoxicación vit. D • Enfermedades granulomatosas • Sd. de Williams (hipercalcemia de la infancia)
Tumores	<ul style="list-style-type: none"> • Osteólisis: mama, mieloma, etc. • Paraneoplásica por PTHrP: epidermoides, renal • Paraneoplásica por vit. D: linfomas
Aumento del recambio óseo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismo • Exceso de vitamina A • Tiacidas • Inmovilización prolongada
En la IRC	<ul style="list-style-type: none"> • HiperPTH secundario grave • Intoxicación por aluminio

Tabla 83. Causas de la hipercalcemia (MIR 01-02, 77; MIR 00-01, 65; MIR 00-01, 260)

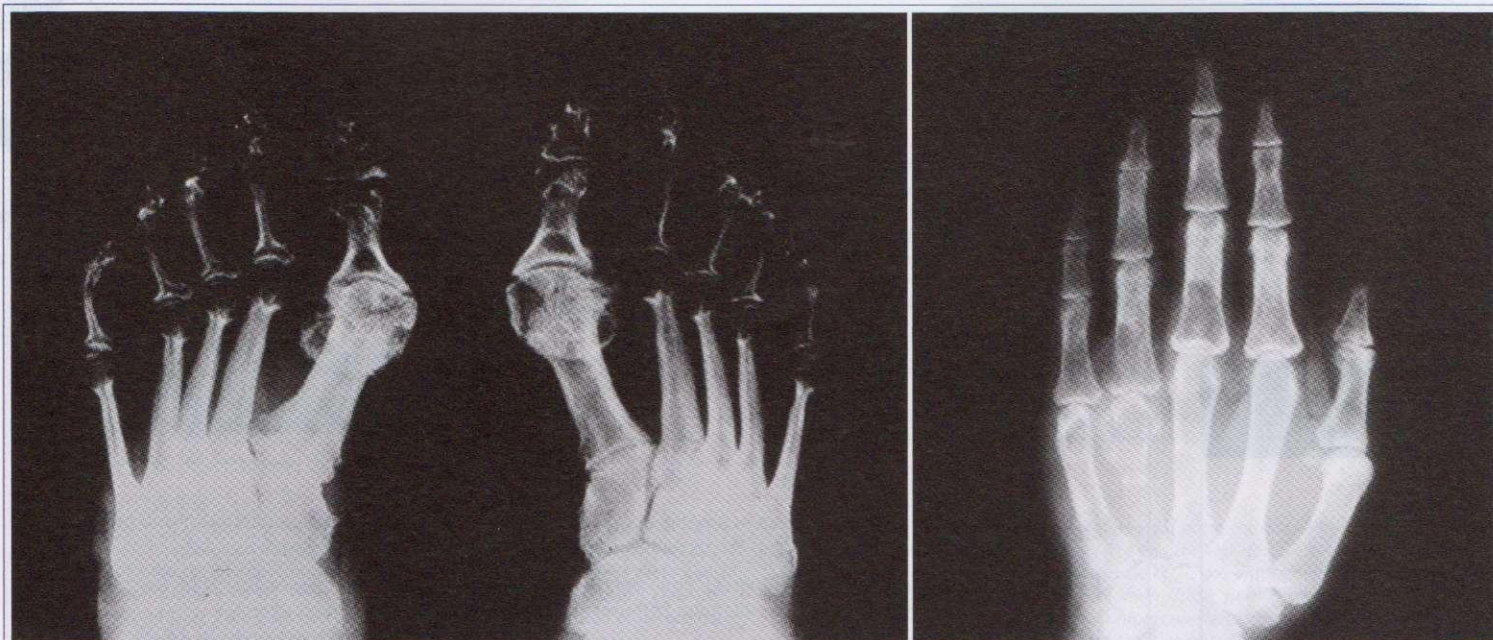


Figura 85. Lesiones óseas en el hiperparatiroidismo primario

! RECUERDA

La causa más frecuente de hipercalcemia en la población general es el hiperparatiroidismo primario por adenoma de paratiroides, y en el paciente hospitalizado las enfermedades malignas.

Clínica

La hipercalcemia, independientemente de su causa, produce cansancio, depresión, confusión mental, anorexia, náuseas y vómitos, estreñimiento, hipotonía, letargia, defectos reversibles del túbulo renal, diabetes insípida nefrogénica, alteraciones electrocardiográficas (acortamiento QT) y a veces, arritmias cardíacas. La hipercalcemia persistente, asociada a niveles normales o altos de fosfatos, puede producir calcificación en vasos, articulaciones, córnea, riñón, etc. Suele existir hipercalcemia sintomática con niveles de calcio entre 11,5 y 12,5 mg/dl, la hipercalcemia grave (> 15 mg/dl) constituye una urgencia médica. A continuación, se desarrollarán algunas de las causas más frecuentes de hipercalcemia.

Hiperparatiroidismo primario**Etiología**

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la causa más frecuente de hipercalcemia. La incidencia en la población general es aproximadamente de 0,05-0,1% y se desarrolla cuatro veces más en mujeres que en hombres (MIR 97-98, 137). Está causado por un adenoma paratiroideo único o múltiple, en un 85% de los casos (MIR 04-05, 75; MIR 99-00, 76), mientras que la hiperplasia se encuentra en un 15% de los casos, y el carcinoma de paratiroides en < 1%. Ambas formas de enfermedad pueden aparecer de forma esporádica o como trastornos familiares: MEN 1, MEN 2A, hiperparatiroidismo familiar y síndrome de tumor mandibular.

Clínica

La mayoría de los casos diagnosticados en la actualidad son asintomáticos, descubriéndose la hipercalcemia como una observación meramente fortuita. Existe HTA en el 50-70% de los pacientes. Es más frecuente la úlcera péptica y la gastritis. Puede existir pancreatitis aguda y coleditis. Otras manifestaciones son: cefalea, astenia, depresión, anemia, queratopatía en banda, estreñimiento, debilidad muscular proximal, poliuria, gota, condrocalcinosis, osteoporosis, incremento del riesgo cardiovascular. Pero los dos grupos más representativos de manifestaciones son:

! RECUERDA

En la actualidad la mayoría de los hiperparatiroidismos primarios se diagnostican antes de que comiencen a producir sintomatología, como hipercalcemia en una analítica rutinaria.

- **Enfermedad ósea.** La forma más grave (osteítis fibrosa quística) es actualmente poco frecuente. Se caracteriza por la aparición de quistes óseos en los huesos largos o "tumores pardos" (acúmulos de osteoclastos gigantes multinucleares). Otros cambios son: osteopenia, que puede ser generalizada o circunscrita (cráneo en sal y pimienta), y fenómenos de resorción subperióstica (zona radial de la falange media de los dedos de la mano) o global (clavícula). Aunque la osteítis fibrosa quística completa es rara, en la mayoría de los pacientes con HPP existen alteraciones en el recambio óseo, con pérdida progresiva del mineral óseo con osteopenia (se pierde selectivamente el hueso cortical). La afectación ósea puede ser silente o producir dolor local e incluso fracturas patológicas (Figura 85).
- **Afectación renal.** Puede existir nefrolitiasis (cálculos de oxalato y fosfato cálcico) y nefrocalcinosis (por depósitos de cristales cálcicos que a largo plazo puede producir insuficiencia renal y trastornos de la concentración urinaria) (MIR 97-98, 258) (Figura 86).

Característicamente, la enfermedad ósea y la enfermedad renal producidas por el HPP no se dan a la vez. Los pacientes del primer grupo tienden a presentar tumores mayores y niveles de PTH más altos, mientras que los pacientes con nefrolitiasis suelen tener adenomas más pequeños, menores niveles de PTH y una duración más larga de la enfermedad.

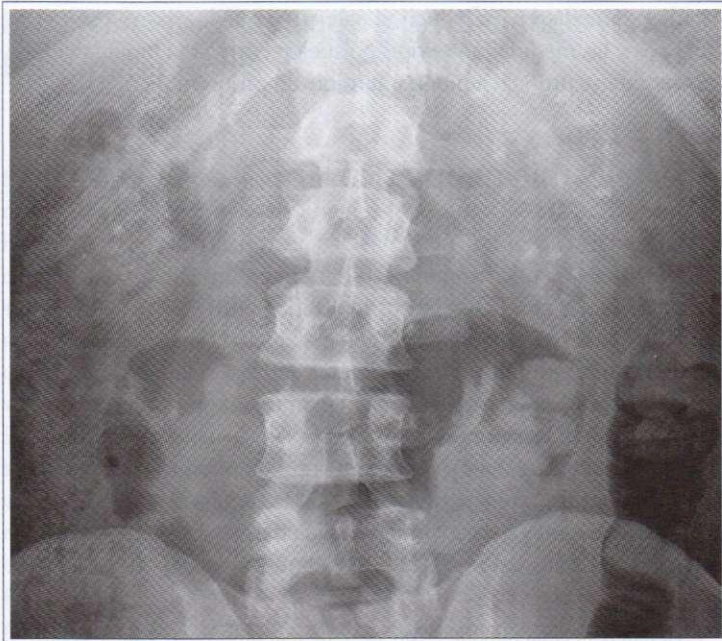


Figura 86. Nefrocalcinosis en hiperparatiroidismo primario

Diagnóstico

Diagnóstico bioquímico. (MIR 98-99F, 144).

- La hipercalcemia está presente en casi todos los pacientes. En el HPP normocalcémico, la determinación de calcio iónico puede resultar muy útil.
- Hipofosfatemia.
- Niveles elevados de PTH (análisis sensible, PTH intacta o inmunorreactiva) en más del 90% de los pacientes. Una minoría pueden tenerla en el límite alto de la normalidad o inapropiadamente normal, pero nunca baja ni suprimida, lo que descartaría esta patología.
- Acidosis metabólica (eliminación de bicarbonato).
- La 1,25 - OH₂-vitamina D suele estar normal o elevada mientras que las concentraciones de 25 - OH-vitamina D pueden estar normales aunque frecuentemente se encuentran disminuidas. La determinación de vitamina D es menos importante para definir el cuadro, sobre todo, teniendo en cuenta que en muchos estudios el déficit de vitamina D afecta a más del 40% de la población general por otra parte sana.
- En orina: hipercalciuria, disminución de la reabsorción tubular de fosfatos, AMPc urinario aumentado.

Diagnóstico de localización. No es obligada la realización de una prueba de localización preoperatoria, ya que la exploración quirúrgica por un cirujano experto es la mejor opción. Sin embargo, la localización previa permite la realización de cirugía mínimamente invasiva, con reducción del tiempo quirúrgico, y más recientemente, el abordaje unilateral con anestesia local (MIR 00-01F, 122).

- Ecografía cervical y gammagrafía con Tc-sestamibi: en la actualidad, la combinación de ambas técnicas ofrece la mayor rentabilidad diagnóstica.
- Otras técnicas, como la TC o RM o arteriografía cervical con cateterismo venoso selectivo se reservan para la localización de adenomas en pacientes ya intervenidos con recidiva o persistencia de enfermedad.
- Localización intraoperatoria: introducción de sondas con isótopos radiactivos intraoperatoriamente, ecografía intraoperatoria o la determinación intraoperatoria de PTH para constatar la resección con éxito son otras opciones en esta patología.

Tratamiento (Figura 87)

- Tratamiento médico.** Si la hipercalcemia es grave y sintomática, es necesario reducir el nivel de calcio rápidamente (véase el Apartado *Tratamiento médico de la hipercalcemia*). Si, como ocurre en la mayoría de los pacientes, la hipercalcemia no es sintomática, es suficiente con una hidratación eficaz para reducir los niveles de calcio por debajo de 11,5 mg/dl. Habitualmente, el problema consiste en decidir si el paciente con HPP requiere o no la intervención quirúrgica. En los pacientes de más de 50 años asintomáticos que no desean ser operados, con mínima elevación del calcio, y con función renal y masa ósea prácticamente normales, puede estar justificada la vigilancia (deben ser controlados periódicamente, sobre todo, función renal y masa ósea) (Tabla 84). Dentro de este grupo de edad, en las mujeres menopáusicas, la administración de estrógenos, moduladores selectivos del receptor estrogénico (raloxifeno) o bifosfonatos mejoran la densidad mineral ósea, y en el caso de los estrógenos y bifosfonatos disminuyen el riesgo de fracturas. Todos ellos presentan un escaso o nulo efecto sobre los niveles de calcio y PTH.

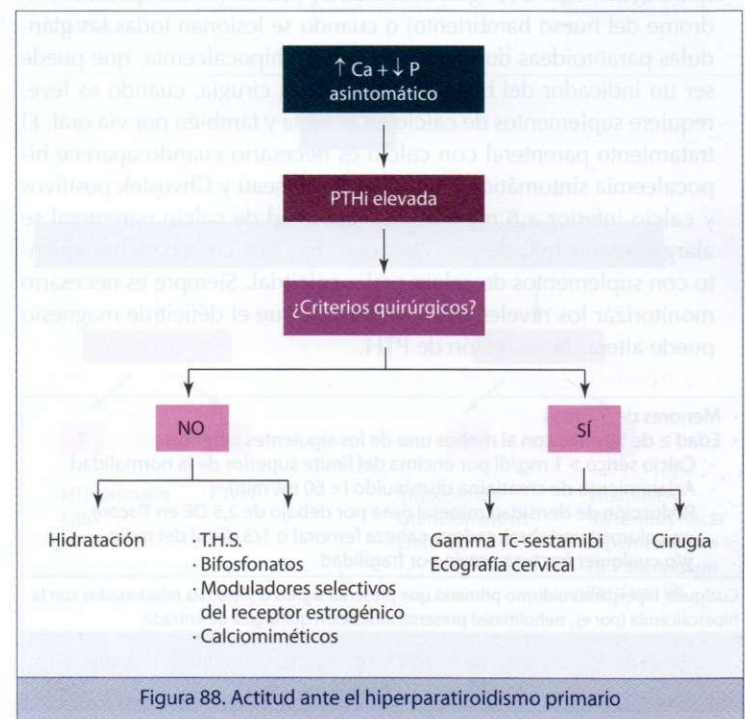


Figura 88. Actitud ante el hiperparatiroidismo primario

DETERMINACIÓN	PERIODICIDAD
Calcio sérico	Anualmente
Creatinina sérica (cálculo EFG)	Anualmente
Densitometría de tres localizaciones	1-2 años

Tabla 84. Seguimiento de los pacientes con hiperparatiroidismo asintomático primario no intervenidos (Workshop, 2008)

- En el caso de que el principal problema terapéutico sea la hipercalcemia los pacientes sin indicación quirúrgica por comorbilidades acompañantes, o bien aquéllos que rehúsen la cirugía pueden ser tratados con un calciomimético (cinacalcet) que incrementa la afinidad del calcio circulante por su receptor produciendo un descenso significativo de los niveles de calcio y PTH, sin que se haya constatado hasta el momento efecto sobre la mineralización ósea ni excreción renal de calcio. Otra de las indicaciones de los calciomiméticos es el tratamiento de la hipercalcemia refractaria del carcinoma paratiroideo. Sus principales efectos secundarios son las molestias gastrointestinales y la hipocalcemia.

- **Tratamiento quirúrgico.** La cirugía es el único tratamiento curativo del HPP (Tabla 85). Si existe adenoma paratiroideo, se extirpa la glándula adenomatosa, siempre realizando la exploración del resto de las glándulas que se suelen biopsiar, salvo en el caso de una cirugía mínimamente invasiva. En este último caso se recomienda la determinación de PTH intraoperatoria con el objeto de confirmar la extirpación del adenoma al observar un descenso brusco de los niveles de PTH circulantes. Algunos autores recomiendan también la extirpación de las dos glándulas paratiroides del mismo lado en la cirugía mínimamente invasiva, con objeto de no tener que volver a tocar ese compartimento del cuello en el caso de recidiva posterior. En la hiperplasia, el tratamiento quirúrgico es más problemático y existen varias tendencias de abordaje (paratiroidectomía total con implante en los músculos del antebrazo o esternocleidomastoideo, paratiroidectomía subtotal).

Un hecho importante a considerar tras el tratamiento quirúrgico del HPP es la hipocalcemia postoperatoria. Después de la cirugía, el calcio sérico suele disminuir en un plazo de 24 horas, normalizándose a los 3-5 días. Puede aparecer hipocalcemia postoperatoria que puede llegar a ser grave en caso de osteítis fibrosa quística (síndrome del hueso hambriento) o cuando se lesionan todas las glándulas paratiroides durante la cirugía. La hipocalcemia, que puede ser un indicador del buen resultado de la cirugía, cuando es leve, requiere suplementos de calcio en la dieta y también por vía oral. El tratamiento parenteral con calcio es necesario cuando aparece hipocalcemia sintomática y signos de Trousseau y Chvostek positivos y calcio inferior a 8 mg/dl. Si la necesidad de calcio parenteral se alarga durante más de dos o tres días, hay que comenzar tratamiento con suplementos de calcio oral y calcitriol. Siempre es necesario monitorizar los niveles de magnesio, ya que el déficit de magnesio puede alterar la secreción de PTH.

- Menores de 50 años
- Edad \geq de 50 años con al menos uno de los siguientes criterios:
 - Calcio sérico > 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad
 - Aclaramiento de creatinina disminuido (< 60 ml/min)
 - Reducción de densidad mineral ósea por debajo de 2,5 DE en T-score en columna vertebral, cadera, cabeza femoral o 1/3 distal del radio y/o cualquier fractura previa por fragilidad

Cualquier hiperparatiroidismo primario que presenta signos o síntomas relacionados con la hipercalcemia (por ej., nefrolitiasis) presenta indicación quirúrgica de entrada

Tabla 85. Indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático (Workshop 2008)

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar o hipercalcemia benigna familiar es un trastorno poco frecuente que se confunde con frecuencia con el HPP. La base metabólica de esta enfermedad se debe a una mutación en el receptor de calcio de las paratiroides y del túbulo renal. Su herencia es autosómica dominante (cromosoma 3) y suele aparecer a edad temprana, permaneciendo la mayoría de los pacientes asintomáticos, aunque en niños con la mutación en homocigosis se pueden desarrollar cuadros de hipercalcemia neonatal fatal.

Las características bioquímicas de este cuadro son: excreción urinaria de calcio (Ca/Cr en orina $< 0,01$ y calcio en orina 24 horas < 100 mg) y magnesio reducida, hipercalcemia, hipermagnesemia, PTH inmunorreactiva elevada (aunque los niveles son normales o bajos para el mismo grado de elevación del calcio respecto al HPP) y metabolismo de la vitamina D normal. No es recomendable la cirugía ni tampoco el

tratamiento médico para reducir el calcio, ya que la mayoría son asintomáticos y las medidas anteriores no suelen corregir la hipercalcemia, a no ser que se produzca hipoparatiroidismo posquirúrgico.

Hipercalcemia neoplásica

Después del HPP, es la segunda causa más común de hipercalcemia y la más frecuente en pacientes hospitalizados (MIR 99-00F, 75). Es de aparición frecuente, generalmente grave y difícil de tratar. Su patogenia es multifactorial, se relaciona con la enfermedad maligna subyacente, y cuando se desarrolla, suele ser un signo de mal pronóstico en enfermedades avanzadas. Aunque el tumor maligno suele ser evidente, a veces la hipercalcemia es la manifestación de un tumor oculto. Como en otros trastornos, la inmovilización y la deshidratación pueden contribuir al desarrollo y empeoramiento de la hipercalcemia.

! RECUERDA

La hipercalcemia tumoral es un signo de mal pronóstico y suele aparecer en enfermedades neoplásicas avanzadas. Salvo producción ectópica de PTH, lo que es extremadamente raro, cursa con niveles de PTH suprimidos.

Fisiopatología

Los mecanismos implicados en la aparición de la hipercalcemia tumoral son:

- **Destrucción ósea local.** Los tumores sólidos (sobre todo, el cáncer de mama) producen hipercalcemia por destrucción osteolítica mediada por productos tumorales secretados de forma local. El mieloma múltiple y otras enfermedades malignas hematológicas que invaden la médula ósea también producen destrucción ósea por mediadores diferentes a los tumores sólidos (factor activador de osteoclastos, factor de necrosis tumoral, interleucina 1, linfotóxina).
- **Mediación humoral.** Los tumores sólidos que no infiltran hueso pueden producir hipercalcemia mediante la secreción de factores que estimulan la resorción osteoclástica del hueso. La PTHrP parece ser la responsable de la hipercalcemia asociada a tumores epidermoides (son los que más frecuentemente se asocian a hipercalcemia) de pulmón, riñón y aparato genitourinario y algunos tumores mamarios. Algunos linfomas, sobre todo los de células B, muestran niveles aumentados de $1,25 - (\text{OH})_2 - \text{vitamina D}$, que pueden ocasionar hipercalcemia. También algunos linfomas parecen cursar con hipercalcemia grave asociada a niveles altos de PTHrP.
- Por superposición de los anteriores mecanismos.
- Producción ectópica de PTH por algunos tumores (extremadamente raro).

Diagnóstico

El diagnóstico de la hipercalcemia secundaria a un tumor no es difícil, porque, en la mayoría de los casos, los síntomas relacionados con el tumor (pérdida de peso, fatiga, debilidad) se manifiestan antes del descubrimiento de la hipercalcemia. Los datos bioquímicos más característicos son: hipercalcemia con niveles de PTH (técnica ultrasensible) bajos o indetectables (la hipercalcemia inhibe la secreción de PTH), concentraciones normales o bajas de vitamina D (excepto si se produce por el tumor) y niveles de PTHrP elevados (si es el caso). El tratamiento de la hipercalcemia paraneoplásica va dirigido al control del tumor. El tratamiento convencional de la hipercalcemia se puede aplicar en los casos más graves y agudos.



Hipercalcemia asociada a insuficiencia renal. Hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo secundario (HPS) se caracteriza por una hipersecreción de PTH secundaria a una resistencia parcial a las acciones de la hormona. El HPS se observa en pacientes con insuficiencia renal crónica, osteomalacia (déficit de vitamina D por escasa ingesta dietética o exposición insuficiente a la luz solar, enfermedades del intestino delgado con malabsorción, enfermedad hepatobiliar, insuficiencia pancreática crónica; tratamiento anticonvulsivo y otros trastornos del metabolismo de la vitamina D, etc.) y pseudohipoparatiroidismo (resistencia a la acción de la PTH). La hipocalcemia es el detonador común del HPS y las manifestaciones clínicas varían según la causa. Es importante recordar que las causas de hiperparatiroidismo secundario que no asocian insuficiencia renal no producen hipercalcemia, sino que suelen presentar los niveles de calcio normales, en el límite bajo de la normalidad o incluso bajos. Por el contrario, existen otras causas de hipercalcemia en la insuficiencia renal aparte del hiperparatiroidismo secundario, como el síndrome de leche-alcalinos o la intoxicación por aluminio.

Fisiopatología

La tendencia inicial a la hipocalcemia en la enfermedad renal se debe a dos causas: retención de fósforo y disminución de los niveles de $1,25-(\text{OH})_2$ -vitamina D, por escasa síntesis. Ambos trastornos disminuyen la respuesta ósea a la PTH. El estímulo continuado sobre la secreción de PTH hace que las glándulas paratiroides se hiperplasién (algunas incluso se vuelven autónomas: hiperparatiroidismo terciario). Los pacientes con insuficiencia renal presentan hiperfosfatemia con niveles normales o moderadamente bajos de calcio (por el efecto hipocalcemizante del fósforo y por la disminución de la disponibilidad del calcio óseo). Cuando existe HPS muy grave, los pacientes muestran, sin embargo, hiperfosfatemia con hipercalcemia (ya que la hipersecreción de PTH supera la resistencia ósea).

Clínica

Los pacientes además de hiperfosfatemia y calcio normal o ligeramente elevado, presentan dolor óseo, calcificaciones ectópicas y prurito. La enfermedad ósea en los pacientes con HPS e insuficiencia renal se denomina osteodistrofia renal (vértebras en jersey de rugby).

Tratamiento

El tratamiento médico del HPS asociado a insuficiencia renal consiste en la reducción de la ingesta de fosfato en la dieta, en la administración de antiácidos no absorbibles que disminuyen la absorción intestinal de fósforo (quelantes de fósforo, como el sevelámero) o antiácidos que contengan calcio (carbonato cálcico) y la administración de metabolitos activos de la vitamina D (calcitriol y α -calcifediol) o agonistas selectivos del receptor de vitamina D (paricalcitol), que inhiben la secreción de PTH. La administración del calciomimético cinacalcet está indicada en pacientes con hiperparatiroidismo secundario por insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, donde ha demostrado disminuir las concentraciones circulantes de PTH, calcio, fósforo y el producto $\text{Ca} \times \text{P}$. En situaciones avanzadas, es necesaria la cirugía si existe crecimiento importante de las glándulas paratiroides (Tabla 86).

- Hipercalcemia grave
- Enfermedad ósea progresiva, definida radiológicamente
- Prurito que no responde a diálisis y tratamiento médico
- Calcificaciones extraesqueléticas
- Miopatía sintomática no explicada por otras causas

Tabla 86. Indicaciones de la paratiroidectomía en IRC (MIR 00-01, 69)

Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia (Figura 88) se debe establecer, en primer lugar, de acuerdo a criterios clínicos. Los aspectos clínicos más importantes son:

- La presencia o ausencia de síntomas: en la hipercalcemia asociada a cáncer suelen existir síntomas del cáncer y de la hipercalcemia, el HPP cursa con hipercalcemia asintomática en más del 90% de los casos.
- Los datos de cronicidad: si la hipercalcemia dura más de un año, habitualmente se puede descartar un tumor maligno como causa.

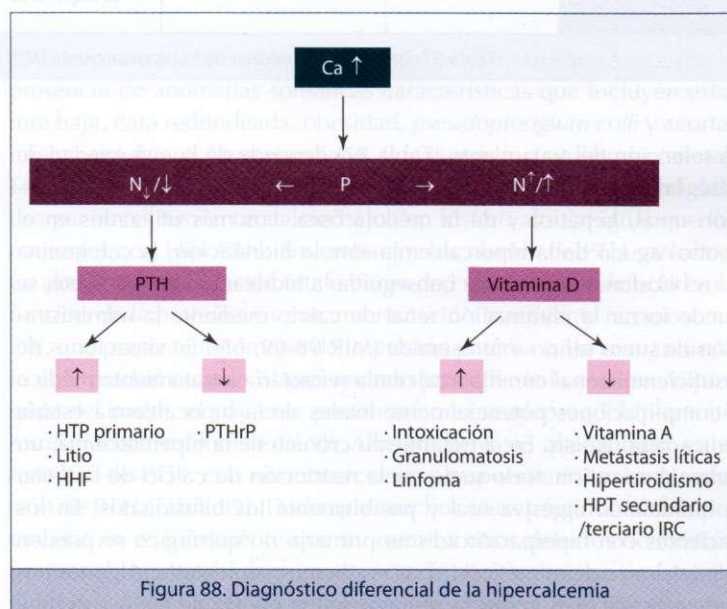


Figura 88. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia

El diagnóstico definitivo de la causa de hipercalcemia se realizará, no obstante, de acuerdo a los datos de laboratorio. Teóricamente el análisis de los niveles de PTH permite separar los distintos grupos: en la hipercalcemia relacionada con la glándula paratiroides las concentraciones se encuentran aumentadas o inapropiadamente normales. Las determinaciones de PTH son, por el contrario, indetectables o disminuyen en la hipercalcemia paraneoplásica (además suele ser de presentación aguda) y son indetectables o normales en la hipercalcemia relacionada con la vitamina D o con un recambio óseo elevado (suele ser de presentación crónica).

Tratamiento médico de la hipercalcemia

Los principios generales para el control de la hipercalcemia incluyen: la corrección de la depleción de volumen y deshidratación, la corrección de las anomalías hidroelectrolíticas, disminución de la ingesta de calcio (sobre todo, si la absorción de calcio está aumentada, como ocurre en la sarcoidosis y en la intoxicación por vitamina D) y tratar el factor desencadenante, si se puede (MIR 05-06, 75).

TRATAMIENTO	COMIENZO ACCIÓN	DURACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	COMENTARIO
Hidratación con suero salino	Horas	Durante la infusión	· Aumentar las pérdidas urinarias de calcio	· Siempre es necesaria · Acción rápida
Hidratación con suero salino + furosemida	Horas	Durante la infusión	· Diuresis forzada · Aumentar las pérdidas urinarias de calcio	· Descompensación cardíaca · Vigilar electrolitos
Calcitonina (i.v., i.m., s.c.)	Horas	2-3 días	· Aumentar el flujo del calcio hacia el hueso · Disminuir la resorción ósea	· Acción rápida · Taquiflaxia
Diálisis	Horas	Durante su uso y las 24-48 horas siguientes	· Extraer el calcio dializado	· Muy útil en la insuficiencia renal
Bifosfonatos	1-2 días	Entre 14-15 días	· Disminuir la resorción ósea al inhibir la acción del osteoclasto	· Hiperfosfatemia/ hipofosfatemia · Fiebre (20%) · Se utilizan sobre todo los de 2.ª generación, más potentes
Glucocorticoides (oral, i.v.)	3-5 días	Días, semanas	· Acción antiinflamatoria y control de tumor de base (mieloma, linfoma). Control de vitamina D	· Activos sólo en hipercalcemia tumoral (T. hematológicos) o exceso de vitamina D · No útil en HPP
Plicamicina (i.v.) (mitramicina)	3-4 días	Días	· Disminuir la resorción ósea	· Potente · Alta toxicidad · Hemorragias
Fosfato (oral)	Horas	Durante su empleo	· Disminuir la absorción de calcio intestinal · Aumentar el flujo de calcio hacia el hueso	· Alta potencia (i.v.) · Escasa toxicidad si $P < 4 \text{ mg/dl}$ · Uso limitado: hipocalcemia grave y calcificaciones ectópicas

Tabla 87. Tratamiento médico de la hipercalcemia (MIR 09-00F, 79; MIR 07-08, 135; MIR 06-07, 68; MIR 02-03, 114)

La selección del tratamiento (Tabla 87) depende de la enfermedad de base, la gravedad de la hipercalcemia, los niveles de fosfato y la función renal, hepática y de la médula ósea. Los más utilizados en el control agudo de la hipercalcemia son: la hidratación, la calcitonina y los bifosfonatos. Una vez conseguida la hidratación del paciente, se puede forzar la eliminación renal de calcio mediante la administración de suero salino + furosemida (MIR 08-09, 65). En situaciones de insuficiencia renal con hipercalcemia refractaria a tratamiento médico o complicaciones potencialmente letales de la hipocalcemia estaría indicada la diálisis. En el tratamiento crónico de la hipercalcemia, un tratamiento satisfactorio suele ser la restricción de calcio de la dieta, la hidratación agresiva oral y posiblemente los bifosfonatos. En los pacientes con hiperparatiroidismo primario no quirúrgico se pueden administrar calcimiméticos, como ya hemos comentado. Algunos tratamientos eficaces como la mitramicina o nitrato de galio son muy poco utilizados en la actualidad por su importante toxicidad. Los corticoides tienen indicación en hipercalcemias secundarias a exceso de vitamina D o tumorales.

! RECUERDA

La administración de glucocorticoides está indicada en las hipercalcemias de origen tumoral y por exceso de vitamina D. No es útil su administración en las secundarias a hiperparatiroidismo primario.

8.2. Hipocalcemia

Etiología

La hipocalcemia crónica es mucho menos frecuente que la hipercalcemia. Puede existir hipocalcemia transitoria en algunas enfermedades graves, sepsis, quemaduras, insuficiencia renal aguda y transfusiones numerosas con sangre citrada. Algunos fármacos producen

hipocalcemia: heparina, glucagón, protamina. Los pacientes con pancreatitis aguda presentan hipocalcemia durante la inflamación aguda (Tabla 88).

- **Ausencia de PTH:**
 - Hipoparatiroidismo hereditario o adquirido
 - Hipomagnesemia
- **Ineficacia de PTH:**
 - Insuficiencia renal crónica
 - Ausencia o ineficacia de vit. D: desnutrición, raquitismos tipo I y II, malabsorción, anticomiciales
 - Pseudohipoparatiroidismo
- **Superación de la actividad de PTH:**
 - Hiperfosfatemia aguda grave: lisis tumoral, rabdomiólisis, FRA
 - Síndrome hueso hambriento (tras paratiroidectomía)

Tabla 88. Causas de hipocalcemia

Manifestaciones clínicas de la hipocalcemia

Los síntomas neuromusculares y neurológicos constituyen las manifestaciones más frecuentes de la hipocalcemia crónica y comprenden espasmos carpopedales, espasmos musculares, parestesias periorales y, en los casos más extremos, espasmos laríngeos y convulsiones. Se ha descrito la posibilidad de parada cardiorrespiratoria y aumento de la presión intracraneal con papiledema.

Las alteraciones intelectuales crónicas consisten en irritabilidad, trastornos de la memoria, depresión y psicosis. El intervalo QT del ECG se prolonga y la onda T se invierte, a diferencia de la hipercalcemia. Pueden aparecer arritmias por disminución de la eficacia de los digitálicos.

Se aprecian espasmos intestinales y malabsorción crónica. Los signos de Trousseau y de Chvostek sirven para confirmar una tetania latente.



La manifestación ocular más común en la hipocalcemia crónica es el desarrollo de cataratas. Otra característica de la hipocalcemia crónica es la calcificación de los tejidos blandos, de los ganglios basales y la exostosis.

Hipoparatiroidismo

HipoPTH posquirúrgico

Es la causa más frecuente de déficit de PTH. Hay que distinguir entre el hipoPTH permanente (por extirpación de todo el tejido paratiroideo) y el hipoPTH funcional, que resulta tras la extirpación de un adenoma productor de PTH o tras una intervención quirúrgica de tiroides (MIR 99-00F, 84).

HipoPTH transitorio

La hipomagnesemia también puede ser causa de un hipoPTH funcional (véase más adelante).

Hipoparatiroidismo idiopático

Es un trastorno poco frecuente, en comparación con otras causas de hipocalcemia. Existen dos variedades, una forma de defecto aislado de la función paratiroidea y otra forma de hipoparatiroidismo que se asocia a otras endocrinopatías (síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1). Existe una forma de hipoPTH hereditario sin anomalías asociadas y de aparición familiar.

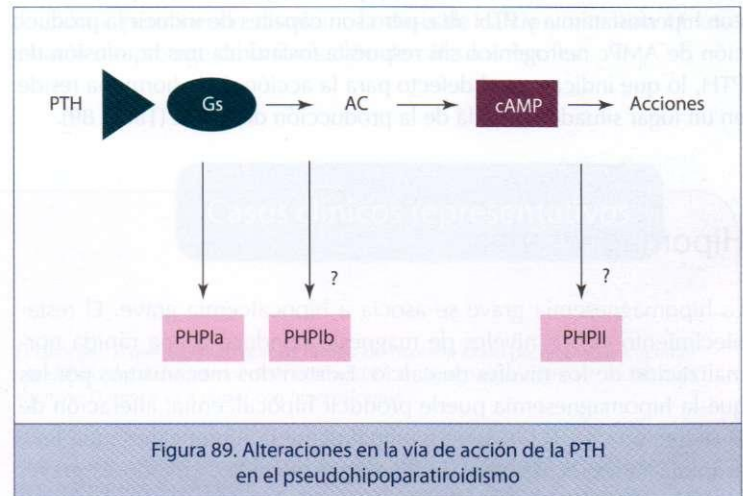
Formas poco frecuentes de déficit de PTH:

- El síndrome de Di George se caracteriza por ausencia de las glándulas paratiroides, asociado a una displasia tímica y malformaciones cardiovasculares (por falta de desarrollo de la 3.^a y 4.^a bolsa faríngea en el embrión).
- El síndrome de Kearn-Sayre, en el que el hipoPTH se asocia a degeneración retiniana, ataxia, oftalmoplejia y miopatía.
- Hemocromatosis (por infiltración de hierro en el tejido paratiroideo) y en la enfermedad de Wilson (por infiltración de cobre).
- HipoPTH transitorio posterior al uso de I-131 para el tratamiento del hipertiroidismo.
- Metástasis tumorales en las glándulas paratiroides.

Pseudohipoparatiroidismo

El término pseudohipoparatiroidismo (SHP) se emplea para describir

varios trastornos hereditarios en los que existe una resistencia en el órgano diana a la acción de la PTH. Existen dos formas principales de este trastorno, los tipos I (Ia y Ib) y el SHP tipo II (Figura 89).



SHP tipo Ia

Es la forma más frecuente de SHP. Este trastorno se caracteriza por la presencia de anomalías somáticas características que incluyen estatura baja, cara redondeada, obesidad, *pseudopterigium colli* y acortamiento del 4.^o y 5.^o metacarpiano. Puede existir o no retraso mental. Este cuadro se conoce como "osteodistrofia hereditaria de Albright". Los pacientes tienen un calcio bajo con fósforo alto, al igual que los pacientes con HipoPTH. Sin embargo, los niveles de PTH son altos. La alteración modular de esta enfermedad reside en un defecto en la función de la proteína Gs por una mutación inactivante (cromosoma 20), que presenta fenómeno de impresión paterna (sólo se manifiesta la enfermedad cuando el gen mutado procede de la madre). Si procede del padre, el paciente presentará un pseudopseudohipoparatiroidismo con osteodistrofia de Albright pero sin alteraciones en el receptor de PTH, con normocalcemia y respuesta normal a la infusión de PTH (Tabla 89). Dado que muchos otros péptidos actúan por esa vía, no es infrecuente que se asocie a otros defectos de función hormonal: hipotiroidismo (resistencia TSH), amenorrea (resistencia GnRH), diabetes insípida nefrogénica (resistencia a ADH). El pseudohipoparatiroidismo puede presentar alteraciones en estos otros receptores hormonales pero no en el de PTH.

SHP tipo Ib

Las manifestaciones bioquímicas son similares al tipo Ia, pero carecen de las características somáticas asociadas con la osteodistrofia. El defecto bioquímico de este proceso no se conoce, las mediciones de proteína G son normales, pero existe también una incapacidad para sintetizar AMPc nefrogénico en respuesta a PTH (véase el Apartado Diagnóstico).

TIPO	HIPOCALCEMIA HIPERFOSFATEMIA	PTH	RESPUESTA AMPC	RESPUESTA P	DÉFICIT DE SUBUNIDAD G
HipoP	Sí	baja	+	+	No
SPHla	Sí	alta	-	-	Sí
SHPIb	Sí	alta	-	-	No
SHPII	Sí	alta	+	-	No
SSHP	No	normal	+	+	Sí

Tabla 87. Características diferenciales del hipoparatiroidismo y el pseudolipoparatiroidismo

SHP tipo II

Este trastorno es bastante raro. Los pacientes no presentan tampoco las características somáticas del morfolito Albright, tienen hipocalcemia con hiperfosfatemia y PTH alta, pero son capaces de inducir la producción de AMPc nefrogénico sin respuesta fosfatúrica tras la infusión de PTH, lo que indica que el defecto para la acción de la hormona reside en un lugar situado más allá de la producción de AMPc (Tabla 89).

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia grave se asocia a hipocalcemia grave. El restablecimiento de los niveles de magnesio conduce a una rápida normalización de los niveles de calcio. Existen dos mecanismos por los que la hipomagnesemia puede producir hipocalcemia: alteración de la secreción de PTH (si bien habitualmente la hipomagnesemia leve estimula la secreción de PTH igual que el calcio, cuando es grave, la depleción intracelular del mismo impide la fusión de las vesículas intracelulares que contienen PTH con la membrana celular y la liberación de la misma) y disminución de la respuesta periférica a ésta. Por tanto, se debe descartar la hipomagnesemia en todos los casos de hipoPTH. La hipomagnesemia se clasifica como primaria o secundaria. La hipomagnesemia primaria se produce por defectos de absorción intestinal o renal de carácter hereditario.

! RECUERDA

La hipomagnesemia leve estimula la secreción de PTH, mientras que la hipomagnesemia grave impide la liberación de PTH y se asocia a hipoparatiroidismo.

Más frecuentemente, aparece hipomagnesemia secundaria por déficit nutricionales, enfermedades intestinales y renales adquiridas, así como el uso de diuréticos. Las causas más frecuentes de hipomagnesemia son el alcoholismo crónico con ingesta nutricional pobre, los síndromes de malabsorción intestinal y la utilización de nutrición parenteral sin aporte de magnesio. El tratamiento consiste en la administración de magnesio por vía i.v. en los déficit graves o con hipocalcemia grave, junto con suplementos orales de magnesio, a veces durante varios días (más de 5-7 habitualmente para replecionar los depósitos intracelulares) (MIR 97-98; 202).

Otras causas de hipocalcemia

Se debe considerar como causa de hipocalcemia también:

- Insuficiencia renal crónica (véase el Apartado Hiperparatiroidismo secundario).
- Déficit de vitamina D por disminución de la ingesta (problemas dietéticos), por falta de producción endógena (escasa exposición solar) o falta de absorción de la misma (malabsorción, esteatorrea, etc.).
- Tratamiento con fármacos anticonvulsivos, que aumentan la transformación hepática de vitamina D en compuestos inactivos. La difenilhidantoína tiene, además, un efecto inhibitorio sobre la absorción intestinal de calcio.
- Raquitismo dependiente de vitamina D tipo I (alteración de la hidroxilación renal) o tipo II (defecto del receptor de vitamina D).
- Hiperfosfatemia aguda y grave: aparece en situaciones de gran destrucción celular, hipotermia, insuficiencia hepática aguda y enfermedades malignas hematológicas.

- Malabsorción intestinal: produce déficit de vitamina D por malabsorción de vitaminas liposolubles y se asocia a hipofosfatemia.

Diagnóstico

La hipocalcemia crónica ocurre en pocos trastornos, generalmente por ausencia o resistencia a la PTH (hipoPTH y SHP). La hipocalcemia de inicio reciente en un adulto sugiere déficit nutricionales, enfermedades renales o alteraciones intestinales que provocan ineficacia de la vitamina D. El diagnóstico bioquímico de la hipocalcemia inicialmente se basa en los niveles de calcio y fósforo (Figura 90). En aquellos pacientes con niveles bajos de ambos electrolitos lo primero que se debe pensar es en un déficit de vitamina D (tratamiento anticonvulsivo, malabsorción intestinal, malnutrición) y también en la hipomagnesemia, que se confirmará determinando sus niveles.

En los pacientes con niveles de calcio bajo con fósforo elevado se debe determinar inicialmente las concentraciones de PTH. Si éstas se encuentran elevadas, nos encontraremos ante una insuficiencia renal en fases iniciales o un pseudohipoparatiroidismo que se diferenciarán por el contexto clínico. Si la PTH se encuentra disminuida, el diagnóstico será un hipoparatiroidismo que cursará también con hipercalcemia y un equilibrio ácido-base normal o con tendencia a la alcalosis.

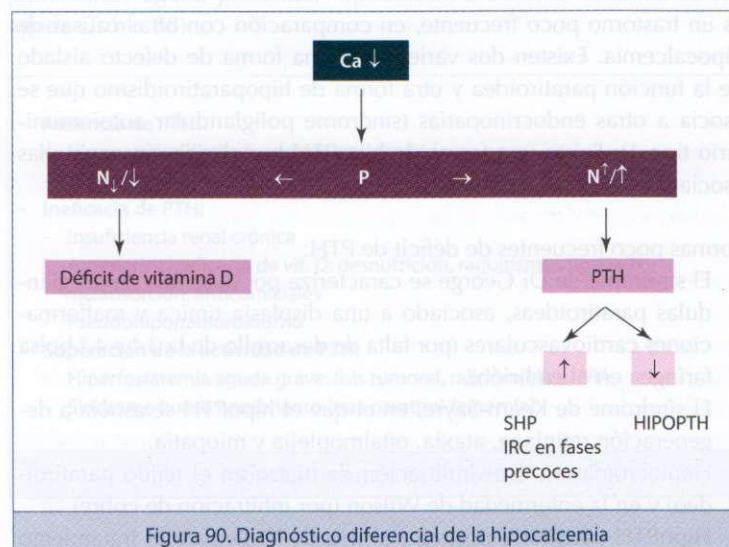


Figura 90. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia

El test de infusión de PTH (test de Ellsworth-Howard) nos permite diferenciar los diferentes tipos de pseudohipoparatiroidismo (Tabla 89). Consiste en la administración de PTH y la medición de la respuesta renal a la acción de PTH, midiendo fósforo y generación de AMPc urinario.

! RECUERDA

El déficit de vitamina D presenta calcio y fósforo plasmáticos disminuidos.

Tratamiento

El tratamiento crónico del hipoPTH (hereditario o posquirúrgico) o del SHP se basa en el empleo de vitamina D o de sus metabolitos y en los



suplementos de calcio. Los pacientes con hipoPTH deben recibir de 2 a 3 g de calcio elemental por día. Para el tratamiento con vitamina D, podemos utilizar ésta o sus metabolitos (colecalfiferol - vitamina D₃, ergocalciferol - vitamina D₂, calcifediol - 25 (OH) vitamina D). El calcitriol (1,25 - OH₂ - vitamina D) tiene una vida media más corta y es más potente. Es de elección en caso de hipoparatiroidismo o insuficiencia

renal ante la incapacidad de hidroxilación renal de la 25 (OH) - vitamina D que acontece en estos casos. Los pacientes con hipoPTH necesitan habitualmente dosis altas de vitamina D. Otro grupo de fármacos utilizados son los diuréticos tiazídicos, que reducen la eliminación urinaria de calcio, permitiendo disminuir la dosis de calcio y vitamina D; este tratamiento protege de la formación de cálculos renales.

Casos clínicos representativos

Paciente de 75 años, diagnosticado de carcinoma de próstata, que acude a la Urgencia del hospital por confusión mental, náuseas, vómitos y estreñimiento. En la analítica se objetiva una calcemia de 15 mg/dl. ¿Cuál es, entre las siguientes, la primera decisión terapéutica que es preciso tomar?

- 1) Solución salina y furosemida por vía intravenosa.
- 2) Mitramicina i.v.
- 3) Hormonoterapia (leuprolide y estrógenos).
- 4) Difosfonatos por vía oral.
- 5) Glucocorticoides por vía intravenosa.

MIR 02-03, 114; RC: 1

En la bioquímica sanguínea practicada a una paciente de 47 años, vista en un centro de atención primaria por padecer molestias en la columna lumbar y astenia, aparece una calcemia elevada. ¿Cuál es la causa más probable de dicha alteración?

- 1) Hiperparatiroidismo primario.
- 2) Sarcoidosis.
- 3) Metástasis óseas de una afección maligna.
- 4) Mieloma múltiple.
- 5) Enfermedad de Paget con inmovilización.

MIR 97-98, 137; RC: 1

Un paciente alcohólico presenta obnubilación, desorientación, mioclonías y fasciculaciones. Los niveles de potasio, calcio y magnesio están considerablemente disminuidos. ¿Qué elemento hemos de aportar ineludiblemente para conseguir la corrección de todo el trastorno?

- 1) Magnesio.
- 2) Calcio.
- 3) Potasio.
- 4) Vitamina D.
- 5) Fósforo.

MIR 97-98, 202; RC: 1

Varón de 58 años con años con antecedentes personales de hipertensión arterial de 5 años de evolución en tratamiento con hidroclorotiacida que en estudio de cólicos nefríticos de repetición presenta el siguiente estudio bioquímico: Calcio plasmático: 11,9 mg/dl; Fósforo plasmático: 1,6 mg/dl; Creatinina sérica: 1,2 mg/dl; EFG: 66 ml/min/1,73 m²; Albúmina: 4,6 g/dl; PTHi: 185 pg/ml; 25-OH-vitamina D: 19 ng/ml; calciuria: 290 mg/24 horas; Reabsorción tubular de fósforo: 70%. Ca/Cr en orina 24 horas: 0,31. ¿Cuál es el diagnóstico del paciente?

- 1) Hipercalcemia secundaria al empleo de tiacidas.
- 2) Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
- 3) Hiperparatiroidismo 3º en insuficiencia renal.
- 4) Hiperparatiroidismo 1º.
- 5) Hiperparatiroidismo 2º a déficit de vitamina D.

RC: 4

La causa más frecuente de hipercalcemia con hipofosfatemia en presencia de PTH elevada es el hiperparatiroidismo 1º. Otras dos situaciones en las que nos podemos encontrar con un perfil bioquímico similar son el tratamiento con litio que bloquea el sensor de calcio haciendo "creer" a la glándula paratiroidea que existe una situación de hipocalcemia con el consiguiente incremento en la secreción de PTH y aparición de hipercalcemia e hipofosfatemia, o bien, una entidad conocida como hipercalcemia hipocalciúrica familiar de herencia autosómica dominante y cuya etiopatogenia descansa en la presencia de mutaciones en el sensor de calcio, que conducen a un perfil bioquímico similar con la excepción de una excreción de calcio disminuida (calcio en orina < 100 mg/24 horas y Ca/Cr < 0,01). Si bien la administración de hidroclorotiacida puede elevar las concentraciones circulantes de calcio, generalmente cuando se objetiva hipercalcemia tras el tratamiento con tiacida lo que nos encontramos es que se desenmascara un hiperparatiroidismo 1º que no era sintomático. Si tenemos dudas, la hipercalcemia exclusivamente ocasionada por tiacidas debe cursar con PTH baja.

Finalmente, si bien es cierto que los niveles de vitamina D del paciente se encuentran por debajo del límite inferior de la normalidad, un hiperparatiroidismo 2º a déficit de vitamina D nunca va a cursar con hipercalcemia.

Ante los antecedentes personales del paciente, clínica y bioquímica del paciente cuál es el tratamiento de elección:

- 1) Cirugía.
- 2) Reposición de niveles de vitamina D y bifosfonatos.
- 3) Cinacalcet.
- 4) Hidratación abundante y vigilancia.
- 5) Cinacalcet + bifosfonatos.

RC: 1

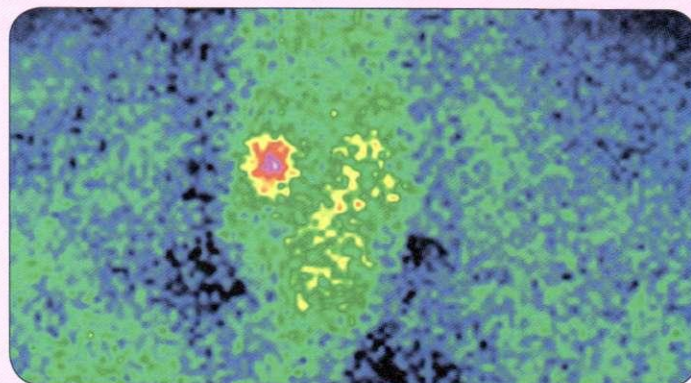
El tratamiento de elección de cualquier hiperparatiroidismo 1º sintomático es la cirugía (nefrolitiasis). Además, aunque el paciente no presentara sintomatología relacionada con el hiperparatiroidismo 1º, presenta otro criterio de cirugía que sería unas concentraciones de calcio por encima de 1 mg/dl del límite superior de la normalidad. Otras indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo 1º son la edad inferior a 50 años, el descenso del aclaramiento de creatinina por debajo de 60 mL/min y la presencia de osteoporosis o una fractura patológica en cadera, columna lumbar o extremo distal del brazo. El tratamiento médico del hiperparatiroidismo se reserva para los pacientes sin indicación quirúrgica o que rechazan la misma y consiste en la administración de bifosfonatos o THS para el manejo de la osteoporosis, y cinacalcet, un calcimimético, para el tratamiento de la hipercalcemia.

De cara a la intervención quirúrgica se plantea la realización de una cirugía mínimamente invasiva, para lo cuál se solicita una prueba de imagen ¿Cuál sería la técnica de elección de entre las siguientes?

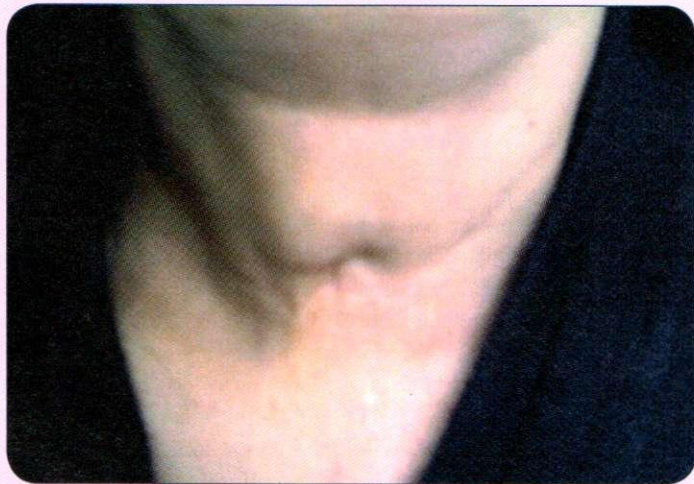
- 1) TC cervical helicoidal.
- 2) RMN cervico-mediastínica.
- 3) PET-TC cervical.
- 4) Arteriografía cervical con cateterismo venoso selectivo.
- 5) Gammagrafía Sesta-MIBI de paratiroides.

RC: 5

Cuando se plantea la cirugía de un hiperparatiroidismo no es imprescindible la realización de una prueba de imagen preoperatoria. En los casos en los que no se ha indicado esta prueba de localización es obligatoria la exploración completa manual de las 4 glándulas paratiroides por parte del cirujano. Si se plantea preoperatoriamente una cirugía mínimamente invasiva es obligatoria la realización de una prueba de imagen. Dentro del estudio de localización inicial las técnicas indicadas son la gammagrafía de paratiroides (Imagen. Adenoma de paratiroides superior derecho). ± ecografía cervical supraselectiva que en algunas series presentan más de un 90% de sensibilidad para la localización del adenoma.



Paciente de 45 años que acude al servicio de Urgencias consultando por parestesias periorales y espasmos musculares. Ante la exploración cervical que presenta. ¿Cuál sería la etiología más probable de su sintomatología?:



- 1) Hipotiroidismo 1º postquirúrgico.
- 2) Hipomagnesemia en el contexto de alcoholismo crónico.
- 3) Hipocalcemia secundaria a déficit de vitamina D.
- 4) Hipocalcemia en el contexto de pseudohipoparatiroidismo tipo Ib.
- 5) Hipocalcemia por hipoparatiroidismo 1º postquirúrgico.

RC: 5

La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es el postquirúrgico en el contexto de una cirugía tiroidea o paratiroidea. Ante una paciente con sintomatología compatible con hipocalcemia y que presenta una cicatriz de cervicotomía debemos pensar inmediatamente en esta etiología. Antiguamente, la causa más frecuente del hipoparatiroidismo postquirúrgico era la cirugía de tiroidea para el tratamiento del hipertiroidismo. Actualmente, la causa más frecuente es la cirugía del hiperparatiroidismo.

Ante la sospecha clínica planteada se solicita una bioquímica sanguínea. ¿Cuál sería el perfil bioquímico y hormonal que presentaría la paciente?

- 1) Calcio y fósforo disminuido con niveles de PTH disminuidos y 25OH-vitamina D disminuida, hipocalciuria y acidosis metabólica.
- 2) Calcio disminuido y fósforo aumentado con niveles de PTH disminuidos, 25OH-vitamina D normal y 1,25-(OH)²-vitamina D disminuida, hipercalcemia y tendencia a la alcalosis metabólica.
- 3) Calcio disminuido y fósforo y PTH aumentada, calciuria aumentada y tendencia a la alcalosis metabólica.
- 4) Calcio disminuido, fósforo aumentado, PTH disminuida, hipocalciuria y acidosis metabólica.
- 5) Calcio disminuido, fósforo disminuido, PTH disminuida, 25-OH vitamina D normal, 1,25(OH)-vitamina D aumentada, hipercalcemia y tendencia a la alcalosis metabólica.

RC: 2

El hipoparatiroidismo 1º conduce a una disminución de las concentraciones de calcio al disminuir la resorción ósea y la reabsorción tubular de calcio (hipercalcemia) junto con hiperfosfatemia al disminuir la excreción renal de calcio mediada por PTH. Así mismo, los niveles de 1,25-(OH)² vitamina D se encuentran disminuidos por defecto de acción de la hidroxilasa renal dependiente de PTH. En ausencia de PTH también podemos observar también una tendencia a la alcalosis metabólica puesto que la PTH favorece la excreción renal de bicarbonato.

¿Cuál es el tratamiento más adecuado de esta paciente?

- 1) Ergocalciferol más suplementos de calcio.
- 2) PTH recombinante más suplementos de calcio.
- 3) Cinacalcet más suplementos de calcio.
- 4) Calcitriol, suplementos de calcio y diuréticos tiazídicos en caso de hipercalcemia.
- 5) PTH recombinante más calcitriol.

RC: 4

El tratamiento de la hipocalcemia crónica en el contexto clínico de la paciente se realiza con metabolitos activos de la vitamina D y suplementos de calcio. En pacientes con ausencia de PTH se prefiere la administración de calcitriol ante la ausencia de hidroxilación renal. La administración de diuréticos tiazídicos disminuyen la hipercalcemia en pacientes en tratamiento con calcio y vitamina D oral siempre que se mantenga una dieta hiposódica.



09.

TRASTORNOS NEOPLÁSICOS QUE AFECTAN A MÚLTIPLES ÓRGANOS ENDOCRINOS

Orientación MIR

En los últimos años, han aparecido preguntas aisladas de este tema en forma de caso clínico. Es aconsejable conocer con detalle las distintas patologías que constituyen tanto las neoplasias endocrinas múltiples como los síndromes pluriglandulares.

Aspectos esenciales

- 1 El MEN tipo 1 se hereda de forma autosómica dominante. De las distintas manifestaciones clínicas (véase Tabla 90), la más frecuente es el hiperparatiroidismo primario, debido a la existencia de una hiperplasia paratiroidea.
- 2 El MEN tipo 2 se hereda de forma autosómica dominante debido a la existencia de una mutación en el protooncogén RET.
- 3 La manifestación clínica más frecuente del MEN 2A es el carcinoma medular de tiroides, pudiendo asociarse tanto a feocromocitoma como a hiperparatiroidismo primario.
- 4 La existencia de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos y hábito marfanoide, caracterizan al MEN 2B.
- 5 El síndrome pluriglandular tipo 1 presenta una herencia autosómica recesiva y se distingue por la asociación de hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea y adrenalitis autoinmunitaria.
- 6 El síndrome pluriglandular tipo 2 se caracteriza por la existencia de adrenalitis autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria y diabetes tipo 1. Es de naturaleza familiar, pero no presenta una herencia mendeliana (probablemente influyan ciertos alelos del HLA y varios tipos de genes).

9.1. Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)

El MEN 1 o síndrome de Wermer (Tabla 90) consiste en la asociación de hiperparatiroidismo, adenoma de hipófisis y tumores de células de los islotes pancreáticos. El síndrome se hereda con carácter autosómico dominante. Se ha localizado el *locus* del MEN tipo 1 en una región del cromosoma 11. Dicho gen pertenece a los genes de supresión tumoral. El MEN 1 se debe a una mutación que inactiva este gen que, junto con una segunda mutación somática, produce el síndrome. La menina, su producto, no tiene todavía funciones concretas conocidas. Sin embargo, el estudio genético no está universalmente indicado, como ocurre en el MEN 2, en el que la tiroidectomía profiláctica se realiza antes de la aparición de cáncer de tiroides en edades tempranas, salvo en casos dudosos de MEN (hiperparatiroidismo primario familiar o síndrome de Zollinger-Ellison aparentemente aislado) en los que su diagnóstico puede modificar la actitud terapéutica.

MANIFESTACIONES ENDOCRINAS	MANIFESTACIONES NO ENDOCRINAS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperplasia / adenoma paratiroideo (90%) 2. Tumor enteropancreático (70%) <ul style="list-style-type: none"> • Gastrinomas (40%) • Polipéptido pancreático (20%) • Insulinoma (10%) • Otros más raros (vipoma, glucagonoma, etc.) 3. Tumores hipofisarios (40%) <ul style="list-style-type: none"> • Prolactina (20%) • Acromegalia (5%) • Combinado de prolactina y GH (5%) • No secretor (5%) • Otros (TSH, etc.) 4. Adenomas no funcionantes de suprarrenal 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Angiofibromas faciales (85%) 2. Colagenomas (70%) 3. Lipomas (30%)

Tabla 90. Asociaciones en el MEN 1 (MIR 01-02, 75; MIR 00-01F, 120; MIR 05-06, 76)

? Preguntas

- MIR 07-08, 69, 141
- MIR 06-07, 254
- MIR 05-06, 76
- MIR 02-03, 118
- MIR 01-02, 75
- MIR 00-01, 73
- MIR 00-01F, 120, 121
- MIR 99-00F, 88
- MIR 98-99F, 199
- MIR 97-98F, 31

El hiperparatiroidismo es la manifestación más frecuente con una penetrancia prácticamente del 100% en la 4.ª-5.ª década de la vida, y sus características bioquímicas no difieren de las del hiperparatiroidismo esporádico. Sin embargo, al contrario que en los casos esporádicos la hiperplasia paratiroidea es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo en el MEN 1.

RECUERDA

A diferencia del hiperparatiroidismo primario aislado, donde en la mayoría de los casos su origen reside en la existencia de un único adenoma, en el MEN tipo 1 el hiperparatiroidismo suele deberse a una hiperplasia paratiroidea de forma característica.

La segunda manifestación más frecuente en el MEN 1 (70%) son los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos, siendo el gastrinoma el más frecuente (véase el Capítulo 10 para más información).

Aproximadamente el 40% de los pacientes con MEN 1 son portadores de tumores hipofisarios. Estos tumores son multicéntricos, lo que dificulta el tratamiento quirúrgico. El tumor más frecuente es el prolactinoma, seguido del productor de GH. Pueden existir menos frecuentemente tumores productores de ACTH (es importante diferenciar la enfermedad de Cushing de la producción de ACTH o CRH ectópico por otros tumores del MEN).

Casi todos los sujetos que heredan el gen mutante del MEN 1 presentarán afectación al menos en uno de los órganos citados. La mayoría de los pacientes precisan cirugía sobre dos o más glándulas endocrinas a lo largo de la vida. En el caso del hiperparatiroidismo, existe un condicionante añadido que es la presencia de enfermedad ulcerosa grave o cualquier otra manifestación del gastrinoma de difícil control farmacológico, puesto que la hipercalcemia puede estimular la liberación de gastrina y empeorar la sintomatología. En el hiperparatiroidismo primario del MEN no están indicadas las técnicas mínimamente invasivas, siendo las técnicas quirúrgicas de elección la paratiroidectomía subtotal + timectomía (evitar el riesgo de carcinoma tímico asociado a MEN) o la paratiroidectomía total con implante en el antebrazo. El tratamiento de los tumores de células pancreáticas se plantea en el siguiente capítulo. El tratamiento de los tumores hipofisarios productores de GH, ACTH o de los no funcionantes, es quirúrgico. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos en los tumores hipofisarios productores de PRL es satisfactorio en la mayoría de los casos.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2)

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS
MEN 2A	Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma (50%) Hiperparatiroidismo (10%) Amiloidosis liquenoide cutánea Enfermedad de Hirschprung
Carcinoma medular de tiroides familiar	Carcinoma medular de tiroides Puede asociar enfermedad de Hirschprung
MEN 2B	Carcinoma medular de tiroides (más precoz y agresivo que en MEN 2A) Feocromocitoma (40-50%) Ganglioneuromatosis mucocutánea (95%) Hábito marfanoide (sin <i>ectopia lentis</i> ni anomalías aórticas)

Tabla 91. Asociaciones en el MEN 2
(MIR 00-01F, 120; MIR 01-02, 75; MIR 05-06, 76; MIR 06-07, 254)

La asociación de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma se puede subdividir en dos síndromes principales: el MEN 2A que consiste en la asociación de carcinoma medular de tiroides (CMT), hiperparatiroidismo y feocromocitoma. Existen subvariantes del MEN 2A, el carcinoma medular de tiroides familiar y el MEN 2A asociado a amiloidosis tipo liquen plano. Otra asociación del MEN 2A es la enfermedad de Hirschprung o agangliosis colónica. En el MEN 2B, CMT y feocromocitoma se asocian a neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal (> 95% de los casos) y rasgos marfanoides (Tabla 91). El *locus* de las cuatro variantes del MEN 2 se ha localizado en el cromosoma 10 (protooncogen RET). El cribado periódico de los familiares de pacientes afectados de MEN 2 se realiza mediante estudio genético que estaría indicado en todos los familiares de primer grado de un probando con la enfermedad (MIR 98-99F, 199). Cuando el despistaje genético es positivo en un familiar, se debe realizar tiroidectomía profiláctica puesto que ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes, dado que la penetrancia del CMT es superior al 95% de los casos y muchos pacientes tienen ya lesiones premalignas e incluso malignas en el momento de la tiroidectomía profiláctica.

MEN tipo 2A (síndrome de Sipple)

El CMT es la manifestación más frecuente. Esta neoplasia se localiza de forma característica en la unión del tercio superior y los dos tercios inferiores de cada lóbulo tiroideo. Este tumor suele aparecer en la infancia y comienza como una hiperplasia de células C. El feocromocitoma se presenta aproximadamente en el 50% de los pacientes con MEN 2A. Tiene dos características diferenciales del feocromocitoma aislado: con frecuencia es bilateral (un tercio de los casos) y produce mucha mayor cantidad de adrenalina que noradrenalina. La malignidad (< 10%) y localización extraadrenal son poco frecuentes. El hiperparatiroidismo (la forma más frecuente es la hiperplasia al igual que en el MEN 1) aparece en el 10% de los pacientes con MEN 2A.

MEN tipo 2B

El CMT del MEN 2B es similar al del 2A, excepto por su carácter agresivo. Puede haber producido metástasis antes del año de edad. Los neuromas de las mucosas constituyen el rasgo más característico (punta de la lengua, párpados y tubo digestivo), y deben ser diferenciados de los neurofibromas de la neurofibromatosis (Figura 91).

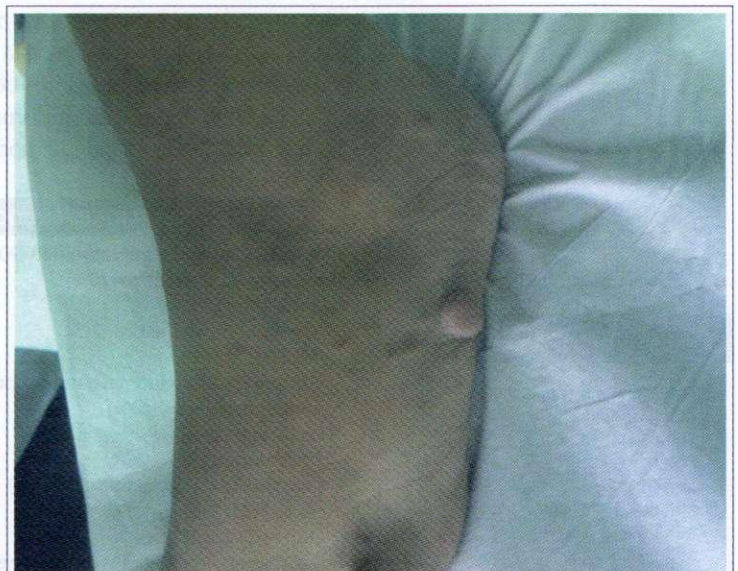


Figura 91. Neurofibroma cutáneo en neurofibromatosis tipo 1



DENOMINACIÓN	SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT	VON HIPPEL-LINDAU	COMPLEJO DE CARNEY	ENFERMEDAD DE COWDEN
Herencia	Mutación somática no hereditaria con activación constitutiva de proteína G de membrana	Gen VHL Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Características clínicas	<ul style="list-style-type: none"> Manchas café con leche Displasia fibrosa polioestótica Pubertad precoz Hipertiroidismo Acromegalia Síndrome de Cushing adrenal Pérdida renal de fósforo 	SNC <ul style="list-style-type: none"> Hemangioblastomas retinianos (60%) Tumores del saco endolinfático (10%) Hemangioblastomas cerebrospinales (70%) 	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones cutáneas pigmentadas (75%) Mixoma cardíaco (50%) Hiperplasia adrenal micronodular bilateral pigmentada (25%) Tumor de células de Sertoli (25% de los varones) Acromegalia (10%) Nódulos y cáncer diferenciado de tiroides (5%) 	LESIONES MUCOCUTÁNEAS <ul style="list-style-type: none"> Tricoleomas Queratosis acral Lesiones papulomatosas
		VISCERAL <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma de células renales o quistes (60%) Feocromocitoma (20%) Quistes pancreáticos o tumores neuroendocrinos pancreáticos (70%) Cistoadenoma de epidídimo (60% varones) 		NEOPLASIAS ASOCIADAS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS <ul style="list-style-type: none"> Cáncer de mama Cáncer diferenciado de tiroides (especialmente folicular) Macrocefalia Gangliocitoma displásico de cerebelo Carcinoma de endometrio

Tabla 92. Otros trastornos neoplásicos con afectación endocrinológica

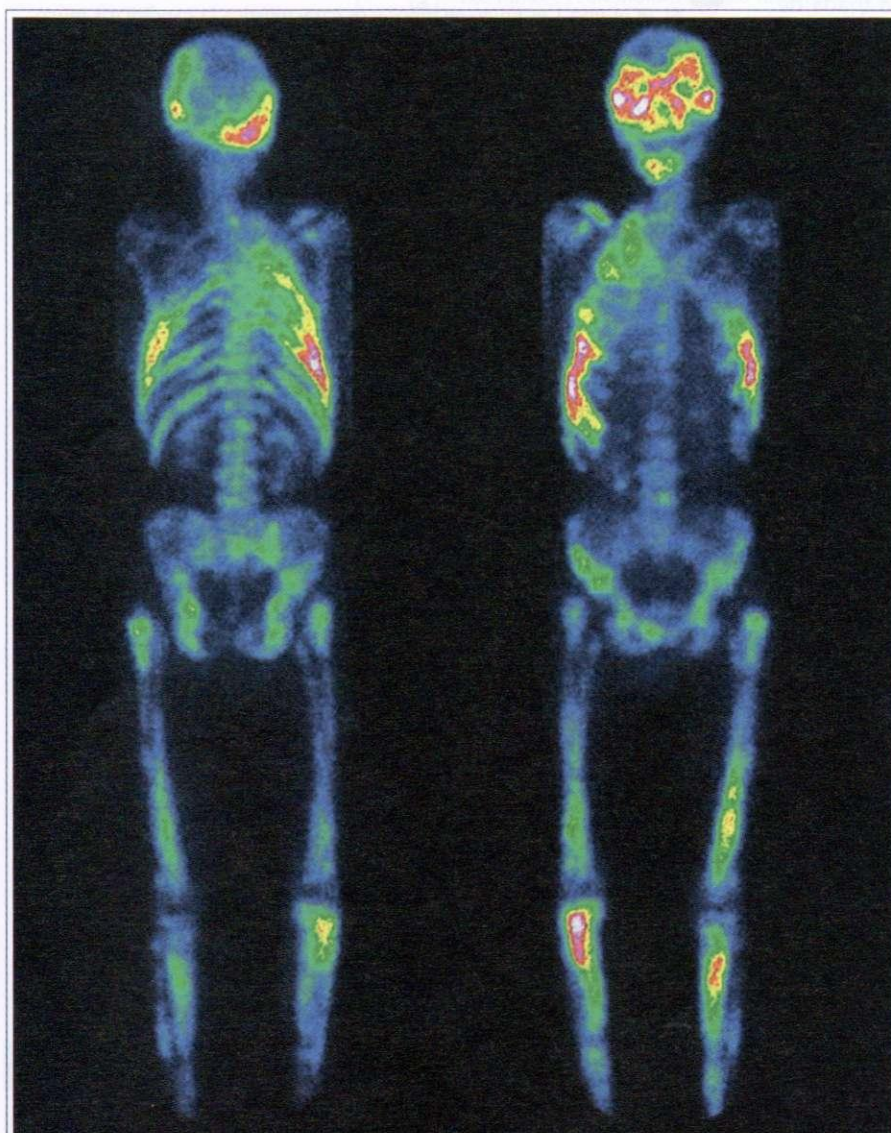


Figura 92. Gammagrafía con afectación ósea por displasia fibrosa polioestótica en el contexto de un síndrome de McCune Albright

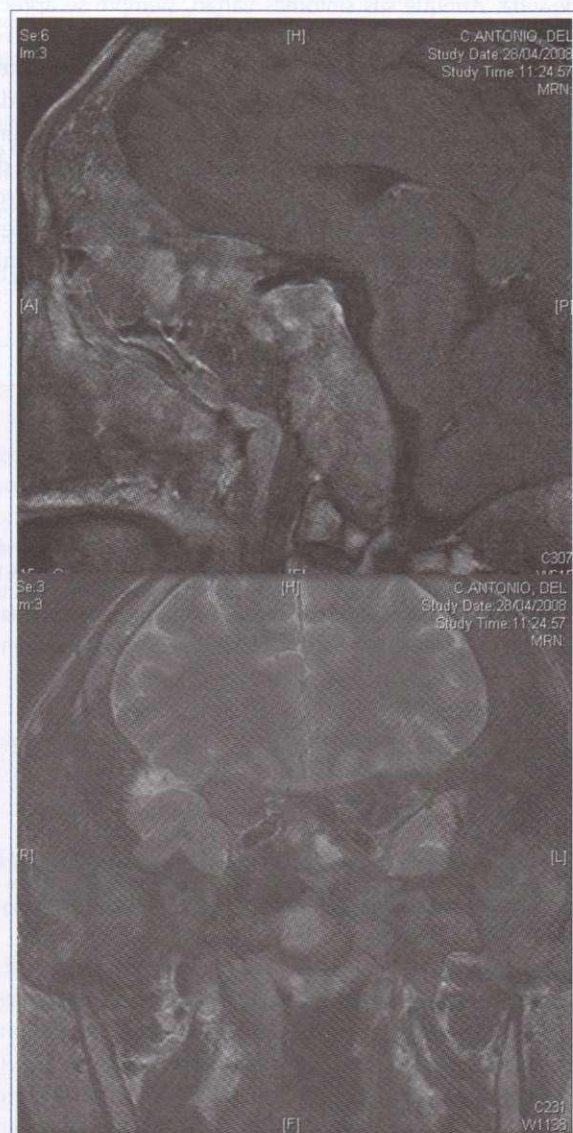


Figura 93. RM con lesiones mixtas sólido-quística en cráneo (displasia fibrosa en McCune-Albright)

! RECUERDA

En caso de coexistir el carcinoma medular de tiroides y el feocromocitoma, se debe intervenir quirúrgicamente en primer lugar el feocromocitoma.

Aparte de la neoplasia endocrina múltiple (MEN) existen otros trastornos neoplásicos que pueden mostrar afectación endocrinológica múltiple (Tabla 92 y Figuras 92 y 936).

9.2. Síndromes poliglandulares autoinmunitarios

El PGA tipo 1 no presenta asociaciones con HLA, se hereda con carácter autosómico recesivo (gen AIRE, cromosoma 21) y es más frecuente en mujeres. El síndrome PGA tipo 2 se asocia con los haplotipos HLA DR3/DR4 y se han comunicado patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y poligénica. También es más frecuente en mujeres.

El PGA tipo 1 se diagnostica generalmente durante el primer decenio de vida. Aunque sus síntomas varían, siempre se aprecia la tríada de candidiasis mucocutánea (70-80%), hipoparatiroidismo (80-85%) e insuficiencia suprarrenal (60-70%). Aunque más raramente que en el tipo 2, puede aparecer diabetes mellitus (< 20%) y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (10%). El 60% de las mujeres desarrolla un hipogonadismo autoinmunitario, mientras que sólo lo hace el 15% de los varones. El hipoparatiroidismo es menos frecuente en el síndrome PGA tipo 2, que es de presentación en edad adulta. La insuficiencia suprarrenal primaria es la manifestación que se usa para definir la presencia

del PGA tipo 2 (también llamado síndrome de Schmidt) al ser ésta una entidad rara. A ésta se asocian con gran frecuencia diabetes mellitus tipo 1 (50%) y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (70%). Otras asociaciones son la enfermedad celíaca (3%), anemia perniciosa (13%) y hasta el 25% de los pacientes con miastenia grave presentan un síndrome PGA de tipo 2. Otras menos frecuentes (menos que en el PGA tipo 1) son el vitíligo, la alopecia y el hipoparatiroidismo. Sin embargo, estos pacientes no tienen candidiasis mucocutánea (Tabla 93).

PGA 1	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis mucocutánea • Hipoparatiroidismo • Adrenalitis autoinmunitaria • Otros: hipogonadismo, alopecia <i>areata</i>, hipotiroidismo, malabsorción, hepatitis crónica activa, vitíligo, anemia perniciosa, etc.
PGA 2 O SÍNDROME DE SCHMIDT	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalitis autoinmune • Enfermedad tiroidea autoinmunitaria • Diabetes mellitus tipo 1 • Otros: hipogonadismo, miastenia grave, vitíligo, alopecia <i>areata</i>, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, etc.

Tabla 93. Asociación de enfermedades en los síndromes poliglandulares autoinmunitarios (MIR 00-01, 73)

! RECUERDA

El PGA tipo 1 es típico en niños y es característica la candidiasis mucocutánea, y el PGA tipo 2 aparece en adultos, siendo rara la existencia de hipoparatiroidismo.

Algunos autores, han definido el PGA tipo 3 que sería similar al tipo 2, pero sin necesidad de presentar insuficiencia suprarrenal para definirlo en el momento del diagnóstico, es decir, bastaría con presentar al menos otras dos endocrinopatías autoinmunitarias.

Casos clínicos representativos

En un hombre de 28 años, operado y curado hace tres años de acromegalia, en el que se detecta hipercalcemia, con fosforemia baja y PTH elevada, y en quien la gammagrafía con Sestamibi, a los 150 minutos (2.ª fase de la prueba, tras el lavado de la actividad tiroidea), demuestra captación positiva en 3 puntos de la región antero cervical, el diagnóstico más probable es:

- 1) Carcinoma medular de tiroides.
- 2) Osteomalacia.
- 3) Insuficiencia renal crónica.
- 4) Neoplasia endocrina múltiple.
- 5) Bocio multinodular tóxico.

MIR 05-06, 76; RC: 4

Una paciente de 36 años, previamente diagnosticada de diabetes mellitus y enfermedad de Addison, acude por presentar amenorrea de 4 meses de evolución. Un estudio hormonal revela niveles de LH y FSH en sangre elevados y estradiol bajo. La paciente presenta un:

- 1) MEN 1.
- 2) Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I.
- 3) MEN 2 A.
- 4) Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II.
- 5) MEN 2 B.

MIR 00-01, 73; RC: 4

Paciente de 45 años que es derivado a Endocrinología desde la consulta de Dermatología por presentar episodios sin desencadenante claro de 6 meses de evolución con-

sistente en la aparición brusca de palidez cutánea, sudoración profusa, palpitaciones, dolor precordial opresivo y nerviosismo, autolimitados de aproximadamente 15 minutos de duración. Ante los estigmas cutáneos que presenta el paciente (imagen), ¿qué enfermedad endocrinológica debemos descartar como causante más probable de su sintomatología?

- 1) Hipertiroidismo 1º.
- 2) Tumor carcinoide.
- 3) Feocromocitoma.
- 4) Hiperaldosteronismo 1º.
- 5) Síndrome de Cushing.

RC: 3

La presencia de manchas café con leche, efélides axilares e inguinales, neurofibromas cutáneos, subcutáneos y de la médula espinal es típica de la neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen que es una enfermedad de herencia autosómica dominante que se produce por mutaciones en el gen de la neurofibromina. Otros estigmas aso-

ciados son la aparición de tumores del SNC y vía óptica, hamartomas iridianos (nódulos de Lisch), y tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos. Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 pueden presentar feocromocitoma que se engloba dentro del conjunto de síndromes de feocromocitomas hereditarios, que pueden ser multifocales y extra-adrenales de localización abdominal, pero no se asocia con feocromocitomas de localización torácica ni paragangliomas cervicales.





10.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS (TNEGEP). TUMORES Y SÍNDROME CARCINOIDE

Orientación MIR

Prácticamente no presenta relevancia en el MIR, a excepción del tumor carcinoide. Es recomendable centrarse en los Aspectos esenciales y en las llamadas de atención.

Aspectos esenciales

- 1 El vipoma deriva de las células D pancreáticas y suele ser de gran tamaño y de comportamiento maligno. La clínica principal consiste en la aparición de diarrea secretora ("cólera pancreático"), junto a hipopotasemia e hipoclorhidria.
- 2 El glucagonoma se origina en las células α del páncreas, suele ser maligno y alcanza gran tamaño. Su clínica es conocida como el síndrome de las 4 D (diabetes, depresión, dermatitis y deep vein thrombosis). El eritema necrolítico migratorio, localizado en cara, abdomen, periné y extremidades inferiores, es su manifestación cutánea más característica.
- 3 El somatostatinaoma suele derivar de las células D del páncreas. Al diagnóstico, suele presentar metástasis y ser de gran tamaño. La clínica más característica de este tumor es la asociación de diabetes, diarrea-esteatorrea y colelitiasis.
- 4 Los tumores carcinoideos son los tumores endocrinos más frecuentes del aparato digestivo, siendo el intestino delgado seguido del apéndice su localización más habitual.
- 5 Los carcinoideos de apéndice y colon suelen ser benignos, mientras que los de intestino delgado presentan un comportamiento más agresivo.
- 6 El marcador tumoral de indicación para el despistaje de los TNEGEP incluidos los tumores carcinoideos es la determinación de cromogranina A. En los pacientes con sintomatología compatible con síndrome carcinoide se debe determinar además los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético en orina.
- 7 La clínica típica del síndrome carcinoide es la existencia de rubefacción cutánea, diarrea y cardiopatía valvular, aunque se puede asociar a hipotensión ortostática, telangiectasias y sibilancias.
- 8 El OctreoScan es una técnica de imagen de utilidad para su localización, al ser tumores que expresan receptores para somatostatina.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) (Tabla 94) son un grupo heterogéneo de neoplasias que derivan de células de los islotes pancreáticos y del sistema endocrino difuso gastrointestinal, broncopulmonar, tímico y urogenital. Se caracterizan por su baja incidencia y producen síntomas relacionados con el exceso de producción hormonal, aunque también pueden causar clínica relacionada con efecto masa por crecimiento local o metástasis a distancia. El diagnóstico de un síndrome específico precisa de la clínica y analítica y no puede hacerse solamente en base a la tinción inmunohistoquímica del tumor. Tampoco es posible la clasificación en benigno o maligno solamente por la anatomía patológica, sino por la existencia de invasión o metástasis. La presencia de metástasis hepáticas es el factor pronóstico principal.

10.1. Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison

Los gastrinomas son tumores de las células productoras de gastrina localizadas tanto en el duodeno como a nivel pancreático (fundamentalmente en cabeza), que dan lugar al síndrome de Zollinger-Ellison caracterizado por la presencia de hiperclorhidria y engrosamiento de las paredes de la mucosa gástrica. Tras el insulinooma es el 2.º tumor en frecuencia de los islotes pancreáticos (0,5 – 1,5 casos/millón/año), el 1.º en caso de NEM, si bien la mayoría se localizan en el duodeno (50-70%), y hasta un 25% se asocian al MEN tipo 1. Presentan un comportamiento maligno con presencia de metástasis ganglionares y hepáticas hasta en el 60-90% de los casos en el momento del diagnóstico. No obstante, la mayoría de la sintomatología que producen se relaciona con la hipergastrinemia e hiperclorhidria que producen con la aparición de múltiples úlceras pépticas en pacientes jóvenes

? Preguntas

- MIR 04-05, 69
- MIR 00-01F, 17
- MIR 99-00, 176
- MIR 98-99, 73, 81

	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Gastrinoma	<ul style="list-style-type: none"> Dolor abdominal por úlceras gástricas y duodenales Diarreas y esteatorrea 70% son malignos 	<ul style="list-style-type: none"> Hipergastrinemia (> 1.000 pg/ml) en presencia de pH gástrico ácido Respuesta exagerada de la gastrina tras estimulación de secretina y calcio 	<ul style="list-style-type: none"> Sintomático: <ul style="list-style-type: none"> Anti H2 Omeprazol Octreótida Quirúrgica (único curativo)
Insulinoma	<ul style="list-style-type: none"> Tríada de Whipple: <ul style="list-style-type: none"> Síntomas de hipoglucemia Cifras bajas de glucosa Mejoría inmediata tras la administración de glucosa Aumento de peso 10% son malignos 	<ul style="list-style-type: none"> Prueba de ayuno prolongado: insulina, péptido C elevados en presencia de hipoglucemia descartada la administración de hipoglucemiantes orales 	<ul style="list-style-type: none"> Sintomático, para normalizar la glucemia: <ul style="list-style-type: none"> Octreótida Diazóxido (mejor a largo plazo) Quirúrgico (extirpación directa o tras búsquedas sistemáticas)
Vipoma Síndrome de Werner-Morrison	<ul style="list-style-type: none"> Diarrea secretora Debilidad Hipopotasemia Hipoclorhidria 60% son malignos 	<ul style="list-style-type: none"> VIP en plasma aumentado con un volumen de heces de al menos un litro diario 	<ul style="list-style-type: none"> Sintomático: <ul style="list-style-type: none"> La prednisona mejora la diarrea La octreótida inhibe secreción de VIP Quirúrgico: <ul style="list-style-type: none"> Curativo o paliativo
Glucagonoma	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de las 4 D <ul style="list-style-type: none"> Diabetes Depresión Dermatitis (eritema necrolítico migratorio) Deep vein thrombosis Más del 75% son malignos 	<ul style="list-style-type: none"> Niveles elevados de glucagón en ayunas, con imposibilidad de la glucosa para suprimir el glucagón o de la arginina para estimularlo 	<ul style="list-style-type: none"> Sintomático: <ul style="list-style-type: none"> Octreótida Zinc o aminoácidos i.v. para el exantema Quirúrgico (curativo en el 30%)
Somatostatina	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes Diarrea-esteatorrea Colelitiasis 70% son malignos 	<ul style="list-style-type: none"> Niveles de somatostatina plasmática elevadas Estudios inmunocitoquímicos del tumor resecado 	<ul style="list-style-type: none"> Quirúrgico

Tabla 94. Tumores endocrinos del páncreas

en localizaciones no habituales y resistentes al tratamiento convencional, junto a reflujo gastroesofágico grave, diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal. En los casos de MEN tipo 1 se asocian a otros tumores de los islotes, se localizan fundamentalmente en el duodeno (70-90% de los casos), parecen tener mejor pronóstico que los casos esporádicos y en un 50% de los casos anteceden a la aparición del hiperparatiroidismo. El diagnóstico de gastrinoma se establece con la presencia de unos niveles elevados de gastrina (> 1.000 pg/ml) en presencia de pH bajo (≤ 2). Se debe realizar diagnóstico diferencial con otras causas de hipergastrinemia (tratamiento con IBP o antihistamínicos, gastritis crónica atrófica, insuficiencia renal o hepática, etc.) para lo que puede ser útil la prueba de estímulo con calcio. El manejo de los gastrinomas ha sido clásicamente conservador dado el buen control sintomático obtenido con el tratamiento farmacológico con los IBP. Sin embargo, trabajos recientes han mostrado un incremento de la supervivencia en los pacientes tratados quirúrgicamente, por lo que en la actualidad se tiende a realizar resección duodenal + pancreatometomía en diferente grado dependiendo de la localización junto con el tratamiento farmacológico. La curación quirúrgica es posible en un 30% de pacientes sin MEN 1 o en aquellos sin metástasis hepáticas (hasta un 40%).

10.3. Vipoma. Síndrome de Werner-Morrison

Los tumores productores de VIP son los tumores pancreáticos procedentes de las células D más frecuentes (células D1). A diferencia de los gastrinomas e insulinomas, suelen alcanzar un gran tamaño, ya que clínicamente tardan en manifestarse. Suelen ser malignos y el 40-70% presentan metástasis cuando se diagnostican. Se ha descrito asociado a MEN 1, aunque no hay una relación constante entre estos dos síndromes. Un 10-15% de los vipomas son extrapancreáticos, originándose en las células neuroendocrinas de la mucosa intestinal y a lo largo de las cadenas simpáticas. En niños menores de diez años suele producirse por ganglioneuromas o ganglioblastomas.

Clínica y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas principales de este tumor son diarrea secretora (persistente durante el ayuno) en el 100% de los casos, hipopotasemia (80-100%) y deshidratación (85%). El volumen de heces es superior a 1 l/día y en un 70% de los pacientes mayor de 3 l/día ("cólera pancreático") y existen además otras alteraciones hidroelectrolíticas: acidosis con anión GAP normal (pérdida fecal de bicarbonato), hipercalcemia e hipofosfatemia. Puede producirse insuficiencia renal prerrenal. Un 55-75% de los pacientes presenta también hipoclorhidria. El 25-50% de los pacientes presenta hiperglucemia (glucogenólisis hepática inducida por el VIP y la hipopotasemia); el 20% presentan rubefacción facial.

El diagnóstico se realiza demostrando un aumento de la concentración de VIP en plasma con un volumen de heces de al menos un litro diario.

! RECUERDA

Los gastrinomas son los 2.º TNE pancreáticos en orden de frecuencia tras el insulinoma, aunque su localización suele ser duodenal, y se asocian en el 25% de los casos a MEN 1. Su clínica característica es la presencia de múltiples lechos ulcerosos de localización atípica en un paciente joven con dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea, y su diagnóstico bioquímico se establece ante unos niveles de gastrina muy elevada en presencia de pH ácido.

10.2. Insulinoma

Véase el Capítulo de Hipoglucemias.



Tratamiento

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica; sin embargo, dada la alta frecuencia de metástasis, a veces esto no es posible. La cirugía reductora puede estar indicada para aliviar los síntomas que a veces dependen del tamaño del tumor. Si existen metástasis, la embolización de la arteria hepática y la quimioterapia son útiles para reducir la masa tumoral. Además del tratamiento quirúrgico, es necesario un tratamiento de sostén con fluidoterapia y electrolitos. La prednisona mejora la diarrea, pero no disminuye los niveles de VIP. La octreótida inhibe la secreción de VIP y mejora los síntomas en un 80% de los pacientes.

10.4. Glucagonoma

Epidemiología

Los tumores productores de glucagón (procedentes de las células α) son raros, suelen ser únicos, de crecimiento lento y alcanzan gran tamaño. Entre un 50-80% presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Se ha asociado al MEN 1. Pueden secretar otros péptidos simultáneamente (PP, gastrina, somatostatina, etc.).

Clínica y diagnóstico

La característica clínica fundamental es la hiperglucemia. Puede existir hipercolesterolemia e hipoaminoacidemia. La diabetes suele ser leve; a veces, sólo se manifiesta por intolerancia glucídica. No se produce cetoacidosis. El exantema cutáneo típico del glucagonoma (eritema necrolítico migratorio) es eritematoso, elevado, escamoso, a veces ampollosos. Se localiza preferentemente en cara, abdomen, periné y extremidades distales (MIR 98-99, 81). Los pacientes pueden presentar glositis, queilitis, estomatitis, uñas distróficas, pelo fino, anemia, hipoaminoacidemia, pérdida de peso y enfermedad tromboembólica. Se conoce también como "síndrome de las 4 D" (diabetes, depresión, dermatitis, deep vein thrombosis).

El diagnóstico se realiza demostrando niveles muy altos de glucagón (en ayunas > 1.000 ng/l se considera diagnóstico, y por encima de 500 ng/l muy probable); se diferencia de otras situaciones que cursan con glucagón alto (aunque casi siempre menor de 500 ng/l: cetoacidosis, celiacía, sepsis, ayuno prolongado) por la imposibilidad de la glucosa para suprimir el glucagón o de la arginina para estimularlo.

Tratamiento

El tratamiento quirúrgico es curativo sólo en una minoría de casos. Con frecuencia, la cirugía tiene como objetivo reducir la masa tumoral. La quimioterapia no es útil. El tratamiento con octreótida da buenos resultados. El exantema responde en algunos casos al tratamiento con zinc o con aminoácidos intravenosos; sin embargo, la alteración dermatológica suele reaparecer a pesar del tratamiento.

10.5. Somatostatinoma

Los tumores productores de somatostatina, al igual que glucagonomas y vipomas, suelen ser únicos, grandes y metastásicos cuando se diagnostican. El 60% son de origen pancreático (células D); del resto, los más frecuentes son los originados en el intestino delgado. Su presencia en el MEN 1 es poco frecuente. Sin embargo, sí se ha encontrado asociación con feocromocitoma y neurofibromatosis tipo 1. Los somatostatinomas pueden secretar también insulina, calcitonina, gastrina, VIP, glucagón, ACTH, etc. La tríada clásica del somatostatinoma consiste en diabetes, diarrea-esteatorrea y colelitiasis. También aparece hipoclorhidria y pérdida de peso. Estos síntomas se deben a la acción inhibitoria de la somatostatina sobre la insulina, sobre las enzimas pancreáticas y sobre la motilidad de la vesícula biliar, respectivamente. El tratamiento es quirúrgico.

10.6. Tumores no funcionantes y otros

Más del 15-20% de los tumores de los islotes del páncreas no se asocian con un síndrome mediado por hormonas, aunque muchos de estos tumores secretan uno o más péptidos reguladores (polipéptido pancreático, sustancia P, motilina). Suelen ser tumores grandes al diagnóstico y presentan metástasis en el 50% de los casos. Los síntomas que producen son por compresión: ictericia, varices esofágicas, dolor abdominal, etc. El tratamiento quirúrgico es curativo sólo en un 20% de los casos y la respuesta a quimioterapia escasa. Existen otros tumores de los islotes pancreáticos capaces de sintetizar GH o GRH (acromegalia), ACTH o CRH (Cushing), sustancia PTHrP (hipercalcemia), etc.

! RECUERDA

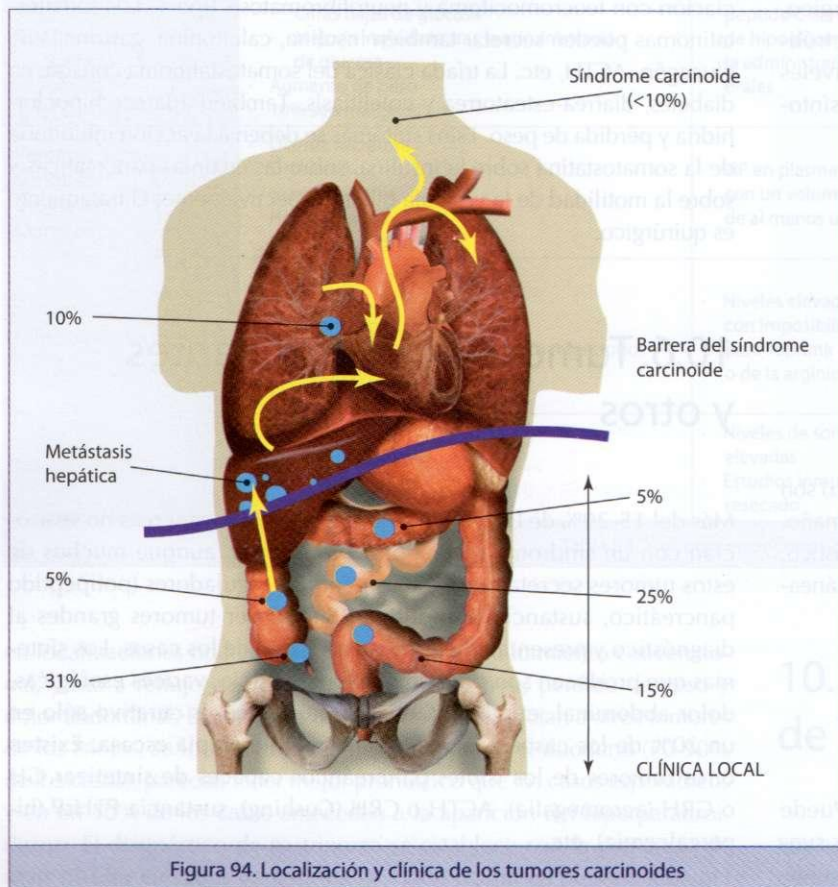
A diferencia de los tumores carcinoides, vipoma, glucagonoma, somatostatinoma y los no funcionantes suelen ser de gran tamaño y presentar metástasis en el momento del diagnóstico.

10.7. Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides son los tumores endocrinos del aparato digestivo más frecuentes (55%). Son tumores de crecimiento lento y evolución indolora, con un intervalo medio desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de 4,5 años. Se originan en más de un 65% en el tracto gastrointestinal y en un 30% en el aparato respiratorio. Si bien en el pasado los más frecuentes se habían demostrado en el apéndice (MIR 99-00, 176), las series más modernas indican que la mayoría aparecen en el intestino delgado, siendo el apéndice el segundo origen más común.

Los tumores carcinoides, además de producir clínica por el exceso de producción hormonal, pueden producir en el aparato digestivo síntomas locales por crecimiento o invasión: dolor abdominal, hemorragia u obstrucción intestinal. Los tumores carcinoides de apéndice son muchas veces un hallazgo casual de apendicectomía y tienen un comportamiento muy benigno (MIR 00-01F, 17). Los de localización colorrectal suelen ser asintomáticos y también tienen

una evolución muy benigna. Los carcinoides del intestino delgado tienen, sin embargo, un comportamiento más agresivo, con invasión local, metástasis tempranas y síntomas de exceso de producción hormonal. El riesgo de diseminación metastásica depende del tamaño del tumor, con una presencia de metástasis superior al 75% en caso de tumores > 2 cm.



Tumores y síndrome carcinoide

Etiología

Los síntomas del síndrome carcinoide sólo aparecen en los carcinoides intestinales cuando hay metástasis en el hígado, por eso son muy poco frecuentes en los carcinoides de localización apendicular y colorrectal, y muy frecuentes en los de intestino delgado. Los tumores carcinoides de localización extra-intestinal y de los bronquios pueden tener manifestaciones del síndrome carcinoide, aunque no haya metástasis, y más raramente los gastrointestinales con metástasis linfáticas e invasión retroperitoneal extensa (Figura 94) (MIR 04-05, 69).

! RECUERDA

El síndrome carcinoide aparece en los tumores de localización intestinal con metástasis hepáticas. Sin embargo, el síndrome puede aparecer en los extraintestinales y pulmonares sin que existan metástasis, o raramente en tumores retroperitoneales que evitan la metabolización hepática de la serotonina y sus derivados a través de su liberación directa a la circulación sistémica.

Clásicamente, se ha clasificado a los tumores carcinoides, según su origen embrionario, en:

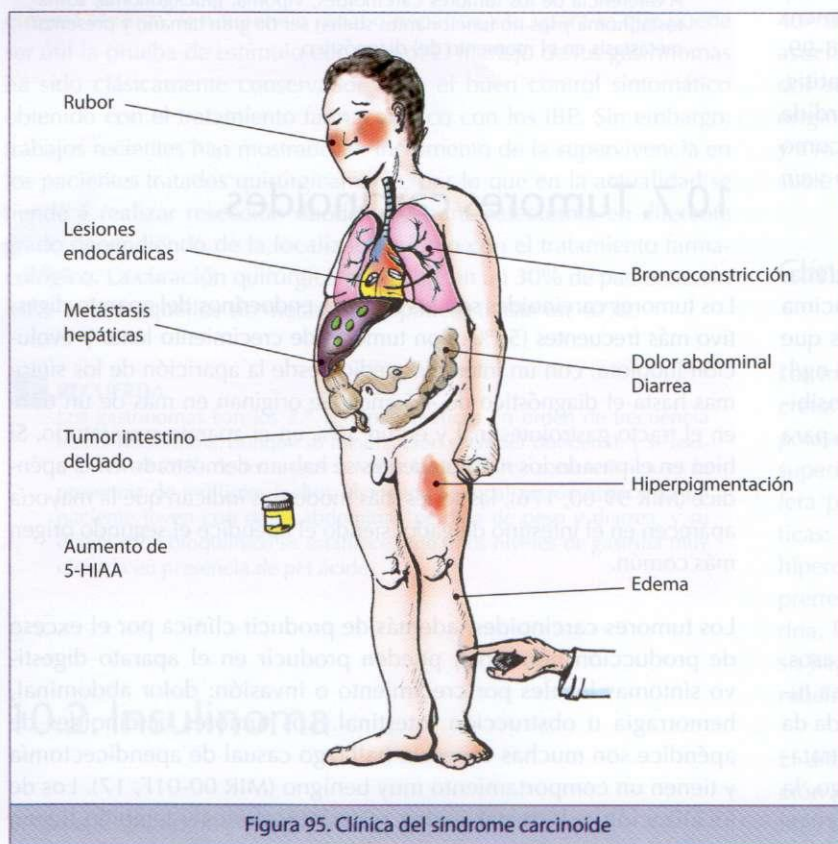
- **Derivados del intestino anterior:** los que aparecen en bronquios, timo, estómago, duodeno, yeyuno, páncreas y vías biliares. Síndrome carcinoide poco frecuente.
- **Derivados del intestino medio:** los que aparecen en íleon y apéndice. Síndrome carcinoide frecuente.
- **Derivados del intestino posterior:** los que aparecen en colon y recto. Síndrome carcinoide raro.

Las manifestaciones del síndrome carcinoide son diferentes en cada grupo. El producto que los carcinoides secretan con más frecuencia es la serotonina (5-hidroxitriptamina, derivada del aa. triptófano). La derivación que las células tumorales hacen de los aminoácidos de la dieta para la producción de serotonina puede producir malnutrición proteica grave y pelagra (no se produce niacina por depleción de triptófano).

La serotonina induce la secreción intestinal, estimula la motilidad intestinal y disminuye la absorción, hechos que explicarían la diarrea. También estimula la fibrogénesis, lo que puede llevar a la asociación con fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Peyronie (fibrosis del pene) y fibrosis intra-abdominal (peritonitis plástica o fibrosante). Otros productos elaborados por los tumores carcinoides son péptidos y monoaminas como: histamina, catecolaminas, bradiquininas, endorfinas, ACTH (recuérdese síndrome de Cushing ectópico), ADH (recuérdese SIADH), gastrina, etc.

Clínica

La secreción hormonal de las células enterocromafines de los tumores carcinoides puede producir un síndrome debilitante característico que aparece mucho antes que los síntomas de crecimiento local o de las metástasis del tumor. Las manifestaciones clínicas del síndrome carcinoide son tres (Figura 95): rubefacción cutánea (75-90%), diarrea (70-85%) y cardiopatía valvular (15-40%) (por fibrosis endocárdica, que afecta





sobre todo a las válvulas derechas: tricúspide y pulmonar, lo más frecuente es la insuficiencia tricúspídea) y, con menos frecuencia, hipotensión paroxística, telangiectasias y sibilancias. Estos episodios pueden desencadenarse por estrés, ingestión de alimentos y alcohol. Las crisis carcinoides consisten en episodios de rubefacción cutánea y diarrea intensas con dolor abdominal y alteraciones cardíacas que incluyen taquicardia, hipertensión o hipotensión y que pueden ser potencialmente mortales. Ocurren raramente y se asocian a pacientes con niveles muy elevados de 5-hidroxiindolacético.

Diagnóstico

Si no existe clínica de síndrome carcinoide (tumor no funcionante), suele aparecer clínica derivada de los efectos directos del tumor sobre el aparato digestivo, y dependiendo de su localización, habrá que utilizar una determinada técnica de imagen (ecoendoscopia, TC, RM, PET, OctreoScan) (Figura 96). En los tumores acompañados de síndrome carcinoide, la medición de la excreción urinaria del ácido 5-hidroxiindolacético (metabolito de la serotonina) es la prueba diagnóstica más útil, con una especificidad de casi el 100% (MIR 98-99, 73). La cromogranina A es una proteína presente en los gránulos neurosecretorios de las células neuroendocrinas. Se utiliza como marcador inespecífico tanto de tumores carcinoides como tumores neuroendocrinos derivados de los islotes pancreáticos. Presenta sensibilidad en casos de enfermedad metastásica y su elevación puede preceder a la evidencia radiológica de recurrencia. Se utiliza tanto en el despistaje de estos tumores como en la monitorización del tratamiento.

Los carcinoides expresan receptores para la somatostatina en más de un 80% de los casos. Ello hace posible utilizar octreótida marcada radiactivamente para la localización de los tumores. Para ello, se utiliza el OctreoScan (gammagrafía con In-pentetreótido). La sensibilidad es del 89%, para localizar tanto enfermedad primaria oculta como enfermedad metastásica, aunque su sensibilidad para la detección de la lesión tumoral no es superior a la TC helicoidal de corte fino.

Tratamiento

Tratamiento médico. Dado que la mayoría de los pacientes con síndrome carcinoide presentan metástasis, el tratamiento quirúrgico rara vez es curativo. La octeótida controla de modo eficaz la diarrea, la rubefacción y las sibilancias en el 75% de los casos; es también eficaz para el control de las complicaciones agudas del síndrome carcinoide (crisis carcinoide). Recientemente, ha demostrado su eficacia en el control de la progresión de la enfermedad avanzada independientemente de la presencia de captación en OctreoScan, por lo que hoy día presenta indicación como terapia sistémica en enfermedad metastásica incluso en ausencia de síntomas relacionados con la hiperproducción hormonal. Otros tratamientos utilizados son:

- **Diarrea:** loperamida, atropina (reducen motilidad); metisergida, ciproheptadina y ketanserina (antagonistas de los receptores 5-HT1 y 5-HT2); ondansetrón, tropisetron y alosetron (antagonistas de los receptores 5-HT3).
- **Rubefacción facial:** antagonistas de los receptores histamínicos H1 y H2 (difenhidramina, ranitidina).
- **Sibilancias:** broncodilatadores y esteroides.
- **Síntomas pelagroides:** niacina oral.

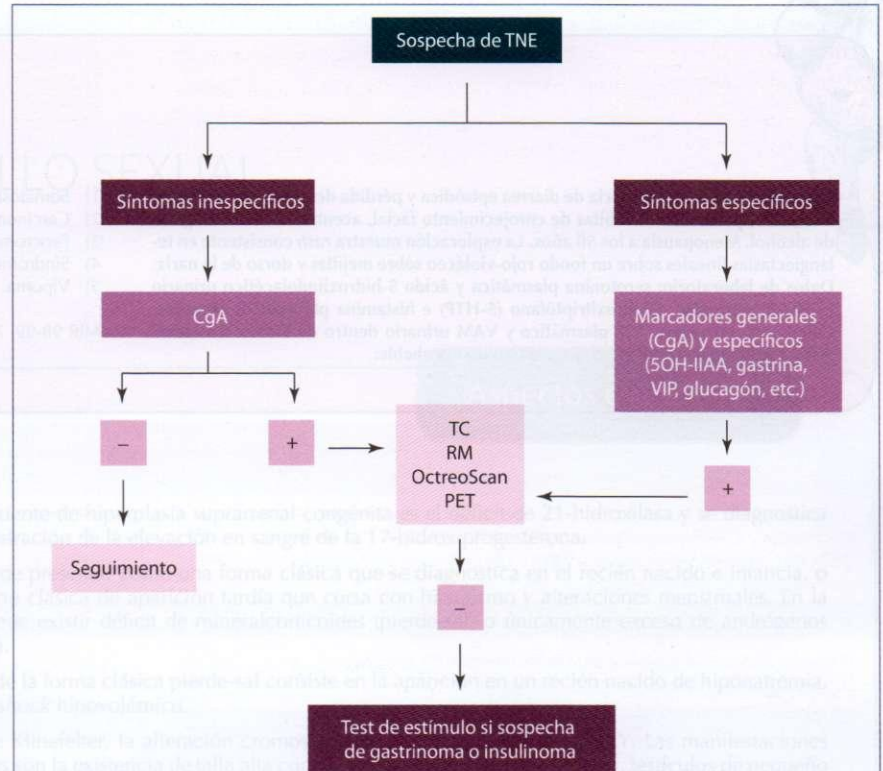


Figura 96. Algoritmo general de diagnóstico de los TNE y tumores carcinoides

El interferón α ha demostrado disminución de los niveles de 5-HIAA en un 42% y regresión tumoral en un 12% de los pacientes tratados con este fármaco, y se puede emplear en terapia combinada con otros tratamientos (análogos de SS, quimioembolización hepática). Incluso el tratamiento combinado con análogos de la somatostatina (octeótida y lanreótida) ha sido eficaz a la hora de controlar los síntomas de los pacientes con resistencia a dichos análogos de forma aislada. En la actualidad, la terapia con análogos de SS marcados isotópicamente o con I-131 en los tumores con captación en la gammagrafía con MIBG presenta resultados prometedores en términos de regresión tumoral y estabilización de la enfermedad.

Tratamiento quirúrgico. Puede ser curativo en los pequeños carcinoides del apéndice o del recto y en tumores extraintestinales de < 2 cm de diámetro. En los tumores con síndrome carcinoide y metástasis voluminosas, el tratamiento quirúrgico no es curativo y sólo proporciona un alivio transitorio. No obstante, las metástasis fundamentalmente hepáticas con posibilidad de resección completa de tumor primario deben tratarse quirúrgicamente. En caso de imposibilidad para la resección completa del tumor las metástasis hepáticas deben tratarse quirúrgicamente especialmente si son sintomáticas y existe la posibilidad de resección de > 90% de la enfermedad metastásica. Son tumores radorresistentes y responden de forma débil a la quimioterapia. Puede utilizarse la embolización hepática para aliviar los síntomas carcinoides.

! RECUERDA

El tratamiento médico de elección para el control de la sintomatología del síndrome carcinoide son los análogos de somatostatina, que además recientemente han demostrado ser eficaces en el control de la progresión de los TNE, por lo que presentan indicación para el manejo de enfermedad independientemente de que ésta sea o no sintomática. La cirugía rara vez logra la curación en los pacientes con enfermedad diseminada, no obstante, está indicada ante la posibilidad de resección completa o de más del 90% de las metástasis hepáticas, especialmente si éstas son sintomáticas.

Casos clínicos representativos

Mujer de 64 años, con historia de diarrea episódica y pérdida de peso de dos años de evolución, junto a crisis súbitas de enrojecimiento facial, acentuadas con la ingesta de alcohol. Menopausia a los 50 años. La exploración muestra *rash* consistente en telangiectasias lineales sobre un fondo rojo-violáceo sobre mejillas y dorso de la nariz. Datos de laboratorio: serotonina plasmática y ácido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA) normales. 5-hidroxitriptófano (5-HTP) e histamina plasmáticos elevados. Calcitonina en sangre. VIP plasmático y VAM urinario dentro de límites normales. Señale, entre los siguientes, el diagnóstico más probable:

- 1) Somatostatinoma.
- 2) Carcinoma medular tiroideo.
- 3) Feocromocitoma.
- 4) Síndrome carcinoide.
- 5) Vipoma.

MIR 98-99, 73; RC: 4



11.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

Orientación

MIR

Tema poco importante, salvo el déficit de 21-hidroxilasa, y los síndromes de Turner y Klinefelter, que merecen ser estudiados.

Aspectos esenciales

- 1 La causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es el déficit de 21-hidroxilasa y se diagnostica mediante la demostración de la elevación en sangre de la 17-hidroxiprogesterona.
- 2 Este déficit se puede presentar como una forma clásica que se diagnostica en el recién nacido e infancia, o como una forma no clásica de aparición tardía que cursa con hirsutismo y alteraciones menstruales. En la forma clásica, puede existir déficit de mineralcorticoides (pierde-sal) o únicamente exceso de andrógenos (virilizante simple).
- 3 El cuadro clínico de la forma clásica pierde-sal consiste en la aparición en un recién nacido de hiponatremia, hiperpotasemia y *shock* hipovolémico.
- 4 En el síndrome de Klinefelter, la alteración cromosómica más frecuente es la 47 XXY. Las manifestaciones clínicas más típicas son la existencia de talla alta con predominio del segmento inferior, testículos de pequeño tamaño, ginecomastia, junto a síntomas y analítica compatible con hipogonadismo primario.
- 5 En el síndrome de Turner, la variante cromosómica más frecuente es la 45 X. Además de las manifestaciones clínicas derivadas del hipogonadismo (véase Tabla 97 y Figura 98), se desarrolla un fenotipo característico (talla baja, linfedema, *Ptergium colli*), pudiendo asociar de forma relevante coartación de aorta e hipotiroidismo autoinmunitario.
- 6 Se denomina pubertad precoz a la aparición de desarrollo sexual en los niños antes de los nueve años o en las niñas antes de los ocho años.

11.1. Diferenciación sexual normal

La diferenciación sexual normal durante la embriogénesis se produce por tres procesos relacionados secuenciales:

- El **sexo cromosómico (o genético)** que se establece en el momento de la fecundación (XY como varón y XX como mujer). Durante las primeras ocho semanas de gestación ambos sexos se desarrollan de la misma manera.
- El **sexo gonadal** que es determinado por el sexo cromosómico, que transforma la gónada indiferenciada en testículo u ovario, comenzando alrededor de la semana 8.^a de gestación, lo que da lugar a la secreción de las hormonas sexuales por parte de ésta. La región crítica del cromosoma Y que da lugar a los testes se conoce como SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y), cuya función fundamental es suprimir el desarrollo del ovario, así como promover el desarrollo de las células de Leydig, Sertoli y túbulos seminíferos.
- El **sexo fenotípico** con la transformación del tracto urogenital indiferenciado en las estructuras características femeninas y masculinas. Este proceso está prácticamente completado en la semana 12.^a del desarrollo embrionario en el varón y algo más tarde en la mujer. El paso del sexo gonadal al fenotípico en el varón está determinado por la secreción testicular de tres hormonas: la hormona antimülleriana, segregada por las células de Sertoli y que produce la regresión de los conductos de Müller (que derivan en la mujer a la formación de las trompas de Falopio, útero y porción superior de la vagina), la testosterona que estimula el desarrollo de los conductos de Wolff (de los que derivan el epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculatorios) y la dihidrotestosterona responsable del desarrollo de los genitales externos y los caracteres sexuales secundarios en la pubertad. En la mujer el proceso no parece estar relacionado con la secreción hormonal gonadal, puesto que en ausencia de testes (o gónadas) se va a desarrollar un sexo fenotípico femenino.

Los individuos con una discordancia entre los genitales externos, sexo cromosómico y gonadal se clasifican dentro del grupo de Trastornos del Desarrollo Sexual (TDS) (Tabla 95). Algunos pacientes con TDS presentan al nacimiento una apariencia genital que no permite establecer el sexo, lo que se denomina como presencia de genitales ambiguos. Los TDS en función de la evaluación clínica y pruebas de laboratorio se clasifican a su vez TDS 46XX, TDS 46XY y TDS del sexo cromosómico (Tabla 96).

Preguntas

- MIR 07-08, 249
- MIR 05-06, 180, 182
- MIR 04-05, 189
- MIR 03-04, 47, 50
- MIR 00-01F, 185
- MIR 99-00F, 178-GC
- MIR 98-99, 257
- MIR 98-99F, 178

- Testes no palpables bilateralmente
- Microfalo
- Hipospadias perineales con escroto bifido
- Clitoromegalia

- Fusión labial posterior
- Gónadas palpables en los pliegues labioescrotales
- Hipospadia + gónada no palpable unilateralmente
- Genitales discordantes con sexo cromosómico

Tabla 95. Situaciones en el recién nacido en las que se debe considerar la posibilidad de trastorno del desarrollo sexual

HISTORIA CLÍNICA	
<ul style="list-style-type: none"> • Exposición prenatal a andrógenos • Virilización materna durante el embarazo • Historia familiar de mujeres con amenorrea o sin hijos (insensibilidad a andrógenos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de mortalidad infantil (HSC) • Historia de consanguinidad (enfermedades de herencia recesiva)
EXPLORACIÓN FÍSICA	
• Exploración genital	• Anomalías no genitales asociadas
	• Facies dismórfica
PRUEBAS DE LABORATORIO	
Pruebas de función adrenal	Pruebas de función gonadal
<ul style="list-style-type: none"> • Obligado descartar inicialmente HSC por el riesgo vital que conlleva con electrolitos y 17-OH-progesterona (déficit de 21-OH-asa) • Otras causas de HSC (11-OH-asa y 3-β-11-OH-esteroide deshidrogenasa): ACTH; cortisol, DHEA-S, 17-OH-pregnenolona y 11-desoxicortisol 	<ul style="list-style-type: none"> • Gonadotropinas • Hormona antimülleriana (marcador de función testicular) • Esteroides sexuales • Test de hCG (evalúa la normalidad de la síntesis de andrógenos)
PRUEBAS DE IMAGEN	
<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía abdominal y pélvica para la localización de gónadas • Evaluación de estructuras sexuales internas 	
CARIOTIPO	
Permite categorizar al niño con sospecha de TDS en tres subgrupos	<ul style="list-style-type: none"> • XX virilizado • XY subvirilizado • Patrón mixto de cromosomas sexuales

Tabla 96. Evaluación inicial ante sospecha de trastorno del desarrollo sexual

! RECUERDA

Se denomina trastorno del desarrollo sexual a la discordancia entre los genitales externos (sexo fenotípico), el sexo cromosómico y/o el gonadal.

Los factores que gobiernan el inicio de la pubertad no se han definido claramente, y probablemente se encuentran a nivel del sistema hipotálamo-hipófisis, gónadas o suprarrenales. El inicio de la pubertad se anuncia por la aparición de los pulsos de gonadotropinas asociados al sueño. La patología asociada a este periodo consiste en la ausencia de desarrollo puberal y en el desarrollo prematuro de ésta o pubertad precoz.

! RECUERDA

El inicio de la pubertad comienza con la aparición de pulsos de gonadotropinas asociados al sueño.

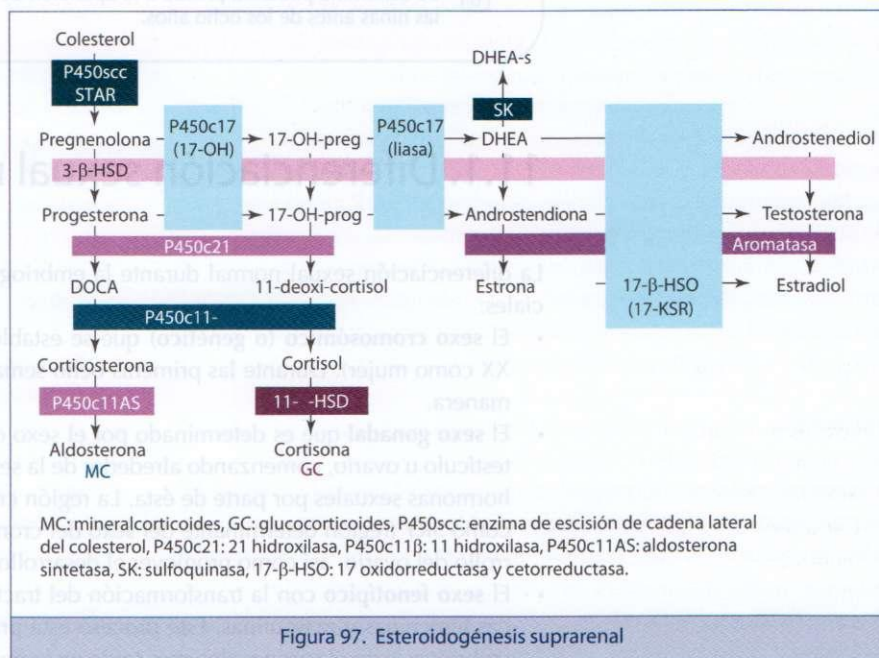


Figura 97. Esteroidogénesis suprarrenal

11.2. Trastornos del desarrollo sexual 46XX (XX virilizada)

Hiperplasia suprarrenal congénita (con exceso de andrógenos)

Consiste en un grupo de trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal. Cada alteración es el resultado de un déficit hereditario de una de las

enzimas (Figura Esteroidogénesis suprarrenal del Tema 1 de Fisiología). La más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa (MIR 03-04, 50; MIR 00-01F, 185).

Déficit clásico de 21-hidroxilasa

- **Estatus hormonal.** En la forma virilizante o compensada, cortisol normal y aldosterona normal o baja. En la forma grave pierde-sal, existe déficit de mineralcorticoides y glucocorticoides. Es la causa más frecuente de genitales ambiguos en el recién nacido (niñas con sexo cromosómico XX virilizados).



- **Grado de virilización de la mujer.** Es muy intenso y se manifiesta en el nacimiento (hipertrofia de clítoris, fusión labioescrotal, virilización de la uretra). Los genitales internos son femeninos con involución de los conductos de Wolff. Gónadas normales. Si no se trata, las mujeres crecen rápidamente durante el primer año de vida y sufren una virilización progresiva. Sufren cierre epifisario precoz y talla baja.
- **En los varones,** este defecto no suele diagnosticarse hasta los 2-3 años, con crecimiento acelerado, maduración de los genitales externos, cambio de voz, maduración de los caracteres sexuales secundarios, etc. (pubertad precoz). Si no se tratan, también pueden tener talla baja.
- **Síndrome pierde-sal.** Ocurre aproximadamente en el 80% de los casos, el defecto enzimático es más grave y hay déficit de aldosterona y cortisol, ocasionando un cuadro de vómitos, anorexia, depleción de volumen, hiponatremia, hiperpotasemia y colapso en las primeras semanas de vida (MIR 04-05, 189).
- **Principal esteroide secretado: 17-hidroxiprogesterona.** Para el diagnóstico, se emplea la respuesta de 17-OH-progesterona al estímulo con ACTH.
- La forma no clásica de presentación del déficit de 21-hidroxilasa suele presentarse como un defecto menos grave de aparición tardía y que se manifiesta por virilización y trastornos menstruales que se diagnostica en la adolescente o adulta joven (véase el Apartado Diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo en el Capítulo 4, Enfermedades de las glándulas suprarrenales).

! RECUERDA

La hiperplasia suprarrenal congénita es la primera causa de genitales ambiguos en el recién nacido. La forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es el déficit de 21-hidroxilasa que cursa en su forma clásica con genitales ambiguos en las niñas y pubertad precoz en los niños. En el 80% de estos casos asocia síndrome pierde-sal por déficit de mineralcorticoides y cortisol. El diagnóstico se establece con la elevación de las concentraciones de 17-OH-progesterona y confirmación genética. La forma no clásica de la mujer adulta cursa con clínica de hiperandrogenismo, oligomenorrea y subfertilidad, muy similar al síndrome del ovario poliquístico.

Déficit de 11-hidroxilasa

- **Estatus hormonal.** Cortisol y aldosterona disminuidos.
- **Grado de virilización.** Similar al déficit de 21-hidroxilasa. Genitales internos y gónadas normales.
- **Característica clínica principal.** Produce hipertensión, por el aumento de desoxicorticosterona (DOCA), un precursor de la aldosterona con potente efecto de retención salina.
- **Principal esteroide excretado: 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona.** Para el diagnóstico, se analiza la respuesta de 11-desoxicortisol al estímulo con ACTH.

Déficit de 3-β-OH esteroide deshidrogenasa

- **Estatus hormonal.** Existe un déficit de cortisol y de aldosterona. La síntesis de andrógenos se detiene en la dehidroepiandrosterona, que es un andrógeno débil.
- **Asocia virilización leve en la mujer.**
- **Ausencia de virilización en el varón (DHEA es andrógeno débil).** Es la segunda causa más frecuente de síndrome pierde-sal. Pueden existir formas de comienzo tardío que cursan con virili-

zación y trastornos menstruales. Los varones pueden presentar ginecomastia.

- **Principal esteroide excretado.** Dehidroepiandrosterona (DHEA).

Hiperandrogenismo gestacional

Exposición fetal a andrógenos maternos (luteoma, quistes tecaluteínicos o deficiencia de aromatasa placentaria) o progestágenos sintéticos. Historia materna de exposición a andrógenos o progestágenos externos o virilización durante el embarazo.

Otras causas

TDS testicular (cariotipo XX con fenotipo masculino) (por translocación de SRY o duplicación del gen SOX9 que se expresa inmediatamente tras la expresión de SRY y que se precisa para la diferenciación de las células de Sertoli) y **TDS ovotesticular** (antiguamente conocido como hermafroditismo verdadero) en la que existe un sexo cromosómico XX con diferentes grados de virilización y tejido gonadal mixto ovárico y testicular. Su etiopatogenia es desconocida.

11.3. Trastornos del desarrollo sexual 46XY (XY subvirilizado)

Hiperplasia suprarrenal congénita (con déficit de andrógenos)

Aquí se incluyen cuatro defectos enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal que provocan una síntesis deficitaria de testosterona, con virilización incompleta del embrión masculino:

- **Déficit de P450scc (enzima de escisión de la cadena lateral de colesterol).** Déficit de andrógenos y fallo adrenal primario con déficit de glucocorticoides y mineralcorticoides.
- **Déficit de StAR-hiperplasia suprarrenal congénita lipóide.** Mutaciones en el StAR (proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis), necesaria para el transporte de colesterol de la membrana externa a la interna de la mitocondria, se ha relacionado con una forma de HSC que causa pseudohermafroditismo masculino. Las suprarrenales aparecen aumentadas de tamaño y cargadas de lípidos, desplazando los riñones hacia abajo. Existe una alteración en la esteroidogénesis grave y es frecuente la muerte en la infancia.
- **Déficit de 3-β-OH-esteroide deshidrogenasa.** Elevación de 17-OH-pregnenolona y 17-OH-progesterona por conversión hepática de la primera. Déficit de corticoides y mineralcorticoides.
- **Déficit de 17-α-hidroxilasa.** Déficit de esteroides sexuales. Se acumulan corticosterona y 11-desoxicorticosterona (DOCA). El déficit de andrógenos causa un pseudohermafroditismo en el varón e infantilismo con falta de feminización en la mujer no tratada. El acúmulo de DOCA causa hipertensión e hipopotasemia.

Función testicular anormal (niveles bajos de hormona antimülleriana)

- **Disgenesia gonadal.** Genitales externos femeninos, presencia de conductos de Müller y estrías gonadales.
- **Síndrome de regresión testicular.** Pérdida de tejido testicular en el desarrollo embrionario temprano que cursa con fenotipo femenino completo y conductos de Müller atróficos.
- **Síndrome de los testis evanescentes.** Pérdida de función testicular en el desarrollo embrionario tardío con genitales externos normales, ausencia de conductos de Müller y agonadismo.
- **Síndrome de los conductos de Müller persistentes.** Mutaciones en el gen de la hormona antimülleriana con genitales externos masculinos normales y variable descenso testicular.

Síntesis anormal de andrógenos (respuesta anormal de andrógenos al estímulo con hCG)

- **Déficit de 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo III.** Es el defecto enzimático más frecuente de la síntesis de testosterona. Niveles de testosterona muy bajos con androstendiona elevada. Los varones suelen mostrar un fenotipo femenino con ausencia de estructuras müllerianas y con testículos abdominales o inguinales.
- **Déficit de 5-α-reductasa tipo II.** Herencia autosómica recesiva. Testes bilaterales con formación normal de testosterona pero ausencia de conversión a dihidrotestosterona (ratio testosterona/dihidrotestosterona > 10).

- **Defectos del receptor de LH.** Genitales externos predominantemente femeninos, pero carecen de estructuras müllerianas. Bioquímica: LH elevada, T baja y ausencia de respuesta a hCG.

Respuesta anormal a andrógenos con síntesis normal (respuesta normal de andrógenos al estímulo con hCG)

- **Síndrome de insensibilidad a andrógenos** por alteraciones en el receptor de andrógenos. Puede ser parcial (síndrome de Reifstein) o completa (síndrome de Morris) con fenotipo completamente femenino siendo característica la ausencia de pelo terminal en zonas andrógeno-dependientes. Las formas completas presentan vagina terminada en fondo de saco, ausencia de estructuras müllerianas y amenorrea (3.ª causa en frecuencia de amenorrea primaria). Testículos de localización abdominal o pélvica con tendencia a la malignización. Bioquímica: T, estrógenos y LH elevadas.
- **Mutaciones de la hormona antimülleriana o su receptor.** Persistencia de estructuras müllerianas con genitales externos masculinos y presencia de testis que suelen ser criptorquídicos.
- **Exposición fetal a fármacos** como la fenitoína o fenobarbital.

11.4. Trastornos del desarrollo sexual del sexo cromosómico

- **Síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, y disgenesia gonadal mixta y mosaicismos 46XX/46XY o TDS ovotesticular** (Figura 98 y Tabla 97)

	KLINFELTER	TURNER	DISGENESIA GONADAL MIXTA
Alteración cromosómica	<ul style="list-style-type: none"> • 47XXY (lo más frecuente) (fenotipo más grave) • o mosaicos 46XY/XXY • Es el TDS más frecuente 	<ul style="list-style-type: none"> • 50% 45X (fenotipo más grave) • 30% mosaicos 45X/46XX o 45X/46XY • 20% cromosoma X con anomalías estructurales • Causa más frecuente de amenorrea primaria 	<ul style="list-style-type: none"> • 2/3 presentan 45X/46XY y el resto 46XY • Segunda causa de genitales ambiguos tras la HSC
Gónadas	<ul style="list-style-type: none"> • Testículos hialinizados • Azoospermia • Gonadotropinas elevadas y T disminuida 	<ul style="list-style-type: none"> • Estrías gonadales sin folículos • Gonadotropinas elevadas y estradiol bajo 	<ul style="list-style-type: none"> • Testículo unilateral y estría gonadal contralateral
Genitales externos	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo normal aunque puede existir disminución de tamaño del pene 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo femenino pero inmaduro • Escaso desarrollo de caracteres sexuales secundarios 	<ul style="list-style-type: none"> • Ambiguos • 2/3 se desarrollan como mujeres
Genitales internos	<ul style="list-style-type: none"> • Normales 	<ul style="list-style-type: none"> • Estructuras müllerianas infantiles 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistencia de conductos de Müller
Mamas	<ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastia • Aumento del riesgo de cáncer de mama 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de desarrollo mamario 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo masculino
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Talla alta con predominio del segmento inferior • Retraso mental • Alteraciones de la función tiroidea, DM y función pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Talla baja • Anomalías somáticas: linfedema de manos y pies, <i>pterygium colli</i>, pliegues cutáneos, tórax en coraza, hipertelorismo, retrognatía, <i>epicanthus</i>, orejas prominentes de inserción baja, acortamiento del 4.º metacarpiano, <i>cubitus valgus</i>, <i>nevus</i> múltiples • Alteraciones CV: HTA y coartación de Ao • Malformaciones renales • Hipoacusia neurosensorial. Otitis media crónica • SAOS • Hipotiroidismo autoinmunitario (20%). DM • Alteraciones autoinmunitarias: enfermedad celíaca • Alteraciones del aprendizaje 	<ul style="list-style-type: none"> • 1/3 con características somáticas similares al síndrome de Turner
Tratamientos	<ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastia: cirugía • Andrógenos en pacientes hipoandrogenizados 	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción de feminización con estrógenos • Talla baja: GH recombinante ± oxandrolona (esteroide anabolizante) • Resección de tejido gonadal si hay presencia de material del cromosoma Y por riesgo de transformación en gonadoblastoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Si fenotipo femenino, resección gonadal por riesgo de tumor gonadal • Si fenotipo masculino, se conservan testículos escrotales y se extirpan los intrabdominales y estrías gonadales

Tabla 97. Resumen de los trastornos del desarrollo sexual del sexo cromosómico (MIR 98-99F, 178)

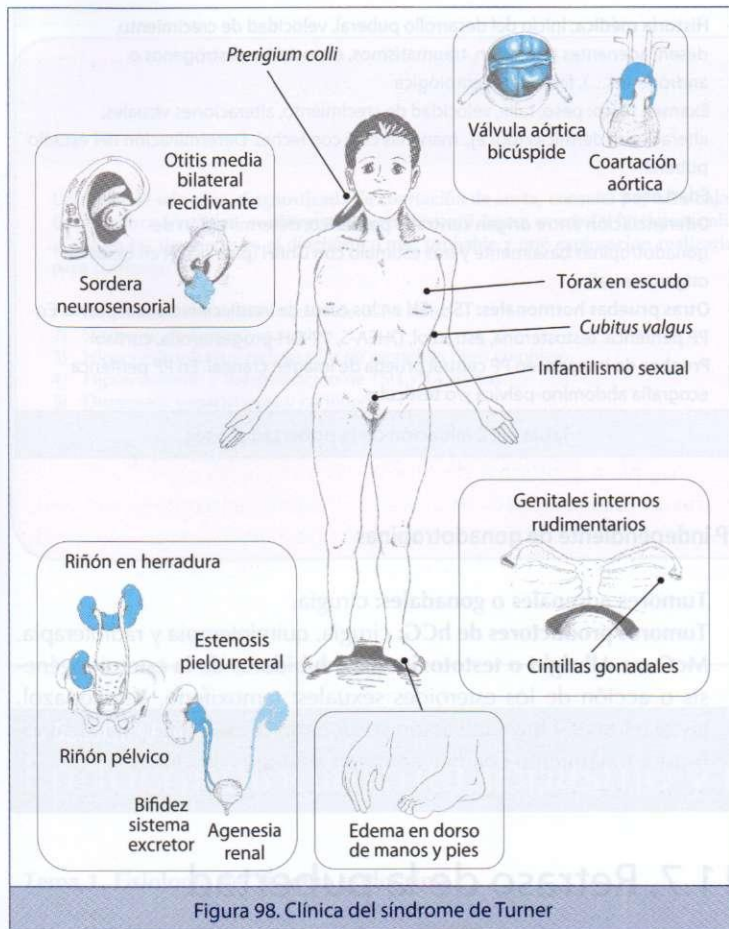


Figura 98. Clínica del síndrome de Turner

**RECUERDA**

El síndrome de Klinefelter es el trastorno del sexo cromosómico más frecuente.

11.5. Otros TDS

Alteraciones del desarrollo de estructuras müllerianas

Este trastorno se manifiesta por la ausencia de vagina, asociada o no a un útero hipoplásico o ausente (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausser). Es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria después del síndrome de Turner. El cariotipo de estas pacientes es 46XX, y las gónadas son ovarios normales. Puede tener una presentación familiar. La mayoría de estas pacientes son diagnosticadas en el momento de la pubertad por falta de menstruación. La talla es normal, el desarrollo mamario y el vello púbico y axilar son normales. El útero puede variar desde un aspecto casi normal hasta la existencia de unos cordones rudimentarios. El tratamiento de las pacientes con agenesia vaginal consiste en la creación de una neovagina. Si existe un rudimento vaginal, suelen ser útiles las dilataciones repetidas.

**RECUERDA**

La causa más frecuente de amenorrea primaria es el síndrome de Turner. La segunda causa en orden de frecuencia es el síndrome de Rokitansky en el que existe un trastorno del desarrollo de las estructuras müllerianas con sexo cromosómico (46XX) y gónadas que son ovarios normales.

11.6. Pubertad precoz

Se denomina pubertad precoz a la aparición signos de desarrollo sexual secundario en niñas antes de los ocho años y en niños antes de los nueve años (MIR 98-99, 257). El desarrollo sexual suele comenzar en las niñas con la aparición del botón mamario (telarquia), seguido de la pubarquia y finalmente la menarquia. En los niños el primer signo es el incremento del volumen testicular, seguido del crecimiento peniano y finalmente la pubarquia. La pubertad precoz se puede dividir en tres grupos etiopatogénicos:

**RECUERDA**

El primer signo del desarrollo puberal en las niñas es la aparición del botón mamario, y en los niños el aumento del volumen testicular. Hay que recordar también que se denomina pubertad precoz a la aparición de signos de desarrollo sexual secundario en las niñas antes de los ocho años y en los niños antes de los nueve años.

- **Pubertad precoz dependiente de gonadotropinas** (pubertad precoz central o verdadera), con activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Las fases del desarrollo sexual se mantienen en el orden normal pero aparecen precozmente. Las características sexuales son apropiadas al género del niño (pubertad precoz isosexual).
- **Pubertad precoz independiente de gonadotropinas** (pubertad precoz periférica o pseudopubertad precoz). Causada por exceso de producción de esteroides sexuales (estrógenos o andrógenos) a nivel de gónadas o suprarrenales. Las fases y ritmo del desarrollo sexual pueden estar alterados. Si las características sexuales son acordes al género, será isosexual, y si no lo son, será una pubertad precoz contrasexual.
- **Pubertad precoz incompleta.** Niños con telarquia o pubarquia prematura aislada, que suelen ser una variante de la normalidad que no suele cursar con edad ósea acelerada, aunque requiere vigilancia porque en algunos casos pueden evolucionar a una pubertad precoz completa (20%). La pubarquia precoz predispone a la existencia en el futuro de hiperinsulinismo y a un incremento en el riesgo de presentar síndrome del ovario poliquístico. No es necesario el tratamiento y estas pacientes tienen su desarrollo puberal en el momento esperado (MIR 05-06, 182).

Pubertad precoz dependiente de gonadotropinas (pubertad precoz central o verdadera)

Mucho más frecuente en niñas que en niños. Estos niños presentan una velocidad de crecimiento acelerada, edades óseas adelantadas a la edad cronológica y niveles puberales de gonadotropinas y esteroides sexuales. Entre el 80-90% de los casos son idiopáticos (especialmente en las niñas) aconteciendo diversas lesiones del SNC el resto de los casos, por lo que es mandatoria la realización de una prueba de imagen (TC o RM) craneal. Alteraciones del SNC relacionadas con la aparición de pubertad precoz central son: hamartomas del *tuber cinereum* (tumor más frecuente productor de pubertad precoz central), astrocitomas, ependimomas, tumores pineales, gliomas del nervio óptico, irradiación del SNC, hidrocefalia, traumatismos, displasia septoóptica, alteraciones ge-

néticas (mutaciones activadoras del receptor acoplado a proteína G), exposición previa a andrógenos, hipotiroidismo primario no tratado de larga evolución por unión de la TSH al receptor de FSH.

! RECUERDA

La pubertad precoz dependiente de gonadotropinas o central en las niñas suele tener un origen idiopático mientras en los niños es más frecuente que se relacione con tumores del SNC (el hamartoma es el más frecuente).

Pubertad precoz independiente de gonadotropinas (pubertad precoz periférica o pseudopubertad precoz)

Isosexual: En niñas las causas incluyen los quistes foliculares (la causa más frecuente) y los tumores ováricos (tumores de células de la granulosa, tumores de células de Leydig y gonadoblastoma). En niños, tumores de células de Leydig (hay que considerarlo ante cualquier aumento de tamaño testicular unilateral), los tumores de células germinales secretores de hCG y la entidad conocida como pubertad precoz familiar limitada a varones o testotoxicosis que se produce por una mutación activadora del receptor de LH.

Tanto en niños como en niñas los siguientes procesos pueden producir pubertad precoz que puede ser isosexual o contrasexual: contacto con estrógenos exógenos, tumores adrenales productores de estrógenos/andrógenos o HSC congénita (los niños no presentarán aumento testicular pese a la virilización), gonadotropomas, síndrome de McCune Albright.

Evaluación

Es más probable que la pubertad precoz presente una causa patológica cuanto más tempranamente se produzca. Los niños con inicio de pubertad entre los ocho y nueve años y las niñas entre siete y ocho años precisan la mayoría de los casos sólo la realización de historia clínica, exploración física y seguimiento (Tabla 98). Los niños que presentan caracteres sexuales secundarios precozmente que son confirmados en la exploración física precisan realizarse la determinación de la edad ósea. Si la edad ósea es normal, es muy poco probable que presente una PP dependiente de gonadotropinas. Si la pubertad es incompleta y la edad ósea es normal, el paciente sólo precisa seguimiento.

Tratamiento

PP dependiente de gonadotropinas

Terapia dirigida a la alteración del SNC si está presente. Si el origen es idiopático, el tratamiento depende del ritmo de progresión en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la talla final estimada. Si la estimación de talla es baja, se indica tratamiento con agonistas de GnRH.

- **Historia médica:** inicio del desarrollo puberal, velocidad de crecimiento, desencadenantes (radiación, traumatismos, exposición a estrógenos o andrógenos...), focalidad neurológica
- **Examen físico:** peso, talla, velocidad de crecimiento, alteraciones visuales, alteraciones dérmicas (por ej., manchas café con leche). Determinación del estadio puberal
- **Edad ósea**
- **Diferenciación entre origen central o periférico:** determinación de gonadotropinas basalmente y tras estímulo con GnRH (pico de LH en casos de origen central)
- **Otras pruebas hormonales:** TSH, GH en los casos de irradiación craneal previa. En PP periférica: testosterona, estradiol, DHEA-S, 17-OH-progesterona, cortisol
- **Pruebas de imagen:** en PP central prueba de imagen craneal. En PP periférica ecografía abdomino-pélvica y/o testicular

Tabla 98. Evaluación de la pubertad precoz

PP independiente de gonadotropinas

- **Tumores adrenales o gonadales:** cirugía.
- **Tumores productores de hCG:** cirugía, quimioterapia y radioterapia.
- **McCune Albright o testotoxicosis:** inhibidores de la esteroidogénesis o acción de los esteroides sexuales: tamoxifeno, ketokonazol, testolactona. Si hay activación secundaria del eje hipotálamo-hipofisario, tratamiento coadyuvante con análogos de GnRH.

11.7. Retraso de la pubertad

El diagnóstico diferencial entre la ausencia de desarrollo puberal (hipogonadismo) y la aparición tardía de la misma (variante de la normalidad) es uno de los problemas diagnósticos que se plantea frecuentemente en la consulta de endocrinología. Se denomina retraso de la adolescencia cuando el comienzo de la pubertad se produce en una edad cronológica posterior a la media de edad (después de los 16 años, generalmente, persistiendo el crecimiento en las formas más graves hasta los 20-22 años). No obstante, un retraso del desarrollo sexual más allá de los 18 años tanto en niños como en niñas es muy sugestivo de déficit de GnRH.

Este cuadro de retraso constitucional de crecimiento y desarrollo es más frecuente en los varones, aproximadamente un 15% de la población masculina (a diferencia de la pubertad precoz, que es más frecuente en las niñas) y suele ser de carácter familiar (padre o hermanos afectados).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con todas las causas de hipogonadismo: panhipopituitarismo, hipotiroidismo, enfermedades primarias del testículo (en este caso, los niveles de LH y FSH estarán altos) y la resistencia androgénica (testosterona alta y LH alta).

El hallazgo más frecuente en los pacientes con pubertad retrasada es la disminución de la testosterona con LH y FSH también bajas, por lo que es fundamental diferenciar estos casos con la deficiencia aislada de gonadotropinas (síndrome de Kallman), que puede cursar con o sin anosmia (MIR 03-04, 47).

No existe ninguna prueba diagnóstica selectiva que nos permita diferenciar esta variante del desarrollo del hipogonadismo idiopático, siendo necesario el seguimiento durante varios años para ver la evolución auténtica.



Casos clínicos representativos

Una niña de seis años, diagnosticada de coartación de aorta, consulta por talla baja. En la exploración física, se observa talla en percentil 3 para su edad y Pterigium coli. ¿Cuál de los siguientes es el diagnóstico más probable y qué exploración realizaría para confirmarlo?

- 1) Déficit de GH y determinación de IGF-I sérica.
- 2) Síndrome de Turner y cariotipo.
- 3) Hipocondroplasia y radiografías de esqueleto óseo completo.
- 4) Hipotiroidismo y determinación de TSH y T4 séricas.
- 5) Disgenesia gonadal pura y cariotipo.

MIR 05-06, 180; RC: 2

En el reconocimiento médico a un hombre de 18 años, de 180 cm de altura y 92 kg de peso, se descubre una distribución ginoide de la grasa, ausencia de vello facial y corporal, ginecomastia y un tamaño testicular de 1,5 cm. En las pruebas complementarias se confirma una elevación de la LH y la FSH y una azoospermia. ¿Cuál sería la conducta a seguir?

- 1) Esperar a que cumpla 21 años y repetir el estudio.
- 2) Iniciar, sin más pruebas, un tratamiento con testosterona.
- 3) Se debería hacer un cariotipo.
- 4) Determinar la concentración de cloro en el sudor.
- 5) Estudiar el perfil hormonal de las suprarrenales.

MIR 03-04, 47; RC: 3

BIBLIOGRAFÍA

Endocrinología, metabolismo y nutrición

Tema 1. Fisiología del sistema endocrino

- Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeöld A, Bianco AC. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews* 2008; 29(7): 898-938.

Tema 2. Enfermedades de la hipófisis y del hipotálamo

- Colao A. The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 23: 575-96.
- Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, Zugasti A, Catalá M, Lucas T, Páramo C, Picó A, Torres E, Tortosa F, Varela C, Villabona C. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinología y Nutrición* 2006; 53: 13-8.
- Giustina A, Chanson A, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 3141-8.
- Isidro ML, Álvarez-Castro P, Cordido F. Incidentalomas hipofisarios. *Endocrinología y Nutrición* 2006; 53: 150-3.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A. Guidelines for acromegaly management: an update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 1509-17.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *American Journal of Medicine* 2007; 120 (11 Suppl 1): S1-S21.

Tema 3. Enfermedades del tiroides

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(Suppl): S1-47.
- Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF. Antithyroid drug regimen for treating Grave's hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Jan 20; (1): CD003420.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloss RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schulemberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 2646-55.

Tema 4. Enfermedades de las glándulas suprarrenales

- Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Bulchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell Price J, Nieman LK, Petersenn S, Somino N, Stalla GK, Swearingen A, Vance ML, Wass JAH, Boscaro M. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008; 93: 2454-62.



Endocrinología, metabolismo y nutrición

- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 3266-81.
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome. An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 1526-40.

Tema 5. Diabetes mellitus

- American Diabetes Association. Position statement. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Supl 1): S11-S61.
- World Health Association/International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF consultation. 2006. En: www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/

Tema 6. Hipoglucemias

- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Evaluation and management of adult hypoglycaemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 709-28.
- Luzuriaga C, Guerra Díez JL, Pérez de Nanclares G. Capítulo 62: Hipoglucemias, Pg.: 732-40. En: *Pombo. Tratado de Endocrinología Pediátrica* 4.ª edición. McGraw-Hill-Interamericana.

Tema 7. Nutrición, dislipemia y obesidad

- Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carraro R, Formiguera X, Foz M, de Pablos PL, García-Luna PP, Griera JL, López de la Torre M, Martínez JA, Remesar X, Tebar J, Vidal J. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Española de Obesidad* 2007; 7-48.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106:3143. ATP III Update 2004: Implications of Recent Clinical Trials for the ATP III Guidelines. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.htm

Tema 8. Trastornos del metabolismo del calcio

- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT; Third Internacional Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 335-9.

Tema 9. Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos

- Brandi ML, Gagel EF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJM, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BAJ, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guideline for diagnosis and therapy of MEN type 1 and Type 2. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 5658-71.

Tema 10. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Tumores y síndrome carcinoide

- Kaltsas GA, Besser M, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 458-511.

Tema 11. Trastornos de la diferenciación y desarrollo sexual

- Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 1487-95.
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on the management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118:e488.