

Endocrinología

Índice

TEMA 1. FISIOLÓGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO.	1
1.1. Introducción.	1
1.2. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias.	1
1.3. Hormonas tiroideas (T3 y T4).	4
1.4. Hormonas suprarrenales.	5
1.5. Hormonas gonadales.	7
1.6. Hormonas fundamentales implicadas en el metabolismo hidrocarbonado.	7
1.7. Homeostasis cálcica.	7
1.8. Otras sustancias biológicas de acción hormonal.	8
1.9. Nutrición y metabolismo lipídico.	9
TEMA 2. ENFERMEDADES DE LA HIPÓFISIS Y DEL HIPOTÁLAMO.	10
2.1. Hiperprolactinemia.	10
2.2. Hipoprolactinemia.	12
2.3. Exceso de hormona de crecimiento: acromegalia y gigantismo.	12
2.4. Déficit de GH y enanismo hipofisario.	13
2.5. Alteraciones de las gonadotropinas.	14
2.6. Alteraciones de la tirotrófina.	15
2.7. Alteraciones de la corticotrofina.	15
2.8. Enfermedades del hipotálamo.	15
2.9. Adenomas hipofisarios.	15
2.10. Hipopituitarismo.	16
2.11. Síndrome de la silla turca vacía.	17
2.12. Diabetes insípida.	18
2.13. Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH).	19
TEMA 3. ENFERMEDADES DEL TIROIDES.	20
3.1. Síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea.	20
3.2. Bocio simple.	20
3.3. Hipotiroidismo.	21
3.4. Hipertiroidismo.	22
3.5. Tiroiditis.	27
3.6. Tumores malignos del tiroides.	28
TEMA 4. ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES.	30
4.1. Síndrome de Cushing.	30
4.2. Insuficiencia suprarrenal.	33
4.3. Hiperaldosteronismo.	35
4.4. Hipoaldosteronismo.	36
4.5. Incidentalomas suprarrenales.	37
4.6. Hiperandrogenismo suprarrenal.	37
4.7. Feocromocitoma.	38

TEMA 5. DIABETES MELLITUS.....	40
5.1. Epidemiología.....	40
5.2. Diagnóstico.....	40
5.3. Clasificación.....	41
5.4. Patogenia.....	42
5.5. Manifestaciones clínicas.....	43
5.6. Complicaciones metabólicas agudas.....	43
5.7. Complicaciones crónicas de la diabetes.....	45
5.8. Tratamiento.....	47
TEMA 6. HIPOGLUCEMIAS.....	51
6.1. Clasificación y aproximación diagnóstica.....	51
6.2. Insulinoma.....	51
TEMA 7. NUTRICIÓN, DISLIPEMIA Y OBESIDAD.....	52
7.1. Principios generales de nutrición.....	52
7.2. Dislipemias y su tratamiento.....	54
7.3. Obesidad y su tratamiento.....	56
TEMA 8. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO.....	58
8.1. Hipercalcemia.....	58
8.2. Hipocalcemia.....	61
TEMA 9. TRASTORNOS QUE AFECTAN A SISTEMAS ENDOCRINOS MÚLTIPLES.....	63
9.1. Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos.....	63
9.2. Síndromes poliglandulares autoinmunes.....	64
TEMA 10. TUMORES DE LAS CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS. TUMORES CARCINOIDES.....	64
10.1. Gastrinoma. Sd. de Zollinger-Ellison.....	64
10.2. Insulinoma.....	64
10.3. Vipoma. Sd. de Werner-Morrison.....	64
10.4. Glucagonoma.....	64
10.5. Somatostatina.....	65
10.6. Tumores no funcionantes y otros.....	65
10.7. Tumores carcinoides.....	65
TEMA 11. TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUAL.....	66
11.1. Alteraciones del sexo cromosómico.....	66
11.2. Alteraciones del sexo gonadal.....	66
11.3. Alteraciones del sexo fenotípico.....	66
11.4. Pubertad precoz.....	68
11.5. Retraso de la pubertad.....	69

TEMA 1. FISIOLÓGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO.

1.1. Introducción.

Existen tres tipos fundamentales de hormonas:

- 1. Aminas:** derivadas de aminoácidos. Fundamentalmente son las tiroideas (derivadas de la tirosina) y las catecolaminas suprarrenales (adrenalina y noradrenalina). Se forman gracias a la acción de enzimas situadas en el citoplasma de las células glandulares.
- 2. Proteínas y péptidos:** (LH, FSH, GH, PTH, insulina, glucagón y hormonas de la neurohipófisis principalmente). Estas hormonas se sintetizan en el retículo endoplásmico 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.
- 3. 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 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.

TRANSPORTE HORMONAL

Una vez secretadas circulan por el plasma, bien en forma de moléculas libres o 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.

- 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:
 - Receptores de siete dominios transmembrana (PTH, ACTH, TSH, glucagón y receptores adrenérgicos): unidos a las proteínas G (MIR 02-03, 137; MIR 01-02, 223). La activación de la Gs produce aumento de la actividad de la adenilciclase, y con ello, aumento de los niveles de cAMP. La activación de la Gq produce aumento de la fosfolipasa C, lo que lleva a un aumento del calcio.
 - Receptores de factores de crecimiento (insulina, IGF): unidos a una tirosinquinasa.
 - Receptores de citoquinas (GH, prolactina): aumentan la actividad de las quinasas tipo Janus (JAK).
 - Receptores unidos a guanidil-ciclase (PAN): aumentan la actividad de la óxido nítrico sintetasa.

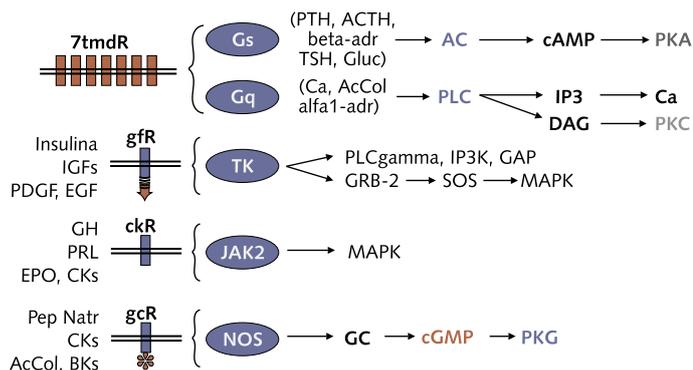


Figura 1. Receptores hormonales de membrana. Se muestran los diferentes subtipos con las vías de transactivación.

- Citosólicos.** Para hormonas esteroideas. Se forma el complejo hormona-receptor que se dirige al núcleo. Estos receptores contienen un área de unión al ligando (LBD) y otra para unión al ADN (DBD).

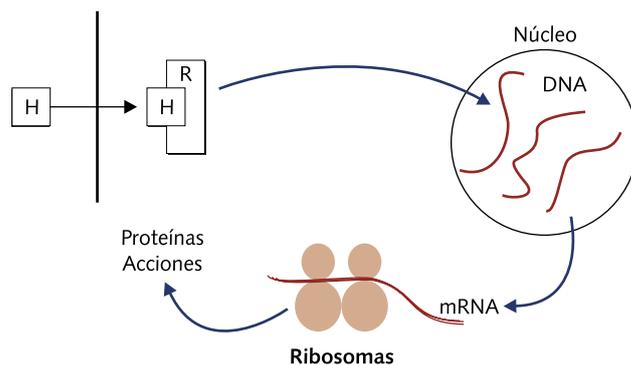


Figura 2. Receptores citosólicos hormonales. Los esteroideos gonadales y suprarrenales siguen este modelo. H: hormona; R: receptor.

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

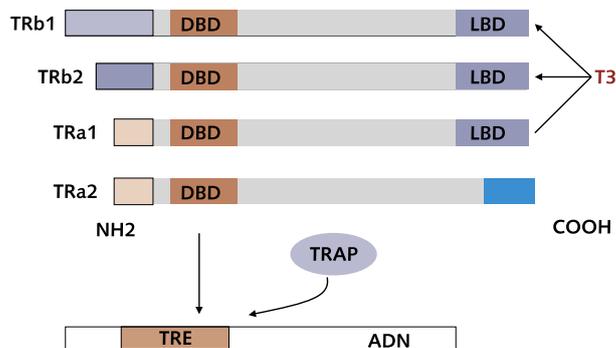


Figura 3. Receptores de hormonas tiroideas. Existen cuatro formas distintas que fijan T3 y comienzan o bloquean la transcripción.

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 (ver tabla 1).

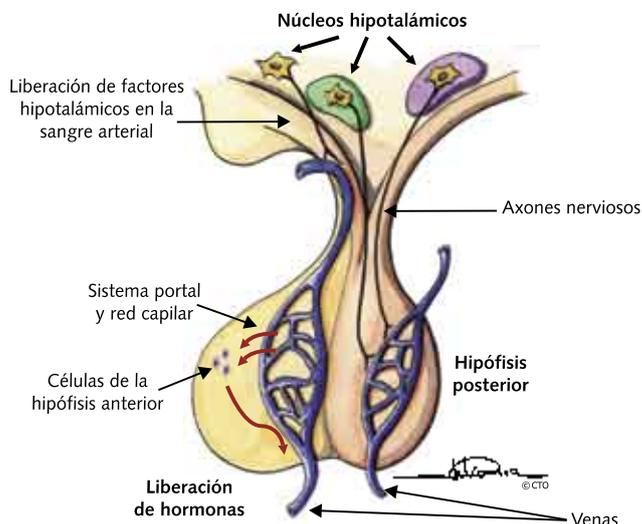


Figura 4. Relaciones entre el hipotálamo y la hipófisis.

Tabla I. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias.

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	Hormonas luteinizante (LH) y foliculo-estimulante (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.
Inhibición	Somatostatina, 14 aminoácidos.	Inhibe la GH principalmente.
	Dopamina, del núcleo arcuato.	El control de la prolactina es inhibitorio de forma predominante.

HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS.

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

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

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

Hormona de crecimiento (GH). La GH se secreta por las células somatotróficas, que representan aproximadamente el 50% de las células de la hipófisis. La GH comparte una identidad estructural del 85% con el lactógeno placentario humano (HPL). Existen múltiples formas de GH en la circulación. La forma dominante es la GH monomérica (22 KDa), pero hay también formas oligoméricas (GH grande de 44 KDa) y formas más pequeñas (20 KDa). Todas estas variantes contribuyen a la concentración total de GH circulante. La GH muestra una liberación pulsátil característica. Los niveles circulantes son prácticamente indetectables durante gran parte del día y se producen de 4 a 8 picos de liberación durante el ejercicio, el sueño de ondas lentas o sin causa evidente.

El crecimiento en la etapa prenatal y neonatal es independiente de la GH. La elevación de los niveles de IGF-1 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 crecimiento (GHRH) 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. Existen también pequeñas moléculas denominadas secretagogos de GH que se unen a un receptor propio, estimulando la secreción de hormona de crecimiento. La grelina, un ligando endógeno específico para este receptor, se ha identificado recientemente en humanos. Además de secretarse en el hipotálamo, también se produce en el estómago (ver fisiología de la nutrición).

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 que se escinde dando origen, además de ACTH, a la betalipotropina y a un precursor N-terminal. Controla la liberación de cortisol a partir de la corteza suprarrenal, y aunque también estimula la liberación de aldosterona, ésta se regula básicamente por el sistema renina-angiotensina. La ACTH se libera en pulsos con un ritmo circadiano predominante, siendo su concentración máxima a primera hora de la mañana y mínima por la tarde.

La CRH hipotalámica es el regulador principal de la ACTH. La vasopresina juega un cierto papel fisiológico en la liberación de ACTH ya que potencia la capacidad liberadora de CRH. El estrés, la cirugía, la hipoglucemia y los problemas psíquicos estimulan la liberación de ACTH. 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 alfa común (que también existe en TSH y gonadotrofina coriónica humana o hCG) y poseen una subunidad beta 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 (para más información, ver el capítulo de ginecología).

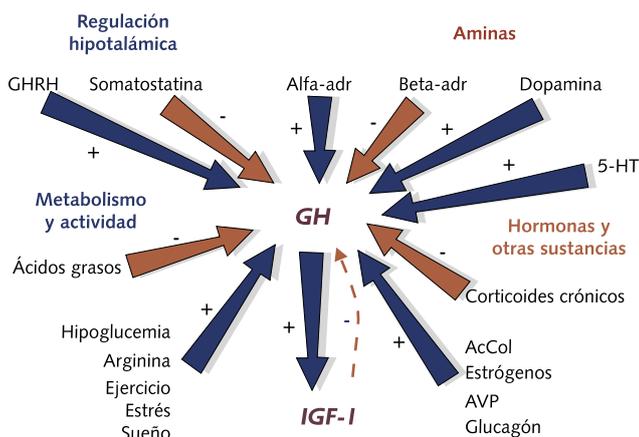


Figura 5. Regulación de la hormona de crecimiento.

La GH es necesaria para el crecimiento lineal normal. No es, sin embargo, el principal estimulador directo del crecimiento, pero actúa indirectamente induciendo la formación de las somatomedinas o factores de crecimiento similares a la insulina (IGF). La somatomedina C o IGF-1 es la más importante del crecimiento postnatal y se produce fundamentalmente en el hígado. Estas somatomedinas van unidas a proteínas de transporte específicas (IGF-BP) que aumentan su vida media y hace que las concentraciones se mantengan relativamente constantes a lo largo del día, a diferencia de la GH.

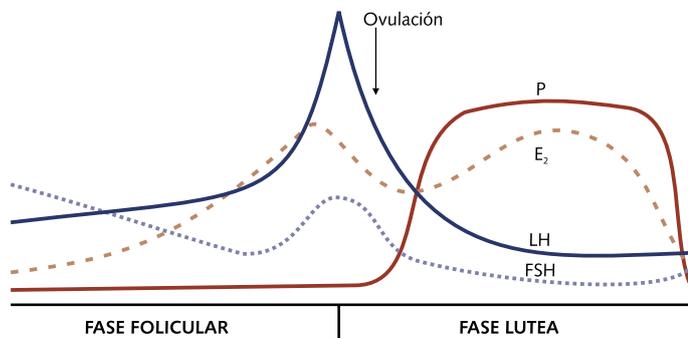


Figura 6. Cambios hormonales con el ciclo menstrual normal.

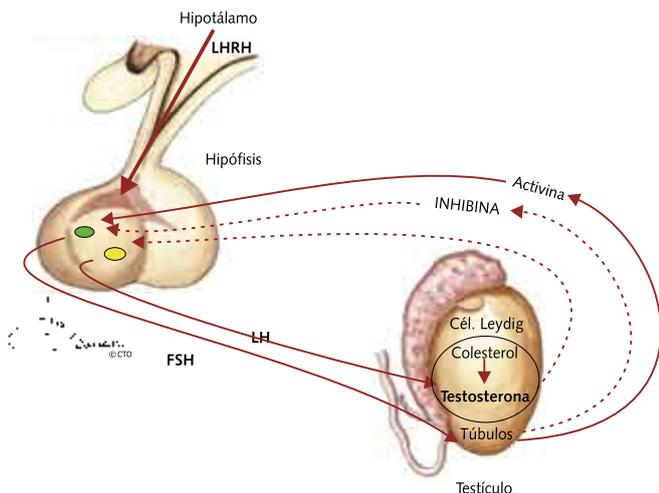


Figura 7. Espermatogénesis y secreción de testosterona.

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 forma predominante de la hormona procesada contiene 198 aminoácidos, aunque existen formas de mayor tamaño biológicamente no activas (prolactina “big” y prolactina “big-big”) en cuantía pequeña en personas normales, y mayor en los adenomas hipofisarios.

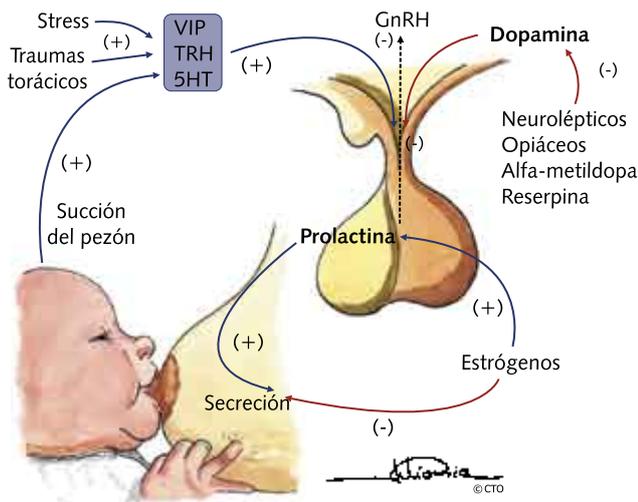


Figura 8. Regulación y acciones de la prolactina.

La PRL 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. Esta 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 es frenada 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 (también se conoce como PIF: *prolactin inhibiting factor*), que es sintetizada en el hipotálamo y es transportada 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, la lesión en pared torácica y la succión del pezón (reflejo de Fergusson-Harris), todos ellos, posiblemente, a través de una vía neural en la que podría estar implicada la serotonina; los opiáceos, por su efecto de inhibir la dopamina (al igual que otros fármacos como neurolépticos o depletors de neurotransmisores, como la metildopa y reserpina); los estrógenos, por su acción central directa; la TRH hipotalámica, que explica la hiperprolactinemia que acompaña al hipotiroidismo primario evolucionado (incluso pudiendo llegar a producir hiperplasia) y descubierto recientemente el péptido liberador de prolactina, del que no se conoce totalmente su espectro de acción y regulación.

Tirotrófina (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 alfa que comparte con FSH, LH y gonadotrofina coriónica (hCG) y una subunidad beta característica. Es la responsable de la regulación de la síntesis de las hormonas tiroideas y determina el tamaño del tiroides. TRH es 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 (hormona antidiurética o ADH) son sintetizadas como prehormonas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, emigran por los axones neuronales y se almacenan en gránulos secretores dentro de las terminaciones nerviosas de la hipófisis posterior, desde donde son liberadas a la circulación. 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 conserva 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 apertura de las aquaporinas del túbulo colector medular. La ADH en dosis suprafisiológicas puede actuar sobre los receptores V1 y producir vasoconstricción, como ocurre en respuesta a la hipotensión severa. También estimula la liberación de ACTH y GH. La liberación de ADH depende de varios estímulos:

- **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. Pequeñas variaciones en la osmolaridad plasmática inducen cambios de volumen en los osmorreceptores que estimulan la liberación de ADH. En sujetos normales, el umbral osmótico de ADH oscila entre 275-290 mosm/Kg (media en 285). Pequeños aumentos de la osmolalidad por encima del umbral (1-2%) inducen un incremento lineal de la liberación de ADH.
- **Regulación de volumen.** La disminución del volumen plasmático estimula la liberación de ADH (receptores de volumen de la aurícula izquierda y venas pulmonares). La respiración a presión positiva, la bipedestación y la vasodilatación estimulan ADH. El aumento de volumen plasmático inhibe la liberación de ADH y determina diuresis con corrección de la hipervolemia. Esto ocurre en el decúbito, la respiración a presión negativa, la ausencia de fuerzas gravitatorias, el frío y la inmersión en agua.
- **Regulación de presión.** La activación de los receptores carotídeos y aórticos en respuesta a la hipotensión estimula la liberación de ADH. La hipotensión secundaria a la pérdida de sangre es el estímulo más potente.
- **Regulación nerviosa.** Numerosos neurotransmisores y péptidos intervienen en la regulación de la liberación de ADH.
- **Fármacos.** Estimulan la liberación de ADH: nicotina, morfina, vincristina, ciclofosfamida, clofibrato, clorpropamida, algunos

antiepilépticos (carbamacepina) y algunos antidepresivos tricíclicos. Inhiben la liberación de ADH y producen diuresis: etanol, naloxona, difenilhidantoína y clorpromacina.

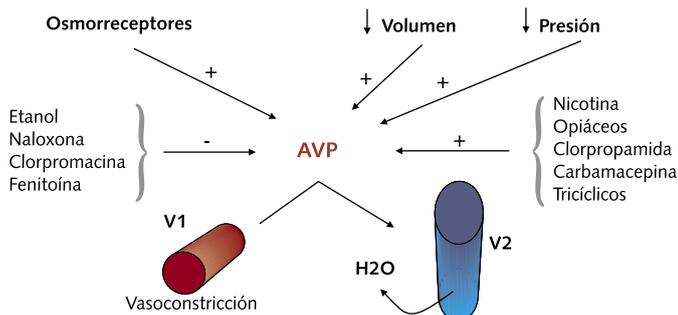


Figura 9. Regulación y acciones de la vasopresina.

- **Otros.** El envejecimiento, el estrés, la hipoxia, las náuseas, hipertermia e hipoglucemia estimulan la liberación de ADH.
- **Sed.** Existe una estrecha relación entre la liberación de ADH y la sed, ya que ambas se encuentran reguladas por pequeños cambios de la osmolalidad plasmática. Cuando hay pérdidas importantes de volumen, la angiotensina II estimula la liberación de ADH y aumenta la sed.

Oxitocina. 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 eyeción láctea, y sobre el tono y contracciones uterinas. Asimismo, actúa sobre el peristaltismo intestinal, pieloureteral y de la vesícula biliar.

1.3. Hormonas tiroideas (T3 y T4).

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

SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS.

La síntesis de hormonas tiroideas 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 es transportado al interior de la célula folicular acoplado al flujo de sodio, mediante un transportador de membrana (NIS), que lo hace contra gradiente químico y eléctrico, es decir, mediante transporte activo que consume energía.
- El yoduro es oxidado (organificación) por la peroxidasa tiroidea y se une a la tiroglobulina en la interfase célula-coloide para realizar la yodación de los residuos tirosilo de la tiroglobulina. 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.

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'-mono-desyodación 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.

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 (o prealbúmina TBPA) y a la albúmina, aunque no es así en cantidad (ver 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.

Tabla 2. Unión de hormonas tiroideas a proteínas.

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

Cuando existen alteraciones en las concentraciones de TBG, 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.

Tabla 3. Estados de alteración de la concentración de TBG.

- **Aumento de TBG**
 - Hiperestrogenismo: embarazo, recién nacido, ACO.
 - Tamoxifén.
 - Aumento síntesis hepática o disminución de aclaramiento: hepatitis crónica activa, cirrosis biliar, porfiria.
 - Causa hereditaria.
- **Disminución de TBG**
 - Hiperandrogenismo.
 - Disminución de síntesis hepática: cirrosis, enf. sistémica grave.
 - Síndrome nefrótico y acromegalia.
 - Corticoides dosis altas.
 - Causa hereditaria.

Se denomina *hipertiroxinemia eutiroides* 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. La acción primaria de las hormonas tiroideas se ejerce a través de su unión a uno o varios receptores intracelulares, que a su

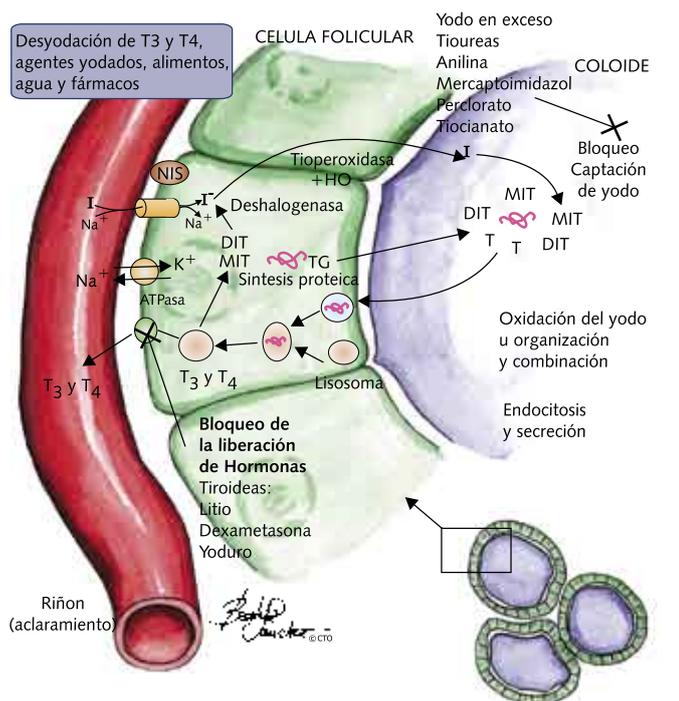


Figura 10. Síntesis de hormonas tiroideas. NIS: yodo-sodio simporte; MIT: monoyodotirosina; DIT: diyodotirosina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina.

vez se unen a lugares reguladores específicos de los cromosomas, modificando la expresión del genoma.

Tabla 4. Estados asociados a una disminución de la conversión periférica de T4 en T3.

- Feto y neonato prematuro.
- Ayuno y desnutrición.
- Enfermedad sistémica grave, traumatismo o postoperatorio.
- Fármacos: amiodarona, dexametasona, propranolol, contrastes yodados, propiltiouracilo.

Las hormonas tiroideas se metabolizan fundamentalmente (70%) por la desyodación de sus átomos de yoduro. 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 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. Somatostatina y dopamina inhiben la secreción de TSH fisiológicamente. Los estrógenos aumentan la respuesta a TRH.

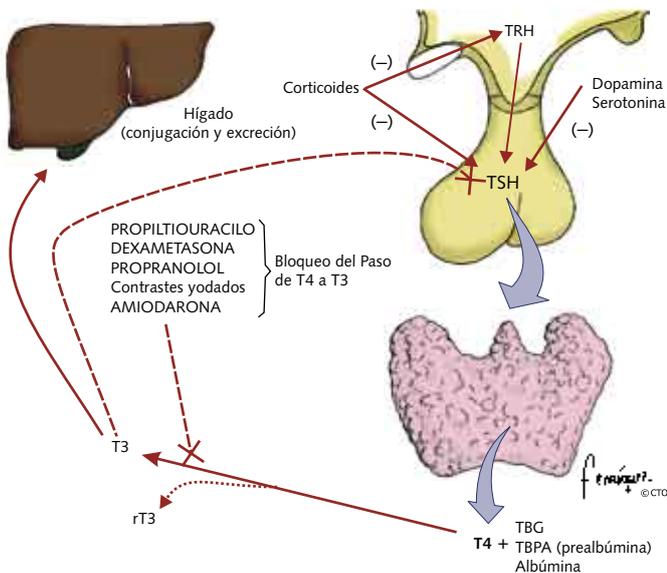


Figura 11. Regulación de las hormonas tiroideas.

I.4. Hormonas suprarrenales.

DIVISIÓN FUNCIONAL DE LAS SUPRARRENALES.

- **Corteza.** Origen mesodérmico. Capas: glomerular (mineralocorticoides: aldosterona), fascículo-reticular (glucocorticoides: cortisol y andrógenos: DHEA).
- **Médula.** Origen ectodérmico. Pertenece 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 ciclopentanoperhidrofenantreno (3 anillos de 6 carbonos y 1 anillo de 5 átomos de carbono). El precursor de las mismas es el colesterol. Los esteroides suprarrenales contienen 19 o 21 átomos de carbono: los esteroides C19 muestran actividad fundamental-

mente androgénica; mientras que los esteroides C21 poseen actividad glucocorticoide y mineralcorticoide. Cada zona de la corteza suprarrenal se encarga de la síntesis de una hormona específica, la zona externa (glomerular) se encarga de la síntesis de aldosterona y la zona interna (fasciculoreticular) participa en la síntesis de cortisol y de los andrógenos suprarrenales.

La secreción diaria de cortisol presenta un ritmo circadiano muy pronunciado, de forma similar al de ACTH (niveles máximos por la mañana, bajos por la tarde). El cortisol circula unido a dos tipos de proteínas: transcortina o globulina transportadora de cortisol (CBG) de alta afinidad y a la albúmina, de baja afinidad y alta capacidad. Sólo un 5% de la hormona circula libre, que es la hormona activa. Es metabolizado fundamentalmente en el hígado por la 11-hidroxiesteroide-desidrogenasa, que transforma el cortisol en cortisona. La aldosterona se une a proteínas en una proporción de un 50%, por ello más del 75% de la hormona circulante se inactiva durante el primer paso a través del hígado.

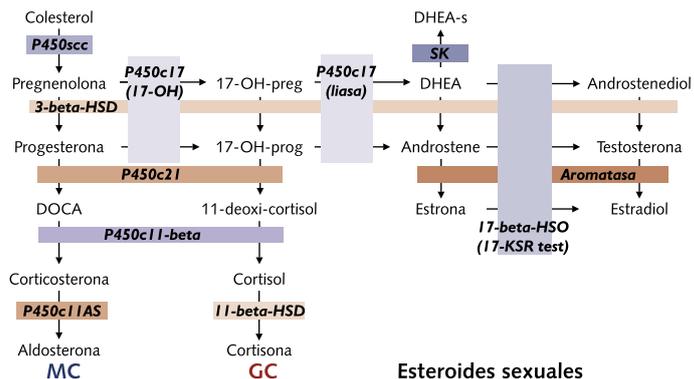


Figura 12. Esteroidogénesis suprarrenal. MC: mineralocorticoides, GC: glucocorticoides, P450sc: enzima de escisión de cadena lateral del colesterol, P450c21: 21 hidroxilasa, P450c11beta: 11 hidroxilasa, P450c11AS: aldosterona sintetasa, SK: sulfoquinasa, 17-beta-HSD: 17 oxidorreductasa y cetorreductasa.

Los esteroides difunden pasivamente a través de la membrana celular y se unen a receptores intracelulares. Existen dos subtipos de receptores de esteroides suprarrenales: tipo I (a través del que se ejerce el efecto mineralcorticoide) y el tipo II (a través del que se ejerce el efecto glucocorticoide).

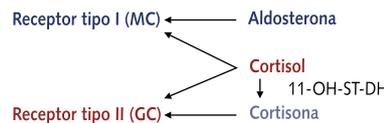


Figura 13. Receptores de esteroides suprarrenales.

FISIOLOGÍA DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.

La **renina** es una enzima producida y almacenada en los gránulos de las células yuxtaglomerulares, actúa sobre el angiotensinógeno (globulina sintetizada en el hígado) produciendo angiotensina I. Esta es transformada por la enzima de conversión, presente en múltiples tejidos, especialmente en el endotelio vascular del pulmón hacia angiotensina II, que estimula la síntesis de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La liberación de renina está controlada por cuatro factores:

- **Estímulos de presión, vehiculizados por las células yuxtaglomerulares.** La disminución de la presión de perfusión renal estimula la síntesis de renina, es el factor más importante.
- **Quimiorreceptores de la mácula densa,** son células íntimamente relacionadas con las células yuxtaglomerulares y son sensibles a la concentración de cloro en el túbulo distal inicial. El exceso de cloro en el líquido tubular aumenta la producción de adenosina en la mácula densa y ello inhibe la producción de renina en las células yuxtaglomerulares. Al contrario, la disminución de la concentración de cloro en dicho segmento, aumenta la producción de prostaglandinas (PGE2), lo que estimularía la producción de renina. Los diuréticos de asa impiden el flujo del cloro desde el líquido tubular, aumentando la concentración de renina (además de hacerlo por una disminución de volumen).

- *Sistema nervioso simpático*, estimula la liberación de renina en respuesta a la bipedestación.
- *Potasio*, el aumento de potasio disminuye directamente la liberación de renina y viceversa.
- *La angiotensina II* ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación de renina.

La **angiotensina II** influye en la homeostasis del sodio. Sus acciones se ejercen a través de sus receptores tipo 1 y 2. Entre ellas destaca: aumento de la reabsorción de sal en el túbulo proximal, contracción de las arteriolas aferente y eferente renales (más ésta última) favoreciendo la reabsorción renal, estimula la liberación de aldosterona, estimula el centro de la sed y parece que también la síntesis y liberación de ADH. Además produce vasoconstricción directa.

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:

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

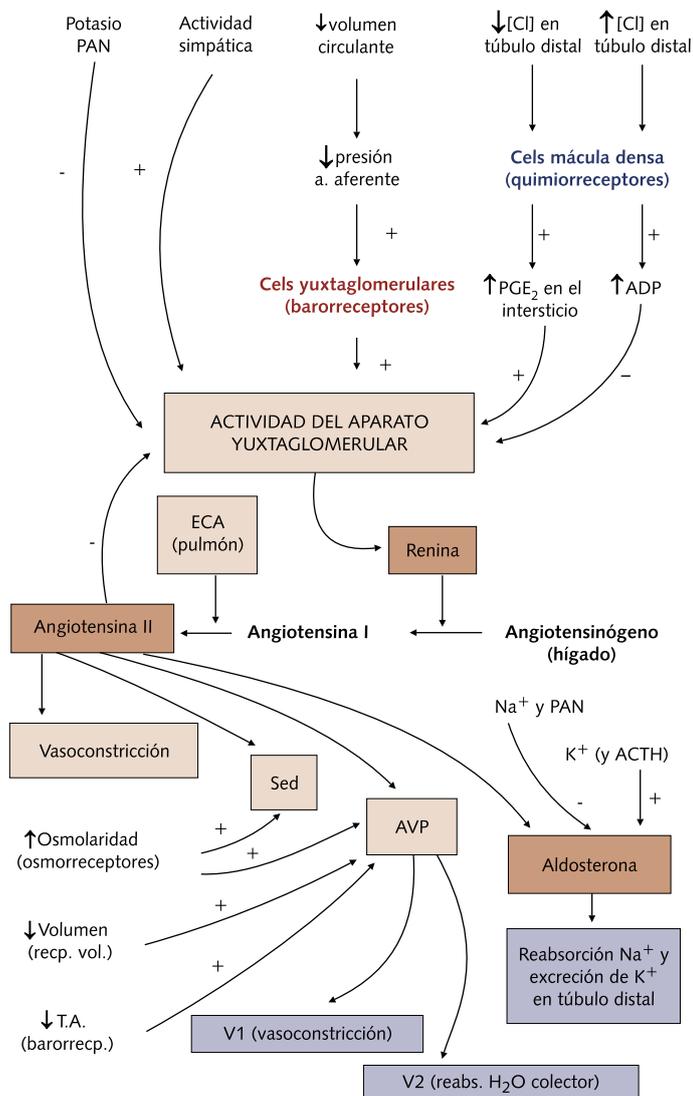


Figura 14. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

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 sal 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 este mecanismo de escape.

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 intermedio 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. 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), 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, al aumentar las dosis se produce 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 sulfato (DHEAs). El 90% de estas hormonas se producen en las suprarrenales. Estas hormonas tienen una muy pequeña actividad androgénica, aunque pueden transformarse en androstendiona y testosterona no sólo en las suprarrenales, sino en tejidos periféricos (folículo piloso, tejido adiposo, próstata, glándulas sebáceas y genitales externos). DHEA y DHEAs se metabolizan por reducción y conjugación hepática y sus metabolitos se eliminan como 17-cetosteroides en orina.

Tabla 5. Efectos de estimulación de receptores adrenérgicos.

- Alfa-1: constricción del músculo liso.
- Alfa-2: presinápticos inhibitorios.
- Beta-1: aumento de frecuencia y contractilidad cardíaca.
- Beta-2: vasodilatación del músculo esquelético, broncodilatación, relajación uterina.
- Beta-3: activan la termogénesis.

MÉDULA SUPRARRENAL.

La secreción de catecolaminas se produce tras la liberación de acetilcolina en fibras postganglionares simpáticas de la médula suprarrenal, durante el estrés, ejercicio, hipoglucemia, angor, hemorragias, cirugía, anestesia, anoxia. En caso de anoxia-asfisia se libera más norepinefrina que epinefrina. Estas 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 beta) e inhibición de insulina (efecto alfa) y estimulan la lipólisis. Catabolismo de catecolaminas: COMT (catecolortometiltransferasa) y MAO (monoaminooxidasa).

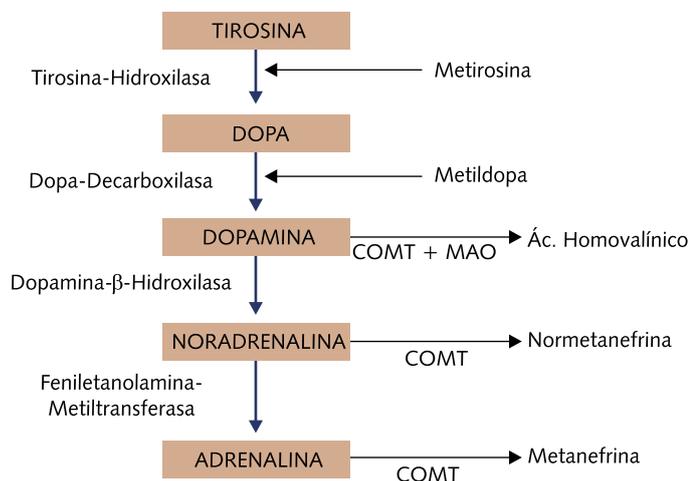


Figura 15. Síntesis y metabolismo de catecolaminas. COMT: catecol-o-metiltransferasa; MAO: monoamino-oxidasa.

1.5. Hormonas gonadales.

OVARIO.

En este órgano se producen diversas hormonas con acciones determinadas sobre los tejidos.

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-betaestradiol 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.

Progesterona. Esencial para la reproducción y la gestación. Su producción comienza en la segunda parte del ciclo menstrual, con la aparición del cuerpo lúteo. En el embarazo se produce primero por el cuerpo gravídico y luego en la placenta. Favorece los cambios secretores 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.** Efecto feed-back negativo sobre FSH, inhibe la luteinización de células de la granulosa.

TESTÍCULO.

Funcionalmente se puede dividir en dos tipos de células con funciones diferentes.

Células intersticiales de Leydig. En contacto con el líquido extracelular. Controladas por LH. Sintetizan testosterona (principal hormona testicular).

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.

1.6. Hormonas fundamentales implicadas en el metabolismo hidrocarbonado.

INSULINA.

Es la principal hormona implicada en el metabolismo hidrocarbonado. Codificada en el cromosoma 11. Sintetizada en las células beta 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 somatomedina, 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 alfa 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 para aumentar la gluconeogénesis. En el ayuno caen los niveles de insulina en favor de las hormonas contrainsulares.

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, fosfatos (8-12%). El calcio libre o ionizado es la forma activa y está sometido a un control hormonal riguroso sobre todo por la paratohormona (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 (35%). 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 fosfato 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.

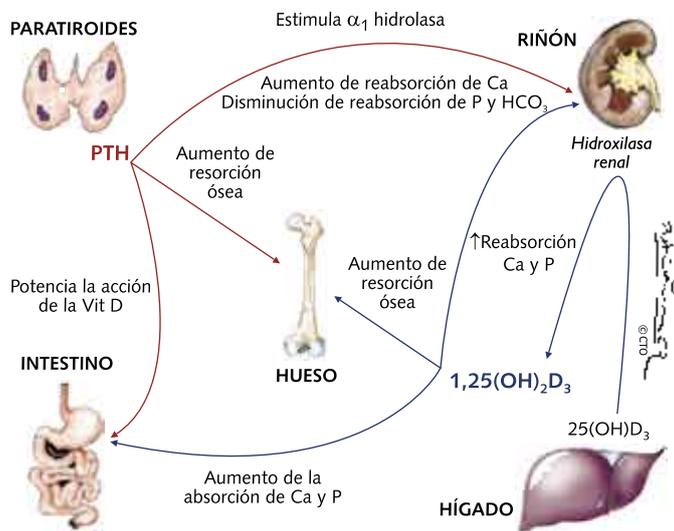


Figura 16. Hormonas que intervienen en el metabolismo mineral y sus interacciones.

PARATHORMONA (PTH).

Es un polipéptido de 84 aa producido por las glándulas paratiroides. La PTH intacta es metabolizada en las glándulas paratiroides y en localizaciones 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 severa 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(OH)D₃ a 1,25-(OH)₂-D₃ al estimular la 1-25 alfa hidroxilasa.

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 colecalciferol o D₃ es una prohormona producida por la piel bajo la acción de la luz solar.
- 2) Dieta: cantidades adicionales de vitamina D, D₂ (vegetal-cereales) y D₃ (animal-hígado de pescado, leche) se obtienen a partir de alimentos.

Una vez que la D₃ penetra en la circulación es metabolizada en el hígado a 25 (OH) D₃, que es la forma circulante principal de esta familia de esteroides y carece de efectos metabólicos in vivo. La 25 (OH) D₃ es metabolizada en riñón a 1,25 (OH)₂ D₃ (calcitriol) por la enzima 25 (OH)₂ D₃ -1 alfa hidroxilasa, y es el metabolito más activo y a 24,25 (OH)₂ D₃ que es una forma menos activa (MIR 02-03, 157; MIR 95-96F, 95; MIR 05-06, 246).

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 feed-back inhibitorio sobre la secreción de PTH. El receptor de la vitamina D pertenece a la superfamilia de los receptores intracitoplasmáticos esteroideos (MIR 99-00F, 219).

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).
- En el hueso facilita la resorción ósea de forma sinérgica con la PTH, pero la regulación de esta acción no se conoce exactamente.

CALCITONINA.

Es un polipéptido de 32 aa. sintetizado por las células C o parafoliculares de los tiroides. Es una hormona hipocalcemiante 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 asocia 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 (MIR 95-96, 202).

Tabla 6. Hormonas responsables del metabolismo del calcio.

HORMONA	PTH	VITAMINA D	CALCITONINA
Regulación	<ul style="list-style-type: none"> • Se activa por la disminución del calcio, la adrenalina y los agonistas beta. • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulada por el calcio, la gastrina, catecolaminas, glucagón y CCK.
Acciones óseas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la resorción ósea, produciendo hipercalcemia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la resorción ósea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la reabsorción ósea.
Acciones renales	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la resorción de calcio y disminuye la reabsorción del fosfato, produciendo hipoP. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento reabsorción tubular de calcio 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la excreción de calcio y fósforo.
Acciones intestinales	<ul style="list-style-type: none"> • No directamente. • De forma indirecta, al estimular la vit. D. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la absorción de calcio y fosfatos, produciendo hiperCa e hiperP. 	<p>¿?</p>

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 (proopiomelanocortina), sintetizada en la adenohipófisis por células corticotropas bajo la acción de la CRF

- La principal endorfina, la *betaendorfina*, 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 betaendorfina 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*, es sintetizado en las plaquetas, con efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario.

- *La prostaciclina (PGI2)*, sintetizada en el endotelio vascular, tiene acciones opuestas.

Regulación. Los salicilatos (aspirina), 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 F_{2α}) 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. Este 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 (MIR 96-97E, 79):

- 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 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 grelina) actúan a nivel central, posiblemente en dicho núcleo arcuato.
- La grelina, 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 tras unas horas post-ingesta. Los pacientes gastrectomizados podrían tener mayor saciedad debido a una falta de producción de grelina.
- Recientemente se ha implicado al péptido inhibidor gástrico (GIP) como un factor determinante en el almacenamiento de la grasa procedente de la ingesta, estimulando la captación de la misma por el tejido adiposo. En animales de experimentación que carecen del gen del GIP se ha visto que no almacenan grasa, ya que la derivan al catabolismo. El GIP se produce en el intestino por la estimulación del contenido de grasas de los alimentos.
- Otros factores neuroendocrinos y neurales no dilucidados totalmente podrían jugar también un papel en la regulación del apetito.

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 7. Acciones de la leptina.

Potencia	Inhibe
Actividad tiroidea (TRH) Liberación de GH Termogénesis (beta-3) Actividad horm. sexuales	Hambre Producción glucocorticoides

METABOLISMO LIPÍDICO.

Las lipoproteínas son partículas globulares de alto peso molecular que transportan lípidos no polares (TGs 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 8. Principales 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.

Vía exógena del transporte de los lípidos. Los TGs 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 TGs o bien oxidados.
- *Quilomicrones residuales:* una vez desprendidos los triglicéridos del quilomicron, éste se incorpora de nuevo a la circulación transformado en una partícula residual, que contiene una cantidad relativamente escasa de TGs 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.
- *El resultado neto:* consiste en la liberación de los TGs de la dieta al tejido adiposo y del colesterol al hígado. Parte del colesterol que llega al hígado es convertida 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 TGs 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 TGs 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 TGs 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 es captada y catabolizada 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 TGs, 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, p. ej. 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.
- **HDL:** el colesterol no esterificado procedente de las células barrenderas y de las células parenquimatosas. Conforme estas se destruyen y renuevan, es captado por las HDL (lipoproteínas de alta densidad) nacientes. Este colesterol es esterificado por la enzima plasmática lecitina-colesterol aciltransferasa dentro de las HDL. Este colesterol esterificado en las partículas HDL es transferido hacia las VLDL (proteína transferidora de ésteres de colesterol), y finalmente de estas 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 vía HDL y VLDL.

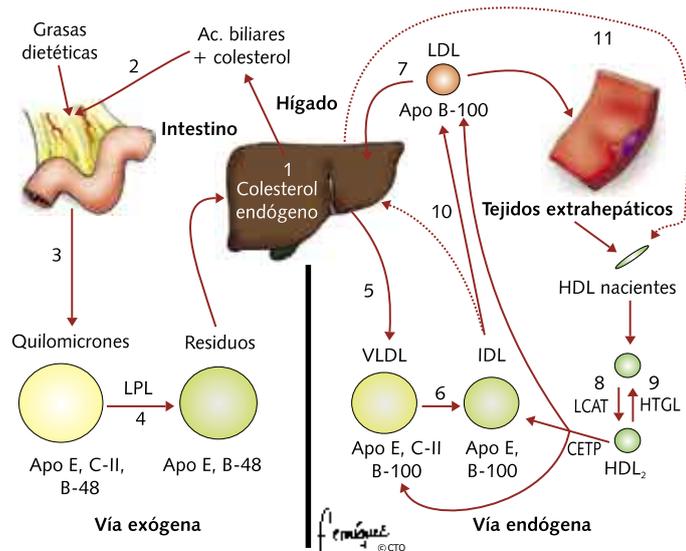


Figura 17. Representación esquemática del metabolismo de las lipoproteínas.

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.

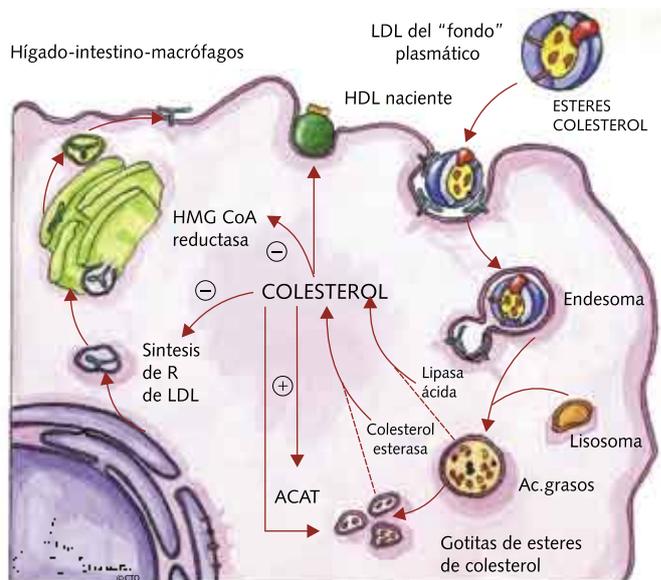


Figura 18. Metabolismo intracelular del colesterol y vía de los receptores para LDL. EC: ésteres de colesterol, ACAT: acil-colesterol acil-transferasa, HMGCoA: hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa.

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.

TEMA 2. ENFERMEDADES DE LA HIPÓFISIS Y DEL HIPOTÁLAMO.

La glándula pituitaria (hipófisis) asienta dentro de la silla turca del hueso esfenoides y desde el punto de vista morfológico está compuesta fundamentalmente por los lóbulos anterior (adenhipófisis) y posterior (neurohipófisis). Las paredes laterales de la silla turca terminan en el seno cavernoso, que contiene la arteria carótida interna y los pares craneales III, IV, V y VI.

El hipotálamo está situado por encima de la hipófisis. La zona central de su base inferior (eminencia media) está formada por el suelo del tercer ventrículo y se continúa en el plano inferior, dando lugar al tallo hipofisario. Los factores liberadores hipotalámicos se sintetizan por neuronas situadas a lo largo del tercer ventrículo, cuyas fibras se proyectan para terminar en la eminencia media cerca de los capilares portales. Oxitocina y vasopresina se sintetizan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y viajan a lo largo de los axones de los haces nerviosos hasta alcanzar el lóbulo posterior.

La comunicación entre hipotálamo e hipófisis anterior se establece a través de la circulación portal hipotálamo-hipofisaria, los factores liberadores producidos por las neuronas hipotalámicas acceden a los capilares en la eminencia media y son transportados hacia el lóbulo anterior hipofisario. Las venas del sistema porta hipofisario aportan el flujo principal de sangre a la hipófisis anterior y aportan tanto nutrientes como información desde el hipotálamo.

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. (ver tabla) 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 Ig G. La macroprolactinemia debe ser sospechada ante cualquier paciente con hiperprolactinemia sin sintomatología asociada, y el diagnóstico se confirma con la determinación de prolactina tras precipitación con polietilenglicol (PEG). Tras el diagnóstico no es preciso realizar ninguna prueba de imagen ni se requiere tratamiento.

Tabla 9. Etiología de la hiperprolactinemia.

<p>I. Hipersecreción fisiológica</p> <p>A. Embarazo</p> <p>B. Lactancia</p> <p>C. Estimulación pared del tórax</p> <p>D. Sueño</p> <p>E. Estrés</p> <p>II. Lesión del hipotálamo o tallo hipofisario</p> <p>A. Tumores</p> <p>1. Craneofaringioma</p> <p>2. Meningioma</p> <p>3. Disgerminoma</p> <p>4. Metástasis</p> <p>B. Silla turca vacía</p> <p>C. Hipofisitis linfocitaria</p> <p>D. Adenoma con compresión del tallo</p> <p>E. Granulomas</p> <p>F. Quistes de Rathke</p> <p>G. Radiación</p> <p>H. Traumatismos</p> <p>1. Sección del tallo hipofisario</p> <p>2. Cirugía supraselar</p> <p>III. Hipersecreción hipofisaria</p> <p>A. Prolactinoma</p> <p>B. Acromegalia</p>	<p>IV. Trastornos sistémicos</p> <p>A. Insuficiencia renal crónica</p> <p>B. Hipotiroidismo</p> <p>C. Cirrosis</p> <p>D. Crisis comiciales</p> <p>V. Fármacos</p> <p>A. Bloqueantes del receptor de la dopamina</p> <p>1. Fenotiazinas: clorpromazina</p> <p>2. Butirofenonas: haloperidol</p> <p>3. Tioxantenos</p> <p>4. Metoclopramida</p> <p>B. Inhibidores de la síntesis de dopamina</p> <p>1. - metildopa</p> <p>C. Depleción de catecolaminas</p> <p>1. Reserpina</p> <p>D. Opiáceos</p> <p>E. Antagonistas H2</p> <p>1. Cimetidina, ranitidina</p> <p>F. Imipraminas</p> <p>1. Amitriptilina</p> <p>G. Inhibidores de la recaptación de serotonina</p> <p>H. Antagonistas del calcio</p> <p>1. Verapamilo</p> <p>I. Estrógenos y antiandrógenos</p>
--	--

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El exceso de prolactina causa galactorrea y trastornos de la función sexual y reproductora en varones y mujeres. En la mujer hiperprolactinémica son habituales las anomalías del ciclo menstrual como oligomenorrea, infertilidad debida a ciclos anovulatorios o amenorrea. Los signos más precoces en el varón son disminución de la libido, impotencia e infertilidad. 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 período postparto) se observa en el 30-90% de las mujeres hiperprolactinémicas. 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 siguiente tabla:

Tabla 10. Causas de ginecomastia (MIR 02-03, 122; MIR 98-99, 255).

- **Estados fisiológicos:**
 - Período neonatal, adolescencia, edad avanzada.
- **Estados patológicos:**
 - Idiopática.
 - Fármacos: estrógenos, antiandrógenos, cimetidina, omeprazol, IECAs, 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 (enf. suprarrenal, hepática, desnutrición e hipertiroidismo).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

La concentración de PRL es algo mayor en la mujer (<20 ug/l) que en el varón (<15 ug/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 ug/l.

Se debe sospechar una enfermedad hipofisaria o hipotalámica ante cualquier hiperprolactinemia, una vez descartado el embarazo, el puerperio, la cirrosis, los estados postcríticos, 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. Hay que tener en cuenta que la PRL es una hormona de estrés, por lo que es necesario hacer varias determinaciones en situación basal para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia (PRL >25 µg/l).

No existe ninguna prueba para diferenciar las diversas causas de hiperprolactinemia, aunque los niveles séricos superiores a 250 ug/l son diagnósticos de adenoma hipofisario productor de PRL (incluso los superiores a 150 sin embarazo). 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) o tomografía computerizada (TC) 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.

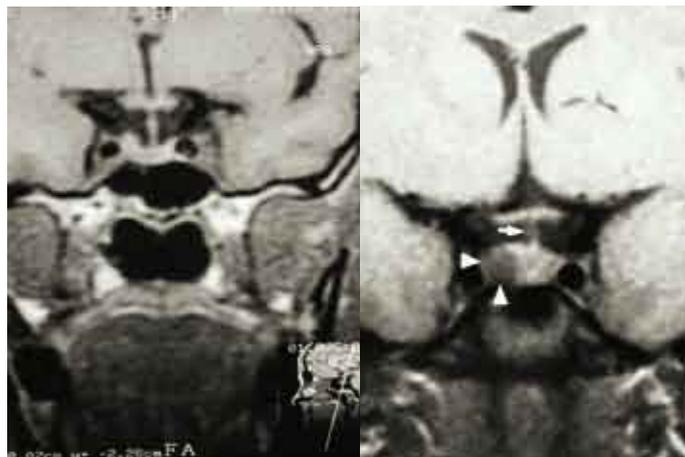


Figura 19. Región selar normal (arriba); microadenoma hipofisario (abajo, puntas de flecha). La flecha muestra la desviación del tallo.

PROLACTINOMAS.

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes. Se dividen arbitrariamente en microadenomas (<10mm) y macroadenomas (>10 mm). El tamaño del prolactinoma no se relaciona de manera lineal con la secreción hormonal, aunque cifras de prolactina elevadas de forma considerable (> 150-200 ug/l) nos orientan hacia su existencia. Los macroadenomas hipofisarios con elevación discreta de PRL (50-100 ug/l) no son prolactinomas, sino adenomas no funcionales con hiperprolactinemia por compresión del tallo.

Presentación clínica. Los microprolactinomas son más frecuentes que los macroprolactinomas, el 90% de los pacientes con microprolactinomas son mujeres y el 60% de los pacientes con macroadenomas son varones. La galactorrea y las alteraciones menstruales suelen conducir a un diagnóstico precoz en la mujer. El retraso del varón en acudir al médico explica probablemente la mayor frecuencia de tumores voluminosos en el sexo masculino. Los estrógenos estimulan las células lactotrofas, 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.

Tabla 11. Indicaciones del tratamiento de los prolactinomas.

- Microprolactinomas: **en los siguientes casos:**
 - Mujeres: deseo de embarazo, hipogonadismo severo con alto riesgo de osteoporosis, galactorrea molesta, disminución líbido.
 - Varones: disminución líbido o potencia sexual, esterilidad.
- Macroprolactinomas: **se tratan siempre.**

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 (MIR 97-98F, 33).

- **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. Las alteraciones de los campos visuales mejoran con el tratamiento médico en el 90% de los pacientes. Si esta mejoría no se produce debe realizarse cirugía. *Lisuride* y *pergolide*: son similares a la bromocriptina en eficacia (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.

Tratamiento quirúrgico. La resección transesfenoidal de los microadenomas está indicada en las mujeres que deseen embarazo y no toleren o rechacen los fármacos agonistas de la dopamina. La mortalidad y morbilidad de la intervención son mínimas, existen recidivas en el 40% de los casos a los 6 años de seguimiento. La cirugía (transesfenoidal 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 bromocriptina y en aquellos 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 80%. Suele ser necesario el tratamiento con agonistas dopaminérgicos prolongado postquirúrgicamente.

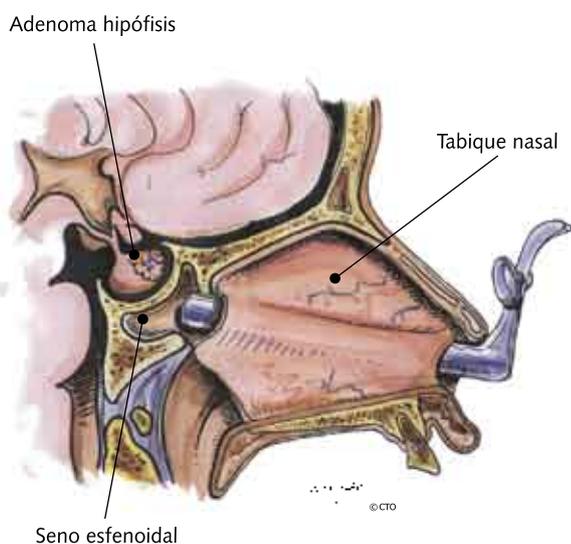


Figura 20. Cirugía transesfenoidal.

Radioterapia. Tiene un papel muy limitado en el tratamiento de los prolactinomas. 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 la bromocriptina.

Tabla 12. Actitud terapéutica ante un prolactinoma.

	Microprolactinoma	Macroprolactinoma
Tratamiento	No siempre se trata. 1. Ag dopaminérgicos. 2. Cirugía transesfenoid. 3. Radioterapia.	Tratar SIEMPRE: 1. Ag dopaminérgicos. 2. Cirugía. 3. Radioterapia.
Seguimiento	Estable: PRL/6m y RM a los 5 años. Aumento de PRL: hacer RM.	Evaluar 1-3m tras iniciar tto médico. PRL y RM/3m el primer año.

Prolactinoma y embarazo. Respecto a las mujeres con prolactinomas que desean el embarazo, hay que considerar que el 95-98% de las pacientes con microprolactinomas tratadas tienen un embarazo sin complicaciones. El aumento asintomático de tamaño del microprolactinoma se observa en el 5%. Las complicaciones del macroprolactinoma por el crecimiento tumoral durante el embarazo son más frecuentes, el 15% de estos pacientes muestran síntomas de crecimiento tumoral. Ante un embarazo, se debe suspender la medicación y las concentraciones de PRL se deben medir periódicamente a lo largo del mismo. Si superan los 400 ug/l, indican que ha existido crecimiento tumoral y habrá que reiniciar el tratamiento con bromocriptina. 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. Esta es la primera manifestación del infarto hipofisario postparto (síndrome de Sheehan). Para diagnosticar una hipoprolactinemia se necesitan pruebas de estimulación (TRH). También puede observarse en las causas de panhipopituitarismo que producen destrucción hipofisaria.

2.3. Exceso de hormona de crecimiento: acromegalia y gigantismo.

ETIOLOGÍA.

Casi todos los pacientes acromegálicos padecen adenomas hipofisarios perfectamente definidos. 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 la lengua y rasgos faciales toscos. 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. 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, hepato y esplenomegalia. La amenorrea puede cursar con o sin hiperprolactinemia; el hirsutismo es frecuente. Aparecen con más frecuencia pólipos nasales y aneurismas in-

tracraneales. La acromegalia se ha asociado con un riesgo de tres a diez veces mayor para la aparición de pólipos premalignos y cáncer de colon. Se recomienda vigilar la aparición de estos en todos los pacientes con edad superior a 50 años, en los que tienen una acromegalia de larga evolución (>10 años), historia familiar de cáncer de colon y en los que tienen 3 o más pólipos cutáneos (acrocordomas o acrocordones).

Se observa resistencia insulínica en el 80%, intolerancia a la glucosa (40%) y diabetes mellitus clínica (20%). 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 50% de los casos por cosecreción de prolactina o por desconexión hipotalámico-hipofisaria en casos de macroadenomas que comprimen el tallo hipofisario.



Figura 21. Macroadenoma hipofisario productor de GH.

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 con la sobrecarga de glucosa. Los criterios diagnósticos de la acromegalia son la presencia de unos niveles de GH a las dos horas de una sobrecarga oral con glucosa > 1ug/L (>2 si se determina por RIA) y la existencia de niveles elevados de IGF-1 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 (80%) y GnRH (10-15%). En acromegálicos, la bromocriptina suele inhibir la secreción de GH.

Una vez diagnosticada la acromegalia es necesario realizar estudios de imagen, preferentemente RM y TC craneal y estudios del campo visual. Es necesario realizar una evaluación completa de la función hipofisaria para descartar la existencia de panhipopituitarismo. Rara vez se asocia a hiperaldosteronismo 1ª y a feocromocitoma.

Tabla 13. Criterios diagnósticos y de curación (MIR 99-00, 70; MIR 96-97, 206).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
SOG para GH (120 min.): GH>1 con IRMA (> 2µg/l con RIA). Aumento de IGF-1 para valor normal según edad y sexo.
CRITERIOS DE CURACIÓN
SOG para GH (120 min.): GH<1 con IRMA (<2 ug/l con RIA). IGF-1: normales (para edad y sexo).

TRATAMIENTO.

La cirugía transesfenoidal es un método potencialmente curativo y se considera como tratamiento de elección. Las tasa de curación es sólo de un 20-40% de 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. 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 es del 20%. La radioterapia convencional también es útil, reduce la GH al 50% a los 2 años. El riesgo de hipopituitarismo es del 50%.

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. Los efectos colaterales más frecuentes son la esteatorrea y el dolor abdominal y el riesgo a largo plazo de coleditiasis es alto. Están indicados como tratamiento coadyuvante tras un tratamiento quirúrgico o radioterápico no satisfactorio. Parece también que su utilización preoperatoria en pacientes con macroadenomas mejora el resultado quirúrgico. Preparados:

- Octreótido: se aplica por vía subcutánea en dosis repetidas diariamente.
- Octreótido de liberación lenta: vía intramuscular profunda en dosis única cada 28 días.
- Lanreótido: vía intramuscular profunda en dosis única cada 14 días. Se puede aumentar su frecuencia de administración en una inyección cada 10 días si no responden a la pauta anterior. Existe un nuevo preparado de administración subcutánea cada 28 días (Autogel).

El pegvisomant es un nuevo fármaco que actúa como antagonista del receptor de GH y que ha demostrado normalizar las cifras de IGF-1 en más del 90% 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.

Los agonistas dopaminérgicos, ya que en acromegálicos suelen inhibir la secreción GH, a diferencia de los normales, pueden ser utilizados como tratamiento coadyuvante en dosis superiores a las utilizadas para el prolactinoma (MIR 96-97, 127); sin embargo, no son muy eficaces. Se pueden usar también en combinación con los agonistas de la somatostatina.

Se considera el tratamiento curativo cuando se alcanzan niveles de IGF-I normales y la GH se reduce por debajo de 2 ug/l tras SOG con RIA convencional o por debajo de 1 ug/l con métodos ultrasensibles como el IRMA. Cuando se consiguen estos, se iguala la mortalidad a la de la población general (en la acromegalia existe aumento de mortalidad por causas cardiovasculares y tumores). Todos los pacientes acromegálicos precisan un seguimiento y evaluación a largo plazo para detectar la recidiva de la enfermedad (MIR 98-99, 72).

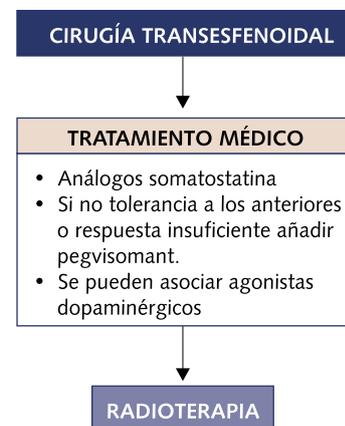


Figura 22. Tratamiento de la acromegalia.

2.4. Déficit de GH y enanismo hipofisario.

La 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 más importantes de retraso del crecimiento en la infancia. 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.

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 a partir de los 6-12 meses de edad, siendo la talla y el peso al nacer normales. Si es adquirido, existe una detención del crecimiento después de un período de crecimiento normal (radioterapia craneal o postcirugía). La edad ósea esta retrasada. 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. Puede existir micropene en el varón (MIR 99-00F, 195; MIR 96-97F, 193).

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, hipoglucemia insulínica) o bien fisiológicas (ejercicio), que valoran la capacidad de reserva de la GH. La respuesta de GH a estos estímulos se considera normal si el valor máximo obtenido es igual o superior a 10 ug/l. Clásicamente se ha considerado déficit total de GH cuando en dos pruebas se obtienen valores inferiores a 5 ug/l. En los sujetos prepuberales estas pruebas de estimulación deben realizarse con primación previa con esteroides gonadales. 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 resistencia a la GH, como el enanismo de Laron, existen niveles reducidos de IGF-I y elevados de GH. En casos de sospecha de insensibilidad a GH debe realizarse prueba terapéutica con GH recombinante.

El diagnóstico diferencial con otras causas de hipocrecimiento se contempla en el capítulo de Pediatría.

TRATAMIENTO.

La mayoría de los niños con 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 s. de Laron, el tratamiento se realiza con IGF-1 recombinante (MIR 96-97, 209).

DÉFICIT DE GH EN EL ADULTO.

Etiología. La causa más frecuente de disfunción hipotálamo-hipofisaria en el adulto son los tumores hipofisarios y paraselares. Alrededor del 80% de estos pacientes tienen hipopituitarismo en el momento del diagnóstico y un 50% tienen déficit de GH, gonadotropinas o cortisol. Tras la cirugía un 80% tienen déficit de GH y casi un 100% lo presentan a los 5 años de la radioterapia hipofisaria. La frecuencia del déficit de GH se asocia al déficit de otras hormonas hipofisarias de tal forma que cuando hay 3 o más alteradas, la GH lo está en el 100% de los pacientes.

Los niños con déficit aislado de GH deben repetirse las pruebas en la edad adulta, ya que aproximadamente en las tres cuartas partes de los casos persiste el déficit de GH.

Clínica. Existe evidencia científica de que el déficit de GH en el adulto produce un síndrome 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. Clínica del déficit de GH del adulto (MIR 96-97F, 193).

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.

DIAGNÓSTICO.

- Hipoglucemia insulínica. Es el test de referencia ("gold standard"). El déficit de GH se define como la incapacidad de llegar a un pico máximo estimulatorio superior a 3 ng/mL (con métodos modernos inmunométricos).
- IGF-1 basal. Es una prueba que sí 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-1.
- 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. Existen varios: estimulación con GHRH, combinación de hexarelin y GHRH, etc.
- Otras pruebas complementarias: bioquímica con lípidos (LDL elevada con HDL disminuida), aumento de la insulinemia de ayuno, disminución de la densidad ósea.

Tratamiento. El beneficio del tratamiento sustitutivo en los casos de déficit de GH asociado a hipopituitarismo se ha demostrado en una mejoría de la calidad de vida, corrección de las alteraciones de composición corporal y metabólicas, recuperación de la masa ósea y muscular, incluso la reversión del engrosamiento de la íntima-media de la carótida que puede existir en el déficit de GH.

Todavía no existe evidencia clara del beneficio del tratamiento en el déficit aislado de GH en el adulto (a diferencia de lo que ocurre en niños).

La dosis recomendada es menor que en niños y se debe aumentar si es necesario para mantener los niveles de IGF-1 en el rango normal para sexo y edad.

Pueden aparecer edema y síndrome del túnel del carpo al inicio del tratamiento, que suelen remitir en corto período de tiempo. Más rara es la hiperglucemia, aunque conviene monitorizarla. No hay evidencia de que aumente la recidiva de tumores, pero la RM de control se recomienda. La GH está contraindicada con malignidad activa, retinopatía diabética proliferativa y con hipertensión intracraneal.

2.5. Alteraciones de las gonadotropinas.

TUMORES HIPOFISARIOS SECRETORES DE GONADOTROFINAS. Los tumores secretores de gonadotropinas son raros y generalmente de gran tamaño. Producen habitualmente FSH o FSH junto 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 alfa.

En la mayoría de los casos no producen clínica derivada de la secreción hormonal (parecen no secretores). 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). 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 bromocriptina, análogos de GnRH o con octreótide no da resultados.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROFO O CENTRAL.

El hipogonadismo hipogonadotrófico o central se caracteriza por niveles séricos bajos de testosterona, acompañados de con-

centraciones 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. La secreción del resto de las hormonas hipofisarias suele mantenerse intacta. Frecuentemente asocia 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 ligada 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 (MIR 95-96F, 9).

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 tirotrófina.

HIPOTIROIDISMO HIPOFISARIO (CENTRAL O SECUNDARIO).

Los pacientes con hipotiroidismo central no padecen bocio, no presentan elevación del colesterol y suelen presentar déficits asociados de otras hormonas hipofisarias. Se caracteriza por la existencia de niveles bajos de T4 con cifras normales o bajas de TSH; en algunas raras ocasiones puede existir cifras elevadas de TSH pero esta 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 T3 libres. Las enfermedades graves pueden producir alteraciones en las pruebas de laboratorio indistinguibles del hipotiroidismo central (síndrome de enfermedad sistémica eutiroidea), salvo que en este caso la rT3 está elevada.

Tabla 15. Características diferenciales entre hipotiroidismo I° e hipotiroidismo central.

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

HIPERTIROIDISMO HIPOFISARIO.

El adenoma hipofisario secretor de TSH es muy poco frecuente 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 alfa (cociente TSH alfa/TSH >1). En algunos casos, el tumor puede producir, también, hormona de crecimiento o prolactina. 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 TSH-alfa/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 octreótide. El tratamiento de los adenomas productores de TSH va dirigido generalmente al tumor, aunque a veces es necesario el tratamiento médico del hipertiroidismo.

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 enfermedad de Cushing. 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: ver capítulo de patología suprarrenal.

DÉFICIT DE ACTH.

La insuficiencia suprarrenal secundaria por déficit de ACTH se puede observar de modo aislado o asociado a otros déficits hormonales hipofisarios. Una causa frecuente de déficit reversible de ACTH es el tratamiento prolongado con glucocorticoides. El déficit aislado de ACTH puede ser de origen hipotalámico o hipofisario. Clínicamente se distingue de la insuficiencia suprarrenal primaria por la ausencia de hiperpigmentación y la ausencia de hipopotasemia (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 (luego 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 esfenoides 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 (ver 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) (MIR 96-97F, 80). 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 alfa 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. 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 de obstrucción y 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.

Diagnóstico diferencial. La existencia de un tumor hipofisario debe incluir un diagnóstico diferencial con otros tumores y **masas selares** (ver tabla 15), 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 un seguimiento con pruebas de imagen y hormonales, al menos una vez anualmente. Su significado patológico se desconoce en la actualidad.

Tabla 16. Diagnóstico diferencial de las masas selares.

Tumores benignos	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma hipofisario (lo más frecuente). • Craneofaringioma. • Meningiomas.
Tumores malignos	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor de células germinales. • Metástasis pulmón o mama. • Sarcoma. • Cordoma. • Carcinoma hipofisario (muy raro).
Otras lesiones	<ul style="list-style-type: none"> • Quistes (Rathke, dermoide, aracnoideo). • Hipofisitis linfocítica. • Aneurisma carotídeo

Apoplejía hipofisaria. El infarto hemorrágico agudo de un adenoma hipofisario produce un síndrome espectacular que consiste en cefalea intensa, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, síntomas meníngeos, oftalmoplejia 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 transesfenoidal.

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. Estos pueden ser útiles en los adenomas productores de TSH. Los adenomas no funcionantes o los productores de gonadotropinas se reducen menos de un 10% tras tratamiento con bromocriptina en dosis elevadas.

Tratamiento quirúrgico. La cirugía transesfenoidal 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 postcirugía 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 del 0,86% y una morbilidad del 6,3%. La 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 coadyuvante postcirugía en los tumores secretores de GH y prolactina no curados. No es útil de forma aislada para el tratamiento de los adenomas productores de ACTH.

El cuchillo gamma administra una dosis 2 ó 3 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%).

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 <10 mm con RM seriadas sin tratamiento. Si el tumor se reproduce puede estar indicada la reintervención o la radioterapia. El 10-15% de los adenomas no funcionantes se reducen de tamaño tras tratamiento con bromocriptina.

2.10. Hipopituitarismo.

ETIOLOGÍA.

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.

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 no tiroidea).

Tabla 17. Causas de Hipopituitarismo.

- Idiopáticas o genéticas:**
 - Déficit de hormona hipotalámica o hipofisaria.
 - Síntesis de hormonas anómalas.
- Enfermedades infecciosas, granulomatosas e infiltrativas:**
 - Sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis.
 - Sífilis, micosis, bacterianas.
 - Hemocromatosis.
- Necrosis y alteraciones vasculares:**
 - Necrosis postparto (s. de Sheehan).
 - Enfermedad vascular (DM), aneurisma carótida interna.
 - Necrosis postraumática (TCE).
- Enfermedades autoinmunes:**
 - Hipofisitis linfocitaria.
- Neoplasias:**
 - Metástasis.
 - Tumores hipotalámicos (glioma, craneofaringioma).
 - Macroadenomas hipofisarios.
- Yatrógenas:**
 - Sección del tallo.
 - Radiación.
 - Hipofisectomía.

La **hipofisitis linfocitaria** o hipofisitis linfoide autoinmune es una enfermedad de las mujeres embarazadas o en el postparto. 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.



Figura 23. Hipofisitis linfocitaria (infundíbulo-neurohipofisitis). Se aprecia pérdida de señal hiperintensa en neurohipófisis y engrosamiento del tallo hipofisario (flechas blancas). Se visualiza en el mismo corte el quiasma óptico (flecha negra).

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.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la etiología, del tiempo de instauración, de la edad del paciente y de la hormona u hormonas deficitarias (ver puntos 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 y TC). Desde el punto de vista funcional debe realizarse

determinación de niveles basales hormonales (PRL, T4 libre, TSH, cortisol, LH, FSH, testosterona, estradiol) y pruebas dinámicas para valorar la reserva hipofisaria.

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.). Es importante comenzar sustituyendo los glucocorticoides antes que las hormonas tiroideas, para evitar una crisis suprarrenal (MIR 99-00F, 82). La reposición de hormonas hipofisarias se precisa en dos circunstancias: tratamiento con GH en los pacientes con déficit de hormona de crecimiento y gonadotropinas exógenas para estimular la función gonadal en pacientes hipogonádicos que deseen fertilidad.

2.1.1. 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:



Figura 24. Silla turca parcialmente vacía, secundaria a tratamiento con agonistas dopaminérgicos por macroprolactinoma.

SILLA TURCA VACÍA PRIMARIA.

En la que no hay evidencia de tumor preexistente. Clásicamente se asoció este síndrome con mujeres obesas, múltiparas 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 minoría

Tabla 18. Diagnóstico y tratamiento del hipopituitarismo.

Hormona	Determinaciones basales	Pruebas funcionales	Tratamiento
GH	IGF-1 (puede tener falsos negativos en el diagnóstico de déficit de GH)	1. Hipoglucemia insulínica (la de mayor utilidad) para GH. 2. Otras: arginina, ornitina, clonidina, GHRH, hexarelin).	1. Niños: déficit aislado o combinado. 2. Adultos: déficit GH con hipopituitarismo.
ACTH	Cortisol basal <3,5 es diagnóstico, >18 mg/dL excluye.	1. Hipoglucemia insulínica (la de mayor utilidad) para cortisol. 2. Test de ACTH con 1 µg para cortisol.	Hidrokortisona oral o IV 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.	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 de hipofisaria)	Levotiroxina oral después de corticoides si déficit de ACTH.
LH/FSH	• Testosterona varones. • Menstruación mujeres. • LH y FSH basales si las anteriores alteradas.	1. Test de estimulación con GnRH. 2. Estimulación con clomifeno.	1. Esteroides gonadales si no deseo de fertilidad. 2. LH y FSH si deseo de fertilidad. 3. GnRH en bomba con pulsos en algunos casos.

de pacientes presentan 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 necesario 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). 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. La DI central puede dividirse en cuatro tipos:

- DI central completa. Caracterizada por una incapacidad para sintetizar o liberar ADH.
- DI central parcial. La ADH es liberada a un nivel osmótico normal, pero en cantidades inferiores a las normales.
- DI con osmorreceptor reprogramado. La ADH es liberada a un nivel osmótico más alto de lo normal.
- DI por osmorreceptor defectuoso. La ADH no es liberada en respuesta a una osmolaridad elevada, pero es liberada normalmente en respuesta a estímulos no osmolares como la hipovolemia.

Etiología. La DI central es idiopática en el 25-30% de los casos, es de comienzo brusco y puede aparecer en cualquier edad, aunque es más frecuente en la edad adulta temprana. El 15-20% son secundarios a tumores cerebrales o hipofisarios, el 15-20% a la cirugía hipotálamo-hipofisaria y el 20-25% a traumatismos craneoencefálicos. Otras causas son las alteraciones vasculares, infecciones y sustancias como el alcohol, la clorpromacina y la fenitoína. La DI familiar es un trastorno poco frecuente, autosómico dominante que aparece en la infancia y que se debe a una degeneración de las neuronas magnocelulares hipotalámicas. En el síndrome de Wolfram (DIDMOAD) se ha descrito la presencia de DI central. Este síndrome se caracteriza por herencia autosómica recesiva y la asociación de diabetes mellitus, DI central, atrofia óptica y sordera neurosensorial.

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 postreceptor (proteína G-sistema adenilato-ciclasa-AMPc).

Etiología. La forma adquirida es mucho más frecuente que la congénita. La DI nefrogénica raramente es severa y se asocia a un síndrome poliúrico moderado. Las causas más frecuentes son la hipercalcemia, hipopotasemia, enfermedades tubulointersticiales renales y la administración de determinados fármacos (litio, demeclociclina, metoxifluorano). La forma congénita se trasmite de forma recesiva ligada a X, produce cuadros de deshidratación severa en la infancia que pueden causar daño cerebral y se debe a alteraciones en el gen del receptor V2 de la ADH. Otra forma, autosómica recesiva, se debe a una alteración en el gen de la aquaporina.

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 varía en relación con la intensidad de la DI. En las formas

parciales oscila entre 2-6 l/d, mientras que en casos graves se puede llegar hasta los 18 l/d, lo que obliga a efectuar micciones cada poco tiempo tanto por la noche como por el día. La orina presenta una densidad baja (<1010) y una osmolaridad disminuida (generalmente <300 mosm/Kg), junto con osmolaridades plasmáticas elevadas (>290 mosm/Kg).

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. Esta puede ocurrir en los casos de falta de acceso al agua (periodos de inconsciencia o edades extremas de la vida). Si los pacientes no pueden vaciar correctamente la vejiga, puede complicarse con hidronefrosis e insuficiencia renal.

DIAGNÓSTICO.

La primera aproximación es la determinación de osmolalidades plasmática y urinaria. En los pacientes con clínica clara y que presentan de entrada una osmolaridad plasmática elevada (>295, es decir, ya deshidratados), con osmolaridades urinarias bajas (<300) 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 vasopresina o desmopresina (si responde doblándose la osmolaridad urinaria, es una DIC completa severa; si no lo hace, es una DIN).

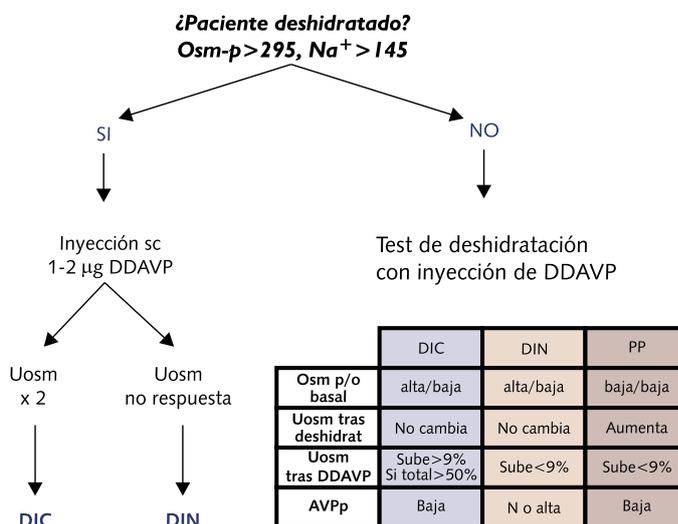


Figura 25. Diagnóstico de diabetes insípida. DIC: diabetes insípida central, DIN: diabetes insípida nefrogénica, PP: polidipsia primaria, AVP: vasopresina, DDAVP: desmopresina (MIR 03-04, 48; MIR 96-97, 203; MIR 96-97F, 81).

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). Esta consiste en comparar la osmolaridad urinaria después de la deshidratación y la obtenida tras la administración de AVP (5 UI) o DDAVP (1 ug). En esta prueba debe de estudiarse también la relación entre la osmolaridad plasmática y la urinaria. También es posible la prueba con infusión de salino.

La confirmación diagnóstica se podría llevar a cabo mediante la determinación plasmática de ADH; sin embargo, la técnica es costosa y laboriosa y sólo se realiza de forma ocasional. 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.

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 severa del SNC precisan administración de suero

salino fisiológico al 0,9% IV. Si no, utilizar soluciones hipotónicas (hiposalino o SG).

Preparados hormonales. Existen diferentes preparados para administración por vía parenteral o intranasal. 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. 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.

- *Arginina-vasopresina acuosa* se administra por vía subcutánea. Su vida media corta previene la intoxicación hídrica. Evitar ruta IV por efectos vasopresores.
- *Lypressina* tiene una vida media relativamente corta (6h) y posee efectos presores.
- *Desmopresina o DDAVP* en spray, gotas intranasales o por vía oral. También existe una preparación para inyección SC o IV 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 carbamacepina, clofibrato y clorpropamida.

DI nefrogénica. El único tratamiento posible para la mayoría de estos pacientes es la restricción de sal y la administración de diuréticos que aumenten la natriuresis.

- *Tiacidas y otros diuréticos:* hidroclorotiacida y amiloride.
- *Hay que evitar el consumo de líquido excesivo*, en los pacientes en tratamiento antidiurético, por el peligro de ocasionar una intoxicación acuosa.
- *Los AINEs 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 aquellos que tiendan a la hiponatremia por ingesta excesiva de agua debe recomendarse disminuir la misma. El objetivo debe ser mantener una ingesta suficiente para evitar la deshidratación sin que sea excesiva y provoque una hiponatremia dilucional.

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 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 con aumento de la osmolaridad urinaria, y disminuye la osmolaridad plasmática desarrollándose una hiponatremia dilucional.

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

- Neoplasias: microcítico pulmón, páncreas, timoma, etc.
- Enf.pulmonares no malignas: TB, absceso, EPOC, etc.
- Alteraciones del SNC: encefalitis, fracturas, meningitis, etc.
- Fármacos: opiáceos, nicotina, clorpropamida, carbamacepina, clofibrato, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, tricíclicos.
- Otros: hipotiroidismo, ventilación mecánica.

ETIOLOGÍA.

Existen múltiples procesos patológicos que pueden producir SIADH por diferentes mecanismos (ver tabla 18).

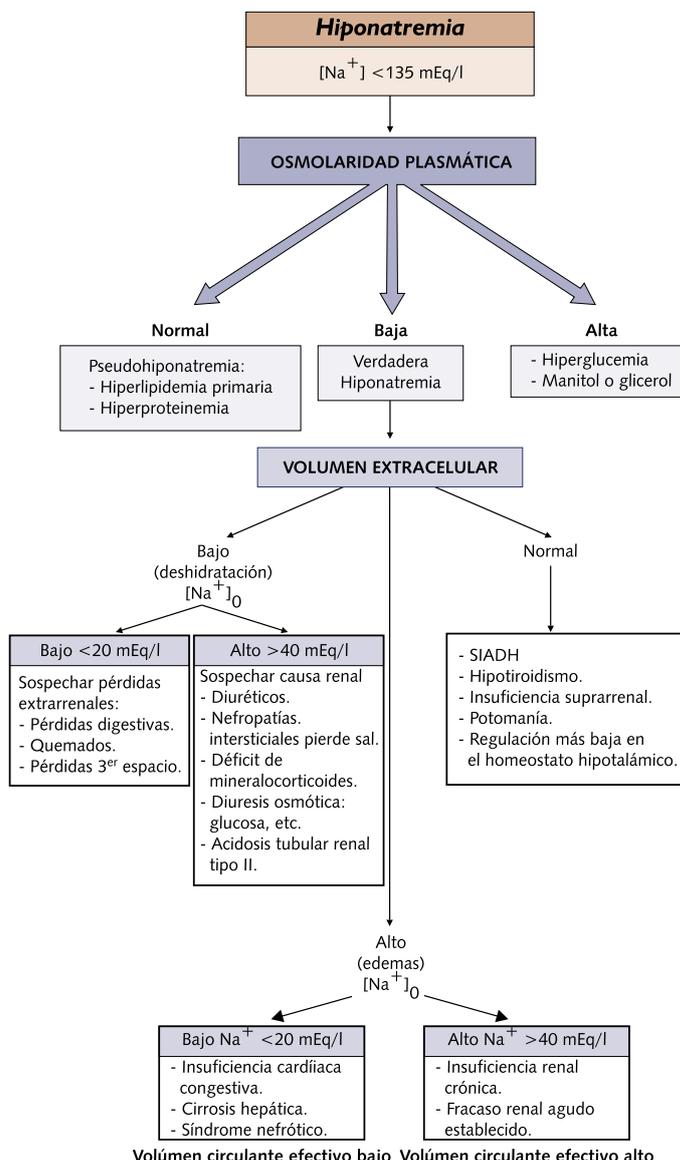


Figura 26. Algoritmo de diagnóstico diferencial de hiponatremia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La clínica depende en general de la rapidez con la que descienden los niveles de sodio plasmático.

Si la hiponatremia es grave (<120 mmol/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 mmol/l) o de instauración progresiva, no aparecen manifestaciones neurológicas predominan la anorexia, náuseas y vómitos.

DIAGNÓSTICO.

Tabla 20. Criterios diagnósticos de SIADH*.

Mayores	Menores
1. Hiponatremia. 2. Hiposmolaridad plasmática. 3. No edemas. 4. No depleción de volumen (T.A. 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.

El SIADH debe sospecharse siempre en todo paciente con hiponatremia (<135 mmol/l), hiposmolaridad plasmática (<275

mosm/Kg) y orina sin máxima dilución (>100 mosm/Kg), pero sin edemas, ni hipotensión ortostática ni signos de deshidratación, ni de hipofunción 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 (MIR 00-01, 121; MIR 98-99, 78).

El diagnóstico de SIADH se establece tras la exclusión de otras causas de hiponatremia (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. Es normal si a las 5 horas se elimina el 80% de lo ingerido. Contraindicada su realización con $Na^+ < 125$.

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:

Hiponatremia aguda con alteración del SNC o crisis comicial o hiponatremia severa (<125):

- *Salino hipertónico en bomba de perfusión:* corregir el Na^+ 1-2 mmol/l/h en sintomáticos y 0,3 mmol/l/h en asintomáticos con límite máximo de 8 mmol/l/24h. No más rápido para evitar mielinólisis pontina («locked-in syndrome»).
- *Se puede añadir furosemida* (que favorece el aclaramiento de agua libre).
- *Calcular el Na total a corregir* = $(Na^+ \text{ final} - Na^+ \text{ real}) \times 0,6 \times \text{peso}$.

Hiponatremia crónica cuando el paciente está asintomático y los niveles de sodio son superiores a 125, está indicado lo siguiente (MIR 00-01F, 130; MIR 98-99, 77):

- *Restricción hídrica* 500-1000 cc al día.
- *Aportes de sal y dosis bajas de furosemida.*
- *Litio o demeclociclina* (preferido este último por presentar menos efectos adversos).

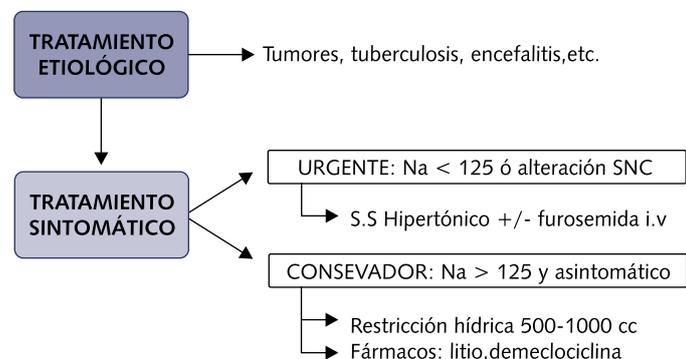


Figura 27. Tratamiento del SIADH.

TEMA 3. ENFERMEDADES DEL TIROIDES.

3.1. Síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea.

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.

El síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea (antes llamado sd. del eutiroides enfermo) 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 las hormonas tiroideas circulantes.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.

La disminución de la producción de T3 por inhibición de la 5'-monodesodación de T4 es un hallazgo constante, lo que condiciona una disminución de la concentración de T3 libre. 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. T3R está aumentada siempre, ya que la vía metabólica de 5-monodesodasa no está inhibida (MIR 00-01, 71; MIR 97-98, 133).

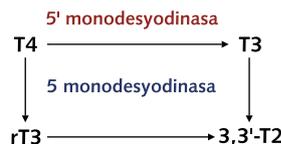


Figura 28. Monodesodación de la tiroxina.

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 el momento actual no existe indicación de tratamiento de este síndrome.

3.2. Bocio simple.

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.

Se trata de la presencia de un bocio difuso con función tiroidea normal. 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 es desconocida.

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.

Tabla 21. Causas de bocio.
<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de yodo. • Bociógenos. <ul style="list-style-type: none"> - Antitiroideos. - Litio. - Compuestos yodados (amiodarona, contrastes, etc.). • Enfermedades inflamatorias e infiltrativas <ul style="list-style-type: none"> - Tiroiditis: linfocitaria crónica, fibrosante, etc. - Histiocitosis, cistinosis. • Alteraciones congénitas. <ul style="list-style-type: none"> - Hemiagenesia tiroidea. - Quistes tiroglobulosos. - Dishormonogénesis (mutación en el gen del NIS, peroxidasa, pendrina, tiroglobulina, desyodinasas, etc.). • Tumores.

El síndrome de Pendred es un defecto en la organificación del yoduro por déficit de la enzima pendrina. Clínicamente se caracteriza por bocio, sordera neurogénica y eutiroidismo o hipotiroidismo leve.



Figura 29. Bocio simple de gran tamaño con clínica compresiva.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

La clínica resulta de los síntomas compresivos del bocio tales como disfagia, molestias locales, incluso presentar el signo de Pemberton (al levantar los brazos se produce congestión facial, pudiendo llegar al síncope por compresión de los vasos cervicales). No existe clínica de hipo 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 es excepcional y debe hacer siempre pensar que estamos ante un cáncer de tiroides.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

El diagnóstico se realiza al demostrar bocio difuso en la exploración y con técnicas de imagen como ecografía tiroidea o gammagrafía. Esta última es normocaptante o levemente hipercaptante. Las determinaciones hormonales son normales. La realización de una radiografía de tórax o TC es útil para valorar si existe desplazamiento traqueal o compresión de la vía aérea. Una excreción urinaria de yodo baja (<10µg/dL) apoya el diagnóstico de déficit de yodo.

El tratamiento se realiza con cirugía si existen síntomas compresivos con tiroidectomía subtotal. Si no existe clínica compresiva, pueden valorarse las siguientes opciones: 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, cardiopatía); la administración de I-131, que puede disminuir el tamaño del bocio, aunque presenta el riesgo de hipotiroidismo iatrogénico; o 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).

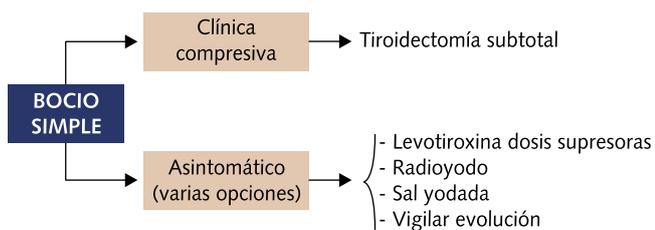


Figura 30. Tratamiento del bocio simple.

BOCIO MULTINODULAR.

La presencia de nódulos tiroideos múltiples es muy frecuente, encontrándose hasta en 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 (ver bocio multinodular tóxico). Otras causas son la tiroiditis crónica linfocitaria, quistes coloides, simples o hemorrágicos y los adenomas múltiples (más raramente carcinomas multifocales).

En la investigación diagnóstica, además de solicitar niveles de TSH conviene determinar anticuerpos antitiroideos para descartar procesos autoinmunes en fase de eutiroidismo. Igualmente la realización de ecografía cervical y radiografía de tórax (descartar bocio intratorácico y compresión traqueal) forman parte del estudio de imagen. La mayoría de los nódulos tiroideos son benignos y los nódulos múltiples de menos de 1-1,5 cms no requieren investigación con PAAF (ver capítulo de nódulo tiroideo). Sin embargo, los nódulos predominantes en un bocio multinodular, sí deben investigarse, ya que presentan 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 eutiroidico 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.

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.

Tabla 22. Causas de hipotiroidismo.

- Niños:
 - Hipoplasia o aplasia.
 - Déficit congénito de biosíntesis.
 - Hipopituitarismo.
 - Tiroiditis de Hashimoto.
 - Déficit grave de yodo.
- Adultos:
 - Ablación: postradioyodo, postcirugía, postradioterapia externa.
 - Hipotiroidismo idiopático autoinmune.
 - Tiroiditis de Hashimoto.
 - Hipopituitarismo.
 - Fármacos: yodo, antitiroideos, litio.

ETIOLOGÍA.

Las causas tiroideas primarias constituyen el 95% de los casos y sólo un 5% o menos es de origen hipofisario o suprahipofisario. La causa más frecuente de hipotiroidismo es el déficit de yodo a nivel mundial, siendo en los países desarrollados el hipotiroidismo autoinmune. También es una causa importante el hipotiroidismo postablación (radioyodo o cirugía). Otras causas menos frecuentes son la irradiación cervical externa, los bociógenos como el litio o la amiodarona, enfermedades infiltrativas, granulomatosas o metastásicas del 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 autoinmunes. En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal concomitante (síndrome pluriglandular autoinmune, panhipopituitarismo, hiperpigmentación,...) no se debe iniciar el tratamiento con levotiroxina sin haber descartado ésta previamente. En el caso 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.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Hipotiroidismo congénito. Existe hipotiroidismo en uno de cada 5000 niños recién nacidos. Se manifiesta por la persistencia de la ictericia fisiológica, llanto ronco, estreñimiento, somnolencia y problemas de alimentación. El diagnóstico es difícil y dado que el tratamiento debe instaurarse precozmente para preservar el desarrollo intelectual es necesario realizar pruebas de detección selectiva en todos los recién nacidos, en los primeros cinco días de vida (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.

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 la actividad intelectual y motora, 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 (MIR 95-96, 6; MIR 94-95, 37).

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. Debes pensar en ella pero es una patología poco frecuente.

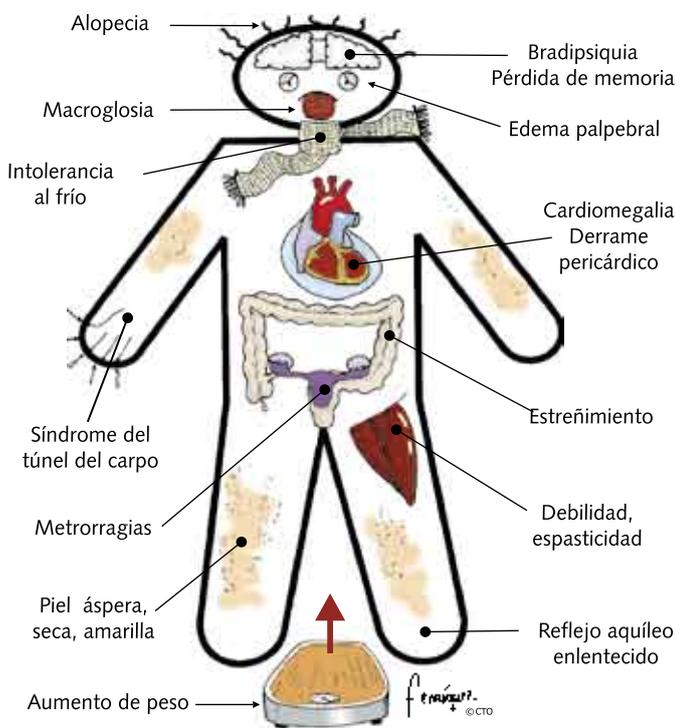


Figura 31. Clínica del hipotiroidismo.

DIAGNÓSTICO.

La determinación más útil de forma aislada para el diagnóstico del hipotiroidismo es la determinación de TSH (MIR 98-99F, 226; MIR 95-96F, 7), que aumenta en el hipotiroidismo primario y está normal o indetectable en el hipotiroidismo hipofisario. 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 screening con TSH aislada nos da un resultado elevado. 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%. 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 (MIR 95-96, 134).

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 (ver figura 32). En general, se recomienda tratarlo siempre, a menos que exista una enfermedad de base que contraindique el tratamiento con hormona tiroidea (MIR 95-96, 141).

TRATAMIENTO.

En el momento actual, se dispone de hormonas sintéticas para el tratamiento del hipotiroidismo: levotiroxina (L-T4) y lioitironina (L-T3). El preparado utilizado es la L-T4, por su potencia uniforme y larga vida media. En la mayoría de los casos, el tratamiento se debe instaurar de forma progresiva para evitar el desencadenamiento de ángor, sobre todo en los ancianos y en los pacientes cardiopatas. 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 4 semanas hasta obtener la dosis definitiva. 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).

En el caso del coma mixedematoso el hipotiroidismo requiere un tratamiento inmediato. Está indicada en estos casos la utilización de L-T4 intravenosa, junto con la administración de hidrocortisona, para evitar que se desencadene una crisis suprarrenal (MIR 96-97F, 82). Si se sospecha un hipotiroidismo hipofisario o hipotalámico, no debe iniciarse el tratamiento sustitutivo hasta que se demuestre la normalidad del eje hipófiso-suprarrenal.

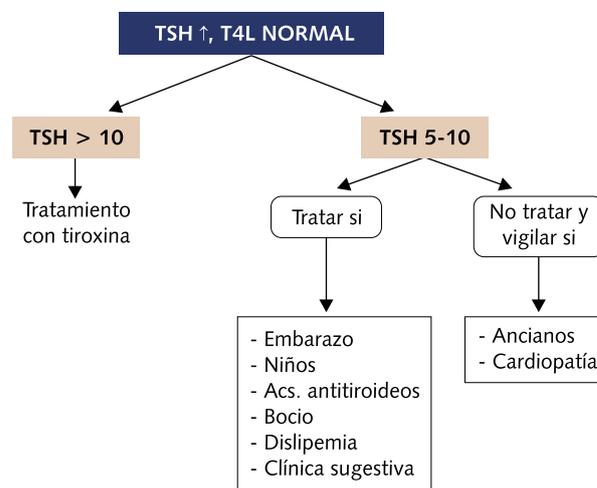


Figura 32. Actitud ante el hipotiroidismo subclínico.

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 que 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) Se trata de una enfermedad multisistémica de origen autoinmune, que se caracteriza por la asociación de: hipertiroidismo, bocio difuso y signos extratiroideos que incluyen alteraciones oftálmicas en un 50% de los casos (oftalmopatía) y dérmicas en el 5-10% de los casos (mixedema pretibial). 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 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 autoinmunes 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 autoinmune (MIR 97-98, 135).



Figura 33. Enfermedad de Graves-Basedow.

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 normo o hipofuncionantes ("fríos" gammagraficamente).

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.

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 cual 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.



Figura 34. Gammagrafía de adenoma tóxico que muestra un nódulo caliente que suprime al resto de la glándula tiroidea.

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.

Las tiroiditis subaguda y linfocitaria 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 yodo 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 iatrogénico 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 uni 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; MIR 97-98E, 28).

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: tipo 1 o hipertiroidismo con hipercaptación, en el que el alto contenido de yodo de la amiodarona parece ser la causa fundamental. En estos casos, la gammagrafía suele ser normo o hipercaptante, 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 hipertiroideo 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.

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 digitálico a dosis convencionales. El hipertiroidismo puede ser una causa tratable de insuficiencia cardíaca, tanto en pacientes con cardiopatía previa como en los que no presentaban signos iniciales de alteración cardíaca. Esta complicación tiene lugar con mayor frecuencia en la ancianidad que en edades más precoces y suele responder adecuadamente al tratamiento antitiroideo. Es común la agravación 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 la 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 ungueal (onicólisis). El hipertiroidismo altera la fertilidad de las mujeres y puede causar oligomenorrea. En los varones, el recuento espermático está reducido y puede presentarse impotencia.

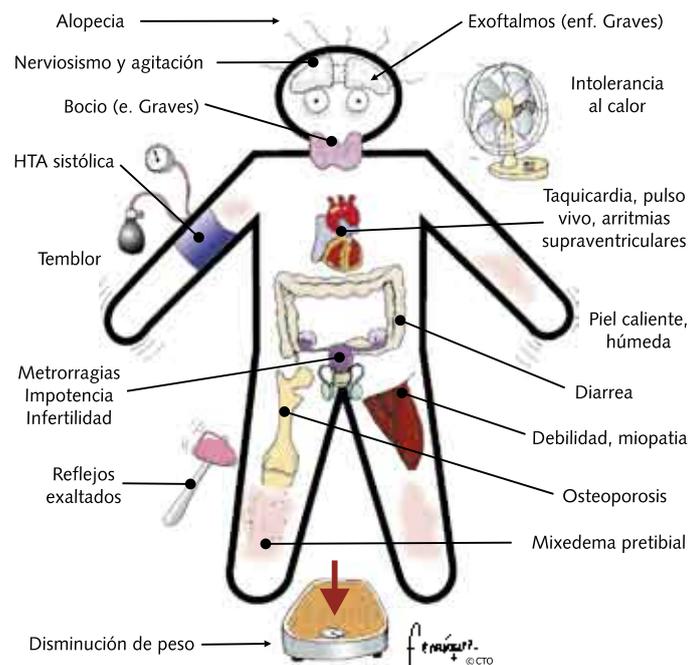


Figura 35. Clínica del hipertiroidismo.

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.

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 thrill palpable. Otras características típicas de la enfermedad son las siguientes:

- **Oftalmopatía de la enfermedad de Graves (ver 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 5 veces el límite superior de la normalidad).

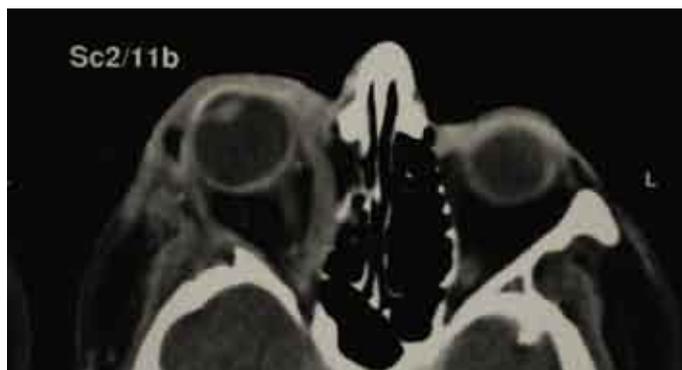


Figura 36. Oftalmopatía infiltrativa tiroidea.

DIAGNÓSTICO.

Diagnóstico del hipertiroidismo.

- **La determinación de los niveles séricos de las hormonas tiroideas.** Es la prueba de laboratorio más importante cuando se sospecha el diagnóstico de hiperfunción tiroidea. La confirmación diagnóstica del hipertiroidismo requiere la determinación del índice de T4 libre o de la estimación directa 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 total y podría ser solicitada en los casos 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 de enfermedad de Graves pueden presentar elevación aislada de T3, fenómeno conocido como tirotoxicosis T3.
- **Determinación de TSH.** El desarrollo de métodos inmunométricos ha permitido la estandarización de técnicas muy sensibles de determinación de TSH y hoy es el método de screening inicial (MIR 96-97, 199). Los niveles de TSH se encuentran suprimidos en el hipertiroidismo debido a la acción inhibitoria de las hormonas tiroideas sobre la célula tirotrófica 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.

- **Test de TRH.** La respuesta de TSH al estímulo con TRH se encuentra abolida en el hipertiroidismo. La especificidad de la prueba ante la sospecha de hipertiroidismo es prácticamente del 100%, es decir, que la respuesta normal de TSH a TRH, en un adulto joven, excluye el diagnóstico de hiperfunción tiroidea. No obstante, desde la introducción de las técnicas ultrasensibles para la determinación de TSH, su uso ha quedado obsoleto.

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 gammagráfica 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 sólo nódulo que suprime al 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 37. Gammagrafía de enfermedad de Graves, mostrando una hipercaptación difusa del radiotrazador.



Figura 38. Gammagrafía de BMNT, mostrando hipercaptación en nódulos que suprimen el resto de la glándula.

- **Autoanticuerpos:** aunque se han descrito una gran cantidad de anticuerpos contra diferentes componentes estructurales del tiroides, en el momento actual solamente pueden ser considerados por su utilidad clínica los anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG), antiperoxidasa (anti-TPO) y los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI). Los TSI son marcadores de la enfermedad de Graves. Los anticuerpos anti-TG y anti-TPO (poseen más especificidad y representan el 90% de los clásicos anticuerpos antimicrosomales) son marcadores de autoinmunidad tiroidea que pueden presentarse en las enfermedades autoinmunes 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.

Tabla 23. Clasificación de los estados de tirotoxicosis según la captación gammagráfica.

- **Captación aumentada:**
 - Enfermedad de Graves.
 - Tumores productores de TSH y hCG.
 - BMNT y adenoma tóxico.
- **Captación disminuida:**
 - Tiroiditis y fenómeno de Jod-Basedow.
 - Tirotoxicosis facticia.
 - *Struma ovarii*.
 - Metástasis funcionantes de carcinoma folicular.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

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

Los fármacos antitiroideos o tionamidas (metimazol, carbimazol y propiltiouracilo) 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 propiltiouracilo, además, posee una acción extratiroidea, inhibiendo parcialmente la conversión periférica de T4 a T3. 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 severa 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, etc.

Los bloqueantes de receptores betaadrenérgicos son útiles como tratamiento coadyuvante del hipertiroidismo, ya que producen una rápida mejoría de la sintomatología adrenérgica del cuadro (temblor, palpaciones, 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.

Tabla 24. Efectos del yodo sobre el tiroides.

- 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 autoinmune del tiroides.
- Administrado antes de la cirugía en la enf. de Graves produce una fibrosis de la glándula y disminuye la vascularización.

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 síntesis periférica de 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 severa.

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 emanada de su desintegración produce un efecto de lesión celular, con la consiguiente reducción de la cantidad de tejido tiroideo funcional. 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:** es recomendable un período previo de tratamiento con antitiroideos antes del tratamiento con radioyodo. Los fármacos deben suspenderse 3-4 días antes de la administración de la dosis terapéutica. El tratamiento antitiroideo debe restaurarse unos 4 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 post-I-131 puede acompañarse de dolor local y aumento de tamaño del tiroides, en cuyo caso existe beneficio del tratamiento con AINEs.
- **Contraindicaciones.** Las contraindicaciones del yodo radiactivo son: embarazo y lactancia, bocios grandes retroesternales y cuando existen dudas de malignidad, edad inferior a 20 años, oftalmopatía de Graves severa y la presencia de un nódulo frío en la gammagrafía tiroidea. 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 6 meses después de la administración del isótopo (MIR 98-99, 84).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La tiroidectomía subtotal es la técnica quirúrgica de elección como forma terapéutica del hipertiroidismo en el caso de enfermedad de Graves o BMNT, bastando 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 (disfonía), el sangrado masivo, el hipoparatiroidismo y el hipotiroidismo permanente. La experiencia del equipo quirúrgico es un factor fundamental en la aparición de

complicaciones. La incidencia de hipotiroidismo postquirúrgico definitivo oscila entre el 5 y 50% según el tiempo de evolución. 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).

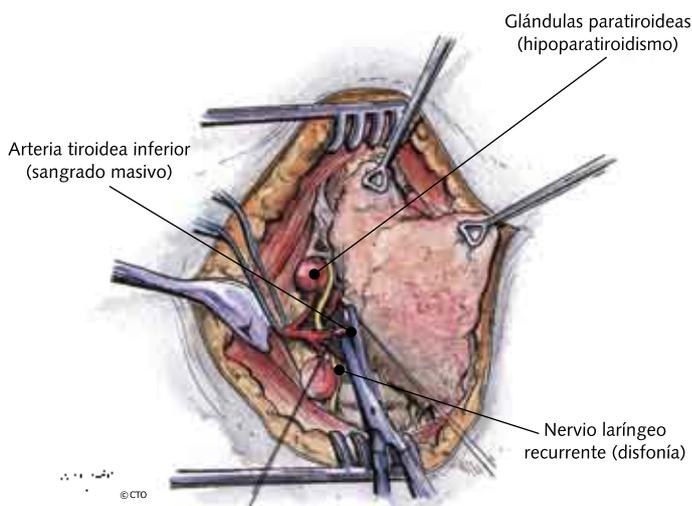


Figura 39. Complicaciones posibles de la cirugía de tiroides.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES CONCRETAS.

Enfermedad de Graves. En Europa y en España, el tratamiento de primera elección son los antitiroideos durante períodos prolongados, de 12 a 18 meses (aunque en EEUU es el radioyodo), excepto en personas mayores de 40 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.

- **Antitiroideos.** La forma 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 centros mantienen altas dosis de antitiroideos y asocian tiroxina para evitar un hipotiroidismo iatrogénico (pauta bloqueo-sustitución). Tras un ciclo de tratamiento, sólo la tercera parte 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 un paulatino restablecimiento del estado eutiroideo en un período de unos 6 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. 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 post-radiación. En general, se evita esta posibilidad de tratamiento en los casos de oftalmopatía severa y progresiva. La asociación de corticoides puede evitar 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 severa, así como ante la existencia de nódulos fríos en la gammagrafía (MIR 99-00F, 85). La recidiva del hipertiroidismo después del tratamiento quirúrgico ocurre en un 10% de los pacientes y en muchos casos esta exacerbación de la enfermedad es tardía, muchos años después.

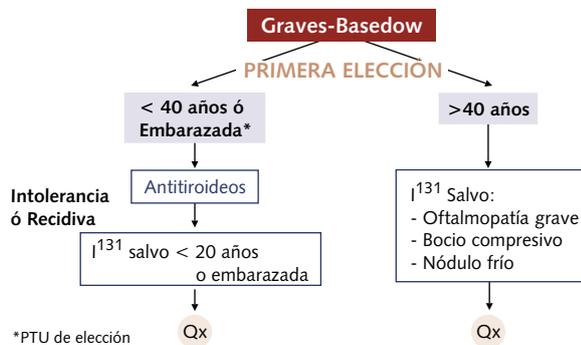


Figura 40. Actitud terapéutica en la enfermedad de Graves.

- En el tratamiento durante el embarazo y la lactancia, el fármaco de elección es el propiltiouracilo, ya que atraviesa la placenta en cantidades mínimas y aparece en la leche en un porcentaje muy escaso. En el caso de que la paciente estuviera ya diagnosticada de enfermedad de Graves en tratamiento con metimazol y quedara embarazada se mantiene dicho tratamiento durante la gestación. Si no se controla con fármacos antitiroideos, habrá que ir a cirugía en el segundo trimestre de gestación. Durante la gestación la enfermedad de Graves, como la mayoría de los trastornos autoinmunes, tienden a remitir, y el hipertiroidismo puede ser controlado fácilmente con dosis bajas de antitiroideos o incluso se puede llegar a suspender el tratamiento. No se deben utilizar betabloqueantes ni yoduro. El hipertiroidismo suele empeorar o recidivar después del parto (MIR 03-04, 39).

El bocio multinodular tóxico (BMNT). El tratamiento de elección es el radioyodo, dada la edad avanzada de los pacientes que lo presentan. 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 tener manifestaciones cardiovasculares severas. Cuando el BMN es normofuncionante, se realiza seguimiento (MIR 95-96F 5).

El adenoma tóxico. El tratamiento consiste en la administración de radioyodo, con dosis similares a las empleadas en el BMNT, o hemitiroidectomía quirúrgica, tras lo que se realiza un estudio histológico de la pieza.

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 betaadrenérgicos. No está indicado el tratamiento con antitiroideos.

Crisis cardíaca. El tratamiento de una descompensación cardiológica (arritmias de tipo fibrilación auricular) en un paciente con tirotoxicosis consiste: 1) Control de la tirotoxicosis con antitiroideos, a veces, acompañado de yodo 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 digitalica (MIR 97-98F, 27), y antagonistas adrenérgicos (betabloqueantes) si no existe insuficiencia cardíaca (MIR 96-97, 205).

Crisis o tormenta tiroidea: es una situación de emergencia 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, betabloqueantes (preferentemente propranolol ya que inhibe la desyodación periférica de T4) y dexametasona en dosis altas (MIR 00-01, 72).

3.5. Tiroiditis.

La tiroiditis es un conjunto heterogéneo de procesos de etiología y características clínicas diversas.

TIROIDITIS AGUDA BACTERIANA (O PIÓGENA).

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 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).

Esta entidad es muy probablemente de origen viral. Los síntomas de tiroiditis suelen aparecer después de una infección de vías respiratorias altas y se caracteriza 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. En algunas ocasiones no aparece dolor (MIR 94-95, 38). Es raro que debute con signos de hipertiroidismo grave (MIR 03-04, 38; MIR 95-96F 1).

Es característico el aumento de la velocidad de sedimentación y la disminución de la captación tiroidea de yodo radiactivo (MIR 95-96, 135). Respecto a los niveles hormonales, en una primera etapa T4, 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. 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 puede utilizar el propranolol para controlar los síntomas de hipertiroidismo (MIR 97-98F, 29, MIR 05-06, 66).

TIROIDITIS LINFOCITARIA CON TIROTOXICOSIS TRANSITORIA TLTT (SILENTE O INDOLORA).

Este cuadro puede ocurrir a cualquier edad, si bien 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 yodo radiactivo está disminuida, los anticuerpos antitiroideos suelen ser positivos en títulos bajos (aunque normalmente son 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 2-5 meses. Tras la primera fase hipertiroidica, 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 postparto). Puede haber recurrencias hasta en un 10% de los casos. Puede asociarse a diabetes mellitus hasta en un 25% de los casos.

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 la principal manifestación de este proceso. 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 97-98F, 32; MIR 95-96, 137). Conforme avanza la enfermedad, se desarrolla hipotiroidismo. Existen casi siempre títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasas. 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 observa una infiltración linfocitaria difusa y algunas células epiteliales con alteraciones oxífilas en el citoplasma, características de la tiroiditis de Hashimoto.

Tabla 25. Características de las principales tiroiditis.

	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.	Antibióticos. Drenaje quirúrgico.
Subaguda	Viral	• Bocio doloroso nodular. • Dolor cervical anterior, febrícula, hipertiroidismo.	VSG aumentada, captación nula en gammagrafía, autoanticuerpos negativos.	• Aspirina. • Corticoides. • Betabloqueantes.
Linfocitaria transitoria	Autoinmune	Bocio no doloroso, hipertiroidismo. Posible hipotiroidismo transitorio.	VSG normal, captación nula en gammagrafía, títulos bajos de antiperoxidasa.	Betabloqueantes. Levotiroxina.
Linfocitaria crónica	Autoinmune	• Bocio indoloro, hipotiroidismo. • A veces hipertiroidismo inicial autolimitado (Hashitoxicosis).	Altos títulos de antiperoxidasa.	Tiroxina.
Fibrosante	Desconocida	• Bocio muy duro, síntomas de compresión cervical • Hipotiroidismo 25%.	Captación nula en gammagrafía, anticuerpos negativos.	Cirugía si produce compresión.

Entre los signos que demuestran la participación de factores autoinmunes 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 autoinmunes (anemia perniciosa, S. de Sjögren, lupus, insuficiencia suprarrenal, etc.). Existe un aumento de incidencia del linfoma tiroideo. Algunos enfermos presentan hipertiroidismo (10%) y títulos elevados de anticuerpos antitiroideos; este proceso se denomina "Hashitoxicosis" y puede sugerir la combinación de dos procesos autoinmunes: 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 son negativos 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).

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%.

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 el 5% de todos los tumores tiroideos. La forma más frecuente es el linfoma histiocítico 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. El riesgo de padecer este tumor es mayor en las mujeres de edad avanzada portadoras de una tiroiditis de Hashimoto. Son tumores muy radiosensibles. La cirugía debe evitarse como tratamiento inicial por el riesgo de diseminación.

Carcinoma medular de tiroides. La lesión se origina sobre las células C parafoliculares 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. 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 y puede producir metástasis a distancia a pulmón y SNC (MIR 97-98, 250).

- **Diagnóstico:** histológicamente se caracteriza por acúmulos de células C, junto con sustancia amiloide (MIR 05-06, 235). 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 (ver tema 9, apartado de 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).
- **Tratamiento:** el tratamiento de elección es la cirugía (tiroidectomía total con linfadenectomía central de rutina) (MIR 99-00F, 86), la radiación externa y la quimioterapia tiene un papel paliativo en el tratamiento de la enfermedad residual. Cuando el carcinoma medular está en el contexto de un MEN, primero hay que operar el feocromocitoma y luego el carcinoma medular e hiperparatiroidismo.

TUMORES DEL EPITELIO FOLICULAR.

- **Carcinoma papilar:** es el tumor tiroideo más frecuente (70%); 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 05-06, 65) El pronóstico está en función del tamaño de la lesión original; los tumores <2 cm tienen un pronóstico excelente (MIR 99-00, 78; MIR 97-98F, 234). 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 cráneo-cervical 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 si hay invasión de la cápsula o invasión 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 y menos radiosensible.

- **Carcinoma anaplásico:** representa aproximadamente el 5% de los cánceres tiroideos. Es una lesión de aparición tardía en la 6ª-7ª 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.

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico del cáncer de tiroides se solapa con la evaluación del nódulo tiroideo. Algunos hallazgos clínicos sugieren malignidad: crecimiento rápido de la lesión, fijación a estructuras adyacentes, parálisis de cuerdas vocales, sd. de Horner, adenopatías presentes, antecedentes de radiación en la infancia, tamaño >4 cm, antecedentes familiares de CMT (MIR 98-99F, 94; MIR 94-95, 31).

Tabla 26. Factores de riesgo de carcinoma de tiroides ante un nódulo tiroideo (MIR 97-98F, 30; MIR 96-97, 201).

Antecedentes	<ul style="list-style-type: none"> • Familiares de cáncer de tiroides o MEN 2. • Personales de radiación en cabeza o cuello, sobre todo en infancia. • Déficit de yodo (Ca. folicular)
Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 70 o < 20 años. • Sexo masculino. • Nódulo palpable reciente, de crecimiento rápido e indoloro. • Ronquera o parálisis de cuerdas vocales.
Exploración	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño > 4 cms. • Adenopatías palpables. • Fijación a estructuras profundas (no desplazable con deglución).

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 ha demostrado hasta en el 50% de los casos. 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 benignos (quistes coloides o adenomas no funcionantes), en la actualidad se desaconseja esta prueba como primer paso en la investigación del nódulo tiroideo. Aunque en la práctica clínica el proceso diagnóstico incluye unos niveles de TSH y una ecografía cervical, la prueba que ofrece la mayor rentabilidad diagnóstica es la punción aspiración del nódulo con aguja fina (PAAF) y constituye el primer paso sobre el que se sustenta la actitud ante el nódulo tiroideo solitario (ver figura 41) (MIR 97-98F, 34).

La punción aspiración con aguja fina para el estudio citológico de la lesión es el método inicial más adecuado para el estudio de

la mayoría de los pacientes (MIR 98-99F, 85). Permite diferenciar de forma fiable los nódulos malignos de los benignos en todos los casos, excepto en las lesiones con abundante celularidad o foliculares, en las que es necesario demostrar la invasión vascular para separar las lesiones malignas de las benignas. Por otro lado, dado que pueden existir falsos positivos y negativos con la PAAF, la clínica, factores de riesgo del paciente y evolución del nódulo son también importantes en la toma de decisiones (ver tabla 25). En caso de nódulos no accesibles por palpación o con componente quístico, la rentabilidad de la PAAF puede aumentarse si se hace guiada por ecografía.

La gammagrafía: la demostración de un nódulo frío en la gammagrafía constituye un parámetro sugestivo de carcinoma, aunque sólo el 20% de los nódulos fríos son malignos. Las lesiones “calientes” rara vez son malignas (<1% de los casos).



Figura 42. Nódulo frío tiroideo en la gammagrafía.

La ecografía: los nódulos mixtos o sólidos sugieren un tumor, los nódulos quísticos suelen indicar lesión benigna. Permite diferenciar el nódulo solitario del predominante en un bocio multinodular.

Las pruebas de laboratorio: carecen de utilidad en la diferenciación entre los nódulos tiroideos malignos y benignos. La función tiroidea suele ser normal y los marcadores tumorales carecen de interés, excepto la calcitonina y el CEA en los pacientes con carcinoma medular.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (PAPILAR Y FOLICULAR).

El tratamiento inicial es siempre la cirugía. El tratamiento quirúrgico de elección es la tiroidectomía total, cuando la PAAF es maligna (MIR 99-00F, 78; MIR 98-99, 83). Si la PAAF es dudosa, folicular o no concluyente con factor de alto riesgo para lesión maligna, se realiza una extirpación amplia de la lesión (hemitiroidectomía con istmectomía) y se realiza biopsia de la pieza quirúrgica (MIR 98-99F, 93; MIR 98-99, 80; MIR 96-97F, 85). Algunos autores, cuando el tumor es un carcinoma papilar <1 cm, no multicéntrico y sin metástasis, prefieren realizar lobectomía más istmectomía; la mayoría, sin embargo, realiza una tiroidectomía total. Durante la cirugía, hay que valorar los ganglios linfáticos, extrayéndose en caso de afectación. Si el estudio anatomopatológico definitivo de una pieza demuestra la existencia de un carcinoma y la cirugía previa fue limitada, debe efectuarse una segunda intervención para extraer los restos tiroideos lo más rápidamente posible.

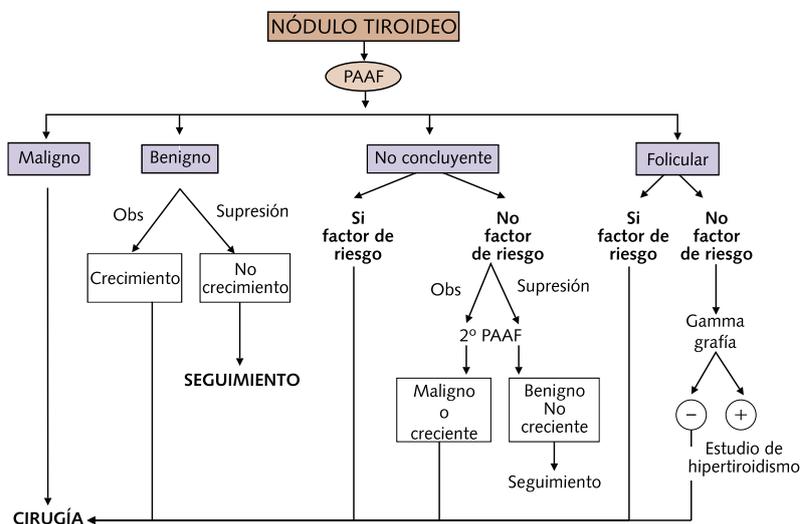


Figura 41. Aproximación al diagnóstico del nódulo tiroideo desde la punción aspiración con aguja fina (PAAF) (MIR 96-97, 200).

Tratamiento supresor con L-T4. Los carcinomas operados deben recibir tratamiento con hormona tiroidea en dosis supresoras, que mantengan la TSH suprimida. La dosis necesaria de hormona tiroidea diaria para lograrlo suele ser de 150-200 ug/d. Este tratamiento debe interrumpirse previo a 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 de 4-6 semanas antes o se pasa a tratamiento con T3 y se suspende 2 semanas antes, de forma que la TSH se eleve por encima de 30 mUI/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) en los pacientes de bajo riesgo de recidiva.

Radioyodo. Después del tratamiento quirúrgico inicial se recomienda, en general, la ablación de los restos tiroideos con 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 y se administra una dosis ablativa de 50-100 mCi. El RCT debe repetirse anualmente hasta que no existan zonas captantes. Siempre que en un RCT se demuestren zonas que captan el isótopo, se debe administrar una dosis ablativa de radioyodo (100-200mCi).

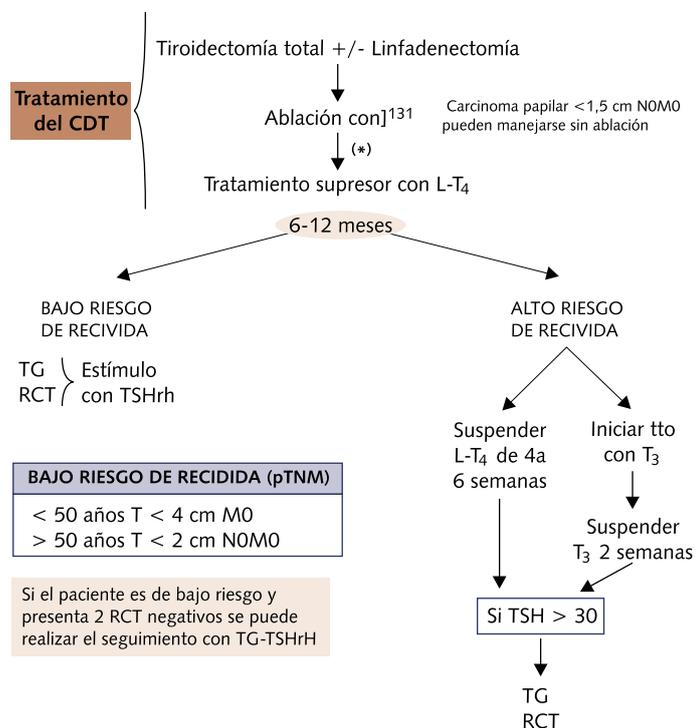


Figura 43. Seguimiento del paciente con carcinoma diferenciado de tiroides. TG: tiroglobulina, RCT: rastreo con I-131.

TG	RCT	Actitud
+	+	I ¹³¹
-	-	Seguimiento
+	-	Pruebas de imagen
		I ¹³¹
-	+	Acs anti TG + I ¹³¹

Determinación de tiroglobulina (TG). En las revisiones periódicas de los pacientes con carcinoma tiroideo, se deben hacer determinaciones periódicas de tiroglobulina, ya que la elevación de esta proteína por encima de 10 ng/ml en pacientes que siguen tratamiento supresor suele indicar metástasis. Los métodos de determinación de TG modernos (inmunométricos) son más 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. Recientemente se ha propuesto que en el seguimiento de los pacientes con CDT de bajo riesgo, la

determinación de TG tras rhTSH 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 ésta última cuando se determina por métodos modernos de IRMA).



Figura 44. Rastreo corporal total con I-131 en el seguimiento de un paciente con carcinoma tiroideo que muestra localización patológica cervical.

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 la ausencia de captación de radioyodo con tiroglobulina elevada, hay que buscar enfermedad residual o metastásica con otras técnicas de imagen (ecografía cervical, TC, RM, PECT). El paciente, en estos casos, puede beneficiarse de una reintervención quirúrgica para resear tumor residual, frecuentemente en adenopatías o valorar radioterapia externa o quimioterapia (menor eficacia). La administración de dosis altas de radioyodo en pacientes TG positivo con RCT negativo puede ser útil cuando existen micrometástasis pulmonares que pueden pasar desapercibidas en el RCT.

TEMA 4. ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES.

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).

ETIOLOGÍA.

El síndrome de Cushing exógeno o yatrógeno. La causa más frecuente de SC es la administración yatrógena 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 confirmando la supresión del cortisol plasmático o urinario (MIR 98-99F, 253).

El síndrome de Cushing endógeno comprende tres trastornos patogénicos distintos: el síndrome de Cushing hipofisario o enfermedad de Cushing (68%), el síndrome de Cushing suprarrenal (17%) y el síndrome de Cushing ectópico (15%).

- *La enfermedad de Cushing* está causada por un tumor hipofisario (microadenoma en la mayor parte) que produce grandes cantidades de ACTH. Los tumores son demostrables en aproximadamente el 80% de los pacientes; en algunos casos, la secreción excesiva puede ser hipotalámica (disregulación de la

secreción de CRH). Aparece con más frecuencia en mujeres de edad fértil.

- 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 tumores carcinoides de cualquier localización, los carcinomas bronquiales de célula pequeña (oat cell), los feocromocitomas y paragangliomas, tumores de timo, páncreas, ovario 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 28. Tumores que producen secreción ectópica de ACTH (por orden de frecuencia).

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

- El SC suprarrenal está causado por un tumor suprarrenal (adenoma, carcinoma) o por hiperplasia nodular suprarrenal y se asocia característicamente con niveles de ACTH suprimidos. El carcinoma suprarrenal es más frecuente en los niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las características habituales del síndrome de Cushing incluyen: obesidad central (90%), HTA (85%), intolerancia a la glucosa (80%), facies plétórica (cara de luna llena) (80%), estrías rojo-vinosas (65%), acné e hirsutismo (65%), trastornos menstruales (60%), debilidad muscular (60%), hematomas (fragilidad capilar) (40%) y osteoporosis (40%). 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 02-03, 126; MIR 95-96F, 11).

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.

Tabla 29. Clínica del Cushing ectópico.

Tumores agresivos	Tumores no agresivos
Ej: microcítico de pulmón.	Ej: carcinóide.
Hiperpigmentación. Alteraciones metabólicas: • Hiperglucemia. • Alcalosis metabólica. • Hipokalemia.	Fenotipo cushingoide (parecido a la clínica del Cushing hipofisario).

DATOS DE LABORATORIO.

Aumentan los niveles plasmáticos y urinarios de cortisol y de sus metabolitos en orina (17 OH-esteroides) de forma variable, excepto en el SC yatrógeno, que estarán disminuidos. En el carcinoma suprarrenal es frecuente que aumente el sulfato de DHEA en plasma y los 17 cetoesteroides en orina. Los carcinomas suprarrenales funcionantes pueden tener elevación de los productos intermedios de la esteroidogénesis (sobre todo el 11-desoxicortisol). Es frecuente la leucocitosis con neutrofilia y eosinopenia; la hiperglucemia o diabetes franca. Por sus efectos mineralcorticoides, puede haber alcalosis metabólica hipopotasémica con hipocloremia.

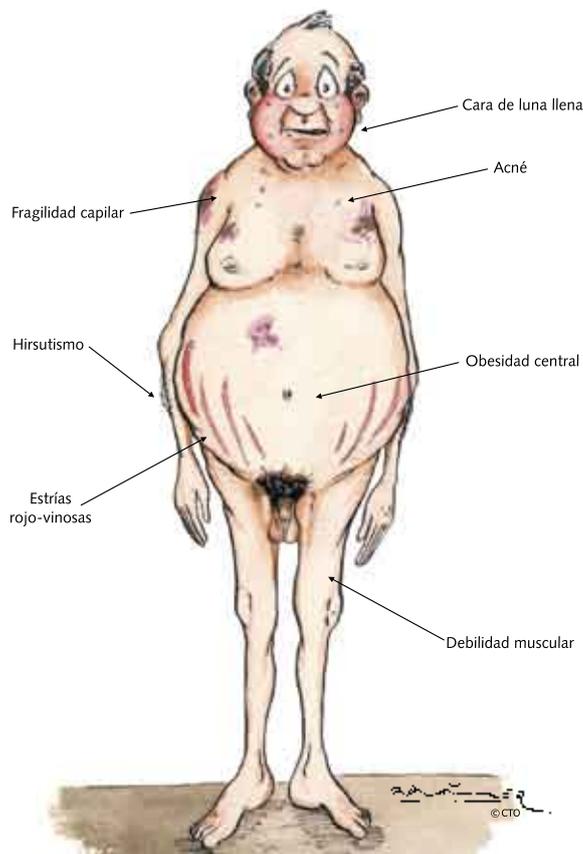


Figura 45. Clínica del síndrome de Cushing.

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. Sea cual sea la causa del exceso de producción de cortisol, siempre encontraremos una excreción aumentada de cortisol, un ritmo circadiano perdido y una ausencia de la inhibición de la secreción de cortisol con dosis bajas de glucocorticoides (MIR 00-01, 74). Las pruebas iniciales a realizar, llamadas de screening, son las siguientes:

- **Cortisoluria 24h (excreción de cortisol libre en orina de un día completo)** (MIR 01-02, 70; MIR 95-96F, 4): se considera positiva cuando es mayor del límite normal (varía según los laboratorios entre 100 y 140 µg/día). Si el valor obtenido es tres veces superior al límite máximo, se puede proceder al diagnóstico definitivo de s. de Cushing.
- **Test 1mg DXT de Nugent (supresión con 1mg de dexametasona).** Se administra 1mg de dexametasona entre las 23 y 24h del día anterior y se realiza una determinación del cortisol plasmático a la mañana siguiente en ayunas. La falta de supresión por debajo de un límite (clásicamente 5 µg/dl, actualmente <1,8 µg/dl) hace esta prueba positiva (MIR 97-98, 134; MIR 94-95, 33).
- **Cortisol en saliva:** se realiza entre las 23 y 24 horas. Su elevación por encima del límite del laboratorio se ha demostrado útil como screening en estudios recientes, aunque su validez no se ha realizado de forma universal.

Existen más pruebas para el diagnóstico bioquímico del Sd. de Cushing, que se realizan si las anteriores son positivas, ya que clásicamente se han considerado más eficaces que las anteriores para establecer el diagnóstico definitivo.

- **Test clásico 2 DXT de Liddle débil (test largo de supresión débil):** se realiza administrando 0,5 mg/6h durante 48 h, es decir, 2 mg/día durante 2 días. Clásicamente se establece el diagnóstico definitivo de sd. de Cushing cuando el cortisol plasmático no suprime adecuadamente (MIR 05-06, 69).
- **Cortisol nocturno:** fisiológicamente, el cortisol plasmático entre las 23 y 24 horas se encuentra suprimido. La comprobación de este hecho descarta el s. de Cushing, y la falta de supresión lo diagnosticaría.

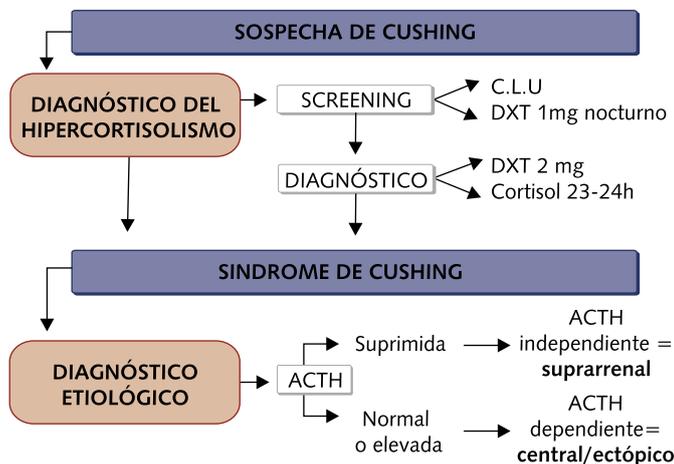


Figura 46. Diagnóstico del Síndrome de Cushing.

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).

- *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 <10 con RIA (radioinmuno-ensayo) o <5 pg/ml con IRMA (método inmunoradiométrico, más sensible) es ACTH independiente y directamente se procede a realizar una prueba de imagen suprarrenal; si es detectable (>5-10 pg/ml), es ACTH dependiente (MIR 00-01F, 129; MIR 96-97, 202).
- *Test de 8 DXT de Liddle fuerte (test largo de supresión fuerte).* Se realiza con 2 mg/6h durante 48 h (8 mg/d durante 2 días). Es una prueba útil para diferenciar los pacientes con microadenoma hipofisario secretor 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.
- *Pruebas de valoración del eje.* Estos test se basan en el principio de que el Cushing central mantiene un eje hipotálamo-hipofiso-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.
 - Test de CRH. 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 (macro y microadenoma). También puede usarse DDAVP.
 - Test de metopirona. Este test es equivalente al anterior y ya casi no se usa. Se basa en el bloqueo que la metopirona induce en la síntesis de cortisol, lo que lleva a un feedback positivo y en la persona con el eje intacto al aumento de los niveles de ACTH y de los precursores del cortisol (11-deoxicortisol) y sus metabolitos (17-OH-ST en orina) (MIR 967-98F, 26).

Tabla 30. Diagnóstico diferencial del Cushing ACTH independiente.

Características	Adenoma	Carcinoma	Hiperplasia nodular
Niveles de DHEA-s	Normales	Elevados (virilizante)	Normales
Imagen	Visible en TC de unos 2 cms densidad colesterol	Visible en TC de más de 6 cms sin densidad colesterol	Visible en TC helicoidal o RM, bilateral.
Tratamiento	Suprarrenalectomía unilateral, incluso laparoscópica.	Suprarrenalectomía unilateral con exploración de ganglios.	Suprarrenalectomía bilateral con posterior tratamiento sustitutivo.

- *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 normales tienen incidentomas 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.
 - TC corporal en cortes 0,5 cm. Es muy útil para determinar lesiones suprarrenales. También debe realizarse cuando se sospecha un tumor ectópico secretor de ACTH o CRH para proceder a su localización (MIR 03-04, 49).
 - 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 el TC en cortes finos.
- *Cateterismo de senos petrosos inferiores:* 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, 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 puede estimular mediante la administración de CRH, DDAVP o ambas.

Tabla 31. Diagnóstico diferencial del Cushing ACTH dependiente (MIR 96-97, 202).

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 en el caso de usar CRH o de 11-deoxicortisol o 17-hidroxiesteroides en orina en caso de usar metopirona.

**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.

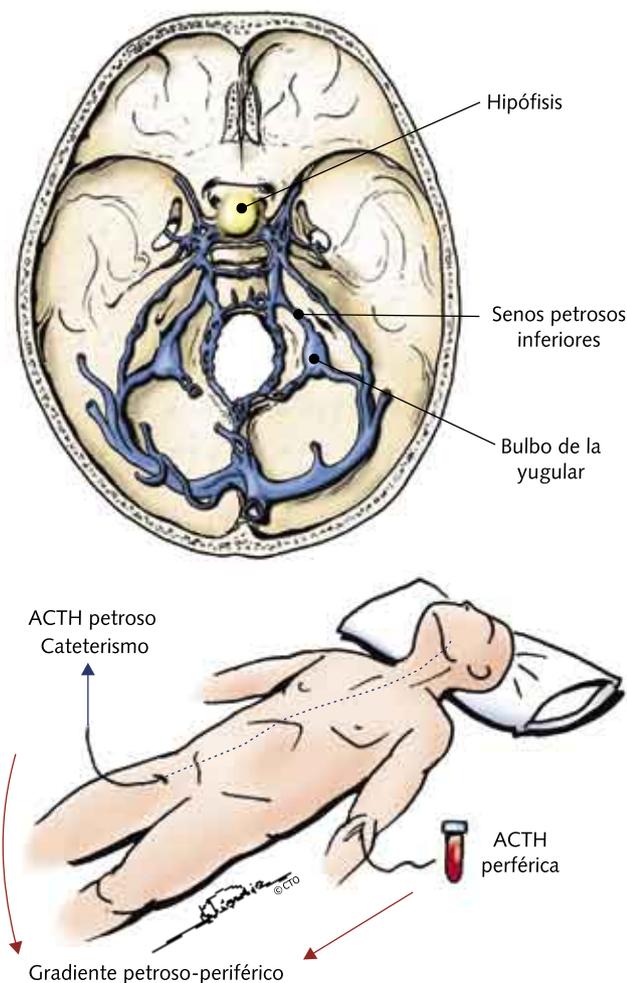


Figura 47. Cateterismo de los senos petrosos inferiores. Se determina ACTH del seno petroso y de una vena periférica.

Diferenciación del pseudocushing. La diferenciación del Cushing leve y el pseudocushing puede ser muy difícil en algunos casos. Los estados de pseudocushing más relevantes son: la obesidad severa, la depresión, el alcoholismo crónico y las enfermedades que causan gran estrés. Para la diferenciación de estos estados se han propuesto:

- **Test combinado de supresión con 2 DXT 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 pseudocushing permanecen suprimidos.
- **Alcoholismo.** Tras suprimir alcohol, el cortisol a las 0:00 h es indetectable a los 5 días.
- **La hipoglucemia insulínica** produce un aumento del cortisol en los pacientes con pseudocushing por depresión. Sin embargo, este test es raramente necesario para el diagnóstico diferencial, ya que existen otros más eficaces y seguros.

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 postquirúrgica 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 mitotane (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 el tumor se ha localizado. En algunos centros, cuando el paciente presenta pruebas funcionales compatibles con enfermedad de Cushing, y si tras realizar cateterismo de los senos petrosos se demuestra gradiente

petroso-periférico positivo, se realiza hemihipofisectomía de la hemihipófisis que demuestra un gradiente más positivo (aunque esto no es muy fiable para localizar la lesión). Otros autores, si la exploración quirúrgica de hipófisis no demuestra un microadenoma, realizan hipofisectomía casi total. La radioterapia se utiliza en los casos en los que no se alcanza curación tras la cirugía transesfenoidal.

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 6 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 (ketoconazol, aminoglutetimida, mitotane o metopirona). La suprarrenalectomía química con ketoconazol está indicada en los casos graves antes de la cirugía (para controlar la secreción exagerada de cortisol y las alteraciones metabólicas secundarias). Se puede utilizar el etomidato intravenoso en pacientes en los que no sea posible la vía oral.

Ocasionalmente es precisa la suprarrenalectomía quirúrgica bilateral cuando la anterior falla o se desarrollan efectos adversos a los fármacos anteriores. Aunque la tasa de curación es del 100% es preciso el tratamiento sustitutivo con gluco y mineralcorticoides (insuficiencia suprarrenal) y existe la probabilidad de desarrollar un tumor hipofisario (sd. de Nelson).

4.2. Insuficiencia suprarrenal.

La insuficiencia suprarrenal (IS) puede estar causada por: 1) Enfermedad a nivel suprarrenal que destruya más del 90% de la corteza (enfermedad de Addison). 2) Enfermedad hipotalámica o hipofisaria que ocasione un déficit de ACTH o CRH. 3) Supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal por la administración exógena de esteroides o por la producción endógena de esteroides. Nos vamos a centrar en la enfermedad de Addison, con referencias a las otras 2 causas.

ETIOLOGÍA.

En la actualidad, la enfermedad subyacente más común en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria es la **adrenalitis autoinmune** (aproximadamente 70% de los casos). Puede aparecer sola o asociada a otras endocrinopatías (diabetes mellitus, enfermedad tiroidea autoinmune, hipogonadismo, etc., en el llamado síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 o síndrome de Schmidt; o bien asociado a candidiasis mucocutánea e hipoparatiroidismo en el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1). Estos pacientes presentan anticuerpos antisuprarrenales en un 50%, y pueden tener también anticuerpos antitiroideos, antigonaales, etc. La tuberculosis era la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal en las series antiguas; hoy en día sólo es responsable del 10-20%.

Tabla 32. Etiología de la insuficiencia suprarrenal.

- **Primaria:**
 - Destrucción glandular: Adrenalitis autoinmune. Extirpación quirúrgica. Infección: TB, micosis, etc. Hemorragia: anticoagulantes, Waterhouse-Friderichsen. Metástasis.
 - Fracaso de producción hormonal: Inhibidores enzimáticos: ketoconazol, aminoglutetimida, metopirona. Citotóxicos: mitotane.
 - Anticuerpos bloqueadores de ACTH.
- **Secundaria:**
 - Hipopituitarismo.
 - Déficit aislado de ACTH.
 - Esteroides exógenos de forma prolongada.
 - Producción tumoral de esteroides.

En los pacientes con SIDA puede existir insuficiencia suprarrenal por afectación glandular por citomegalovirus, *Mycobacterium avium intracellulare*, criptococo y sarcoma de Kaposi.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las manifestaciones clínicas 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). 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, 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.

DATOS DE LABORATORIO.

Reducción de los niveles de sodio, cloruro y bicarbonato y elevación del potasio en suero (MIR 96-97F, 83; MIR 00-01, 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.



Figura 48. Adrenalitis autoinmune asociada a vitíligo.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA. CRISIS SUPRARRENAL. Cualquiera de las formas de IS crónica puede evolucionar hacia una crisis adrenal. La causa más frecuente para ello 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. 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 un test de estimulación para el diagnóstico (MIR 98-99F, 83). Estudios recientes han demostrado, sin embargo, que los valores de cortisol basal en determinados límites pueden ser útiles. Además, es importante conocer que la aproximación diagnóstica puede ser distinta según hablemos de IS primaria o IS 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 ug/dl, se procede al diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Si es >18 ug/dl, se excluye la insuficiencia suprarrenal. Con valores intermedios es preciso realizar test de estimulación.
- **Prueba de estimulación con 250 ug de ACTH:** la respuesta es normal cuando el cortisol plasmático a los 30 o 60 minutos se eleva por encima de 18 ug/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.

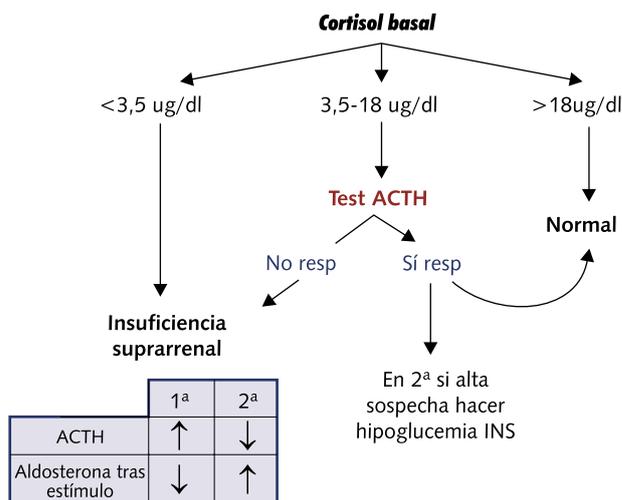


Figura 49. Diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

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.** La respuesta es positiva cuando el cortisol se eleva por encima de 21 ug/dl (es preciso aumentar el límite de respuesta, ya que en la insuficiencia suprarrenal secundaria, la falta de atrofia total de la pars retículo-fascicular suprarrenal puede llevar a falsos positivos con límites menores). En la IS secundaria el cortisol no responde, pero la aldosterona muestra una respuesta normal, ya que la pars glomerular de la suprarrenal no está atrofiada. La estimulación con 1 ug de ACTH aumenta la sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico del déficit de ACTH, aunque sigue teniendo una rentabilidad inferior a la hipoglucemia insulínica.
- **Hipoglucemia insulínica.** Las pruebas de función hipofisaria son las más fiables para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria. En el caso en que las anteriores se presten a resultados no concluyentes, es preciso realizarlas. Es más, si el panhipopituitarismo es claro y los niveles de cortisol basal no descartan IS secundaria, la hipoglucemia insulínica está indicada.

TRATAMIENTO.

Los pacientes con enfermedad de Addison requieren reposición de glucocorticoides y de mineralcorticoides. Los glucocorticoides se administran en dos 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. 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 presión arterial (no debe existir hipotensión ortostática) y los electrolitos, así como la 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 enfermos 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 10 veces la dosis habitual. Los mineralcorticoides en esta situación no son necesarios porque la hidrocortisona en dosis tan elevadas tiene suficiente actividad mineralcorticoide. 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.

La mayoría de 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 déficits 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-hipofiso-adrenal. Para evitar la aparición de IS se debe realizar una supresión programada y lenta de la dosis de esteroides, instaurar un tratamiento a días alternos, 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; es necesario cobertura esteroidea en esas situaciones (MIR 95-96, 136; MIR 96-97F, 255).

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 embolada de hidrocortisona i.v. de 100 mg, seguido de una perfusión continua de hidrocortisona a 10 mg/hora o bolos de 100 mg/6-8h 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).

4.3. Hiperaldosteronismo.

El hiperaldosteronismo primario (HAP) se produce por un exceso de secreción autónoma de aldosterona por la glándula suprarrenal. 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.

ETIOLOGÍA.

- Hiperaldosteronismo primario.** Existen cinco formas distintas:
- Adenoma suprarrenal productor de aldosterona (síndrome de Conn). Es la forma más frecuente (60%) y afecta con más frecuencia a la mujer que al varón, en edad media de la vida (MIR 95-96, 8).
 - *Hiperplasia micro o macronodular suprarrenal bilateral.*
 - *Hiperplasia suprarrenal unilateral.*
 - *HAP remediable con glucocorticoides o s. 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 sintetas se altera, y ésta pasa a ser regulada

principalmente por la ACTH y sintetizarse en la capa fascículo-reticular.

- *Carcinoma* suprarrenal productor de aldosterona (muy raro).

Tabla 33. Etiología del hipermineralcorticismo.

Hiperaldo 1°	Hiperaldo 2°	Otros hiperMC
<ul style="list-style-type: none"> • Aldosteronoma (Conn). • Idiopático (hiperplasia micro o macro bilat). • Hiperplasia unilateral. • Carcinoma. • Remediable con GC. 	<ul style="list-style-type: none"> • HTA maligna e hiperreninémica. • Edemas. • S. Bartter. • Nefropatía pierde sal. 	<ul style="list-style-type: none"> • S. de Liddle. • Tumores DOCA. • Déficit 11 y 17. • Exceso aparente. • (Cushing).
Aldosterona ↑ ARP ↓	Aldosterona ↑ ARP ↑	Aldosterona ↓ ARP ↓

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 (*ver nefrología*).

Otros hipermineralcorticismos: como el sd. 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 11-OH-esteroide-DH, 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 (MIR 94-95, 29).

DATOS DE LABORATORIO.

Existe hipopotasemia que puede ser grave (<3 mEq/l), 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 se debe conocer a quién realizar el screening 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.

Tabla 34. Indicaciones de screening de hiperaldosteronismo.

- Pacientes con HTA e hipokalemia severa o espontánea inducida por diuréticos.
- Pacientes con HTA sin tratamiento con potasio bajo o límite bajo.
- Incidentalomas suprarrenales (también descartar feocromocitoma).
- Hipertensión refractaria a tratamiento (también descartar feocromocitoma).
- Niños o jóvenes con hipertensión (sobre todo hiperaldosteronismo remediable con GC).

Diagnóstico de Hiperaldosteronismo.

- *Suspender tratamiento antiHTA previo* entre 2-4 sem. Replecionar al paciente de sodio y potasio antes de la evaluación. Si se precisa antiHTA usar prazosín o doxazosina.
- *Relación aldosterona plasmática (ng/dl) / ARP (ng/ml/h) >30-50*, junto con niveles de aldosterona en plasma >20 ng/dl, indica que se debe proseguir el estudio. Estas determinaciones deben obtenerse por la mañana, tras haber permanecido el paciente en la cama y también tras tres horas de ortostatismo.
- *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.
- *Test postural:* ortostatismo durante 2-4 horas, tras reposo en cama nocturno, produce en las personas sanas una elevación de la renina y secundariamente de la aldosterona. En los casos de aldosteronoma, la ARP permanece suprimida por el efecto del hiperaldosteronismo que es el predominante en esta situación inhibiendo la ARP. Se suele combinar con la administración de furosemida para estimular más intensamente la renina.



Figura 51. RM abdominal que muestra una hiperplasia micronodular bilateral productora de hiperaldosteronismo primario.

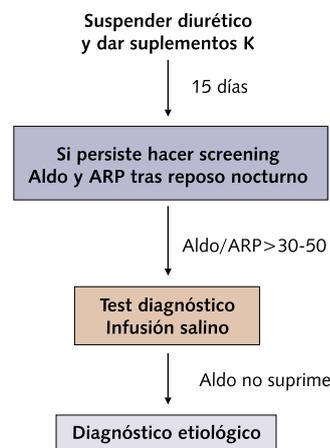


Figura 52. Algoritmo de diagnóstico del hiperaldosteronismo Iº.

TRATAMIENTO.

El HAP por adenoma se trata mediante la extirpación quirúrgica de este. 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) 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: triamtirene, amiloride) (MIR 05-06, 68). 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 o 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



Figura 50. TC abdominal que muestra un aldosteronoma o s. de Conn.

Diagnóstico diferencial.

- *TC abdominal:* realizarlo siempre tras diagnóstico bioquímico. Superior a RM.
- *Cateterismo de venas suprarrenales:* es el mejor, pero es invasivo. Sólo si dudas.
- *Gammagrafía con yodocolesterol marcado o ¹³¹yodometil-19-norcolesterol* siempre tras supresión con dexametasona 0,5 mg/6h durante 7 días, y protegiendo el tiroides con yodo oral.

En el hiperaldosteronismo secundario (HAS), 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 moderado a grave y aumento moderado de aldosterona. El diagnóstico diferencial con el HAP se puede realizar midiendo los niveles de renina.

es más frecuente en adultos con insuficiencia renal leve y diabetes mellitus. 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. Si el paciente es hipertenso, el tratamiento con furosemida corrige la hiperpotasemia y la acidosis. Si el paciente es hipo 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. 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 (aunque no hay un acuerdo generalizado, un protocolo de estudio debería de incluir: cortisol libre urinario para descartar S. Cushing, catecolaminas en orina para descartar feocromocitoma, andrógenos para diagnosticar un tumor virilizante, iones, ARP y aldosterona para descartar un síndrome de Conn). El 90% de las masas suprarrenales encontradas accidentalmente no son funcionantes. Rara vez son malignas.

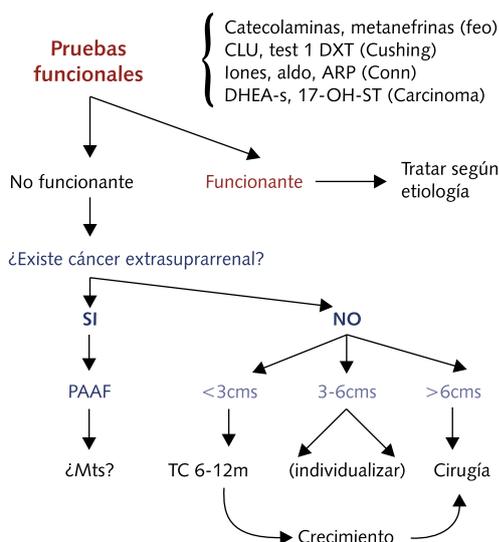


Figura 53. Actitud ante un incidentaloma suprarrenal (MIR 03-04, 42).

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, adenopatías, flujos arteriales; características gammagráficas: hipohipercaptación con I-131-colesterol o podemos realizar PAAF de la masa con control radiológico. Esta última prueba sólo se puede realizar si se ha descartado que la masa es un feocromocitoma y su mayor eficacia es en el diagnóstico de metástasis.

La cirugía está indicada en los tumores funcionantes y en las masas de gran tamaño (>6 cm) (MIR 01-02, 71; MIR 98-99F, 91), ya que los carcinomas suprarrenales no funcionantes rara vez miden menos de 3 cm. En las masas pequeñas (<3 cm) no funcionantes se recomienda tratamiento conservador con evaluación mediante TC cada 6-12 meses (excepto si son metástasis). Las masas de tamaño intermedio, entre 3 y 6 cm, no funcionantes, pueden ser extirpadas o seguidas sin intervención según diferentes grupos de trabajo.

4.6. Hiperandrogenismo suprarrenal.

ETIOLOGÍA.

El exceso de producción de andrógenos suprarrenales se puede producir por hiperplasia, adenoma o carcinoma productor de andró-

genos. 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 déficits 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.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El exceso de andrógenos produce hirsutismo (aparición de vello en la mujer en las zonas terminales o de distribución masculina), 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-Gallway, que evalúa nueve zonas asignando puntos de 0-4, según la severidad del hirsutismo. Se considera hirsutismo cuando la puntuación total es superior a 7. Otras alteraciones son los trastornos menstruales (oligomenorrea), 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.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El hiperandrogenismo de origen suprarrenal debe diferenciarse de otras causas de hirsutismo: familiar, idiopático, ovárico y yatrógeno. En los dos primeros casos existe hirsutismo, pero no aparecen 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 más frecuente de hiperandrogenismo es el ovario poliquístico (hirsutismo, obesidad, esterilidad, amenorrea u oligomenorrea). A diferencia de los tumores, la virilización es poco frecuente, mientras que la aparición de hirsutismo es común. Muchas de estas pacientes son obesas, presentan resistencia a la insulina y pueden presentar acantosis nigricans. Su diagnóstico requiere la existencia de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, alopecia) o bioquímico (elevación de testosterona, androstendiona, más raramente DHEA) y la existencia de oligomenorrea o anovulación (ver ginecología).

Tabla 35. Diagnóstico diferencial de las causas de hirsutismo y virilización.

	OPQ	TUMOR OVÁRICO	HSC	TUMOR SUPRARRENAL	CUSHING	IDIOPÁTICO
17-cetos urinarios DHEA-S	N, ↑	N	N, ↑	↑↑	N, ↑	N
Testosterona	N, ↑	↑↑	N, ↑	N, ↑	N, ↑	N
Precusores de la biosíntesis de cortisol tras ACTH	N	N	↑↑	N, ↑	N	N
Cortisol tras DXM	N	N	N	↑	↑	N

Los adultos con hiperplasia suprarrenal de aparición tardía (déficit de 21 OH, 11 OH y 3 HSD) se caracterizan por DHEA-S y 17 cetosteroides aumentados. El diagnóstico se confirma por la elevación de los precursores de la síntesis del cortisol tras el estímulo con ACTH.

El inicio súbito de hirsutismo y virilización progresivas sugiere una neoplasia suprarrenal u ovárica.

- *Los carcinomas suprarrenales virilizantes* se caracterizan por niveles muy elevados de DHEA-S, eliminación aumentada de 17 cetosteroides y suelen tener un tamaño grande. La producción de cortisol y de 17 hidroxisteroides puede estar normal o discretamente aumentada (tumores virilizantes mixtos). No son capaces de suprimir las cifras de DHEA-S y 17 cetosteroides tras la administración de dexametasona (0,5 mg/6h durante 2 días), lo que los diferencia de la HSC.

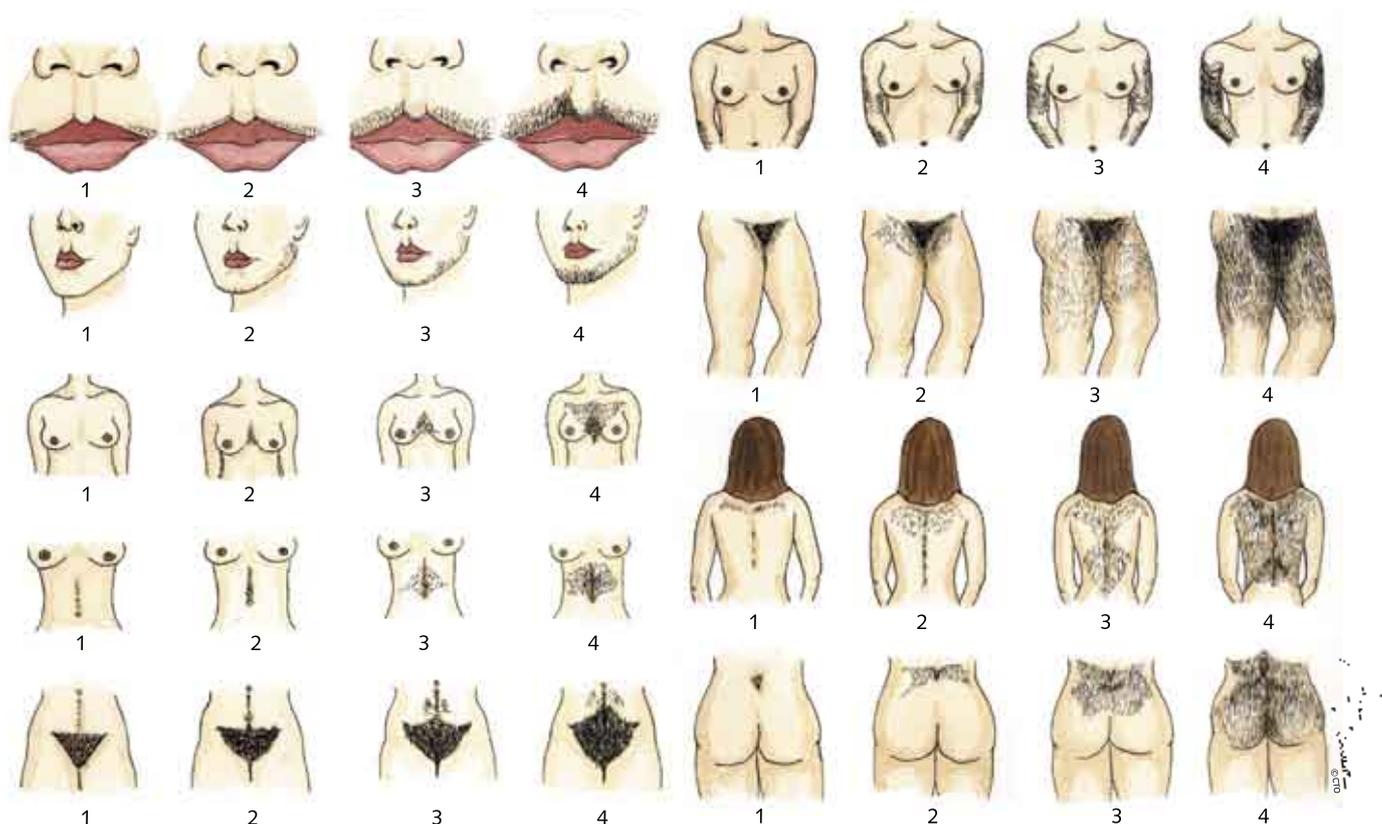


Figura 54. Escala de valoración del hirsutismo: Ferriman-Gallway modificada.

- **La virilización asociada a tumores ováricos** se caracteriza por niveles normales de DHEA-S y de 17 cetosteroides, 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).

4.7. Feocromocitoma.

Los feocromocitomas son tumores que sintetizan y liberan catecolaminas, poco frecuentes, habitualmente benignos, que proceden de las células cromafines del sistema nervioso simpático (médula suprarrenal y ganglios simpáticos-paragangliomas). Ocurre solamente en un 0,1% de la población hipertensa, pero constituye una causa tratable de HTA.

La mayor parte de estos tumores se producen en la cuarta y quinta décadas de la vida, aproximadamente el 10% aparece 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 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 (ver enfermedades asociadas), y en este caso, casi siempre proceden de la glándula suprarrenal y son bilaterales en el 70%.

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.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La hipertensión es la manifestación más frecuente. Aproximadamente el 60% de los feocromocitomas presenta HTA mantenida. La mitad de estos pacientes presenta crisis o paroxismos hipertensivos. El 30% restante presenta una elevación de la tensión arterial únicamente durante el ataque. 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, se hacen más frecuentes y duraderas. 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. 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 contraínsular 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. 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, coleditiásis

(15-20%), poliuria, rabdomiólisis con insuficiencia renal mioglobi-núrica (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, el ACTH, la saralasin 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 alfa metildopa, pueden producir un aumento de la presión arterial al liberar las catecolaminas de sus depósitos en las terminaciones nerviosas. Deben también administrarse con precaución los fármacos que bloquean la captación neuronal de catecolaminas (antidepresivos tricíclicos y guanetidina).

Enfermedades asociadas. Aproximadamente el 5% de los feocromocitomas se hereda de forma aislada o en combinación con otras patologías. 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 procesos es autosómico dominante. Si el feocromocitoma es capaz de secretar ACTH de forma ectópica, puede asociarse a un síndrome de Cushing. Recordad la frecuente asociación con colelitiasis.

DIAGNÓSTICO.

Catecolaminas libres y sus metabolitos (ácido vanilmandélico y metanefrinas) en la orina de 24 horas (MIR 05-06, 70). La precisión diagnóstica mejora cuando se utilizan dos de las tres determinaciones, en concreto las metanefrinas y catecolaminas, aunque si lo que queremos es una prueba selectiva de screening, con la determinación de catecolaminas en orina es suficiente. 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 aminas 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 determinación de ácido vanilmandélico puede alterarse por la ingestión de determinados alimentos (vainilla, plátano, chocolate, café) y por la toma de carbidopa.

Tabla 36. Pruebas diagnósticas en el feocromocitoma.

Prueba	Sensibilidad	Especificidad
Catecolaminas-orina	100%	98%
Metanefrinas-orina	91%	100%
TC abdominal	90-98%	70%
RM abdominal	98-100%	70%
Gamma MIBG	90%	100%

La determinación de catecolaminas en sangre sólo se utiliza cuando los datos clínicos sugieren la existencia de feocromocitoma y los análisis urinarios no son concluyentes. La utilidad de esta determinación plasmática aumenta cuando se aplican agentes supresores de la actividad del sistema nervioso simpático (clonidina, bloqueantes ganglionares) que reducen considerablemente las concentraciones de catecolaminas en los sujetos normales y con HTA esencial, pero no lo hacen en los pacientes con feocromocitoma.

La realización de pruebas dinámicas no es necesaria ni habitual para el diagnóstico.

- Las pruebas de provocación son potencialmente peligrosas y no se utilizan actualmente (la prueba de glucagón a veces se realiza con

extrema vigilancia, no modifica las cifras tensionales en sujetos normales o con HTA esencial y las eleva en el feocromocitoma).

- La prueba adrenolítica con fentolamina se utiliza como prueba diagnóstica en los pacientes con crisis hipertensiva y clínica sugerente de feocromocitoma.

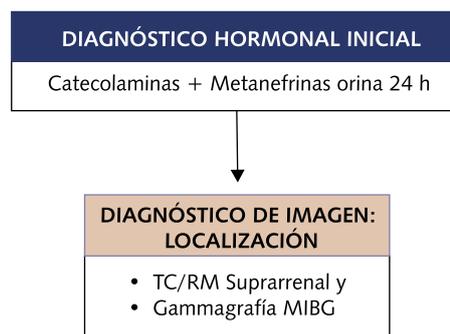


Figura 55. Diagnóstico del feocromocitoma.

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. Dos entidades muy difíciles de distinguir son algunas lesiones intracraneales (tumores de la fosa posterior y hemorragias subaracnoidea) 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.

LOCALIZACIÓN.

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

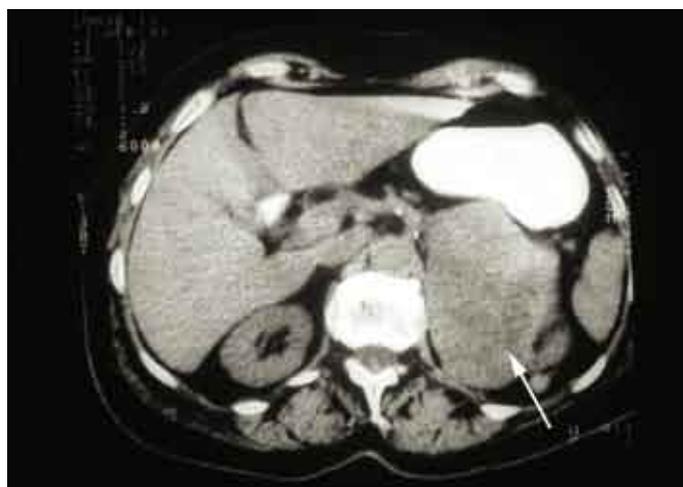


Figura 56. TC abdominal que muestra un feocromocitoma.

Otra técnica de imagen empleada para el diagnóstico del feocromocitoma es la gammagrafía con MIBG (metayodobenzilguanidina), que es captada selectivamente por el tumor. Este es el método más eficaz para detectar feocromocitoma extrasuprarrenal (bien primario o metástasis). La punción aspiración de los feocromocitomas está contraindicada.

Si estos estudios son negativos, se utiliza la aortografía abdominal (ya bajo tratamiento con bloqueantes alfa) para identificar los tumores extrasuprarrenales, que generalmente están irrigados por una arteria aberrante.

TRATAMIENTO.

Tratamiento preoperatorio. La base del tratamiento preoperatorio y de la cirugía consiste en la inducción de un bloqueo alfaadrenérgico estable y prolongado. Para ello se utiliza el bloqueante de los receptores alfa no competitivo fenoxibenzamina, al menos 10-14 días antes de la intervención (MIR 97-98F, 236; MIR 95-96F, 255; MIR 94-95, 39). Si los paroxismos aparecen antes de conseguir un bloqueo alfa completo, se puede utilizar la fentolamina i.v. El prazosín, antagonista alfa-1 selectivo, puede resultar útil 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.

Los bloqueantes beta adrenérgicos sólo pueden utilizarse cuando se ha conseguido un bloqueo alfa completo (la utilización aislada de los bloqueantes beta puede producir un aumento paradójico de la TA, por antagonismo de la vasodilatación mediada por los receptores beta) (MIR 00-01F, 128; MIR 98-99F, 90). El bloqueo beta se inicia cuando aparece taquicardia tras el tratamiento con fenoxibenzamina, generalmente se necesitan dosis bajas de propranolol. Los bloqueantes beta 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 postquirúrgica. (MIR 99-00, 71).

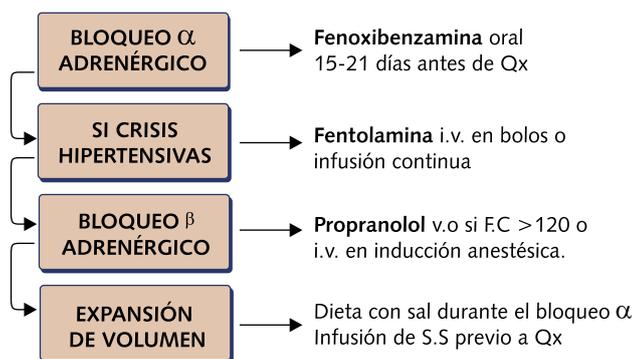


Figura 57. Tratamiento preoperatorio del feocromocitoma.

Tratamiento quirúrgico. La cirugía debe realizarse 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. Cuando aparece taquicardia o ritmo ectópico ventricular, se utilizan los betabloqueantes como el propranolol. La cirugía laparoscópica es posible realizarla, sin aumento de complicaciones, aunque está contraindicada en tumores mayores de 10 cm (MIR 99-00, 71).

Si se diagnostica un feocromocitoma durante el embarazo, cuando ocurre durante el primer 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. El parto espontáneo y vaginal puede ser fatal para la madre y el hijo.

Cuando el feocromocitoma es maligno y es irreseccable se realiza tratamiento médico con bloqueantes alfa. Si estos 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 y la quimioterapia tienen un valor limitado. La administración de MIBG se puede utilizar si la captación tumoral es positiva, en dosis repetidas. La respuesta sólo se observa en un 50% de los casos (entendida como reducción de masa tumoral de >50% y con una duración media de dos años).

La supervivencia a los 5 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 secundario al exceso de catecolaminas).

TEMA 5. DIABETES MELLITUS.

La diabetes mellitus 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. Es característico el desarrollo con complicaciones crónicas, macrovasculares y microvasculares a largo plazo.

5.1. Epidemiología.

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente y una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en la sociedad contemporánea. La verdadera prevalencia de la diabetes es difícil de estimar. En nuestro país la prevalencia de diabetes mellitus conocida se estima en un 3,5-4,5%, siendo según estudios recientes, la prevalencia total (diabetes conocida e ignorada) de alrededor del 6%.

La forma más frecuente de diabetes mellitus es la diabetes tipo 2, que representa el 90-95% del total. 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 diabetes se doblará en el año 2010, respecto a la descrita en 1994. Hay que destacar que el 50% de los individuos con diabetes mellitus tipo 2 no han sido diagnosticados, debido al carácter silente de la enfermedad y el 20% de los pacientes que se diagnostican de diabetes tipo 2 presentan datos de complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico.

5.2. Diagnóstico.

Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus empleados en la actualidad son los de la OMS (último documento de 1999) y de la Asociación de Diabetología Americana (ADA 2004) (MIR 01-02, 64).

- 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 con 75 g. está entre 140 y 199 mg/dl (MIR 96-97F, 84).
 - **Glucosa alterada en ayunas,** si la glucemia plasmática en ayunas está entre 100 y 125 mg/dl.

La ADA considera estas categorías diagnósticas como “pre-diabetes” y constituyen un factor de riesgo para el desarrollo posterior de diabetes y de enfermedad cardiovascular

Tabla 37. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus (MIR 03-04, 43).

ADA 2004	OMS 1999
1. Glucemia ≥200 con clínica cardinal. 2. Glucemia ≥126 en ayunas. 3. Glucemia ≥200 a las 2 horas de una SOG.	1. Glucemia ≥200 con clínica cardinal. 2. Glucemia ≥126 en ayunas. 3. Glucemia ≥200 a las 2 horas de una SOG.
En ausencia de descompensación metabólica aguda, estos criterios deben confirmarse repitiendo el análisis otro día.	El criterio 1 es suficiente para el diagnóstico de DM. La SOG se recomienda en la práctica habitual cuando la glucemia del paciente está entre 110-125.

La ADA establece que la sobrecarga oral del glucosa no debe utilizarse de forma rutinaria, sino que el test de screening para la población general ha de ser la glucosa plasmática en ayunas. La SOG se reserva para aquellos pacientes con glucosa alterada en ayunas de forma repetida. De igual manera el uso de la HbA1c no se recomienda en este momento para el diagnóstico de la diabetes.

Se debe realizar el cribado de diabetes mellitus tipo 2 cada 3 años en personas asintomáticas de más de 45 años, especialmente si presentan un IMC ≥ 25 Kg/m2 (sobrepeso). El cribado también debe realizarse con mayor frecuencia y a edades inferiores a los 45 años en caso de pacientes con sobrepeso y algún otro factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2: historia familiar de diabetes; sedentarismo; etnias de riesgo como por ejemplo los afro-americanos, hispano-americanos, 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; historia de diabetes gestacional o antecedentes de fetos macrosómicos; hipertensión arterial; aumento de triglicéridos o disminución de HDL; síndrome de ovario poliquístico o antecedentes de enfermedad arterial (MIR 00-01F, 124; MIR 96-97F, 259).

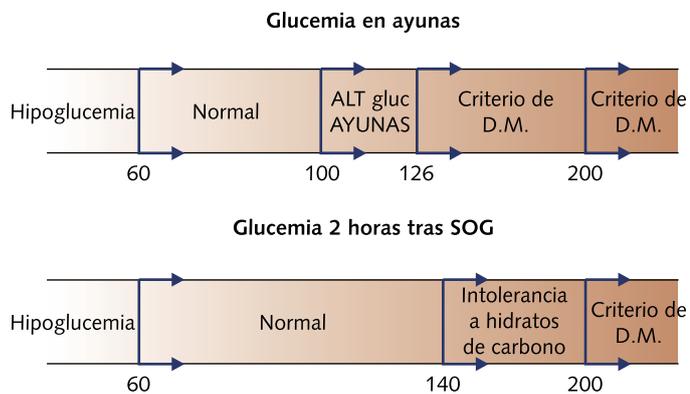


Figura 58. Niveles normales y patológicos de glucemia.

5.3. Clasificación.

El comité de expertos de la ADA, en 1.997, ha establecido la siguiente clasificación de la diabetes mellitus. Las dos principales categorías de esta clasificación son:

- Diabetes mellitus 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 beta del páncreas, lo cual se puede demostrar al objetivar niveles muy bajos de péptido C tras el estímulo con glucagón (MIR 95-96, 142). Estos pacientes precisan la administración de insulina para prevenir la aparición de cetoacidosis.
- Diabetes mellitus tipo 2. Constituye el 90-95% 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).

El término insulino dependiente define la necesidad de insulina para evitar el desarrollo de una cetoacidosis, sin embargo no se recomienda el uso de este término 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.

Tabla 38. Características de la diabetes MODY.

Tipo de MODY	Gen implicado	Cromosoma
MODY 1	FHN 4a	20
MODY 2	Glucocinasa	7
MODY 3	FHN 1a	12
MODY 4	FPI 1	13
MODY 5	FHN 1b	17
MODY 6	NEUROD1	βE-box-TA2

FHN: factor hepatocítico nuclear; FPI: factor promotor de insulina; NEUROD1: factor de diferenciación neurogénico tipo I; TA2: transactivador tipo 2.

Defectos genéticos de la célula beta: La diabetes mellitus 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 beta y que ocasionan por ello una disminución en su secreción. Se caracteriza por un debut de diabetes en edades precoces, generalmente antes de los 25 años, 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 y se han identificado en la actualidad seis tipos de MODY causados por la mutación en seis genes diferentes. Los dos tipos más frecuentes de MODY son el tipo 2 (debido a mutaciones en el gen de la glucocinasa) y el tipo 3 (debido a mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 1-alfa), 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).

Tabla 39. Clasificación de la diabetes mellitus.

- I. Diabetes mellitus tipo 1 (destrucción de la célula beta, con insulinopenia):
 - A. Mediada inmunológicamente.
 - B. Idiopática.
- II. Diabetes mellitus tipo 2 (resistencia insulínica ± déficit en la secreción de insulina)
- III. Otros tipos específicos:
 - A. Defectos genéticos en la función de la célula beta:
 1. MODY.
 2. Diabetes mitocondrial.
 - B. Defectos genéticos en la acción de la insulina.
 1. Resistencia insulínica tipo A.
 2. Lepreuchanismo.
 3. Rabson-Mendenhall.
 4. Diabetes lipoatrófica.
 - C. Enfermedades del páncreas exocrino.
 1. Pancreatitis.
 2. Pancreatectomía.
 3. Tumores.
 4. Fibrosis quística.
 5. Hemocromatosis.
 - D. Endocrinopatías.
 1. Acromegalia.
 2. Síndrome de Cushing.
 3. Glucagonoma.
 4. Feocromocitoma.
 5. Hipertiroidismo.
 6. Somatostatina.
 7. Aldosteronoma.
 - E. Diabetes inducida por sustancias químicas. (vacor, pentamidina, glucocorticoides, tiacidas, a-interferón, etc.).
 - F. Infecciones. (rubéola congénita, citomegalovirus, etc.).
 - G. Formas poco comunes de diabetes mediada por mecanismo inmune.
 - 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.

Defectos genéticos en la acción de la insulina: Mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina pueden producir síndromes insulinoresistentes. En este grupo se incluyen el leprechaunismo (síndrome de Donohue) o síndrome de Rabson-Mendenhall, ambos asociados con rasgos dismórficos, acantosis nigricans, hirsutismo, hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia postprandial. En el síndrome de resistencia a insulina de 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 negras. Su tratamiento se basará 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 contra-insular de las hormonas liberadas. En el caso del somatostatina y del aldosteronoma, la hiperglucemia se debe a un defecto de secreción de la insulina secundario a la hipopotasemia que se produce en estas enfermedades.

Diabetes mellitus secundaria a fármacos. Son múltiples los fármacos que pueden producir hiperglucemia, tales como glucocorticoides, tiacidas, fenitoína, anticoagulantes orales, pentamida, diazóxido, etc. La pentamida es un fármaco usado para la infección por *Pneumocystis carinii* y produce hipoglucemia inicial por destrucción de la célula beta y liberación de la insulina e hiperglucemia posterior.

Formas poco comunes de diabetes mediada por mecanismo inmune: El síndrome de resistencia a insulina tipo B se debe a la presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de la insulina. 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 asociar otras enfermedades autoinmunes y su tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides, inmunosupresores y/o plasmaféresis.

Los síndromes de resistencia insulínica grave son aquellos 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 acantosis nigricans (recordar que también puede asociarse a tumores, pero NO en estos casos de asociación a resistencia insulínica). La resistencia insulínica es poco importante en los pacientes en tratamiento con insulina recombinante humana, pues aunque hay anticuerpos antiinsulina en la mayoría tras 60 días de tratamiento, la aparición de resistencia significativa ocurre en menos de un 0,1% de los casos.

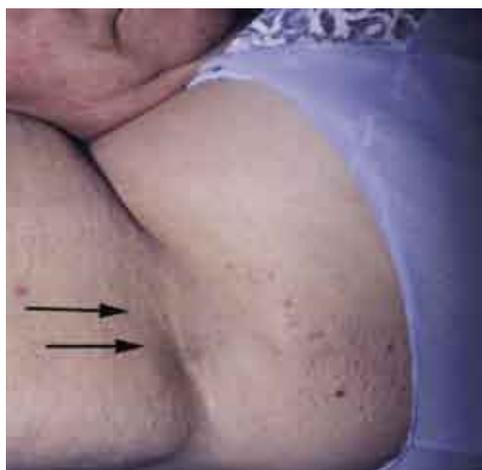


Figura 59. Acanthosis nigricans axilar asociada a resistencia insulínica.

Existen dos síndromes de resistencia insulínica que conviene diferenciar:

- Tipo A: se debe a una alteración en la señalización postreceptor de insulina. Ocurre en mujeres con hiperandrogenismo y acantosis nigricans en ausencia de anticuerpos frente al receptor de la insulina.
- Tipo B: se debe a la existencia de anticuerpos frente al receptor de insulina. Ello produce una resistencia insulínica severa y en algunos casos hipoglucemia (por Acs. activadores). Estas pacientes pueden tener otras enfermedades autoinmunes.

El tratamiento se realiza mediante corticoides en los casos de anticuerpos antiinsulina, inmunosupresores y plasmaféresis en el tipo B, metformina y tiazolidinedionas en otros casos.

5.4. Patogenia.

PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.

La secuencia patogénica actualmente más admitida para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1A sería la siguiente: predisposición genética + agresión ambiental implica una destrucción de las células beta por mecanismo autoinmune, lo que nos lleva a una diabetes

mellitus. Cuando se manifiesta clínicamente la diabetes franca, más del 90% de las células beta pancreáticas han sido destruidas. Los individuos con diabetes mellitus tipo 1B carecen de marcadores inmunológicos que indiquen la presencia de un proceso destructivo autoinmune de las células beta. 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 diabetes mellitus tipo 1 no es bien conocido en términos mendelianos. El lugar genético en el que reside la susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 1 parece ser 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. La mayoría de los diabéticos de tipo 1A tienen el haplotipo HLA DR3, el HLA DR4, o ambos, sin embargo son los haplotipos DQA1*0301, DQB1*0302, DQA1*501 y DQB1*0201 los más fuertemente asociados con la diabetes tipo 1A. También existen genes que confieren protección contra el desarrollo de la enfermedad como los haplotipos DQA1*0102 y DQB1*0602. Por otra parte, la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad con impronta sexual, lo que quiere decir que el riesgo de transmitir la diabetes a la descendencia es 5 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 los diabéticos mellitus 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 diabetes mellitus 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 autoinmune en sujetos genéticamente predispuestos, sin embargo no se ha relacionado de manera concluyente con ninguno de ellos. El factor ambiental desencadenante podría ser un virus. Esta sospecha surgió al observarse la variación estacional con la que se presentaba la diabetes mellitus tipo 1. Igualmente se relacionó la aparición de diabetes mellitus tipo 1 con episodios previos de infecciones víricas como parotiditis, hepatitis, mononucleosis infecciosa, rubéola congénita, infecciones por virus Coxsackie, etc. No obstante, los estudios serológicos llevados a cabo en el momento del debut de la diabetes no han sido concluyentes. Otros mecanismos no infecciosos también podrían estar implicados. Recientemente se ha relacionado la exposición precoz a la albúmina de la leche de vaca en la infancia con la predisposición a la diabetes mellitus tipo 1.

Activación de la inmunidad: en la destrucción inmunitaria de las células beta intervienen probablemente tanto la inmunidad humoral y 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 autoinmunes.
- Alteraciones de inmunidad humoral. Existen distintos anticuerpos que se emplean como marcadores de la diabetes mellitus tipo 1A. Entre ellos se encuentran los anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), que son una combinación de varios Ac diferentes dirigidos contra moléculas del islote, anticuerpos frente a la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), dirigidos frente a la proteína GAD que se expresa en los islotes pancreáticos, anticuerpos antiinsulina (AAI) y anticuerpos frente a una fosfatasa de protein-kinasa (IA-2). Los ICA están presentes en la mayoría de los individuos con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1A. La determinación de autoanticuerpos en plasma permite identificar a los individuos con riesgo de diabetes mellitus 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 limitado a la investigación, dado que no existe ningún tratamiento aprobado para prevenir el desarrollo de la enfermedad. El hecho de que no haya expresión de ningún autoanticuerpo puede ser tranquilizador, si bien los anticuerpos pueden aparecer tarde (MIR 03-04, 40).

Tabla 40. Autoanticuerpos en la diabetes mellitus tipo 1.

Nomenclatura	Antígeno	Utilidad
INS-Ab	Molécula intacta de insulina del paciente	Baja rentabilidad diagnóstica
ICAs	Anticuerpos frente a células de los islotes pancreáticos	Sensibilidad moderada en el diagnóstico
Anti-GAD	Decarboxilasa del ácido glutámico	Conjuntamente ofrecen la mayor rentabilidad diagnóstica. Los usos actualmente
IA2	Anticuerpos frente a fosfatasa de protein-kinasa de célula beta	

PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2) (MIR 05-06, 72). La patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 es menos conocida que la de la diabetes tipo 1. No se ha observado ninguna relación con el sistema HLA ni la existencia de mecanismos autoinmunes implicados, como ocurre en la diabetes tipo 1.

Factores genéticos. El mecanismo de herencia en la diabetes mellitus tipo 2 no es conocido, pero la influencia genética es importante, mayor que la de la diabetes tipo 1. La concordancia entre gemelos monocigóticos es del 70-90% y el riesgo de presentar intolerancia a la glucosa o diabetes en los familiares de primer grado de los pacientes diabéticos tipo 2 es mayor que en la diabetes mellitus tipo 1 (el riesgo de diabetes tipo 2 en una persona en la que ambos progenitores tuviesen diabetes tipo 2 es del 40%). Es muy probable que existan varios genes implicados en el origen de la diabetes mellitus tipo 2, aunque todavía no han sido identificados. Se habla, por tanto, de una enfermedad poligénica y multifactorial en la que aún no se han identificado los genes.

Factores ambientales. El 80-90% de los pacientes con diabetes mellitus 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.

FISIOPATOLOGÍA.

En los pacientes con diabetes mellitus 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 y que la hipersecreción de insulina para compensar dicha resistencia acaba agotando la capacidad de la célula beta y conduciendo a hiperglucemia. La masa de células beta se conserva intacta, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes mellitus tipo 1.

Las razones del declive de la capacidad secretora de insulina en la diabetes tipo 2 no están claras. La amilina es un péptido de 37 aminoácidos que se almacena normalmente con la insulina dentro de los gránulos secretores de las células beta 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 diabetes mellitus 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.

5.5. Manifestaciones clínicas.

La diabetes mellitus 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 (MIR 96-97F, 187). Frecuentemente la enfermedad puede debutar como una cetoacidosis diabética. Los pacientes con diabetes mellitus 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 del tratamiento con insulino terapia existe con frecuencia un periodo de remisión parcial llamado "luna de miel", que puede durar desde pocos meses hasta incluso 2 años. Durante este periodo, las necesidades de insulina son bajas y el control metabólico es fácil de conseguir.

La diabetes mellitus 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 diabetes tipo 2 puede debutar como una descompensación hiperosmolar. La mayoría de los pacientes suelen presentar sobrepeso (80% son obesos). 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 a la diabetes tipo 2, tales como obesidad, hipertensión arterial, hiperlipidemia, etc. Si con el tratamiento dietético no se consigue controlar la hiperglucemia, es necesario asociar fármacos hipoglucemiantes orales. 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 glucosa.

La **reserva pancreática de insulina** puede estimarse mediante el test de glucagón para péptido C. La respuesta de péptido C a los 6 minutos del estímulo con glucagón será baja o indetectable en la diabetes mellitus tipo 1 o en aquellos pacientes en los que no exista reserva pancreática, puesto que las células beta pancreáticas han sido destruidas, mientras que habrá respuesta detectable en la diabetes mellitus tipo 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 diabetes mellitus tipo 1, aunque puede darse en un porcentaje bajo de diabéticos tipo 2 que presentan resistencia severa a la acción de la insulina. La descompensación hiperosmolar, que puede llegar al coma hiperosmolar, es una complicación característica de la diabetes tipo 2, aunque puede aparecer en diabéticos tipo 1 que se ponen insulina suficiente para evitar la cetosis, pero no para evitar la hiperglucemia.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA.

Bioquímicamente, la cetoacidosis diabética viene definida por glucemia mayor de 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 ($\leq 18 \text{mEq/l}$).

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO.

Para que ocurra la cetoacidosis diabética 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 disminución de la utilización periférica de la glucosa, todo lo cual conduce a la hiperglucemia y esta a la diuresis osmótica.
- **Activación del proceso de cetogénesis y el desarrollo de acidosis metabólica.** El déficit de insulina estimula la lipólisis, como consecuencia de la cual aumenta la producción de glicerol y ácidos grasos. Los ácidos grasos libres llegan al hígado y allí son transformados en cuerpos cetónicos.

FACTORES DESENCADENANTES.

La cetoacidosis puede ser la primera manifestación de la diabetes mellitus tipo 1 en un 30% de los casos. En diabéticos ya conocidos, las causas precipitantes suelen ser el abandono del tratamiento con insulina, las transgresiones dietéticas, infecciones, traumatismos, cirugía, gestación, endocrinopatías como la enfermedad de Cushing o enfermedad de Graves-Basedow, etc.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Clínicamente, la cetoacidosis se manifiesta por náuseas, vómitos y dolor abdominal, junto con clínica 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 puede 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), fundamentalmente acetoacetato y β -hidroxibutirato. La determinación de cuerpos cetónicos en plasma es difícil, por lo que se utiliza la determinación semicuantitativa en orina mediante tiras reactivas. 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 cetoacidosis diabética, puede producirse también una pseudohiponatremia.

En ocasiones, la concentración de amilasa se eleva sin que exista pancreatitis por lo que en caso de dudas diagnósticas se solicitará la determinación de lipasa. También se elevan las transaminasas y la CPK. Es característica la existencia de leucocitosis intensa con desviación izquierda, que no indica necesariamente la existencia de infección. La osmolaridad plasmática suele estar algo elevada por la deshidratación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Se plantea con otras causas de acidosis metabólica con anión gap positivo, tales como acidosis láctica, uremia, cetoacidosis alcohólica y algunas intoxicaciones. Para diferenciar la cetoacidosis diabética, en primer lugar hay que determinar glucemia y cetonuria. Si la cetonuria es negativa lo más probable es que trate de otra causa de acidosis. Si es positiva, hay que descartar la cetosis de ayuno, 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 cetoacidosis diabética.

TRATAMIENTO.

El lugar más apropiado para el tratamiento de una cetoacidosis diabética es una unidad de cuidados intensivos.

- **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 3 a 5 litros. Cuando la glucemia disminuye por debajo de 250 mg/dl, puede comenzarse la administración de suero glucosado al 5%. De este modo podemos seguir administrando insulina hasta controlar la cetosis, al tiempo que protegemos al paciente de la hipoglucemia.
- **Insulinoterapia.** 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) o por vía intramuscular; no se debe utilizar por vía subcutánea, si bien existen estudios recientes en los que no se objetivó aumento de las complicaciones con la administración de insulina subcutánea cada 1-2 horas hasta corregir la cetoacidosis. En la mayoría de los casos, la cetoacidosis responde adecuadamente a la utilización de dosis de insulina de alrededor de 8-10 unidades/hora (0,1 UI/Kg/hora). La mayoría de los autores suelen recomendar una dosis de insulina inicial de 10-25 unidades en embolada (0,15 UI/Kg/hora). Sin la insulina, la cetoacidosis no se revierte, y por ello hay que mantenerla i.v. hasta corregir el cuadro, y hasta 2

horas tras iniciar insulina subcutánea. De esta manera se asegura que la insulina administrada subcutánea ya presenta niveles adecuados en plasma. (MIR 02-03, 116; MIR 00-01, 68).

- **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 o baja, 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. Como suele haber también déficit de fósforo, el potasio puede administrarse inicialmente como fosfato dipotásico.
- **Bicarbonato.** No está indicado el tratamiento sistemático con bicarbonato. Sólo se utiliza en casos de acidosis grave, con un pH inferior a 7 y hasta que se alcance un pH plasmático superior a 7,2. 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).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.

El seguimiento analítico de la cetoacidosis diabética se realiza mediante las determinaciones seriadas de glucemia, pH, bicarbonato, anión gap e iones. La determinación seriada de cuerpos cetónicos en orina no es útil, pues tarda horas o incluso días en desaparecer.

En respuesta a la insulina, la glucosa debe disminuir a un ritmo de 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, 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 de la cetoacidosis diabética es del 1-2%, la mayoría por complicaciones tardías. 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, relacionado probablemente con la reducción rápida de las cifras de glucemia y el desequilibrio osmótico entre cerebro y plasma. 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 distress respiratorio del adulto, mucormicosis, etc.

DESCOMPENSACIÓN HIPEROSMOLAR.

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO.

Es característica la ausencia de cetosis. Si bien no se conoce el mecanismo exacto que protege a los diabéticos tipo 2 del desarrollo de cetoacidosis, parece ser que una cierta reserva insulínica actuaría a nivel hepático, impidiendo la génesis de la cetosis.

FACTORES DESENCADENANTES.

La descompensación hiperosmolar aparece habitualmente en ancianos diabéticos que sufren un cuadro infeccioso, como una neumonía o una sepsis de origen urológico. Un 35% de los diabéticos que sufren una descompensación hiperosmolar no habían sido previamente diagnosticados de diabetes

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. Pueden producirse manifestaciones neurológicas como convulsiones, hemiplejía transitoria o alteraciones del nivel de conciencia que pueden acabar en coma (coma hiperosmolar). Como consecuencia del aumento de la viscosidad plasmática, pueden aparecer microtrombosis, así como coagulación vascular diseminada. La mortalidad del cuadro puede alcanzar el 15% e incluso llegar al 50% si el paciente está en coma, a lo que contribuyen los procesos infecciosos subyacentes y el deterioro general del paciente (MIR 97-98, 129).

DATOS DE LABORATORIO.

Existe hiperglucemia muy importante (mayor de 600 mg/dl), con osmolaridad plasmática elevada. Puede existir acidosis metabólica

leve con niveles de bicarbonato en plasma alrededor de 20 mEq/l, 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 fracaso renal prerrenal con elevación de la creatinina, la urea y el BUN.

Tabla 41. Diferencias entre cetoacidosis diabética y descompensación hiperglucémica hiperosmolar.

Características	CAD	DHH
Mortalidad	• Actualmente 1-2%.	• Depende de la causa desencadenante. En general un 15%.
Requerimientos de insulina	• Siempre necesaria para revertir el cuadro. • 0,1 UI/Kg/h en perfusión continua.	• No necesaria para revertir el cuadro pero acorta el tratamiento. Se suele indicar a dosis menor.
Sueroterapia	• Inicialmente SS fisiológico, cuando glucemia 250-300 aportar SG 5%.	• Más cantidad de volumen (hasta 10% de pérdidas), glucosado en fases finales.
Suplementos de potasio	• Cuando el potasio en plasma normal o disminuido. • Esperar 2 h si K>5,5-6.	• Más precozmente salvo en casos de FRA prerrenal.
Bicarbonato	• Cuando pH<7,0.	• Sólo si acidosis láctica concomitante.

TRATAMIENTO.

- **Hidratación del paciente.** Es la medida más importante y más urgente en el tratamiento de la descompensación hiperosmolar aguda (MIR 94-95, 32). 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% (MIR 02-03, 123).
- **Insulina.** Aunque el coma hiperosmolar 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 cetoacidosis.
- **Potasio.** El déficit de potasio en la descompensación hiperosmolar es inferior al de la cetoacidosis diabética. No obstante, suele ser necesaria su administración más precozmente que en la cetoacidosis, porque al no existir acidosis, el potasio del plasma pasa más rápidamente al medio intracelular durante el tratamiento.
- **Bicarbonato.** Solamente es necesario si existe acidosis láctica, mientras se restaura la perfusión tisular.
- **Si se sospecha una infección** subyacente, deben administrarse antibióticos.

HIPOGLUCEMIA.

La hipoglucemia es frecuente, sobre todo en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 cuando se realiza un tratamiento intensivo (estos pacientes presentan 3 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 hemivida 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 diabetes mellitus pueden predisponer a la hipoglucemia.

MECANISMO FISIOLÓGICO.

Existen dos mecanismos que se desencadenan cuando la glucemia es baja: la disminución de la liberación de insulina y el aumento de las hormonas contrarreguladoras, fundamentalmente el glucagón.

Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) actúan como apoyo. Cortisol y GH no actúan de forma aguda, sino que intervienen en casos de hipoglucemia prolongada. Los pacientes 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.

Tabla 42. Gravedad de la hipoglucemia.

- **Hablamos de hipoglucemia grave** cuando el paciente no es capaz de resolver por sí mismo la hipoglucemia, necesitando la atención de otras personas.
- **La hipoglucemia moderada** es un episodio en que el estado neurológico del paciente está alterado, pero éste continúa teniendo el grado de alerta suficiente para tratar su hipoglucemia.
- **Es leve la hipoglucemia** que no afecta al estado neurológico del paciente y que éste puede resolver sin dificultad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia se dividen en dos grupos:

- **Síntomas adrenérgicos.** Tales como sudoración, nerviosismo, temblor, palidez, palpitaciones y sensación de hambre (dependen de la liberación de catecolaminas y por eso nos recuerdan a la clínica del feocromocitoma).
- **Síntomas neuroglucopénicos.** 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.

Los pacientes con una diabetes mal controlada pueden presentar síntomas de hipoglucemia en presencia de cifras de glucemia más altas que los individuos normales 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). Si el paciente está inconsciente, la familia debe administrarle glucagón por vía subcutánea o intramuscular y acudir al hospital 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 observación hospitalaria y la administración de glucosa intravenosa durante 48 horas para evitar la recidiva de la hipoglucemia (MIR 94-95, 35).

5.7. Complicaciones crónicas de la diabetes.

La patogenia de las complicaciones diabéticas no es bien conocida y probablemente sea multifactorial. 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. Dentro de las complicaciones no vasculares encontramos la gastroparesia diabética, la disfunción sexual y las afecciones de la piel. Por término medio, las complicaciones de la diabetes se desarrollan entre 15 y 20 años después del debut de la diabetes, aunque hay pacientes que tienen complicaciones ya en el momento del diagnóstico y otros que nunca desarrollan complicaciones.

Por otro lado, parece existir una predisposición genética para el desarrollo de las complicaciones vasculares en la diabetes, como sucede en el caso de la nefropatía diabética.

MACROANGIOPATÍA.

La aterosclerosis 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 HTA, la dislipemia, la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo favorecen la aparición de la aterosclerosis acelerada. Otros factores de riesgo específicos del paciente diabético son la micro y macroalbuminuria, el aumento de creatinina, la alteración plaquetaria y la disfunción endotelial y del músculo liso vascular. Hay que recordar que se carece de pruebas que demuestren que el mejor control glucémico reduzca las complicaciones cardiovasculares de la diabetes.

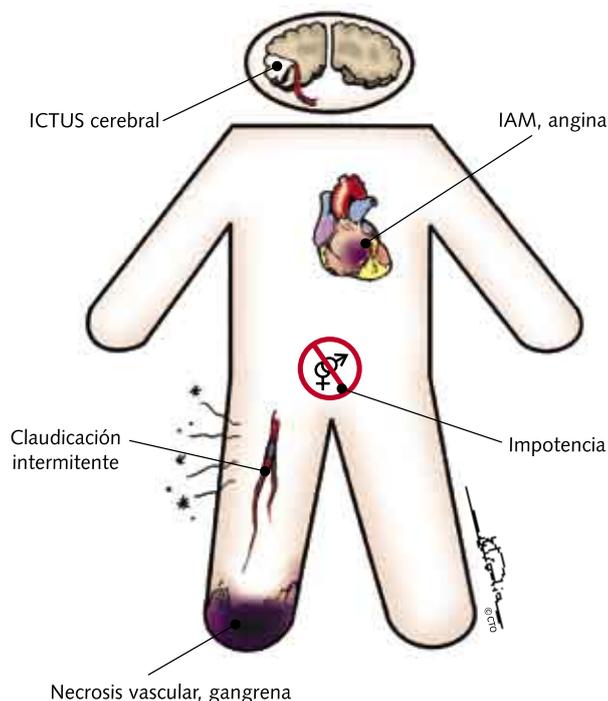


Figura 60. Complicaciones macroangiopáticas de la diabetes mellitus.

Tabla 43. Mecanismos de daño vascular en la DM.

- *Vía de los polioles*, mediante la cual 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 cual 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 citoquinas.

La aterosclerosis 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.

Hay que recordar que se debe sospechar un infarto agudo de miocardio siempre que aparezcan síntomas repentinos de insuficiencia ventricular izquierda, aun en ausencia de dolor torácico, pues los diabéticos pueden desarrollar infartos agudos de miocardio silentes.

Los by-pass 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. Ensayos clínicos indican que los diabéticos con enfermedad coronaria de muchos vasos o que han sufrido recientemente un infarto con onda Q tienen mejor supervivencia a largo plazo con by-pass que con intervencionismo coronario percutáneo.

RETINOPATÍA DIABÉTICA Y OTRAS ALTERACIONES OCULARES (ver *Oftalmología*).

NEFROPATÍA DIABÉTICA (MIR 99-00F, 76; MIR 97-98, 140) (ver *Nefrología*).

NEUROPATÍA DIABÉTICA (ver *Neurología*).

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. 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.

Cuando aparecen úlceras hay que iniciar un tratamiento precoz para evitar la amputación de la extremidad. El tratamiento se basa en el reposo, el desbridamiento quirúrgico, las curas locales y el tratamiento antibiótico de amplio espectro, si hay sobreinfección (ciprofloxacino + clindamicina, clindamicina + piperacilina-tazobactan, cefepime, clindamicina + imipenem, clindamicina + meropenem). 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 específica sin embargo es la resonancia magnética.

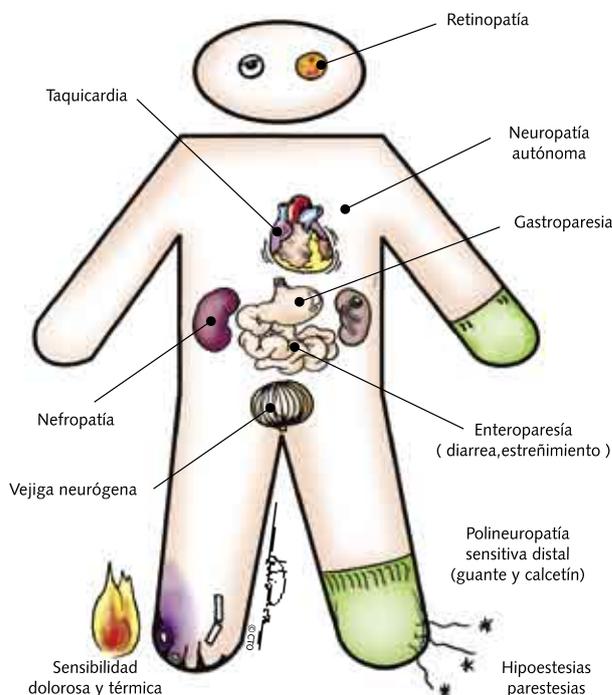


Figura 61. Complicaciones microangiopáticas de la diabetes mellitus.

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.

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 lipoproteína lipasa dependiente de ésta. Los pacientes que no responden al tratamiento dietético y que no mejoran tras optimizar el control metabólico deben ser tratados con fármacos hipolipemiantes.

Alteraciones dermatológicas. Ver dermatología.

Tabla 44. Alteraciones cutáneas en la diabetes mellitus.

- *Necrobiosis lipoídica*. 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 candidas*, 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 cética y tensa del dorso de las manos.

Trastorno de la conducta alimentaria. Existe una prevalencia muy alta de anorexia y bulimia entre las mujeres jóvenes con DM tipo 1.

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 crónicas de la diabetes y evitar la progresión de las lesiones preexistentes, tal como han demostrado el estudio DCCT y el estudio británico UKPDS.

El DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) es un estudio multicéntrico que fue publicado en 1.993 y que incluía a más de 1.400 diabéticos tipo 1 seguidos durante una media de 6,5 años. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: uno al que se asignó un tratamiento intensivo con 3 o más inyecciones de insulina al día o con bomba de infusión continua subcutánea, y otro grupo a que se asignó un tratamiento insulínico convencional con una o 2 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 (MIR 94-95, 36). No se objetivaron un número suficiente de eventos macrovasculares para poder determinar los efectos del control glucémico sobre la desarrollo o la progresión de la enfermedad macrovascular.

El principal efecto adverso del tratamiento intensivo fue un aumento del número de hipoglucemias, que fue 3 veces superior al del grupo en tratamiento convencional. También se demostró un aumento de peso en el grupo de tratamiento intensificado. Se demostró que son necesarios equipos multidisciplinares para poder cumplir los objetivos de control glucémico.

El UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), en el que se incluyeron unos 5.000 diabéticos tipo 2, seguidos durante un periodo superior a 10 de años. Pese a su complicado diseño, se deduce 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. El control glucémico, por tanto, debe ser optimizado también en diabéticos tipo 2. 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 postprandial constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente en pacientes diabéticos. Es por tanto fundamental su valoración y el control terapéutico de la misma. En este sentido, es importante, además de una dieta adecuada y 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).

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 la 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.

DIETA.

La dieta es el factor fundamental del tratamiento del 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. Aconsejaremos 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.

Las recomendaciones dietéticas para pacientes diabéticos de la ADA son las siguientes:

- Proteínas para proporcionar el 15-20% de Kcal/día (1-1,5 g/Kg/día) y alrededor del 10% en pacientes con nefropatía (0,8 g/Kg/día) (MIR 96-97, 52)
- Grasas saturadas para proporcionar 10% de las Kcal/día (7% si presenta LDL \leq 100 mg/dl)
- Grasas poliinsaturadas para proporcionar el 10% de las Kcal/día
- 60-70% de las calorías repartidas entre hidratos de carbono y grasas monoinsaturadas. Se indica que no tiene tanta importancia el índice glucémico de los alimentos y es aceptable el uso de edulcorantes calóricos e incluso de sacarosa (MIR 95-96, 139).
- Se recomienda la ingesta de al menos 20-35 g/día de fibra y una ingesta de 3 g/día de sodio
- La ingesta de colesterol debe ser 300 mg/día (200 mg/día si el paciente tiene LDL \leq 100 mg/dL)

Es útil aumentar el consumo diario de fibra soluble, ya que al ralentificar la absorción de los carbohidratos, reduce el pico de glucemia postprandial. En los pacientes insulino dependientes, sobre todo en aquellos que siguen un tratamiento intensificado, la composición exacta de la dieta no tiene importancia vital, ya que puede ajustarse la dosis de insulina para cubrir las variaciones en la dieta. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no reciben insulina, la composición de la dieta es fundamental, pues hay una reserva limitada de insulina endógena.

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.

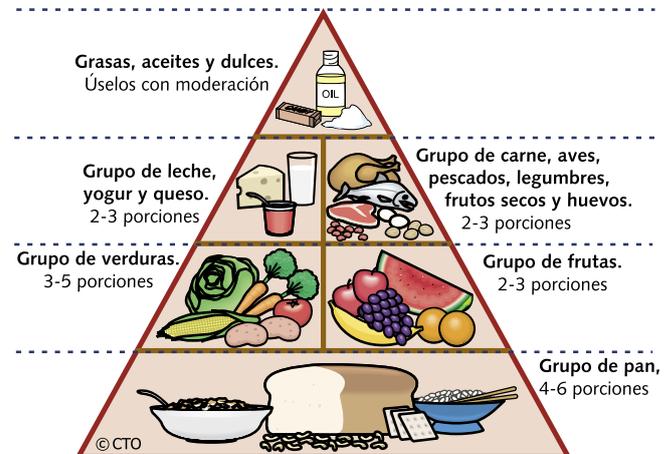


Figura 62. Pirámide de la alimentación. Se representan los grupos de alimentos y las cantidades de consumo diario recomendadas.

EJERCICIO.

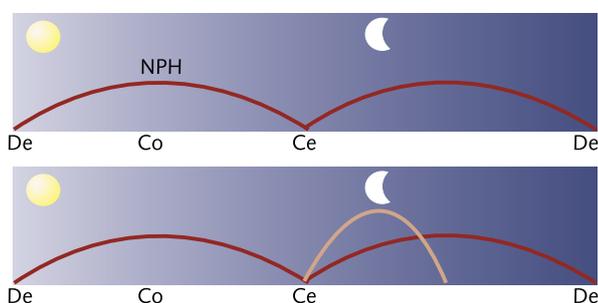
Hoy día, el ejercicio físico es considerado como una parte integrante del tratamiento del paciente diabético, puesto que reduce las necesidades de insulina, ayuda a mantener el normopeso, reduce el riesgo cardiovascular y mejora la sensación de bienestar. Se aconseja

un ejercicio moderado y regular, con un entrenamiento progresivo. No son adecuados los ejercicios extenuantes ni anaeróbicos. 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. Se recomienda la realización de una prueba de esfuerzo previo a iniciar un programa de ejercicio en pacientes diabéticos si: ≥ 35 años de edad; más de 15 años de evolución en diabetes tipo 1; más de 10 años de evolución en diabetes tipo 2; complicaciones microvasculares; presencia de enfermedad arterial periférica; otros factores de riesgo cardiovascular o neuropatía autonómica. La presencia de retinopatía proliferativa no tratada es contraindicación para la realización de ejercicio vigoroso.

INSULINA.

En la actualidad se utilizan insulinas biosintéticas obtenidas por ingeniería genética, cuya secuencia de aminoácidos es idéntica que la de la insulina humana. De todos modos, hay que tener en cuenta que el pico de acción y la duración de cada tipo de insulina varían en cada individuo y según la dosis administrada y el sitio de inyección. En las descompensaciones hiperglucémicas agudas y durante las intervenciones quirúrgicas, se usa insulina de acción rápida por vía intravenosa.

PAUTA DE TRATAMIENTO CONVENCIONAL



PAUTA DE TRATAMIENTO INTENSIFICADO

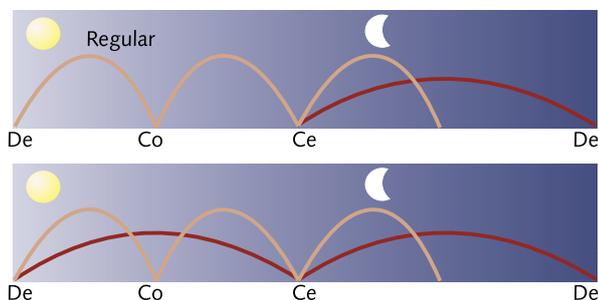


Figura 63. Pautas de tratamiento con insulina.

Se han descrito tres pautas de insulina:

- Tratamiento insulínico convencional. Sus objetivos son controlar los síntomas de la hiperglucemia, evitar la cetonuria, 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, glargina o detemir), o bien de insulinas comercializadas en combinaciones fijas (30/70, 25/75, 50/50), donde el número mayor representa el porcentaje de insulina NPH. 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 o aspártica) antes de cada comida para controlar el pico de glucemia postprandial, junto con insulina de efecto prolongado o insulina de acción intermedia (NPH, glargina o detemir) en una o varias dosis al día para mantener la insulinemia basal.
- Infusión subcutánea continua de insulina. Modalidad de tratamiento intensivo que consiste en la administración de

insulina de acción corta (regular, lispro o aspártica) 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 metaanálisis publicados reflejan una ligera mejoría del control glucémico y una disminución de las hipoglucemias severas cuando se comparaba con la otra modalidad de tratamiento intensivo. Existe un mayor riesgo de cetoacidosis si se interrumpe la infusión de insulina accidentalmente.

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 postprandial (MIR 95-96F, 6).

Tabla 45. El tratamiento insulínico intensivo no debe ser recomendado en los siguientes casos:

- Niños menores de 8 años, por el efecto deletéreo que la hipoglucemia puede tener sobre el desarrollo cognitivo.
- Diabéticos con neuropatía autonómica severa, 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.

Análogos de insulina de acción ultrarrápida, como la insulina lispro, llamada así porque en su estructura se invierte la secuencia de los aminoácidos lisina y prolina en la cadena B de la insulina, o la insulina aspártica, de 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 postprandial paralela a la hiperglucemia postprandial, como ocurre con insulina regular, ni tampoco hace obligada la ingesta de suplementos a media mañana y a media tarde par evitar hipoglucemias. Se administran en el momento de iniciar la ingesta y su uso parece reducir la incidencia de hipoglucemia en el tratamiento intensificado.

La insulina glargina y la insulina detemir son análogos de acción prolongada de reciente aparición 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. Ha demostrado eficacia similar a la administración de insulina NPH con un menor índice de hipoglucemias.

Los principales efectos secundarios de la insulina son:

- **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 (MIR 96-97, 125).
- **Insulinresistencia.** Debida a la creación de anticuerpos frente a la insulina, cosa que ocurre hasta en un 60% a los 6 meses de tratamiento. Sin embargo, es poco frecuente su importancia clínica (<0,1% de insulinresistencia) 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.
- **Fenómeno Somogyi.** Este fenómeno se produce por un aumento de las hormonas contrarreguladoras en respuesta a la hipoglucemia. Si se sospecha un fenómeno de Somogyi se debe reducir la dosis de insulina para evitar la hipoglucemia (MIR 95-96, 144).
- **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 del fenómeno de Somogyi. La distinción entre ambos consiste en medir 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.

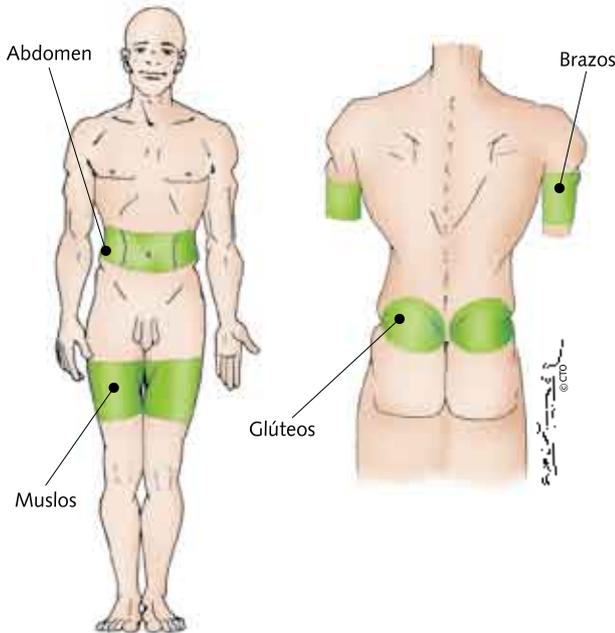


Figura 64. Localización de las zonas de inyección de insulina subcutánea.

Tabla 46. Tipos de insulina.

Tipo	Inicio	Pico	Duración
Análogos ultrarrápidos	10 min.	45 min.	2-3 h
Regular	30 min.	2-3 h.	5-6 h.
NPH o intermedia	1-1,5 h.	4-6 h.	10-12 h.
Análogo ultralento	10 min.	No presenta	24 h.

ANTIDIABÉTICOS ORALES.

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 el tratamiento de aquellos tipos de diabetes que presenten reserva pancreática (contraindicados en la diabetes tipo 1). Se pueden usar en monoterapia o asociados a otros antidiabéticos orales o insulina.

- **Mecanismo de acción.** Es la estimulación de la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, al actuar a través de la interacción con un canal de K sensible a ATP de la célula beta. Tienen también una acción menos importante a nivel periférico, aumentando la acción de la insulina, pero no disminuyen la resistencia a su acción..
- Los principales efectos secundarios de las sulfonilureas son las hipoglucemias. Son menos frecuentes que las debidas a insulina, aunque más severas y duraderas y habitualmente ocurren en pacientes ancianos (MIR 94-95, 35).
- La utilización de sulfonilureas no está indicada en la diabetes mellitus tipo 1, pues no existe reserva pancreática de insulina.
- Están contraindicadas. 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. Tolazamida y gliquidona se metabolizan exclusivamente por vía hepática por lo que no están contraindicadas en insuficiencia renal leve a moderada (MIR 00-01F, 125)

Tabla 47. Sulfonilureas.

PRIMERA GENERACIÓN:

- Clorpropamida.
- Tolazamida.
- Tolbutamida.
- Acetohexamida.

SEGUNDA GENERACIÓN:

- Glibenclamida.
- Glipizida.
- Gliburida.
- Gliquidona.
- Glicazida.

TERCERA GENERACIÓN:

- Glimepiride.

La repaglinida es un nuevo fármaco regulador de la secreción de insulina que no pertenece al grupo de las sulfonilureas, sino al de las meglitinidas, y actúa también sobre el canal de K sensible a ATP de la célula beta. Sus indicaciones son las mismas que las de las sulfonilureas. Su absorción por vía oral es rápida y su vida media plasmática es de 1 hora. Dada su corta acción, debe tomarse antes de cada comida. La incidencia de hipoglucemias por repaglinida es baja. Este fármaco está especialmente indicado en aquellos pacientes con predominio de hiperglucemia postprandial. La nateglinida, derivado de la D-fenilalanina, es otro secretagogo de insulina de acción rápida. El pico de secreción es incluso más precoz que el producido por repaglinida. 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 severa y pueden utilizarse en caso de insuficiencia renal leve a moderada.

Biguanidas. La biguanida utilizada en España es la metformina.

- **Mecanismo de acción.** Son fármacos normoglucemiantes que actúan 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. Parecen presentar un cierto efecto anorexígeno. Cuando se utilizan en monoterapia no producen hipoglucemia, pues no aumentan la liberación de insulina por la célula beta.
- El efecto adverso más severo descrito con su uso es la aparición de acidosis láctica, aunque es excepcional. El efecto secundario más frecuente es gastrointestinal, con náuseas y diarrea, que suelen desaparecer si se comienza con dosis bajas del fármaco en unas dos o tres semanas.
- **Indicaciones.** Las biguanidas son el fármaco de elección en diabéticos tipos 2 con sobrepeso u obesidad en los que fracasa el tratamiento dietético y se pueden utilizar 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, 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, pero en estudios con animales no ha demostrado producir efectos teratogénicos.

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 (receptor activado por la proliferación de peroxisomas tipo).
- Efectos secundarios. La hepatotoxicidad severa 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 las cifras de GPT y evitar estos fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas. Otros efectos secundarios son el aumento de peso por retención hídrica. Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (grados I a IV de la NYHA) y en la insuficiencia hepática. Tampoco se debe utilizar durante el embarazo y en la actualidad este grupo de fármacos no tienen admitido su uso en combinación con insulina.

Inhibidores de las alfa-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 absorción de los hidratos de carbono, disminuyendo así el pico glucémico postprandial.
- 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 estas, 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.

Insulinoterapia en la diabetes tipo2: 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 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).

TRATAMIENTO NO HABITUAL.

El **trasplante de páncreas completo** (que habitualmente se realiza simultáneamente con el trasplante renal) normaliza la tolerancia a la glucosa y es una opción terapéutica en diabetes tipo 1, pero requiere experiencia considerable y va acompañado de los efectos secundarios de la inmunosupresión. El trasplante de islotes pancreáticos mantiene dificultades importantes en el aislamiento de los islotes y en la supervivencia del injerto, pero los resultados han mejorado notablemente en los últimos años con el progreso en la inmunoregulación específica.

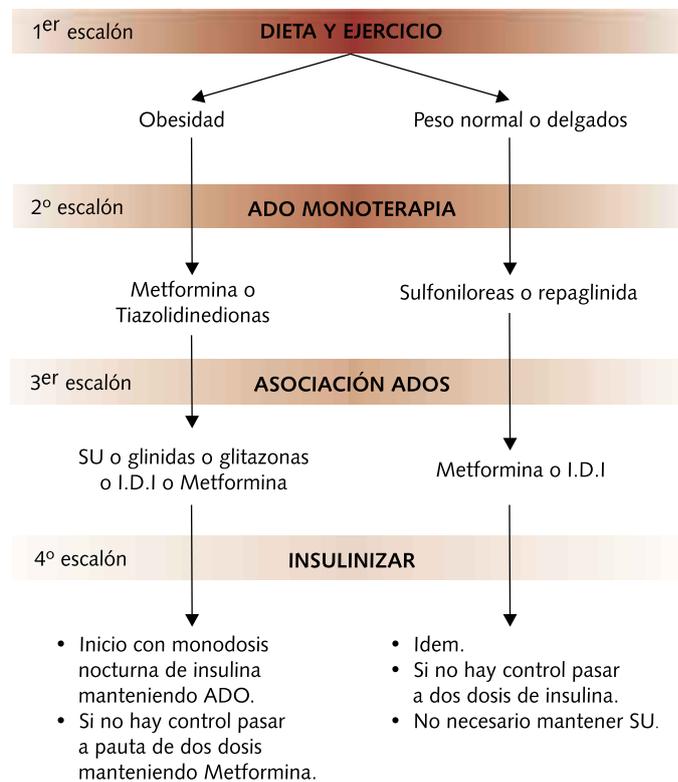


Figura 65. Intervención terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2. SU: sulfonilureas; IDI: inhibidores de las disacaridasas intestinales.

Los agentes inmunosupresores potentes, como la ciclosporina, no han conseguido remisiones permanentes cuando han sido administrados a pacientes con diabetes mellitus de comienzo reciente, por lo que su utilización no se aconseja hoy en día.

Se están realizando ensayos preventivos con nicotinamida, acarbosa, metformina o con insulina en dosis bajas en sujetos con probabilidad de padecer diabetes tipo 1 en un futuro, pero ninguna de estas intervenciones ha tenido éxito para evitar el desarrollo de diabetes tipo 1A en humanos.

El péptido 1 afín al glucagón (GLP-1) es un potente secretagogo cuya utilidad en el tratamiento de la diabetes tipo 2 está en estudio. La insulina inhalada, cuyo perfil de acción es similar al de la insulina regular, se encuentra actualmente en ensayo clínico.

AUTOCONTROL Y OBJETIVOS.

El autocontrol domiciliario del paciente se basa en el análisis de la glucemia capilar con reflectómetro. 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 o con hipoglucemiantes orales (MIR 95-96F, 10). Se recomienda la realización de un mínimo de 4 glucemias capilares al día en los pacientes en tratamiento insulínico intensivo.

La determinación de cetonuria en orina sigue siendo útil como parámetro de control en la diabetes mellitus tipo 1 en períodos 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 2 o 3 meses anteriores (aproximadamente los 120 días de la vida media de los hematíes) (MIR 96-97F, 77). 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 2 o 3 semanas anteriores y que puede ser útil en el seguimiento de la diabetes en el embarazo.
- **Objetivos de otros factores de riesgo.** Debe intentarse a su vez mantener la tensión arterial por debajo de 130/80 mmHg, el IMC por debajo de 25 y control lipídico y el abandono del hábito tabáquico. (ver tema 7).

Tabla 48. Objetivos de control metabólico (MIR 03-04, 46; MIR 95-96F, 6).

Parámetros	ADA 2002	EDPG 1999
HbA1c	<7%	<6,5%
Frecuencia análisis de HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 3 meses si control inestable. • Cada 6 meses si control estable. 	Cada 2-6 meses. Individualizar
Gluc. preprandial	80-120	<100 evitando hipoglucemias
Gluc. postprandial	100-140	<135 evitando hipoglucemias

ADA (Asociación de Diabetología Americana), EDPG (European Diabetes Policy Group) HbA1c (hemoglobina glicada o glicosilada).

DIABETES Y EMBARAZO (MIR 94-95, 30) (Ver Ginecología).

TEMA 6. HIPOGLUCEMIAS.

6.1. Clasificación y aproximación diagnóstica.

DEFINICIÓN.

Se define la hipoglucemia como la existencia de síntomas de hipoglucemia, en presencia de cifras bajas de glucosa y mejoría inmediata de los síntomas tras la administración de glucosa (tríada de Whipple).

Tabla 49. Causas de hipoglucemia (MIR 98-99F, 192; MIR 97-98, 190; MIR 96-97F, 86).

<p>Hipoglucemia de ayuno</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insulinoma. - Déficits hormonales: insuficiencia suprarrenal, déficit de GH, hipotiroidismo. - Tumores extrapancreáticos: (fibrosarcoma, carcinoma adrenal). - Hepatopatía severa. - Insuficiencia renal severa. - Glucogenosis. - Anticuerpos anti-insulina y anti-receptor de insulina - Fármacos: insulina, sulfonilureas, pentamidina, IECA, propranolol, salicilatos, etc. - Etilismo. - Sepsis. - Malnutrición. - Hipoglucemia facticia. <p>Hipoglucemia reactiva o postprandial</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrectomía. - Intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus. - Hipoglucemia reactiva verdadera.

Clínicamente existe una primera fase en la que existen síntomas adrenérgicos y luego otra con síntomas neuroglucopénicos. La primera fase puede no estar en las hipoglucemias desapercibidas de los diabéticos (por neuropatía autonómica o por hipoglucemias frecuentes) o en la instauración lenta de una hipoglucemia (más raro).

Los niveles de glucemia a partir de los cuales se puede hablar de hipoglucemia son variables según los autores. Se puede aceptar venosa plasmática <50 mg/dl, teniendo en cuenta que en sangre arterial la glucemia es más alta y en sangre total es un

15% más baja. Por otra parte, las mujeres jóvenes sanas pueden tener glucemia de hasta 35-40 mg/dl sin presentar síntomas ni ninguna patología.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA.

Es muy importante diferenciar si la hipoglucemia se produce durante el ayuno o en periodo postprandial, es decir a las 3-5 horas de la ingesta, puesto que las causas son diferentes.

- *En las hipoglucemias de ayuno* suelen predominar los síntomas neuroglucopénicos, mientras que en las hipoglucemias postprandiales predomina la clínica adrenérgica.
- *Los tumores extrapancreáticos* como el fibrosarcoma, mesotelioma, carcinoma adrenal y otros producen hipoglucemia bien por consumo de glucosa, bien por liberación de IGF-II.
- *La insuficiencia renal severa* 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 severa* 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 gluconeogénesis hepática. Cuando se agotan las reservas de glucógeno por un ayuno prolongado, se produce hipoglucemia.
- *La hipoglucemia reactiva verdadera* es poco frecuente; aparece en mujeres jóvenes y su patogenia se ha relacionado con la liberación aumentada o retardada de insulina en respuesta a la ingesta. Debe tratarse con comidas frecuentes y reduciendo los carbohidratos de rápida absorción.

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la hipoglucemia se basa en la administración de glucosa por vía oral, si el paciente está consciente, o por vía intravenosa, si existe pérdida de conocimiento.

6.2. Insulinoma.

EPIDEMIOLOGÍA.

El insulinoma o tumor procedente de las células beta pancreáticas es el tumor pancreático más frecuente después del gastrinoma. Los insulinomas son tumores funcionantes y la liberación incontrolada de insulina condiciona su rasgo clínico fundamental: la hipoglucemia. En niños, el insulinoma se debe distinguir de la nesidioblastosis y de la adenomatosis difusa de células beta. Casi todos los insulinomas son pancreáticos, siendo los tumores de localización extrapancreática raros. Un 10% son malignos y se asocian a menudo al síndrome MEN 1, en cuyo caso suelen ser multifocales. El insulinoma es maligno cuando produce metástasis a distancia o en ganglios linfáticos o produce invasión local (MIR 99-00F, 87).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

La presentación clásica del insulinoma consiste en hipoglucemia, en la mayoría de los casos de ayuno, pero a veces reactiva. 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. Para ello, los pacientes son sometidos a una prueba de ayuno prolongado vigilado durante 72 horas, seguida, si es necesario, de una prueba de tolerancia al ejercicio. Aproximadamente el 75% de los pacientes con insulinoma presentan hipoglucemia en las primeras 24 horas, mientras que sólo en un 5% es necesario prolongar el ayuno hasta el tercer día. Durante la prueba se determinan glucosa, insulina y péptido C cada 6 horas y siempre que exista clínica de hipoglucemia. El test se suspende si aparece una glucemia inferior a 45 mg/dl o si se presentan síntomas neuroglucopénicos, siempre sacando antes glucosa, insulina y péptido C. El diagnóstico viene dado por una hipersecreción exagerada de insulina (cociente insulina/glucosa >0,3) en presencia de hipoglucemia. 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 insulinoma (MIR 96-97, 198).

Es necesario hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de hipoglucemia con hiperinsulinismo, fundamentalmente con la hipoglucemia facticia. Para ello, debemos recordar lo siguiente:

- Insulinoma: insulina y péptido C altos.
- Hipoglucemia por insulina exógena: insulina alta y péptido C suprimido (MIR 95-96, 138).
- Hipoglucemia por sulfonilureas: insulina alta, péptido C alto. Es importante medir niveles de sulfonilureas en plasma y orina.

Tabla 50. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia hiperinsulinémica de ayuno.

Parámetro	Insulinoma	Insulina exógena	Facticia por sulfonilureas
Proinsulina	Elevada	Suprimida	Normal o levemente alta
Péptido-C	Elevado	Suprimido	Elevado
Sulfonilureas en orina	Negativo	Negativo	Positivo

Técnicas de imagen. Una vez tenemos la confirmación bioquímica del hiperinsulinismo durante la hipoglucemia, altamente sugestiva de insulinoma, según lo dicho anteriormente, procedemos al diagnóstico de localización (MIR 98-99F, 92). Para ello utilizamos:

- TC abdominal de alta resolución (helicoidal en cortes de 0,5 cms). Probablemente sea el método más eficaz actualmente en la visualización de los tumores pancreáticos. También se puede realizar RM abdominal, que aporta información similar.
- La gammagrafía con pentetreótido-In es positiva en la mitad de los insulinomas. Es útil en el diagnóstico de metástasis y de tumores multicéntricos, y también en el seguimiento postquirúrgico.
- El cateterismo venoso selectivo y la arteriografía rara vez son necesarias en el diagnóstico de localización preoperatoria, pero pueden realizarse si las anteriores pruebas son negativas.
- Ecografía pancreática intraoperatoria: es el método más eficaz para el diagnóstico de localización del insulinoma y permite identificar de forma precisa, si es múltiple.



Figura 66. Pruebas diagnósticas en el insulinoma.

TRATAMIENTO.

Tratamiento médico. Cuando existe hipoglucemia severa, es necesario administrar glucosa intravenosa. Para mantener la glucosa dentro de límites normales antes de la operación, se pueden utilizar el diazóxido y el octreótide. Si hay metástasis o si el tumor es irresecable, el tratamiento a largo plazo que se prefiere es diazóxido. La quimioterapia de elección cuando existen metástasis es estreptozocina más fluorouracilo.

Tratamiento quirúrgico. La localización de estos tumores a veces es difícil por su pequeño tamaño, de modo que sólo la mitad se detecta con TC. La angiografía y la ecografía intraoperatoria son las técnicas más eficaces. Si el tumor es localizado, se realiza extirpación del mismo (MIR 99-00, 73). Si no se logra localizar el tumor, es necesario realizar una pancreatectomía distal gradual hasta localizar el tumor, dejando por lo menos un 20-30% de páncreas para que la secreción exocrina no se vea comprometida.

TEMA 7. NUTRICIÓN, DISLIPEMIA Y 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.

Carbohidratos y lípidos. Los carbohidratos constituyen el mayor componente de la dieta, y se deben aportar preferentemente los complejos o de absorción lenta (ej: almidones) y evitar el exceso de los de absorción rápida (mono y disacáridos en exceso). Las grasas se dividen en las saturadas, que proceden en su mayor parte de los animales, las monoinsaturadas (un doble enlace) que proceden del aceite de oliva y vegetales, y las poliinsaturadas (más de dos dobles enlaces, dentro de las que se incluyen el ácido linoleico y linolénico y los ac. grasos omega-3 y 6) de grasas vegetales y pescado azul.

Proteínas. La presencia de una cantidad suficiente no asegura que la ingesta sea la adecuada, sino que depende del tipo que se ingiere, es decir, de sus aminoácidos. El valor nutricional de las proteínas depende de la presencia de aminoácidos esenciales, los cuales 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. La ovoalbúmina sirve de referencia (100%), estando a continuación la lactoalbúmina (85%), luego las proteínas de la carne y soja (75%), de cereales y legumbres (entre el 30 y 60% dependiendo del tipo, siendo en general mayor para los cereales como grupo), y por último, las de las verduras. 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; MIR 95-96, 155; MIR 95-96F, 157).

Vitaminas y micronutrientes. Además de las necesidades energéticas y estructurales, existen una serie de oligoelementos que son necesarios para el buen funcionamiento de las enzimas celulares. 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 (ej: fluorosis por exceso de flúor) (MIR 99-00F, 77).

Tabla 51. Proporción de principios activos de una dieta.

- Hidratos de carbono 55%**
- Grasas 30-35%:**
 - Saturadas <10%.
 - Monoinsaturadas 15-20%.
 - Poliinsaturadas <10%.
 - Colesterol <300 mg/d.
- Proteínas 10-15%**

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 (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 desnutrición severa complica cualquier situación médica. El soporte nutricional precoz es necesario en las fases pre y postquirúrgica para disminuir las complicaciones, incluso con nutrición parenteral total, si es preciso. Es muy importante realizar una estimación del riesgo que conlleva la desnutrición (MIR 99-00, 79).

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 CO₂.

Tabla 52. Funciones y estados patológicos de las principales vitaminas.

Vitamina	Función	Deficiencia	Toxicidad
Vitamina B1 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 B6 o Piridoxina	• Cofactor en el metabolismo de los aminoácidos.	• Polineuripatía, dermatitis, glositis.	• Ataxia y neuropatía sensitiva.
Ácido fólico	• Formación de glóbulos rojos.	• Anemia macrocítica, trombocitopenia, leucopenia, glositis, diarrea.	---
Vitamina B12	• Formación de glóbulos rojos.	• Anemia perniciosa, polineuropatía, glositis.	---
Vitamina C	• Interviene en el metabolismo de los aminoácidos y formación de 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, xerofalmia, 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.	---

Tabla 53. Valoración de la desnutrición (MIR 02-03, 127; (MIR 05-06, 74).

Calórica o marasmo	Proteica o Kwashiorkor	Mixta
Alteraciones antropométricas	Alteraciones de proteínas plasmáticas	Ambas
1. Peso: - % disminución del peso previo. - % disminución del peso ideal. - Velocidad de pérdida de peso. - IMC <18,5 (severa si <16). 2. Pliegues cutáneos (tricipital, etc). 3. Circunferencia media braquial.	1. Compartimento muscular. - Balance nitrogenado. - Índice creatinina-altura. 2. Compartimento visceral. a. Proteínas vida media intermedia. - Albúmina (20 días). - Transferrina (10 d). b. Proteínas vida media corta. - 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 severo. Si linfos <800 y anergia cutánea.

NUTRICIÓN ENTERAL.

Es fundamental recordar que este es el tipo de nutrición preferida siempre que sea posible. La vía preferida es la oral, reservando los accesos gástricos o intestinales (a través de sondas o gastrostomía o yeyunostomía) cuando la anterior no sea posible. Para la nutrición enteral se utilizan los alimentos cocinados en purés o preferiblemente los suplementos nutricionales preelaborados, en los que existen mezclas equilibradas dependiendo de las características del paciente (diabetes mellitus, hepatopatía, nefropatía, etc.).

A continuación se enumeran las indicaciones, contraindicaciones y problemas de la nutrición enteral, debido a su amplia utilización. 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, más de 7 días con aporte de tan sólo el 50% por la vía oral, incapacidad para ingesta oral, fístula enterocutánea de bajo débito (<500 ml/día), pancreatitis aguda (sonda nasoyeyunal o yeyunostomía endoscópica) y en combinación con la parenteral, en la resección intestinal masiva.

Contraindicaciones: obstrucción intestinal, fíleo, 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. En sondas intestinales, la administración se realiza de forma continua, durante un período variable entre 8 y 24 horas.

Complicaciones: diarrea (antes excluir otras causas), aspiración (mantener al paciente sentado durante la nutrición y unas horas 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 debe siempre 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 períodos cortos, 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: más de 7 días de reposo intestinal, tracto GI no funcionante, no tolerancia enteral, resección intestinal masiva, fístula enterocutánea de alto débito (>500 ml/día) (MIR 99-00, 68).

Contraindicaciones: restitución de ingesta oral en <7 días, adecuación de vía enteral, riesgo de NPT mayor que el beneficio.

Administración: se prefiere la administración cíclica frente a la continua, ya que permite a los pacientes una mayor libertad. 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, y tras el cese, hipoglucemia, por lo que debe monitorizarse la glucemia estrechamente; las derivadas del acceso central; alteraciones electrolíticas que hay que monitorizar, elevación del BUN por exceso de proteínas; alteración hepática por esteatosis (disminuir las calorías totales si sucede) y coledocistitis (puede usarse CCK para solucionarla). En algunos casos, calambres musculares en las primeras horas, que se corrigen aumentando el aporte de iones.

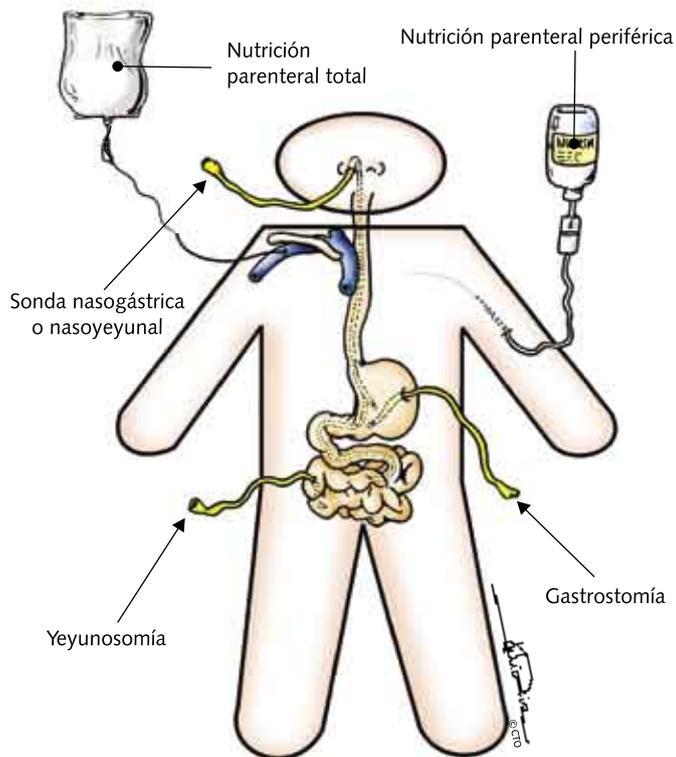


Figura 67. Nutrición artificial.

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. En general, se considera que existe una hiperlipoproteinemia si el nivel de colesterol total plasmático es superior a 200 mg/dl y el nivel de triglicéridos es superior a 200 mg/dl.

La mayor parte de estos patrones se produce por diversas enfermedades genéticas y/o asociados a otros trastornos metabólicos (hiperlipemia secundaria). Las hiperlipoproteinemias primarias se clasifican en dos amplios grupos: 1) trastornos de un sólo 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 (ver tabla 53).

La hipercolesterolemia poligénica se diferencia de la hipercolesterolemia familiar en dos aspectos: no afecta a más de un 10% de los familiares de primer grado y no aparecen los xantomas tendinosos. La **hiperalfaproteinemia familiar** es una entidad caracterizada por un aumento de los niveles de HDL colesterol; estos sujetos no presentan una manifestación clínica característica.

HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS.

Son aquellas 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 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 lo 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 insulinopenia 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, tiacidas, 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 hiperinsulinemia, lipodistrofia y redistribución de la grasa corporal con acúmulo abdominal y retrocervical (giba de búfalo) y adelgazamiento de las extremidades y de la cara. A veces también se asocia necrosis avascular de la cabeza femoral.

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) y pobre en colesterol, debe ser hipocalórica. 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 97-98, 108; MIR 95-96, 186).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

El tratamiento farmacológico debe quedar reservado para los casos en que no se logra disminuir suficientemente las cifras de colesterol y TGs, tras tres a seis meses de tratamiento no farmacológico intensivo. A continuación se resumen los principales grupos de tratamiento y su mecanismo de acción.

Tabla 54. Funciones y estados patológicos de los principales oligoelementos.

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 de caries dental.	• Desarrollo de caries.	• Fluorosis (tinción irreversible de 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 55. Dislipemias familiares (MIR 03-04, 45).

Patrón lipídico	Enfermedad	Genética	Fisiopatología	Clínica	Tratamiento
Hipertrigliceridemia	Hipertrigliceridemia familiar	Poligénica	Aumento de la secreción hepática de VLDL ricas en TGs	Hipertrigliceridemia con riesgo de pancreatitis, pero bajo riesgo CV	Tratamiento con dieta, fibratos, ácido nicotínico y ácidos grasos omega-3
	Déficit de apo C-II	Gen Apo C-II Autosom recesiva	Se impide aclaramiento hepático de VLDL y Qms		
	Déficit de LPL	Gen LPL Autosom recesiva	Se impide aclaramiento periférico de VLDL y Qms		
	Hipoalfalipoproteinemia familiar	Gen Apo A-I	Disminución de HDL. Puede coexistir con aumento de TGs	Aumento de riesgo CV	Dieta, fibratos y estatinas
Hipertrigliceridemia + Hipercolesterolemia	Hiperlipemia familiar combinada	Poligénico	Aumento de secreción hepática de VLDL o acúmulo de LDL y VLDL	Aumento de riesgo CV	Dieta, fibratos y estatinas
	Disbetalipoproteinemia familiar	Gen Apo E Autosom dom (homo y heterocig)	Aumento de VLDL y disminución de aclaramiento de partículas residuales	Aumento de riesgo CV Típicos los xantomas palmares estriados	Dieta, fibratos y estatinas
	Déficit de lipasa hepática	Gen HL		Aumento de riesgo CV	
Hipercolesterolemia aislada	Hipercolesterolemia familiar monogénica	Gen LDL-R Gen Apo B-100 Autosom dom (homo y hetero)	Falta de aclaramiento de LDL en hígado	Aumento de riesgo CV, sobre todo homocigota (colesterol >600)	Dieta, estatinas y resinas
	Hipercolesterolemia poligénica	Poligénica Menos del 10% de los familiares de primer grado	Predisposición más factores ambientales	Aumento de riesgo CV. Colesterol total de 200-300	Dieta, estatinas

- **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.

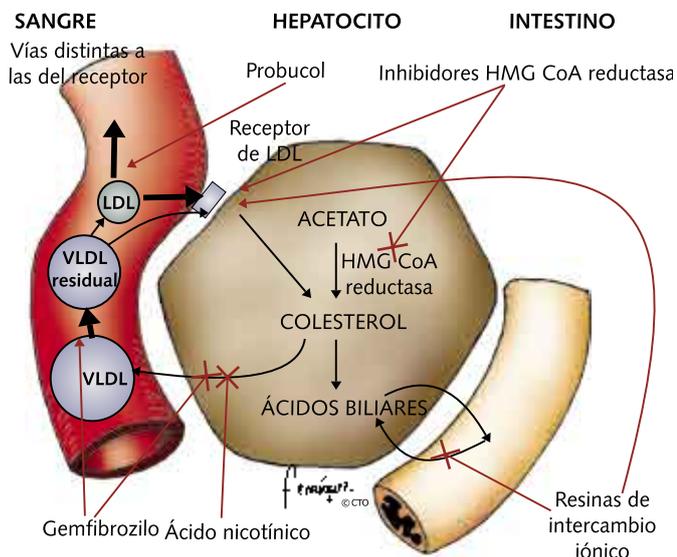


Figura 68. Lugar de acción de los fármacos hipolipemiantes (MIR 03-04, 45; MIR 00-01, 248).

- **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 es más potente y además produce disminución concomitante de los niveles de triglicéridos. La combinación de estatinas con fibratos aumenta el riesgo de aparición de miopatía grave, incluso rabdomiolisis, siendo menos frecuente con el empleo de pravastatina y fluvastatina. La cerivastatina fue retirada del mercado por un aumento en la incidencia de rabdomiolisis en

combinación con fibratos (gemfibrozilo) superior al observado con el resto de las estatinas (MIR 03-04, 76). Recientemente está en estudio la rosuvastatina, última estatina de gran potencia. Contraindicadas en niños y embarazadas.

- **Ezetimibe.** Fármaco de reciente aparición que inhibe la absorción intestinal de colesterol, indicado en asociación con estatinas.
- **Fibratos.** Estos fármacos actúan en diversos sitios inhibiendo la producción de VLDL y aumentando su depuración (de esta manera disminuyen fundamentalmente los TGs). El mecanismo por el que disminuyen el colesterol no es muy claro.
- **Acido nicotínico (niacina).** No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de este compuesto, parece que es un agente antilipéptico, 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).

NIVELES DE INTERVENCIÓN EN LA DISLIPEMIA.

Tabla 56. Objetivos de control de la dislipemia (MIR 99-00, 80).

Lípidos	ATP III (2001)	SEA (2000)
LDL < 100	Cardiopatía isquémica y equivalentes*	Cardiopatía isquémica
LDL < 130	2 o más FRCV	DM o 2 o más FRCV
LDL < 160	1 o ningún FRCV	1 o ningún FRCV
HDL	>40	>35
TGs	<200 (<150 en DM)	<200

* Equivalentes de cardiopatía isquémica: diabetes mellitus, múltiples factores de riesgo cardiovascular presentes y otras formas de arteroesclerosis. ATP: Adult Treatment Panel (consenso americano para el tratamiento de la dislipemia); SEA: Sociedad Española de Aterosclerosis; FRCV: factores de riesgo cardiovascular principales.

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 y otros niveles de lípidos en plasma. Muy importante valorar la existencia de cardiopatía isquémica previa o diabetes mellitus. Estudios recientes sugieren que el diabético debe ser considerado como si tuviera una enfermedad coronaria, y se recomienda niveles de LDL<100, HDL>40 en hombres y HDL>50 en mujeres y triglicéridos <150 (MIR 02-03, 119).

Tabla 57. Factores de riesgo cardiovascular.

Principales	Secundarios
<ul style="list-style-type: none"> • Edad y sexo (varón >45 y mujer postmenopáusica). • Antecedentes en familiares de 1er 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 postprandial.

7.3. Obesidad y su tratamiento.

INTRODUCCIÓN.

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente del mundo occidental (en países industrializados es del 10-30% de la población, en España de un 13%) y constituye una causa muy importante de la morbimortalidad en los países desarrollados. La obesidad aumenta la mortalidad claramente en sus grados severa y mórbida. Existen datos de que la obesidad moderada, incluso la ligera pueden aumentar la mortalidad cardiovascular, una vez excluida la asociación a otros factores de riesgo.

La morbilidad asociada a obesidad viene determinada por la mayor asociación con DM, HTA, dislipemia, enfermedad vascular, síndrome de apnea del sueño, afectación osteoarticular, colestasis, hernia de hiato, aumento de incidencia de determinados cánceres (varones-colon y próstata y en mujeres- mama, vesícula biliar, ovario y útero), aunque falta la confirmación definitiva de dicha asociación, 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-hipofiso-adrenal, disminución de testosterona por disminución de la amplitud de los pulsos de LH, disminución de GH e 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 95-96, 117; MIR 94-95, 238; MIR 05-06, 184).

La distribución de la grasa corporal es importante en el riesgo cardiovascular. Así, un índice cintura/cadera >1 en el varón o >0,85 en la mujer aumenta el riesgo cardiovascular. A este tipo se le denomina obesidad de tipo androide. La obesidad con distribución ginecoide comporta menor riesgo cardiovascular.

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, endorfinas, encefalinas, dimorfismo, 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:

1. 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.

2. 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.
3. La actividad física, que puede comprometer desde el 0-50% del gasto energético total.

Sólo una minoría de pacientes obesos presentan *obesidad secundaria* cuyas causas aparecen en la tabla siguiente.

Tabla 58. Cuadros que cursan con obesidad.

Lesiones hipotalámicas:
- Tumor.
- Trauma.
- Lesión.
Endocrinopatías:
- Hiper cortisolismo.
- Hipotiroidismo.
- Déficit de GH.
- S. del Ovario Poliquístico.
- Hiperinsulinismo.
S. Genéticos:
- Prader-Willi.
- Laurence-Moon-Bardet-Bield.
- Stewart- Morgani.
- Down.
- Alstrom.
- Cohen.
- Carpenter.
- Pseudohipoparatiroidismo.
Inducida por fármacos:
- Corticoides.
- Hidrazidas.
- Fenotiazinas.
- Ciproheptadina.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.

La asociación que existe entre obesidad y dislipemia, y también con la resistencia insulínica e hiperinsulinemia, deben ser tenidos en cuenta al abordar el paciente obeso.

Tabla 59. Definición del síndrome metabólico.

ATP-III	3 criterios de los 5 siguientes: - Presión arterial > 130/85 - Triglicéridos > 150 - HDL <40 varón / <50 mujer - Glucemia ayunas > 110 - Cintura >102 varón / >88 mujer
OMS	Presencia de DM tipo 2 o IHC o GAA o hiperinsulinemia por encima del cuartil superior de la población y 2 de los siguientes (si no hay alt glucosa se precisan 3 criterios): - Presión arterial > 140/90 - Triglicéridos > 150 - HDL <35 varón / <40 mujer - IMC >30 y/o ICC > 0.9 varón / >0.85 mujer. - Microalbuminuria > 20mc/min
IDF	Obesidad central (cintura >93 varón / >79 mujer europeos, para otras razas son distintos) y 2 de los siguientes: - Presión arterial > 130/85 - Triglicéridos > 150 - HDL <40 varón / <50 mujer - Glucemia ayunas >100 o diagnóstico previo de DM tipo 2.

ATP-III: Adult Treatment Panel III, **OMS:** organización mundial de la salud, **IDF:** international diabetes federation, **DM:** diabetes mellitus, **IMC:** índice de masa corporal, **ICC:** índice cintura-cadera, **IHC:** intolerancia a hidratos de carbono, **GAA:** glucemia alterada en ayunas

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, fue descrito por Reaven en la década de 1980 y tiene como sustrato fisiopatológico principal la resistencia a la insulina. Existen varias definiciones del síndrome metabólico según la clasificación que tomemos (ver tabla) (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-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 m⁻²). El IMC permite dividir la obesidad en grados (MIR 99-00, 256).

Tabla 60. Clasificación de la obesidad.

Tipo	SEEDO 2000	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 1	30-34,9	30-34,9
Obesidad grado 2	35-39,9	35-39,9
Obesidad grado 3 o severa	40-49,9	≥40
Obesidad grado 4 o extrema	≥50	---

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Diabetes y Obesidad; OMS: Organización Mundial de la Salud.

TRATAMIENTO.

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.

Dieta y ejercicio. La dieta debe ser hipocalórica, equilibrada y aceptada por el paciente y es insustituible en el tratamiento. Inicialmente se utilizan dietas de 800-1.500 Kcal para conseguir una disminución del peso de aproximadamente un kilo por semana, aunque en algunos casos puede ser aconsejable un ritmo más gradual (medio kilo en semana). En todo caso, siempre debe individualizarse el tratamiento. 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, ósea, articular, respiratoria, etc.) y porque aumenta la esperanza de vida. Es preferible el ejercicio aeróbico.

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 de 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. Sin embargo, no está descrito el déficit de vitaminas liposolubles ni grasas esenciales.
- **Anorexígenos:** fundamentalmente se caracterizan por acciones en las que se aumenta la actividad catecolaminérgica o serotoninérgica. Los más importantes son:
 - Fenfluramina y dexfenfluramina: no disponibles en España. Aumentan la activación del sistema serotoninérgico. El uso combinado con la *fentermina*, que activa el sistema noradrenérgico, se ha asociado a hipertensión pulmonar y valvulopatías.

- Fluoxetina y derivados: útiles cuando los pacientes tienen conductas bulímicas o sufren depresión asociadas a obesidad.
- Sibutramina: se trata de un inhibidor de la recaptación de la 5-HT y de la noradrenalina. Con ello, además de una disminución de la ansiedad y un efecto antidepressivo, este fármaco consigue una disminución del apetito y un aumento del consumo de energía. No parecen haberse demostrado efectos adversos propios de los liberadores de aminas que se utilizaron en el pasado, tales como fibrosis pulmonar o aparición de valvulopatías, ni tampoco la existencia de neurotoxicidad.
- Rimonabant: fármaco de reciente aparición, no comercializado aún en nuestro país, que es un antagonista de los receptores cannabinoides tipo 1 (mecanismo por el cual inhibe el apetito) y ha demostrado reducciones del peso frente a placebo, al igual que una mejoría de los componentes del síndrome metabólico en los pacientes que recibieron dicho fármaco.

- **Fármacos reguladores del metabolismo energético:** el descubrimiento del gen de la leptina hizo concebir esperanzas en un tratamiento eficaz para la obesidad. Los ensayos con la misma no han mostrado eficacia, salvo en las alteraciones en dicho gen o en su receptor (excepcionales en humanos).
- **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.

Tabla 61. Objetivos de tratamiento en la obesidad.

Situación del paciente	Recomendaciones
IMC normal	No intervención alguna salvo en caso de aumento rápido de peso en los meses previos.
Sobrepeso	Recomendaciones dietéticas y ejercicio físico con vigilancia periódica. En caso de presencia de FRCV asociados está indicada la intervención para perder 5-10% peso.
Obesidad tipo 1 ó 2	Dieta hipocalórica y equilibrado con ejercicio físico y si son necesarios fármacos para conseguir una pérdida del 10% estable en los primeros 6 meses.
Obesidad tipo 3 ó 4	Dieta hipocalórica y equilibrado con ejercicio físico y fármacos para conseguir una pérdida del 10% inicial en los primeros 6 meses. Se recomienda pérdida final del 20-30% del peso que en la mayoría de las ocasiones sólo se consigue con cirugía bariátrica.

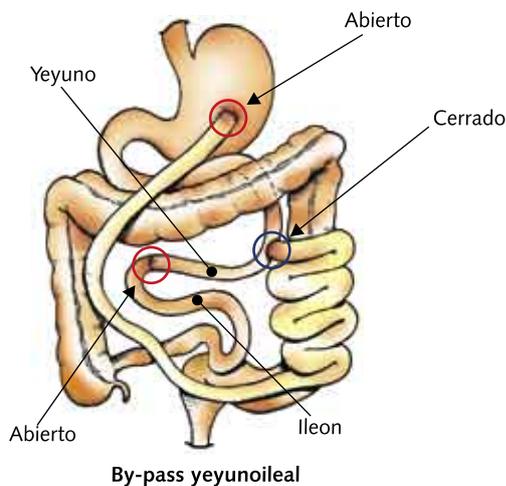
Tratamiento quirúrgico. Está indicado en los pacientes con un peso que excede en más de 45 el peso ideal, haber fracasado en tratamientos no quirúrgicos, IMC >40, sobrepeso del 200% mantenido más de 5 años, ausencia de trastornos psiquiátricos, riesgo quirúrgico y anestésico aceptable, y presencia de secuelas serias de la OM como hiperlipidemia, aterosclerosis acelerada, hipoventilación alveolar (síndrome de PICKWICK), apnea del sueño, esteatosis hepática, infertilidad en mujeres, diabetes, HTA severa, etc. Es importante una historia alimentaria detallada del paciente, ya que ello determina el tipo de cirugía que debemos aplicar. Hay que tener presente que estas técnicas no están exentas de complicaciones.

Existen múltiples técnicas quirúrgicas, que de forma didáctica podemos dividir en:

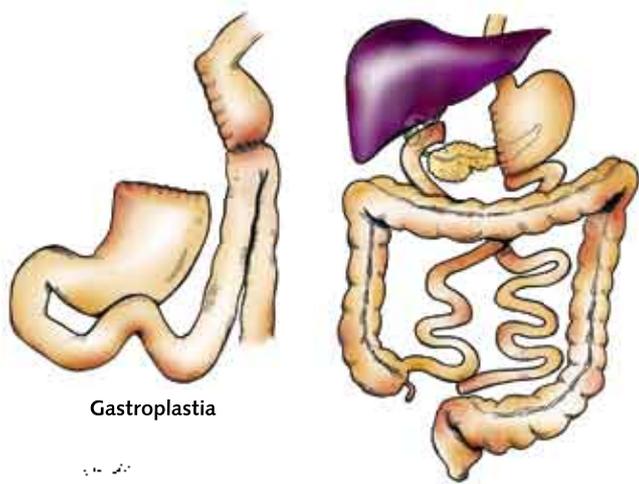
- **Restrictivas puras.** Gastroplastia vertical anillada que es una técnica que cada vez se practica menos, la banda gástrica ajustable, hoy en día la técnica restrictiva que va indicándose con más frecuencia por su eficacia, baja tasa de complicaciones y posibilidad de reversibilidad, o el balón intragástrico, que sólo suele emplearse como puente a una cirugía más definitiva en los obesos mórbidos de gran riesgo quirúrgico que precisen una pérdida de peso inicial para disminuir dicho riesgo.
- **Técnicas mixtas o restrictivas parcialmente malabsortivas.** el by-pass gástrico con Y de Roux (la técnica más empleada en la actualidad) y su variante laparoscópica, ambas de gran eficacia.

cia y mucho menos riesgos y complicaciones que las técnicas malabsortivas tipo by-pass biliopancreático.

- Técnicas malabsortivas puras. Antrectomía y gastroyeyunotomía con by-pass biliopancreático (SCOPINARO). Excelente técnica para conseguir una gran pérdida de peso, pero con muchas complicaciones asociadas a la malnutrición que deriva del by-pass enzimático, motivo por el que se realiza en un porcentaje pequeño de los pacientes con obesidad mórbida (MIR 96-97, 83).



By-pass yeyunoileal



Gastroplastia

By-pass bilio-pancreático

Figura 69. Técnicas de cirugía bariátrica.

Tabla 62. Complicaciones de la cirugía bariátrica.

TEMPRANAS

- Vómitos posprandiales (la más frecuente).
- Fístula anastomótica.
- Caída de pelo.
- Esteatosis, aumento de enzimas hepáticas.

TARDÍAS

- Vómitos (la más frecuente).
- Colelitiasis: hasta en el 50%, por ello suele asociarse colecistectomía profiláctica.
- Anemia: por déficit de vit. B y folatos (33%), microcítica (10%), macrocítica (10%).
- Úlcera.
- Reflujo gastroesofágico.
- Dolor abdominal.
- Inclusión del material protésico.
- Problemas nutricionales.
- Problemas neurológicos: neuropatía periférica, Wernicke-Korsakoff.
- Déficit de ácidos grasos.
- Inadecuada pérdida de peso.

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. 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 severamente la calidad de vida del paciente, debiendo estar seguros de la aceptación de dicha posibilidad antes de la cirugía.

TEMA 8. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO.

8.1. Hipercalcemia.

ETIOLOGÍA.

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia incluye un considerable número de etiologías. Las causas más comunes son la enfermedad paratiroidea (la 1ª) y las enfermedades malignas (2ª causa más frecuente), que explican el 90% de los casos.

Tabla 63. Causas de la hipercalcemia

(MIR 01-02, 77; MIR 00-01, 65; MIR 95-96F, 152; MIR 00-01, 260).

- **Exceso de PTH:**
 - Hiperparatiroidismo primario por adenoma, carcinoma o hiperplasia.
 - Tratamiento con litio.
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
- **Exceso de vitamina D:**
 - Intoxicación vit. D.
 - Enfermedades granulomatosas.
 - Sd. de Williams (hipercalcemia de la infancia).
- **Tumores:**
 - Osteólisis: mama, mieloma, etc.
 - Paraneoplásica por PTHrp: epidermoides, renal.
 - Paraneoplásica por vit. D: linfomas.
- **Aumento del recambio óseo:**
 - Hipertiroidismo.
 - Exceso de vitamina A.
 - Tiacidas.
 - Inmovilización prolongada.
- **En la IRC:**
 - HiperPTH secundario grave.
 - Intoxicación aluminio.

CLÍNICA.

La hipercalcemia, independientemente de su causa, produce cansancio, depresión, confusión mental, anorexia, náuseas y vómitos, estreñimiento, hipotonía, letargia, defectos reversibles del túbulo renal, aumento de la diuresis, 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.

1. 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 80-85% de los casos (MIR 99-00, 74), mientras que la hiperplasia se encuentra en un 15-20% de los casos. Ambas formas de enfermedad pueden aparecer de forma esporádica o como trastornos familiares: MEN 1 y MEN 2a. El carcinoma paratiroideo es muy poco frecuente.

2. CLÍNICA.

La mayoría de los casos diagnosticados en la actualidad son asintomáticos, siendo descubierta la hipercalcemia como una observación

meramente fortuita. Existe HTA en el 50-70% de los pacientes. Es más frecuente el ulcus péptico y la gastritis. Puede existir pancreatitis aguda y coledoclitiasis. Otras manifestaciones son: cefalea, astenia, depresión, anemia, queratopatía en banda, estreñimiento, debilidad muscular proximal, poliuria, gota y condrocalcinosis. Pero los dos grupos más representativos de manifestaciones son:

- 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.
- 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).

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 70. Lesiones óseas en el hiperparatiroidismo primario. Resorción ósea en cortical de falanges y osteítis fibrosa quística (tumores pardos) en metacarpianos y metatarsianos.

3. DIAGNÓSTICO.

Diagnóstico bioquímico. Los puntos 1 y 3 son los más importantes para el diagnóstico del HPP.

- 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).
- Acidosis metabólica (eliminación de bicarbonato).
- Vitamina D y sus metabolitos suelen estar altos.
- 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-sesta-mibi: en la actualidad la combinación de ambas técnicas ofrece la mayor rentabilidad diagnóstica.
- Otras técnicas como la TC o RM son inferiores a las anteriores y están en desuso.
- La localización intraoperatoria es la mejor opción, incluso la reciente introducción de sondas con isótopos radiactivos o la determinación intraoperatoria de PTH para constatar la resección con éxito son opciones con gran futuro en esta patología.

4. TRATAMIENTO.

- Tratamiento médico. Si la hipercalcemia es grave y sintomática, es necesario reducir el nivel de calcio rápidamente (ver 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). Dentro de este grupo de edad, en las mujeres menopáusicas la administración de estrógenos retrasa la desmineralización ósea.
- Tratamiento quirúrgico. La cirugía es el único tratamiento curativo del HPP. Si existe adenoma paratiroideo se extirpa la glándula adenomatosa, siempre realizando la exploración del resto de las glándulas que se suelen biopsiar. 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) (MIR 01-02, 69).

Tabla 64. Indicaciones de cirugía en el Hiperparatiroidismo Primario (Workshop 2002) (MIR 99-00F, 88).

- Menores de 50 años.
- Mayores de 50 años con alguna de las siguientes:
 - Calcio sérico 1 mg/dl por encima del nivel máximo del laboratorio, es decir, mayor de 11,5 mg/dl en plasma.
 - Historia de un episodio de hipercalcemia potencialmente letal, enfermedad neuromuscular grave o fracturas.
 - Reducción del aclaramiento de creatinina en más del 30%.
 - Existencia de cálculos renales en las Rx abdominales o nefrolitiasis recidivante.
 - Calciuria superior a 400 mg/día.
 - Reducción de la masa ósea más de 2,5 desviaciones típicas en la densitometría (usando t score).

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. La hipocalcemia postoperatoria es 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 2 ó 3 días, hay que comenzar tratamiento con suplementos de calcio oral y vitamina D3. Siempre es necesario monitorizar los niveles de magnesio, ya que el déficit de magnesio puede alterar la secreción de PTH.

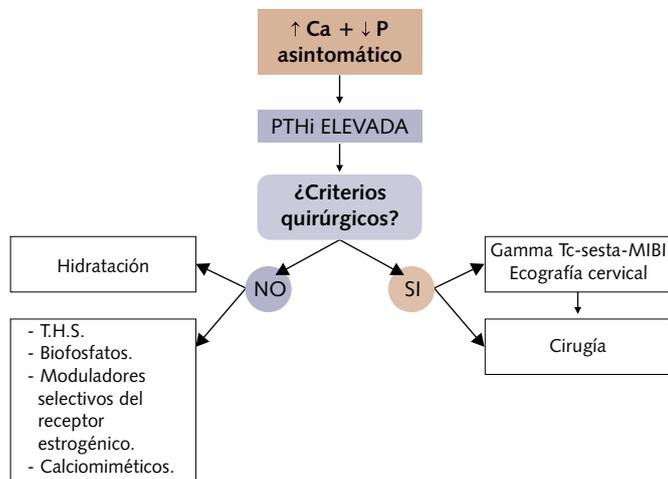


Figura 71. Actitud ante el hiperparatiroidismo primario.

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 asintomáticos en la mayoría de los casos.

Las características bioquímicas de este cuadro son: excreción urinaria de calcio y magnesio reducida, (reabsorción renal de calcio superior a 99%), hipercalcemia, hipermagnesemia, PTH inmuno-reactiva 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 postquirúrgico.

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 las 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.

1. 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 (prostaglandinas de la serie E). 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, interleuquina 1, linfoxina).
- Mediación humoral. Los tumores sólidos que no infiltran hueso pueden producir hipercalcemia mediante la secreción de facto-

res que estimulan la resorción osteoclástica del hueso. La PTHrP parece ser el responsable de la hipercalcemia asociada a tumores epidermoides (son los que más frecuentemente se asocian a hipercalcemia) de pulmón, riñón y aparato genitourinarios y algunos tumores mamarios. Algunos linfomas, sobre todo los de células B, muestran niveles aumentados de 1,25 (OH)2 D3, que puede 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? Tan sólo uno o dos casos aislados de tumores pulmonares (muy raro).

2. 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) son manifiestos 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.

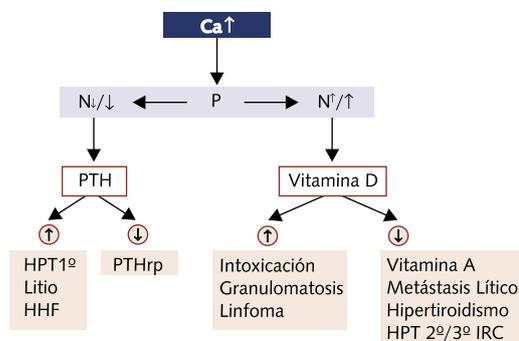


Figura 72. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia.

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 vit. D, escasa ingesta dietética o exposición insuficiente a la luz solar; enfermedades del intestino delgado con malabsorción, enfermedad hepato-biliar, insuficiencia pancreática crónica; tratamiento anticonvulsivo; 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.

1. 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 (OH)2 D3, 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 hipocalcemiante del fósforo y por la disminución de la disponibilidad del calcio óseo). Cuando existe HPS muy severo, los enfermos muestran sin embargo hiperfosfatemia con hipercalcemia (ya que la hipersecreción de PTH supera la resistencia ósea).

2. 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).

3. TRATAMIENTO.

El tratamiento médico del HPS asociado a insuficiencia renal consiste en la reducción de la ingesta de fosfato en la dieta (MIR 99-00, 69), en la administración de antiácidos no absorbibles que disminuyen la absorción intestinal de fósforo (hidróxido de aluminio) o antiácidos que contengan calcio y la administración de calcitriol, que inhibe la secreción de PTH. En situaciones avanzadas, es necesaria la cirugía si existe crecimiento importante de las glándulas paratiroides.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERCALCEMIA.

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia se debe establecer en primer lugar de acuerdo a criterios clínicos. Los aspectos clínicos más importantes son: 1) 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. 2) Los datos de cronicidad: si la hipercalcemia dura más de un año, habitualmente se puede descartar un tumor maligno como causa.

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, se elevan en más del 90% de las ocasiones. 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).

Tabla 65. Indicaciones paratiroidectomía en IRC.

- Hipercalcemia severa.
- Enfermedad ósea progresiva definida radiológica o histológicamente.
- Prurito que no responde a diálisis y tratamiento médico.
- Calcificaciones extraesqueléticas
- Miopatía sintomática no explicada por otras causas.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERCALCEMIA.

Los principios generales para el control de la hipercalcemia incluyen: la corrección de la depleción de volumen y la 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 vit. D), y tratar el factor desencadenante, si se puede. (MIR 05-06, 75)

La selección del tratamiento 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: hidratación, bifosfonatos y calcitonina. 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. Algunos tratamientos eficaces (mitramicina, fosfato oral, corticoides) poseen una toxicidad importante.

8.2. Hipocalcemia.

Tabla 67. Causas de hipocalcemia (MIR 96-97F, 78).

- **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.
 - Sd. hueso hambriento (tras paratiroidectomía).

ETIOLOGÍA.

La hipocalcemia crónica es mucho menos frecuente que la hipercalcemia. Puede existir hipocalcemia transitoria en algunas enfer-

Tabla 66. Tratamiento médico hipercalcemia (MIR 02-03, 114; MIR 99-00F, 79; MIR 95-96, 61).

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 h. siguientes.	• Extrae el calcio del dializado.	• Muy útil en la insuficiencia renal.
Bifosfonatos (i.v., oral)	1-2 días.	Entre 14-15 días.	• Disminuye la resorción ósea al inhibir la acción del osteoclasto.	• Hiper/hipofosfatemia. • Fiebre (20%). • Se utilizan sobre todo los de 2ª 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 mg/dl. • Uso limitado: hipocalcemia grave y calcificaciones ectópicas.

medades 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.

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, 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, 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.

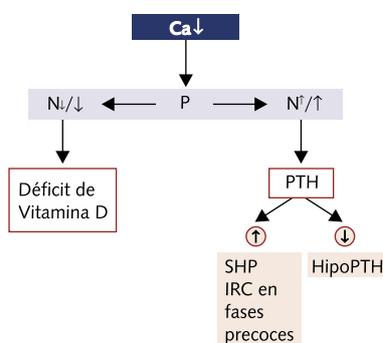


Figura 73. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia.

HIPOPARATIROIDISMO.

HipoPTH postquirúrgico. 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.

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 una forma de hipoparatiroidismo que se asocia a otras endocrinopatías (síndrome poliglandular autoinmune 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 paratiroideas, asociado a una displasia tímica y malformaciones cardiovasculares (por falta de desarrollo de la 3ª y 4ª bolsa faríngea en el embrión).
- El síndrome de Kearn-Sayre, en el que el hipoPTH se asocia a degeneración retiniana, ataxia, oftalmoplejía y miopatía.
- Hemocromatosis (por infiltración de hierro en el tejido paratiroideo) y en la enfermedad de Wilson (por infiltración de cobre).
- HipoPTH transitorio post I-131 para el tratamiento del hipertiroidismo.
- Metástasis tumorales en las glándulas paratiroides.

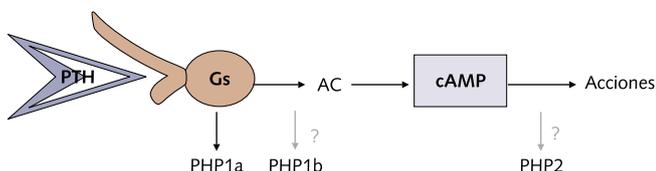


Figura 74. Alteraciones en la vía de acción de la PTH en el pseudohipoparatiroidismo.

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.

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, pseudo-pterygium colli y acortamiento del 4º y 5º metacarpiario. 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 bioquímica de esta enfermedad reside en un defecto en la función de la proteína Gs por una mutación inactivante (crom 20). 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). Se conoce como pseudopseudohipoparatiroidismo a aquel cuadro que clínicamente tiene las características somáticas de la osteodistrofia de Albright, pero que es normocalcémico y tiene una respuesta normal a la infusión con PTH (ver diagnóstico).

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 (ver diagnóstico).

SHP tipo II. Este trastorno es bastante raro. Los pacientes no presentan tampoco las características somáticas del morfotipo 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 cual indica que el defecto para la acción de la hormona reside en un lugar situado más allá de la producción de AMPc.

Tabla 68. Características diferenciales del hipoparatiroidismo y el pseudoparatiroidismo.

TIPO	HIPOCALCEMIA HIPERFOSFATEMIA	PTH	RES PUESTA AMP C	RES PUESTA P	DÉFICIT DE SUBUNIDAD G
HipoP	Sí	baja	+	+	No
SPH1a	Sí	alta	-	-	Sí
SHPIb	Sí	alta	-	-	No
SHPII	Sí	alta	+	-	No
SSHP	No	normal	+	+	Sí

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 (paradójicamente) y disminución de la respuesta periférica a esta. La hipomagnesemia se clasifica como primaria o secundaria. La hipomagnesemia primaria se produce por defectos de absorción intestinal o renal de carácter hereditario. Más frecuentemente aparece hipomagnesemia secundaria por déficits 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 déficits severos o con hipocalcemia severa, junto con suplementos orales de magnesio, a veces durante mucho tiempo (MIR 97-98; 202).

OTRAS CAUSAS DE HIPOCALCEMIA.

Debemos considerar como causa de hipocalcemia también:

- Insuficiencia renal crónica (ver hiperparatiroidismo secundario).

- Déficit de vitamina D por problemas dietéticos o por escasa exposición solar.
- Tratamiento con fármacos anticonvulsivos, que aumentan la transformación hepática de vit. D en compuestos inactivos. La difenilhidantoína tiene además un efecto inhibitorio sobre la absorción intestinal de calcio.
- Raquitismo dependiente de vitamina D.
- Hiperfosfatemia aguda y grave: aparece en situaciones de gran destrucción celular, hipotermia, insuficiencia hepática aguda, y enfermedades malignas hematológicas.
- Malabsorción intestinal: se asocia a hipofosfatemia (MIR 95-96, 140).

DIAGNÓSTICO.

La hipocalcemia crónica ocurre en pocos trastornos, generalmente por ausencia o resistencia a la PTH (HipoPTH y SHP). Hipocalcemia de inicio reciente en un adulto sugiere déficits nutricionales, enfermedades renales o alteraciones intestinales que provocan ineficacia de la vit D.

- Existe hipocalcemia con hiperfosfatemia asociados a HipoPTH y SHP, y también en la insuficiencia renal inicialmente. Hipocalcemia con hipofosfatemia aparecerá asociada a ineficacia de la vit D (tratamiento anticonvulsivo, malabsorción intestinal, déficit de vit D) y también en la hipomagnesemia.
- Niveles de PTH variables. En el hipoPTH, PTH baja o indetectable. En el SHP, niveles de PTH elevados.
- Hay que descartar la existencia de hipomagnesemia.
- Equilibrio ácido-base: normal o con tendencia a la alcalosis.
- Orina. Hiper calciuria, aumento de la reabsorción de fosfatos en el HipoPTH.
- Vitamina D y sus metabolitos. Generalmente bajos.
- Test de infusión de PTH (Test de Ellsworth-Howard). Esta prueba nos permite diferenciar el hipoPTH de los SHP. 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.

TRATAMIENTO.

El tratamiento crónico del hipoPTH (hereditario o postquirúrgico) 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 2 a 3 g de calcio elemental por día. Para el tratamiento con vitamina D podemos utilizarla a ella o a sus metabolitos (colecalfiferol - vit. D3, ergocalciferol-vit. D2). El calcitriol tiene una vida 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 vit D. Otro grupo de fármacos utilizados pueden ser los diuréticos tiacídicos, 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.

TEMA 9. TRASTORNOS QUE AFECTAN A SISTEMAS ENDOCRINOS MÚLTIPLES.

9.1. Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1 (MEN 1).

El MEN 1 o síndrome de Wermer 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 MEN1 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 MEN2, en el que la tiroidectomía profiláctica se realiza antes de la aparición de cáncer de tiroides en edades tempranas.

El hiperparatiroidismo es más frecuente, sus características no difieren de las del hiperparatiroidismo esporádico. La hiperplasia paratiroidea es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo en el MEN 1, aunque también se han descrito adenomas.

La segunda manifestación más frecuente en el MEN 1 es la neoplasia de los islotes pancreáticos y suele presentarse a la vez que la afectación paratiroidea.

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).

Tabla 69. Asociaciones en el MEN 1.
(MIR 01-02, 75; MIR 00-01F, 120; MIR 05-06, 76).

Manifestaciones endocrinas	Manifestaciones no endocrinas
1. Hiperplasia/adenoma paratiroideo (90%). 2. Tumor enteropancreático (70%). • Gastrinomas (40%). • Polipéptido pancreático (20%). • Insulinoma (10%). • Otros más raros (vipoma, glucagonoma, etc.) 3. Tumores hipofisarios (40%). • Prolactinoma (20%). • Acromegalia (5%). • Combinado de prolactina y GH (5%). • No secretor (5%). • Otros (TSH, etc.). 4. Adenomas no funcionantes de suprarrenal (25%).	1. Angiofibromas faciales (85%). 2. Colagenomas (70%). 3. Lipomas (30%).

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, además de las condiciones habituales que condicionan la cirugía, existe un criterio adicional y es que la hipercalcemia puede estimular la liberación de gastrina y la aparición de un sd. de Zollinger-Ellison. 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 bromocriptina en los tumores hipofisarios productores de PRL es satisfactorio en la mayoría de los casos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2 (MEN 2).

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 cutáneo. En el MEN 2B, CMT y feocromocitoma se asocian a neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal y rasgos marfanoides. El locus de las cuatro variantes del MEN 2 se ha localizado en el cromosoma 10. El screening periódico de los familiares de pacientes afectados de MEN 2, si bien clásicamente se hacía mediante la medición de la respuesta de calcitonina a la pentagastrina o al calcio, hoy se realiza mediante estudio genético. Para ello se estudian las mutaciones que existen en el protooncogen RET, utilizando células de sangre periférica. Está indicado en todos los familiares de primer grado (MIR 98-99F, 199). Cuando la prueba da positiva, una tiroidectomía precoz puede evitar la muerte por CMT.

MEN tipo 2A (sd. 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 (50%) y produce mucha mayor cantidad de adrenalina que noradrenalina. El hiperparatiroidismo (la forma más frecuente es la hiperplasia) aparece en el 15-20% de los pacientes con MEN 2A (MIR 97-98F, 31).

Tabla 70. Asociaciones del MEN 2.

Tipo	Síndrome	Características
MEN 2A	MEN 2A	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma medular tiroides (90%). • Feocromocitoma (50%). • Hiperplasia/adenomas paratiroides (30%).
	CMF	• Carcinoma medular familiar aislado.
	Con amilodosis liquenoide cutánea	• Lesión pruriginosa en dorso superior.
	Con enfermedad de Hirschsprung	• MEN 2A o CMF con agangliosis colónica.
MEN 2B	MEN 2B	• CMT, feocromocitoma, ganglioneuromatosis intestinal y mucosa.
	Marfanoide	• Idem con hábito marfanoide.

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 que aparecen en la neurofibromatosis.

9.2. Síndromes poliglandulares autoinmunes.

El PGA tipo 1 no presenta asociaciones con HLA y se hereda con carácter autosómico recesivo (gen AIRE, cromosoma 21). El síndrome PGA tipo 2 se asocia con los haplotipos HLA DR3/DR4 y presenta una herencia poligénica.

Tabla 71. Asociación de enfermedades en los síndromes poliglandulares autoinmunitarios (MIR 00-01, 73).

<p>PGA 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Candidiasis mucocutánea. - Hipoparatiroidismo. - Adrenalitis autoinmune. - Otros: hipogonadismo, alopecia areata, hipotiroidismo, malabsorción, hepatitis crónica activa, vitíligo, anemia perniciosa, etc. <p>PGA 2 o S. de Schmidt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adrenalitis autoinmune. - Enfermedad tiroidea autoinmunitaria. - Diabetes mellitus tipo I. - Otros: hipogonadismo, miastenia grave, vitíligo, alopecia areata, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, etc.
--

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, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Aunque más raramente que en el tipo 2, puede aparecer diabetes mellitus. El 60% de las mujeres se vuelven hipogonádicas, mientras que sólo lo hace el 15% de los varones.

El hipoparatiroidismo es raro en el síndrome PGA tipo 2, que es de presentación en edad adulta. La insuficiencia suprarrenal primaria es la manifestación más frecuente del PGA tipo 2 (sd. de Schmidt). A esta se asocian con gran frecuencia diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune. Hasta el 25% de los pacientes con miastenia grave presentan un síndrome PGA de tipo 2.

TEMA 10. TUMORES DE LAS CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS. TUMORES CARCINOIDES.

Los tumores de células pancreáticas, a diferencia de otras neoplasias del aparato digestivo, se caracterizan por producir síntomas relacionados más con el exceso de producción hormonal que con el crecimiento. Las células endocrinas del páncreas pertenecen al grupo de células APUD y conservan una función celular muy dife-

renciada, siendo capaces de sintetizar monoaminas y hormonas peptídicas.

10.1. Gastrinoma. Sd. de Zollinger-Ellison.

Ver capítulo de Digestivo.

10.2. Insulinoma.

Ver Tema de Hipoglucemias.

10.3. Vipoma. Sd. de Werner-Morrison.

Los tumores productores de VIP son los tumores pancreáticos procedentes de las células D más frecuentes (células D1). A diferencia de gastrinomas e insulinomas, suelen alcanzar un gran tamaño, ya que clínicamente tardan en manifestarse. Suelen ser malignos y el 60% 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.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

Las manifestaciones clínicas de este tumor son diarrea secretora, debilidad, hipopotasemia e hipoclorhidria. El volumen de heces es superior a 3 litros/d (“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. El 50% de los pacientes presenta hiperglucemia (glucogenólisis hepática inducida por elVIP 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.

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 (estreptozotocina + fluorouracilo) 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. El octreótide 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 A) son raros, suelen ser únicos, de crecimiento lento y alcanzan gran tamaño. Más del 75% 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 ampolloso. Se localiza preferentemente en cara, abdomen, periné y extremidades distales (MIR 98-99, 81; MIR 94-95, 252). Los pacientes pueden presentar glositis, queilitis, estomatitis, uñas distróficas, pelo fino, anemia, hipoaminoacidemia, pérdida de peso y enfermedad tromboembólica. Se le conoce también como “síndrome de las 4D” (Diabetes, Depresión, Dermatitis, Deep vein trombosis). El diagnóstico se realiza demostrando niveles muy altos de glucagón (en ayunas >1.000 pg/ml); se diferencia de otras situaciones que cursan con glucagón alto (cetoacidosis, celíaca, 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 un 30%. Con frecuencia, la cirugía tiene como objetivo reducir la masa tumoral. La quimioterapia no es útil. El tratamiento con octreótide 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. No se ha descrito una asociación con MEN 1, sin embargo la asociación con feocromocitoma y neurofibromatosis sugiere una posible asociación con MEN 2B. Algunos otros tumores de células APUD secretan somatostatina (feocromocitoma, tumor de células de avena, carcinoma medular de tiroides, etc.). 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% 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 del islote pancreático capaces de sintetizar GH o GRH (acromegalia), ACTH o CRH (Cushing), sustancia PTH-like (hipercalcemia), etc.

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 del 90% de los casos de las células enterocromafines del aparato digestivo, y aunque pueden aparecer en cualquier zona del tubo digestivo, las localizaciones más frecuentes son apéndice, recto e íleon (MIR 99-00, 176). 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, los más frecuentes, son muchas veces 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.

SÍNDROME CARCINOIDE.

1. 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 extraintestinal y de los bronquios pueden tener manifestaciones del síndrome carcinoide, aunque no haya metástasis. Clásicamente se ha clasificado a los tumores carcinoides, según su origen embrionario, en:

- Derivados del intestino anterior: los que aparecen en bronquios, estómago, duodeno, yeyuno, páncreas y vías biliares.

- Derivados del intestino medio: los que aparecen en íleon y apéndice.
- Derivados del intestino posterior: los que aparecen en colon y recto.

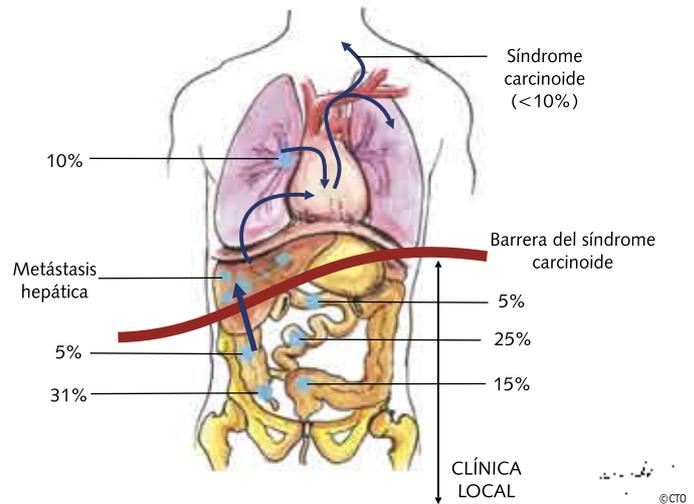


Figura 75. Localización y clínica más frecuente de los tumores carcinoides.

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) (MIR 94-95, 75). La serotonina induce secreción intestinal, estimula la motilidad intestinal y disminuye la absorción, hechos que explicarían la diarrea. También estimula la fibrogénesis. Otros productos elaborados por los tumores carcinoides son péptidos y monoaminas como: histamina, catecolaminas, bradiquininas, endorfinas, ACTH (recordar S. Cushing ectópico), ADH (recordar SIADH), gastrina, etc.

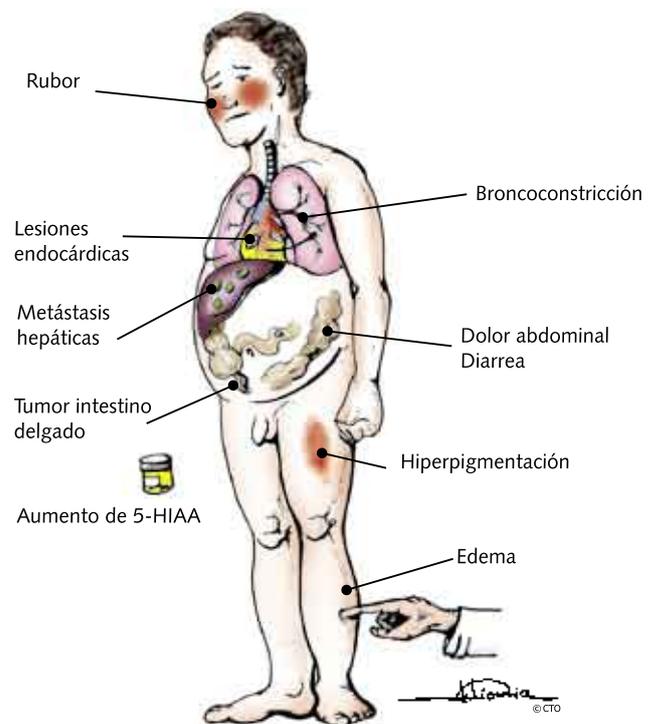


Figura 76. Clínica del síndrome carcinoide.

2. CLÍNICA.

La secreción hormonal de las células enterocromafines de los tumores carcinoides pueden 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: rubefacción cutánea, diarrea y cardiopatía valvular (por fibrosis endocárdica, que afecta sobre todo las válvulas derechas: tricúspide y pulmonar, lo más frecuente es la insuficiencia tricúspide) y con menos frecuencia hipotensión paroxística, telangiectasias y sibilancias. Estos episodios pueden desencadenarse por estrés, ingestión de alimentos y alcohol.

3. 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 (bario, endoscopia, TC).

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%. Si existieran dudas sobre el diagnóstico la medición de serotonina en plasma o en plaquetas ayudaría a establecer el diagnóstico definitivo. En los carcinoides gástricos el 5-hidroxiindolacético en orina puede ser normal. Las pruebas de provocación de la rubefacción facial se hacen con alcohol, pentagastrina y adrenalina (microgramos) cuando la analítica es dudosa (MIR 98-99, 73).

Los carcinoides expresan receptores para la somatostatina en más de un 80% de los casos. Ello hace posible utilizar octreótido marcado radiactivamente para la localización de los tumores. Para ello se utiliza el octreo-scan, mediante cámara gammagráfica. La sensibilidad es del 89% para localizar tanto enfermedad primaria oculta como enfermedad metastásica.

4. TRATAMIENTO.

Tratamiento médico. Dado que la mayoría de los pacientes con síndrome carcinoide presentan metástasis, el tratamiento quirúrgico rara vez es curativo. El octreótido 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 (hipotensión, angor). Otros tratamientos utilizados son:

- Diarrea: loperamida, atropina (reducen motilidad); metisergida y ciproheptadina (antagonistas de la serotonina).
- Rubefacción facial: antagonistas de los receptores histamínicos H1 y H2 (difenhidramina, ranitidina).
- Sibilancias: broncodilatadores y esteroides.

El interferón alfa 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. Incluso el tratamiento combinado con análogos de la somatostatina (octreótido y lanreótido) ha sido eficaz a la hora de controlar los síntomas de los pacientes con resistencia a dichos análogos de forma aislada. Se está evaluando el tratamiento mediante análogos de la somatostatina marcados radiactivamente como forma de radioterapia selectiva.

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. Son tumores radorresistentes y responden de forma débil a la quimioterapia. Puede utilizarse la embolización hepática para aliviar los síntomas carcinoides.

TEMA 11. TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUAL.

La diferenciación sexual es un proceso secuencial y organizado: el sexo cromosómico se establece en el momento de la fecundación, determina a su vez el desarrollo del sexo gonadal, que a su vez da lugar al desarrollo del sexo fenotípico, responsable del aparato urogenital femenino o masculino. Cualquier alteración en las etapas del desarrollo embrionario produce una alteración de la diferenciación sexual. Los trastornos del desarrollo sexual se van a clasificar pues en tres grandes grupo.

Los factores que gobiernan el inicio de la pubertad no se han definido claramente y probablemente se encuentren a nivel del sistema hipofiso-hipotalámico, 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 período consiste en la ausencia de desarrollo puberal y en el desarrollo prematuro de esta. A continuación se desarrollarán los aspectos principales de las alteraciones de la diferenciación sexual (primeros tres apartados) y del desarrollo sexual (en los dos últimos).

11.1. Alteraciones del sexo cromosómico.

Ver tabla 68 en página siguiente.

11.2. Alteraciones del sexo gonadal.

DISGENESIA GONADAL PURA.

- Patrón cromosómico. Cariotipo normal 46 XX o 46 XY. Posiblemente la base sea una mutación de un solo gen esencial que afecta al desarrollo gonadal.
- Desarrollo gonadal. Cintillas bilaterales.
- Genitales externos. Mujer inmadura.
- Genitales internos. Utero y trompa de Falopio infantiles.
- Desarrollo mamario. Variable, mujer inmadura.
- Otras características. A diferencia del sd. de Turner, presentan una talla normal o alta. El 40% presentan un cierto grado de feminización.
- Tratamiento. Las cintillas gonadales, especialmente del cariotipo XY, deben ser extirpadas por su alta incidencia de tumores. El tratamiento con estrógenos es similar al del síndrome de Turner.

SÍNDROME DEL TESTÍCULO AUSENTE. REGRESIÓN TESTICULAR.

- Patrón cromosómico. 46 XY normal. Existe fracaso testicular de causa no conocida.
- Desarrollo gonadal. Testículos ausentes o rudimentarios.
- Genitales externos. Variable, ausencia de virilización, grados variables de virilización y fenotipo masculino normal con anorquia.
- Genitales internos. Existe regresión de las estructuras müllerianas casi siempre y desarrollo variable del sistema de Wolff, dependiendo de cuando ocurra el fracaso testicular.
- Otras características. Puede ser familiar.
- Tratamiento. El tratamiento de los dos extremos es fácil (46 XY con fenotipo femenino e infantilismo sexual, por fracaso testicular muy precoz y 46 XY con fenotipo masculino y anorquia bilateral, por fracaso testicular tardío). A los primeros se les feminiza con estrógenos, y a los segundos se les da tratamiento de sustitución androgénico. El tratamiento es más difícil en los casos de ambigüedad genital.

11.3. Alteraciones del sexo fenotípico.

PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO.

1. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.

Consiste en un grupo de trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal. Cada alteración es el resultado de un déficit hereditario de una de las enzimas. 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 con pérdida de sales existe déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides. Es la causa más frecuente de genitales ambiguos en el recién nacido.
- 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 corta.
- 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. Si no se tratan, también pueden tener talla corta.

Tabla 72. Resumen de las alteraciones del sexo cromosómico (MIR 03-04, 47; MIR 98-99F, 178, MIR 90-91, 257).

	S. Klinefelter	S. varón XX	Disgenesia gonadal. S. de Turner	Disgenesia gonadal mixta	Hermafroditismo verdadero
Crom	El más frecuente es el 47 XXY o el mosaico 46 XY/47 XXY. Es la más frecuente de la diferenciación.	46 XX. La mayoría presentan material cromosómico de Y en alguno de los X.	Aproximadamente la mitad son 45 X; el 25% son mosaico 45 X/46 XX y el resto presentan un cromosoma X con anomalías estructurales.	2/3 partes presentan un cariotipo 45X/46 XY y el resto presenta un cariotipo 46 XY. Es la segunda causa más frecuente de ambigüedad genital después de la hiperplasia suprarrenal congénita.	2/3 partes presentan cariotipo 46 XX, 1/10 parte presenta 46 XY, el resto mosaico o quimeras variables. Se cree que existe material suficiente del cromosoma Y en el cariotipo 46 XX para inducir la masculinización.
Gónadas	Testículos hialinizados. Los prepuberales son pequeños de aspecto normal, después pequeños y duros, azoospermia y esterilidad. Gonadotrop elevadas, testosterona disminuida.	Similar a Klinefelter, testículos pequeños e hialinizados.	Estrías gonadales, carecen de folículos y están constituidas por un estroma fibroso indistinguible del estroma ovárico. Gonadotropinas elevadas y estradiol bajo.	Testículo en un lado y una estría gonadal en el otro.	Existencia de epitelio germinal ovárico y testicular. Puede existir un ovario y un testículo o una gónada con aspecto histológico de ambos (ovoteste).
Gen ext.	Varón normal. Puede existir disminución del tamaño del pene.	Varón normal.	Son inequívocamente femeninos pero permanecen inmaduros. Escasez de vello pubiano y axilar	Ambiguos, aumento del falo, seno urogenital y fusión variable del labio escrotal. 2/3 de estos niños se desarrollan como mujeres.	Muestran toda la gradación del espectro masculino a femenino. Las 2/3 partes se desarrollan como varones.
Gen int.	Varón normal.	Varón normal.	Constan de trompa de Falopio y útero infantiles con estrías gonadales en los ligamentos anchos.	Casi siempre se observa útero, vagina y una trompa de Falopio.	Habitualmente útero y seno urogenital; los conductos se corresponden con la gónada.
Mamas	Ginecomastia que aparece durante la adolescencia. El riesgo de cáncer de mama es 20 veces superior	Ginecomastia.	No hay desarrollo mamario, mujer inmadura.	Masculino.	Ginecomastia en el 75%.
Otras	Talla alta con predominio del segmento inferior, suele existir retraso mental. Incidencia aumentada de alteraciones de la función tiroidea, DM y alt de la función pulmonar. La variante mosaico es menos grave.	Talla más baja de lo normal, hipospadias frecuente.	Es la causa más frecuente de amenorrea primaria. Presentan talla corta y anomalías somáticas: linfedema de manos y pies, pliegues cutáneos, inserción baja del cuello, pterigium colli, tórax en coraza, separación exagerada de los pezones, micrognatia, epicantus, orejas prominentes de inserción baja. Pueden presentar coartación de aorta, acortamiento del 4 metacarpiano, malform renales, nevus pigmentados, hipoplasia ungueal, HTA, alt autoinmunes y 20% hipotiroidismo	1/3 parte presenta las alteraciones somáticas características del síndrome de Turner.	
Tratamiento	Ginecomastia-cirugía. En algunos pacientes hipoandrogenizados puede ser beneficioso el tratamiento con andrógenos		Se debe realizar una feminización con estrógenos a dosis crecientes hasta conseguir desarrollo mamario. El tratamiento con GH y oxandrolona mejora el pronóstico de talla final	Posibilidad de desarrollar un tumor gonadal (25%). El seminoma es el más frec del testículo intraabdominal. Gonadectomía profiláctica. Con fenotipo masculino se conservan los testículos escrotales y se extirpan las estrías y los testículos abdom.	Hay que asignar el sexo en la primera infancia y se debe extirpar la gónada y los conductos que no coinciden con el sexo asignado. Son raros los tumores.

- Síndrome pierde sal. Ocurre aproximadamente en el 80% de los casos, el defecto enzimático es más severo y hay déficit de aldosterona y cortisol, ocasionando un cuadro de vómitos, anorexia, depleción de volumen, hiponatremia, hipopotasemia y colapso en las primeras semanas de vida (MIR 95-96F, 21).
- Principal esteroide secretado: 17-hidroxiprogesterona. Para el diagnóstico se emplea la respuesta de 17 OH-progesterona al estímulo con ACTH (MIR 96-97F, 194; MIR 94-95, 260).
- La forma no clásica de presentación del déficit de 21 OH suele presentarse como un defecto menos grave de aparición tardía y manifestado por virilización y trastornos menstruales.

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-beta-OH esteroide deshidrogenasa.

- Estatus hormonal. Existe un déficit de cortisol y de aldosterona. La síntesis de andrógenos es detenida en la dehidroepiandrosterona, que es un andrógeno débil.
- Grado de virilización en la mujer. Virilización leve.
- 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 virilización y trastornos menstruales. Los varones presentan ginecomastia.
- Principal esteroide excretado. Dehidroepiandrosterona (DHEA).

2. 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-Hauser). Es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria después del síndrome de Turner. El cariotipo de estas pacientes es 46 XX, 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.

PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO.**1. ANOMALÍAS EN LA SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS.**

Aquí se incluyen los defectos enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal que provocan una síntesis deficitaria de testosterona, con virilización incompleta del embrión masculino. En algunos de ellos también se altera la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, dando lugar a una hiperplasia suprarrenal.

- Déficit de StAR - hiperplasia suprarrenal congénita lipóide. El gen de la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol ha sido clonado y hasta el momento no se han encontrado alteraciones del mismo. Las 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 (MIR 99-00F, 178-GC).
- Déficit de 3beta-OH esteroide deshidrogenasa (ver apartado anterior).
- Déficit de 17-hidroxilasa. Existe una disminución de cortisol, de aldosterona y de andrógenos. 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.
- Déficit de 17-liasa: existen algunos raros casos en los que la alteración es exclusivamente de la actividad liasa de la P450c17. En estos casos, se produce un pseudohermafroditismo masculino y las mujeres son incapaces de producir hormonas sexuales.
- Déficit de 17-beta-hidroxiesteroide-oxidoreductasa. 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.

Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal. El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y a veces, mineralocorticoides, está indicado en los trastornos que producen hiperplasia suprarrenal. La decisión sobre el tratamiento de las anomalías genitales depende de cada caso. En los recién nacidos hembra con genitales ambiguos no existe problema para la asignación del sexo y la feminización con estrógenos en la pubertad. En los recién nacidos varones con genitales ambiguos la decisión depende del defecto anatómico: si es muy importante, se prefiere su desarrollo como mujeres con corrección

quirúrgica, extirpación de las gónadas y feminización.

2. ANOMALÍAS DE LA ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS.

Estos cuadros tienen en común la normal producción de testosterona y la regresión de los conductos de Müller; sin embargo, existe una resistencia a la acción periférica de testosterona.

Déficit de la esteroide 5 alfa-reductasa 2.

- Herencia. Autosómica recesiva.
- Conductos de Wolff. Epidídimo, conductos deferentes y vesícula seminal normales, por la acción de testosterona.
- Espermatogénesis. Normal o disminuida.
- Seno urogenital. Femenino.
- Genitales externos. Clitoromegalia, hipospadias perineo escrotal grave.
- Mama. Masculina.
- Estatus hormonal. Testosterona normal, LH normal o elevada.
- Comentarios. El diagnóstico se realiza demostrando el defecto enzimático en cultivos celulares.

Trastornos del receptor androgénico.

- Feminización testicular o resistencia androgénica completa: síndrome de Morris. Recesiva ligada a X. Conductos de Wolff ausentes. No existe ningún órgano genital interno. Testículos con células de Leydig normales y túbulos seminíferos sin espermatogénesis. Pueden estar situados en el abdomen o en cualquier lugar del trayecto del conducto inguinal (hernia inguinal, labios mayores). Seno urogenital femenino, vagina corta que acaba en un fondo de saco. Genitales externos femeninos, escasez de vello axilar y pubiano, clítoris normal. Mama femenina y hábito general femenino. Testosterona elevada, estrógenos elevados y LH elevada (resistencia a la acción androgénica en la hipófisis). Es una forma frecuente de pseudohermafroditismo masculino. Es la tercera causa de amenorrea primaria. La principal complicación es el posible desarrollo de tumores sobre las gónadas no descendidas.
- Resistencia androgénica incompleta o síndrome de Reifenstein. Es una forma de pseudohermafroditismo incompleto producido por mutaciones variables del receptor de andrógenos. Recesiva ligada a X. Conductos de Wolff con desarrollo variable. Espermatogénesis ausente, criptorquidia. Seno urogenital variable desde masculino hasta femenino. Genitales externos con desarrollo masculino incompleto (hipospadias perineoescrotal). Mama femenina. Testosterona elevada, estrógenos elevados y LH alta. Comportamiento masculino; es necesaria la corrección quirúrgica del hipospadias y de la criptorquidia.
- Síndrome del varón estéril. No es en realidad una forma de pseudohermafroditismo, ya que la única manifestación de la anomalía de los receptores es la azoospermia. Una forma aún menos grave de manifestación de las alteraciones del receptor es la del varón fértil hipovirilizado.

3. SÍNDROME DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO MÜLLERIANO.

Es un trastorno muy poco frecuente. Los varones que lo padecen tienen un desarrollo fenotípico masculino normal con testículos normales (puede existir criptorquidia), pero además tienen útero, trompas y 1/3 superior de vagina, que pueden aparecer en el conducto inguinal o en un saco herniario. La causa es una ausencia de hormona antimülleriana o un defecto del receptor de ésta.

II.4. Pubertad precoz.

Se denomina pubertad precoz cuando el desarrollo sexual se produce en los niños antes de los 9 años, y cuando el inicio del botón mamario tiene lugar antes de los 8 años o la menarquia antes de los 9 en las niñas (MIR 98-99, 257). Cuando el desarrollo prematuro es adecuado para el sexo cromosómico y gonadal se denomina: precocidad isosexual. En cambio, la precocidad heterosexual ocurre cuando los caracteres sexuales que se están desarrollando no coinciden con el sexo genético (feminización en el varón y virilización en la mujer).

PUBERTAD PRECOZ ISOSEXUAL.

Pubertad precoz verdadera. Se caracteriza por una secuencia prematura, pero normal, del desarrollo puberal incluido el aumento de

gonadotropinas y los ciclos ovuladores en la mujer y la espermatogénesis en el varón. Este cuadro es más frecuente en las niñas.

En los varones, se utiliza el término “activación prematura del sistema hipotálamo hipofisario”, para referirse a la pubertad isosexual completa. Puede ser idiopática (siempre es un diagnóstico de exclusión) o secundaria a tumores o anomalías del SNC. El diagnóstico diferencial y el tratamiento es similar al utilizado para el sexo femenino.

En el sexo femenino el 90% de los casos es idiopático (también es un diagnóstico de exclusión), cuando no se puede demostrar alteración alguna del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. El 10% de los casos es debido a enfermedad orgánica cerebral (tumores cerebrales: gliomas, astrocitomas, ependimomas; encefalitis, meningitis, hidrocefalia, traumatismos, esclerosis tuberosa, etc.). El diagnóstico diferencial de este tipo de pacientes es fundamental para instaurar tratamiento precoz. Generalmente los estudios de imagen craneales nos permiten su diagnóstico.

Por último, una causa poco frecuente de pubertad precoz completa es la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante, debido a un déficit de 21 OH en las que se retrasa el diagnóstico y el tratamiento, y se comienza de forma tardía con sustitución de glucocorticoides.

Pubertad precoz verdadera incompleta. Este término se utiliza para describir el desarrollo prematuro de alguna de las características puberales, pero de forma aislada. Las dos entidades más frecuentes son la telarquía prematura (desarrollo de la mama antes de los 8 años) y la adrenarquía y pubarquía precoz idiopáticas, que consiste en el desarrollo precoz de vello axilar y pubiano sin ningún otro dato de secreción estrogénica. Este segundo cuadro es consecuencia de una secreción normal de andrógenos suprarrenales y se diferencia de la virilización por la ausencia, entre otros datos, de clitoromegalia y de maduración ósea prematura. Predispone a la existencia en el futuro de hiperinsulinismo y un incremento en el riesgo de presentar hiperandrogenismo ovárico. No es necesario el tratamiento y estas pacientes tienen su desarrollo puberal en el momento esperado. (MIR 05-06, 182).

Pseudopubertad precoz. En los varones se refiere a la virilización que no se acompaña de espermatogénesis, lo que indica que la producción de andrógenos no es secundaria a una activación del eje hipotálamo-hipofisario. *Los síndromes de virilización* ocurren por tumores de las células de Leydig, tumores secretores de hCG, tumores suprarrenales, hiperplasia suprarrenal congénita (generalmente déficit de 21-OH, también 11-OH con HTA), administración de andrógenos o hiperplasia de las células de Leydig (“Testotoxicosis”, esta anomalía puede ser hereditaria, como trastorno autosómico limitado al varón y transmitido por el padre afecto. Cursa con virilización a los 2 años). En todos estos casos, los niveles de testosterona están muy elevados. El tratamiento en cada uno de estos casos es etiológico (cirugía, esteroides, etc.). En los niños con hiperplasia de células de Leydig se ha intentado inhibir la síntesis de testosterona con ketoconazol.

La pseudopubertad precoz tiene lugar en las niñas cuando sufren feminización por un aumento de la secreción de estrógenos, pero sin ciclos menstruales ovulatorios. Los quistes y los tumores ováricos que secretan estrógenos (tumores de las células de la granulosa) son las causas más frecuentes de pseudopubertad precoz en las mujeres. Otros tumores ováricos que secretan estrógenos son los disgerminomas, teratomas, cistoadenomas y carcinomas. Sólo en raras ocasiones un tumor suprarrenal productor de estrógenos es capaz de producir una pubertad isosexual. El diagnóstico se realiza por la exploración rectoabdominal, técnicas de imagen como ecografía, TC o RM y laparoscopia.

Otras causas de pseudopubertad precoz son: 1) Medicamentos que contienen estrógenos, 2) síndrome de Russell-Silver o asimetría congénita asociada a talla corta y feminización precoz, 3) hipotiroidismo primario (vía TRH), 4) síndrome de McCune-Albright (displasia ósea poliostótica), que se caracteriza por manchas café con leche, displasia fibroquística de los huesos y precocidad sexual.

PUBERTAD PRECOZ HETEROSEXUAL.

La virilización en las niñas antes de la pubertad es consecuencia de una hiperplasia suprarrenal congénita o por la secreción androgénica por tumores ováricos o suprarrenales.

La feminización de los niños ocurre por el aumento relativo o absoluto de estrógenos en diversos trastornos como: tumores testiculares, hermafroditismo verdadero, carcinoma de pulmón y

otros tumores productores de gonadotropina coriónica, aumento de la conversión de los andrógenos a estrógenos o disminución del catabolismo hormonal (enfermedad suprarrenal, hipertiroidismo, hepatopatía), fármacos (estrógenos, gonadotropinas, clomifeno, ketoconazol, espironolactona, flutamida, etc.).

11.5. 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 severas hasta los 20-22 años).

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 bajas también, por lo que es fundamental diferenciar estos casos con la deficiencia aislada de gonadotropinas (síndrome de Kallman) (MIR 03-04, 47).

No existe ninguna prueba diagnóstica selectiva (SDHEA; test de GnRH) que nos permita diferenciar esta variante del desarrollo del hipogonadismo idiopático, siendo necesario el seguimiento durante varios años para ver la evolución auténtica.