

Endocrinología



Libro CTO de Medicina y Cirugía

REPÚBLICA

7^a
edición

DOMINICANA

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

© CTO EDITORIAL, S.L. 2023

Diseño: CTO Editorial

Maquetación: Cañizares Artes Gráficas

C/ Albarracín, 34 - 28037 Madrid

Tfno.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43

E-mail: ctoeditorial@ctoditorial.com

Página Web: www.grupocto.es

ISBN Obra completa: 978-84-19338-84-6

ISBN Endocrinología: 978-84-19338-68-6

Depósito Legal: M-4768-2023

Endocrinología



Libro CTO de Medicina y Cirugía

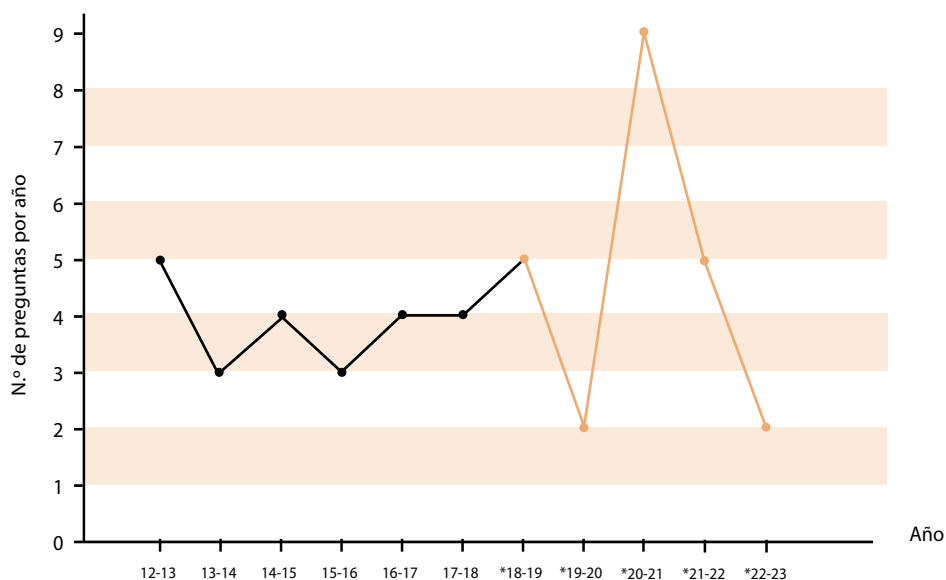
Coordinación editorial:

Ing. Raúl Díaz Vázquez
Dr. Francis Fajardo Martínez
Dra. Luiza Pamela Beato González
Dra. Aurelia Mayol González

Revisor:

Dr. Alexis A. Flaquer Fortuna

1. Evolución del número de preguntas



CTO Medicina
ENURM

N.º medio
de preguntas*

5

(4,6%)

*Mediana de los últimos 5 años
(porcentaje sobre el total
de 100 preguntas)

2. Distribución temática de la asignatura

TEMA	TÍTULO DE TEMA	12 13	13 14	14 15	15 16	16 17	17 18	18 19	19 20	20 21	21 22	22 23	TOTAL
4	Diabetes mellitus	3	2	1	2	1	2	3	1	5	2	-	22
5	Nutrición, dislipemia y obesidad	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	3
2	Enfermedades de tiroides	1	1	-	1	-	1	2	-	4	1	-	11
1	Enfermedades de la hipófisis y del hipotálamo	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	3
3	Enfermedades de las glándulas suprarrenales	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
9	Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP). Tumores y síndrome carcinoide	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
7	Trastornos del metabolismo del calcio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	4

CTO Medicina
ENURM

Índice

01. Enfermedades de la hipófisis y del hipotálamo.....	1	04. Diabetes mellitus.....	41
1.1. Hiperprolactinemia.....	1	4.1. Hormonas fundamentales implicadas en el metabolismo hidrocarbonado.....	41
1.2. Exceso de hormona de crecimiento: acromegalia y gigantismo.....	4	4.2. Epidemiología.....	42
1.3. Déficit de hormona del crecimiento (GH) y enanismo hipofisario.....	5	4.3. Diagnóstico.....	42
1.4. Adenomas hipofisarios.....	6	4.4. Clasificación.....	43
1.5. Hipopituitarismo.....	7	4.5. Patogenia.....	44
1.6. Síndrome de la silla turca vacía.....	8	4.6. Manifestaciones clínicas.....	45
1.7. Diabetes insípida.....	8	4.7. Complicaciones metabólicas agudas.....	45
1.8. Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH).....	11	4.8. Complicaciones crónicas de la diabetes.....	49
		4.9. Tratamiento.....	51
02. Enfermedades de tiroides.....	14	05. Nutrición, dislipemia y obesidad.....	57
2.1. Síndrome eutiroideo enfermo o de enfermedad sistémica no tiroidea.....	14	5.1. Nutrición y metabolismo lipídico.....	57
2.2. Bocio simple.....	14	5.2. Principios generales de nutrición.....	58
2.3. Hipotiroidismo.....	16	5.3. Dislipemias y su tratamiento.....	61
2.4. Hipertiroidismo.....	17	5.4. Obesidad y su tratamiento.....	63
2.5. Tiroiditis.....	24	06. Trastornos del metabolismo de las purinas.....	67
2.6. Patología nodular tiroidea.....	25	6.1. Hiperuricemia y gota.....	67
2.7. Tumores malignos del tiroides.....	26	07. Trastornos del metabolismo del calcio.....	71
03. Enfermedades de las glándulas suprarrenales.....	31	7.1. Hipercalcemia.....	71
3.1. Síndrome de Cushing.....	31	7.2. Hipocalcemia.....	75
3.2. Insuficiencia suprarrenal.....	34		
3.3. Feocromocitoma.....	37		



08. Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos	78	10. Trastornos osteo-metabólicos	83
8.1. Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos.....	78	10.1. Raquitismo y osteomalacia.....	83
8.2. Síndromes poliglandulares autoinmunitarios....	79	10.2. Enfermedad ósea de Paget.....	84
09. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP). Tumores y síndrome carcinoide	80	Conceptos clave.....	87
9.1. Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison.....	80	Preguntas ENURM 21, 22 y 23.....	92
9.2. Insulinoma	80	Bibliografía.....	94
9.3. Vipoma. Síndrome de Werner-Morrison	80		
9.4. Glucagonoma	81		
9.5. Somatostatinoma	81		
9.6. Tumores no funcionantes y otros.....	81		
9.7. Tumores carcinoides	81		

Enfermedades de la hipófisis y del hipotálamo

1.1. Hiperprolactinemia

Etiología

Las causas más frecuentes de elevación de prolactina son las fisiológicas, como el embarazo. Dentro de las patológicas es la toma de fármacos. Otras causas se recogen en la **Tabla 1.1**.

Manifestaciones clínicas

El exceso de prolactina causa trastornos de la función sexual y reproductora en varones y mujeres ya que produce una inhibición de la GnRH produciendo un hipogonadismo central

En la mujer con hiperprolactinemia son habituales las anomalías del ciclo menstrual como oligomenorrea, infertilidad debida a ciclos ano-

vulatorios o amenorrea. Es frecuente observar galactorrea (producción de leche fuera del periodo postparto) hasta en un 30-90% de las mujeres fértiles con hiperprolactinemia.

En el hombre, la sintomatología más precoz es la disminución de la libido, impotencia e infertilidad, así como la posible aparición de alteraciones del campo visual (por la compresión quiasmática de un macroprolactinoma). La hiperprolactinemia del varón rara vez produce ginecomastia o galactorrea.

Diagnóstico diferencial

La concentración de PRL es algo mayor en la mujer ($< 20\text{-}25 \mu\text{g/l}$) que en el varón ($< 15\text{-}20 \mu\text{g/l}$) en condiciones normales. Se eleva en el segundo trimestre del embarazo y alcanza su máximo en el momento del parto; los valores máximos oscilan entre 100 y 300 $\mu\text{g/l}$. Se debe

sospechar una enfermedad hipofisaria o hipotálamica ante cualquier hiperprolactinemia, una vez descartado el embarazo, el puerperio, la cirrosis, los estados poscríticos, la ingestión de determinados medicamentos, el hipotiroidismo y la insuficiencia renal.

Datos de laboratorio

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

Niveles séricos superiores a 250 $\mu\text{g/l}$ son prácticamente diagnósticos de un adenoma hipofisario productor de PRL, casi siempre un macroadenoma, y los niveles superiores a 100 $\mu\text{g/l}$ en ausencia de embarazo es muy probable que se deban a un microprolactinoma.

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

Tabla 1.1. Etiología de la hiperprolactinemia

Niveles elevados de prolactina pero inferiores a 100 pueden deberse a microadenomas, así como a lesiones del tallo y del hipotálamo, y al resto de causas de hiperprolactinemia no neoplásicas.

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

Existen dos situaciones en relación a la concentración de prolactina que debes conocer:

- **Macroprolactinemia:** se produce una hiperprolactinemia debida a la presencia de moléculas de prolactina de alto peso molecular que aunque se detectan en laboratorio, son biológicamente inactivas. Se debe sospechar ante cualquier paciente con hiperprolactinemia que no asocia síntomas. Se diagnostica mediante la prueba de polietilenglicol y no necesita tratamiento.
- **"Efecto hook":** ocurre cuando la concentración de prolactina es muy elevada y los anticuerpos que se emplean en laboratorio para su determinación se bloquean produciendo un resultado falsamente normal. Se debe sospechar ante un paciente con macroprolactinoma y clínica asociada pero con concentraciones normales de prolactina.

Recuerda

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

Prolactinomas

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios secretores más frecuentes. Se dividen arbitrariamente en microadenomas (< 10 mm) 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 (> 100-200 µg/l) orientan hacia su existencia. Los macroadenomas hipofisarios con elevación discreta de PRL (50-100 µg/l) no suelen ser prolactinomas, sino adenomas no funcionantes con hiperprolactinemia secundaria a compresión del tallo hipofisario.

Recuerda

→ La compresión del tallo hipofisario impide el paso de dopamina y por tanto la inhibición de prolactina, por lo que se produce hiperprolactinemia.

A. Presentación clínica

Los microprolactinomas son más frecuentes que los macroprolactinomas, siendo los primeros más frecuentes en mujeres y los segundos más frecuentes en varones. El motivo es que en las mujeres produce clínica más llamativa (galactorrea y alteraciones menstruales) por lo que se diagnostican antes. Sin embargo en los varones los síntomas pasan desapercibidos y se produce un retraso diagnóstico que implica tumores de mayor tamaño produciendo clínica de alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico. En las mujeres posmenopáusicas y en la infancia la forma de presentación más frecuente al diagnóstico también son los síntomas de ocupación central.

B. Tratamiento

Las indicaciones de tratamiento son (Tabla 1.2):

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

Microprolactinomas: en los siguientes casos:

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

Macroprolactinomas: se tratan siempre

Tabla 1.2. Indicaciones de tratamiento de los prolactinomas

Los macroadenomas hipofisarios siempre deben tratarse, mientras que aquellos microprolactinomas poco sintomáticos (mujeres premenopáusicas con ciclos regulares y galactorrea tolerable o mujeres posmenopáusicas con galactorrea tolerable) o asintomáticos pueden vigilarse periódicamente mediante determinaciones de prolactina puesto que la posibilidad de crecimiento es bastante baja.

C. Tratamiento médico

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

- **Agonistas dopaminérgicos clásicos:** la bromocriptina es un derivado ergotamínico con efecto dopaminérgico. El tratamiento se inicia de forma progresiva para reducir los efectos colaterales de náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión ortostática. 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.
- **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



cos sí pueden hacerlo a estos fármacos, por lo que ante la falta de respuesta a bromocriptina, el primer paso es el cambio a un agonista más potente, generalmente cabergolina, con el que se va a obtener respuesta hasta en el 60% de los casos resistentes.

Como efecto secundario se ha descrito un discreto incremento de la presencia de anomalías valvulares en pacientes en tratamiento prolongado con cabergolina por hiperprolactinemia y aunque no está aclarado, se recomienda utilizar la mínima dosis eficaz y realizar una ecocardiografía antes del tratamiento y de control cada 3-6 meses. En pacientes con anomalías valvulares de base no se debe iniciar tratamiento con cabergolina, aunque este aspecto permanece aún por aclarar.

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

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

No serían candidatos a suspensión del tratamiento aquellos pacientes que:

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

D. Tratamiento quirúrgico

Aproximadamente el 20% de los pacientes son resistentes a los agonistas dopaminérgicos, siendo necesaria la intervención quirúrgica.

La técnica de elección es la resección transesfenoidal (**ENURM, 15-3**) y está indicada en los siguientes supuestos:

- No tolerancia a fármacos, rechazo o fracaso de los mismos.
- Defectos visuales persistentes a pesar de tratamiento con agonistas dopaminérgicos.
- Descompresión en los tumores con gran componente quístico o hemorrágico para aliviar los síntomas visuales y la cefalea.

Suele ser necesario el tratamiento prolongado con agonistas dopaminérgicos posquirúrgicamente. La tasa de recidiva puede ser de hasta 50-80% para los macroprolactinomas.

E. Radioterapia

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

Recuerda

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

F. Prolactinoma y embarazo

El 95-98% de las pacientes con microprolactinomas tratadas tienen un embarazo sin complicaciones. El aumento asintomático de tamaño del microprolactinoma se observa en un 5% de los casos. Las complicaciones del macroprolactinoma por el crecimiento tumoral durante el embarazo son más frecuentes. El 15-30% de estos pacientes muestran síntomas de crecimiento tumoral.

Pese a que la cabergolina ha demostrado ser segura durante el embarazo, el agonista DA de elección en la gestación es la bromocriptina, puesto que no se ha asociado con efectos deletéreos para el feto, pero aún así las recomendaciones actuales es que se interrumpa el tratamiento con bromocriptina en el caso de mujeres embarazadas con microprolactinomas.

Para el seguimiento de las mujeres embarazadas con prolactinomas no es útil la determinación de las concentraciones de prolactina y las campimetrías periódicas no son coste-efectivas, aunque algunos recomiendan su realización trimestral en el caso de los macroprolactinomas o cuando existen cefalea o alteraciones visuales. La actitud ante el deseo de embarazo depende del tamaño del prolactinoma:

- **Pacientes con microprolactinomas.** Suspensión del tratamiento al confirmarse embarazo. En aquellas pacientes que desarrollen síntomas visuales o por efecto masa se debe realizar una RM hipofisaria y reintroducir el agonista DA si es preciso.
- **Pacientes con macroprolactinomas intraselares.** Mantener tratamiento con bromocriptina. Otros especialistas prefieren suspender el tratamiento con bromocriptina y realizar vigilancia periódica durante el embarazo al igual que en las pacientes con microprolactinomas.
- **Pacientes con macroprolactinomas de gran tamaño o/y con afectación extraselar.** No existe consenso acerca del proceder más adecuado.

La mayoría de los autores recomiendan mantener el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, si bien algunos abogan por la cirugía transesfenoidal previa al embarazo. Aquellas pacientes que experimentan síntomas por crecimiento tumoral pese a tratamiento farmacológico pueden requerir cirugía transesfenoidal y/o adelantar el parto. Es posible que el adenoma sufra un infarto o involución durante el embarazo, con la consiguiente curación.

1.2. Exceso de hormona de crecimiento: acromegalia y gigantismo

Etiología

La causa más frecuente de acromegalia (95%) es el adenoma hipofisario productor de GH. La mayoría son macroadenomas siendo habitualmente más voluminoso y agresivo en pacientes jóvenes. Los niveles de GH se correlacionan, en general, con el tamaño del tumor.

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 denominado gigantismo. Cuando el exceso de GH aparece en la edad adulta (tras cierre de epífisis) se produce un crecimiento excesivo de manos, pies y perímetro craneal, prognatismo, desarrollo exagerado de la lengua y rasgos faciales toscos (**Figura 1.1**) (**ENURM, 09-9**).



Figura 1.1. Manifestaciones clínicas de acromegalia

La hipertrofia laríngea determina una voz cavernosa. Es frecuente también observar manos húmedas y pastosas, aumento de los surcos cutáneos, acantosis *nigricans* y piel untuosa. Los pacientes muestran debilidad y cansancio. El metabolismo basal se eleva, por lo que

aumenta la sudoración. Puede existir apnea del sueño hasta en el 50% de los casos. Muchos acromegálicos padecen síntomas neurológicos y osteomusculares: cefalea, síndrome del túnel carpiano, debilidad muscular y artralgias.

Existe hipertensión arterial (HTA) en la tercera parte de los casos. Existe aumento del grosor de la pared ventricular (miocardiopatía e insuficiencia cardíaca), bocio, hepatomegalia y esplenomegalia. La amenorrea puede cursar con o sin hiperprolactinemia; el hirsutismo es frecuente. Aparecen con más frecuencia pólipos nasales y aneurismas intracraneales. La acromegalia se ha asociado con un riesgo de tres a diez veces mayor de la aparición de pólipos premalignos y cáncer de colon.

Se observa resistencia insulínica en el 80%, intolerancia a la glucosa (50%) y diabetes mellitus clínica (10-15%). Puede existir hipercalcemia y cálculos renales, y es frecuente la existencia de niveles de fosfato elevados. Cuando existe hipercalcemia, suele deberse a la asociación con hiperparatiroidismo primario dentro de un MEN tipo 1.

Diagnóstico

La primera prueba a realizar ante una sospecha de acromegalia son los niveles de IGF-1. Si el resultado es positivo (para el sexo y edad del paciente) se debe confirmar el diagnóstico comprobando la ausencia de supresión de los niveles de GH en presencia de hiperglucemia (se realizará una sobrecarga oral de glucosa). Los criterios diagnósticos de acromegalia son la presencia de unos niveles de GH a las dos horas de una sobrecarga oral con glucosa $> 1 \mu\text{g/l}$ ($> 0,3 \mu\text{g/l}$ con ensayos ultrasensibles) y la existencia de niveles elevados de IGF-1 para el sexo y edad del paciente. Recuerda que el pico máximo de secreción de la GH es durante el sueño profundo (**ENURM, 15-8**).

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

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

Recuerda

→ La acromegalia en más del 95% de los casos está originada en un adenoma hipofisario productor de GH, en la mayoría de las ocasiones un macroadenoma. Junto con el aspecto externo característico de estos pacientes, la enfermedad cursa con un aumento de la mortalidad, fundamentalmente, de origen cardiovascular. El diagnóstico bioquímico se basa en la presencia de unos niveles de IGF-1 elevados para edad y sexo junto con una GH que no suprime tras la realización de una SOG.



Tratamiento

La **cirugía transesfenoidal** es un método potencialmente curativo y se considera como tratamiento de elección en los microadenomas y macroadenomas potencialmente resecables. Tras la operación, se produce hipopituitarismo en un 10-20% de los casos con macroadenomas. Los resultados de la cirugía pueden aparecer en pocos días.

La **radioterapia** se utiliza en aquellos pacientes no curados tras la cirugía o cuando está contraindicada o el paciente la rechaza. Hoy en día, es un tratamiento de segunda o tercera elección.

El **tratamiento médico** de elección en la acromegalia son los **análogos de la somatostatina**. Normalizan las concentraciones de GH e IGF-I en la mitad de los acromegálicos, y en un 30-50% de los pacientes produce una regresión moderada del tumor. Las indicaciones de tratamiento médico como primera opción terapéutica, aunque no totalmente consensuadas, son un riesgo quirúrgico inaceptable, el rechazo de la cirugía por parte del paciente o la presencia de un macroadenoma con escasa probabilidad de ser resecado completamente, aunque en estos últimos casos también se puede plantear la cirugía descompresiva como primera opción y añadir el tratamiento médico, puesto que algunos trabajos muestran una mejor respuesta al tratamiento médico tras la disminución de la masa tumoral. Los más comunes son octeótrida (se administra varias veces al día) y lanreótida (cada 14 días).

El **pegvisomant** es un fármaco que actúa como antagonista del receptor de GH y que ha demostrado normalizar las cifras de IGF-I en más del 95% de los pacientes. Se administra vía subcutánea en inyecciones diarias. Está indicado como tratamiento de segunda elección tras los análogos de somatostatina, en caso de no alcanzar con estos fármacos criterios de curación, o por la aparición de efectos secundarios graves.

Los **agonistas dopaminérgicos**, fundamentalmente la cabergolina, que en acromegálicos suelen inhibir la secreción GH a diferencia de los sujetos sanos, pueden ser utilizados como tratamiento coadyuvante en dosis superiores a las utilizadas para el prolactinoma. Son más eficaces en pacientes que presentan cosecreción de prolactina. Se suele usar en combinación con agonistas de la somatostatina en pacientes con respuesta subóptima a estos últimos.

Se consideran criterios de curación de la enfermedad alcanzar niveles de IGF-I normales para edad y sexo y una reducción de GH por debajo de 1 µg/l, tras SOG (o por debajo de 0,4 µg/l, con métodos ultrasensibles). Si el paciente se encuentra en tratamiento con análogos de SS, no se debe realizar SOG, definiéndose como enfermedad controlada si el paciente presenta IGF-I normal para edad y sexo y una GH basal < 1 µg/l. Cuando se alcanzan estos criterios, la mortalidad se equipara a la de la población general (en la acromegalia, existe aumento de mortalidad por causas cardiovasculares [1.ª causa], respiratorias y tumores).

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

La hormona del crecimiento (GH) es la primera hormona que desaparece en las enfermedades de la hipófisis y del hipotálamo cuando el proceso es gradual. La carencia absoluta o relativa de GH es una de las causas de retraso del crecimiento en la infancia, aunque su incidencia es baja y representa el 10% de los pacientes remitidos a una clínica de crecimiento.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con déficit de GH presentan una velocidad de crecimiento inferior a la normal y su curva de crecimiento se desvía progresivamente del canal normal. Si el déficit es congénito, se manifiesta principalmente a partir de los 6-12 meses, aunque la talla neonatal suele ser baja y el crecimiento posnatal es anormal. Si es adquirido, existe una detención del crecimiento después de un periodo de crecimiento normal (radioterapia craneal o poscirugía).

La edad ósea está retrasada aunque la edad-talla suele ser normal. Es típica la presencia de una obesidad troncular y un fenotipo peculiar con frente amplia y abombada, raíz nasal hundida y mejillas redondeadas (aspecto de muñeco). La voz es aguda y chillona y la dentición suele estar atrasada. En algunas formas congénitas, la primera manifestación del déficit de GH puede ser una hipoglucemia, sobre todo, si se acompaña de déficit de ACTH. También asocian ictericia neonatal prolongada. Puede existir micropene en el varón.

Diagnóstico

Los niveles circulantes de GH son indetectables y la determinación basal no tiene ningún valor. De ahí que deban realizarse pruebas de estimulación de GH, bien farmacológicas (clonidina, arginina, glucagón, hipoglucemia insulínica), bien fisiológicas (ejercicio), que valoran la capacidad de reserva de GH. La respuesta de GH a estos estímulos se considera normal si el valor máximo obtenido es igual o superior a 10 µg/l. Siempre debe descartarse primero el hipotiroidismo, que de por sí ya es causa de déficit en la secreción de GH. La determinación de IGF-I y de IGFBP3 (proteína de transporte de IGF-I) son también útiles como método de detección selectiva, ya que los pacientes con déficit de GH presentan niveles reducidos de ambas, aunque no siempre.

En los síndromes de insensibilidad a la GH, como el enanismo de Laron, existen niveles reducidos de IGF-I y elevados de GH. Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico de déficit de GH siempre se debe realizar una prueba de imagen hipofisaria (RM).

Tratamiento

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

A. Déficit de hormona del crecimiento en el adulto

- **Etiología.** La causa más frecuente de disfunción hipotálamo-hipofisaria en el adulto son los tumores hipofisarios y paraselares o/y el tratamiento quirúrgico/radioterápico de los mismos (90% de los casos). Alrededor del 80% de estos pacientes tienen hipopituitarismo en el momento del diagnóstico y un 50% tienen déficit de GH, gonadotrofinas o cortisol. Tras la cirugía, un 80% tienen déficit de GH y casi un 100% lo presenta a los cinco años de la radioterapia hipofisaria.
- **Clínica.** Existe evidencia científica de que el déficit de GH en el adulto produce un conjunto de alteraciones metabólicas, alteración de la composición corporal, disminución de la capacidad de ejercicio y actividad física, y alteraciones psicológicas y de la calidad de vida (Tabla 1.3).

Síntomas	Signos
• 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	• Sobrepeso • Aumento de adiposidad abdominal • Hipotrofia muscular • Piel fina y seca • Afectividad deprimida

Tabla 1.3. Clínica del déficit de GH del adulto

- **Diagnóstico:**
 - **Hipoglucemia insulínica:** es el test de referencia ("patrón oro"). El déficit de GH se define como la incapacidad de llegar a un pico máximo estimulador $> 5 \mu\text{g/l}$ durante la hipoglucemia
 - **IGF-I basal:** es una prueba que suele usarse por su sencillez y su especificidad, aunque hasta un 40% de los adultos con déficit de GH pueden tener valores normales de IGF-I, por lo que no es suficientemente sensible para el diagnóstico.
- **Tratamiento.** El beneficio del tratamiento sustitutivo está claramente establecido en términos de incremento de la masa muscular y disminución del tejido adiposo. Sin embargo, en términos de densidad mineral ósea, sensación de bienestar o perfil lipídico los resultados son menos convincentes, por lo que no existe consenso sobre a quién tratar. La monitorización del tratamiento se hace con los niveles de IGF-I.
Pueden aparecer edema y síndrome del túnel del carpo al inicio del tratamiento, que suelen remitir en un corto periodo de tiempo. Más rara es la hiperglucemia, aunque conviene monitorizarla y ajustar el tratamiento de aquellos pacientes con diabetes mellitus. No hay evidencia de que aumente la recidiva de tumores. La GH está contraindicada con enfermedad maligna activa, enfermedad tumoral hipotálamo-hipofisaria no controlada, hipertensión intracraneal, retinopatía diabética preproliferativa o proliferativa e hipersensibilidad a GH o algunos de sus excipientes.

1.4. 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 $< 10 \text{ mm}$; macroadenoma $\geq 10 \text{ mm}$) o según sus características invasivas (intra-hipofisario, intraselar, difuso, invasor).

Manifestaciones clínicas

A. Manifestaciones endocrinas

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

Manifestaciones locales de los adenomas hipofisarios

Pueden existir defectos campimétricos, ya que el quiasma óptico se sitúa por delante y encima de la hipófisis, y la expansión supraselar de los adenomas lo comprime. El defecto campimétrico más frecuente es la hemianopsia bitemporal (Figura 1.2). Si la extensión del adenoma se realiza lateralmente invadiendo los senos cavernosos, se producen parálisis oculomotoras, la más frecuente la del III-par (simula una mononeuropatía diabética). Puede existir afectación del IV y del VI pares, y si se afecta el V, aparecen dolor y parestesias en su zona de distribución; además también puede existir compresión de la arteria carótida. La cefalea es frecuente en los tumores voluminosos. Si el adenoma invade el hipotálamo, pueden producir hiperfagia, alteraciones de la regulación hormonal y pérdida de las aferencias hormonales hipotalámicas. La existencia de hidrocefalia y diabetes insípida es más frecuente en los craneofaringiomas.

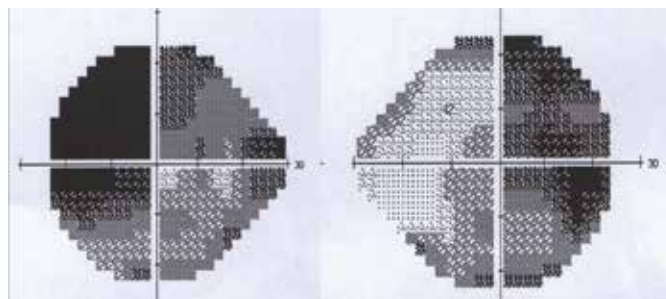


Figura 1.2. Hemianopsia

Diagnóstico diferencial

La existencia de un tumor hipofisario debe incluir un diagnóstico diferencial con otros tumores y masas selares, así como la realización de determinaciones hormonales, tanto para aclarar si son tumores secretores como una evaluación de función hipofisaria completa para



descartar deficiencias hormonales. Hay que recordar que entre un 10-20% de la población general alberga **incidentalomas hipofisarios**, es decir, microadenomas no secretores en los que la actitud implica sólo el seguimiento con pruebas de imagen y hormonales, al menos una vez anualmente los dos primeros años y posteriormente de forma más espaciada.

Apoplejía hipofisaria

El infarto hemorrágico agudo de un adenoma hipofisario produce un síndrome llamativo que consiste en cefalea intensa, náuseas, vómitos, disminución del nivel de consciencia, síntomas meníngeos, oftalmoplejía y alteraciones pupilares. Aunque es más frecuente en los tumores productores de GH y en los productores de ACTH, puede ser la primera manifestación de cualquier adenoma. El panhipopituitarismo es una secuela bastante frecuente. La apoplejía hipofisaria debe tratarse con glucocorticoides en dosis elevadas. La descompresión neuroquirúrgica debe realizarse cuando exista compromiso visual, alteración del nivel de consciencia o alteración hipotalámica. En ausencia de estos síntomas puede plantearse un manejo conservador, dado que algunos síntomas y signos pueden mejorar a lo largo de la primera semana. .

Tratamiento

A. Tratamiento médico

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

B. 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 poscirugía puede alcanzar un 50% después de 5-10 años en los microprolactinomas y es también muy importante en los tumores productores de GH y en la enfermedad de Cushing.

La cirugía de los macroadenomas tiene una tasa de mortalidad < 1% y una morbilidad en torno al 6%. Las complicaciones más frecuentes son (en orden decreciente de frecuencia): hipopituitarismo, diabetes insípida transitoria y permanente, rinorrea de LCR, pérdida visual parálisis del III par permanente y meningitis.

C. Radioterapia

La radioterapia convencional resulta eficaz para frenar el crecimiento tumoral, pero no es útil para controlar de forma aguda la hipersecreción hormonal. Las principales complicaciones son el hipopituitarismo y la astenia postoperatoria, que puede llegar a durar varios meses. Se suele

utilizar este tipo de radioterapia para el tratamiento de pacientes con acromegalia que presentan adenomas con tendencia al crecimiento pese al tratamiento farmacológico, en prolactinomas con indicación de tratamiento y escasa respuesta o intolerancia a tratamiento farmacológico o cirugía, en pacientes con adenomas productores de ACTH en los que persiste hipersecreción tras cirugía y que no son accesibles a reintervención, y en general en macroadenomas secretores o no con tendencia a la expansión pese al tratamiento quirúrgico.

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

Recuerda

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

En los adenomas hipofisarios descubiertos casualmente y en los que no se objetiva hipersecreción hormonal ni defectos campimétricos, suele recomendarse cirugía transesfenoidal, sobre todo, si están cerca del quiasma, aunque otra opción es el seguimiento de los < 20 mm con RM seriadas sin tratamiento.

Si el tumor se reproduce, puede estar indicada la reintervención o la radioterapia. El 10-20% de los adenomas no funcionantes se reducen de tamaño tras tratamiento con agonistas dopaminérgicos o análogos de somatostatina.

1.5. 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 el fallo inicial de 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 (postparto). 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 eutiroidea).

El **síndrome de Sheehan** es una necrosis hipofisaria que aparece cuando el parto se complica con hemorragia intensa e hipotensión. La disminución brusca del flujo sanguíneo a la hipófisis, hipertrofiada durante la gestación, produce una hipoxia hipofisaria y el infarto glandular. Como consecuencia de ello, se produce un hipopituitarismo completo. Las pacientes diabéticas muestran un mayor riesgo de infarto hipofisario. Su primera manifestación suele ser la incapacidad para la lactancia por la ausencia de prolactina (**ENURM, 15-46**).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la etiología, el tiempo de instauración, la edad del paciente y la hormona u hormonas deficitarias.

Diagnóstico

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

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.).

Siempre que en un paciente coexista un déficit de cortisol (insuficiencia suprarrenal primaria o central) con un déficit de hormonas tiroideas (hipotiroidismo primario o central) es importante comenzar sustituyendo los glucocorticoides antes que las hormonas tiroideas, para evitar una crisis suprarrenal.

1.6. Síndrome de la silla turca vacía

Cuando la hipófisis no llena la silla turca, el espacio restante es ocupado por LCR. Esta situación se denomina silla turca vacía.

Una silla turca vacía puede presentarse en dos formas: primaria o secundaria.

Silla turca vacía primaria

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

Silla turca vacía secundaria

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

1.7. Diabetes insípida

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

Diabetes insípida central

A. Fisiopatología

La DI central puede aparecer a partir de defectos de las neuronas secretoras de ADH de la neurohipófisis o por defectos de los osmorreceptores hipotalámicos (**ENURM, 11-79**).

B. Etiología

La DI central es idiopática en el 25-30% de los casos (aproximadamente, en el 50% de los casos en la infancia), es de comienzo brusco y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en la edad adulta temprana. El 15-20% son secundarios a tumores cerebrales o hipofisarios o enfermedades infiltrativas, otro 15-20% a cirugía hipotálamo-hipofisaria y el 20-25% a traumatismos craneoencefálicos. Otras causas son síndromes hereditarios debidos a distintas alteraciones genéticas. En la diabetes insípida gestacional, se produce un aumento del metabolismo de la ADH por la secreción excesiva de una aminopeptidasa en la placenta produciendo un cuadro de poliuria y polidipsia suele desaparecer varias semanas después del parto.



Diabetes insípida nefrogénica

A. 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).

B. Etiología

La forma adquirida es mucho más frecuente que la congénita. La DI nefrogénica raramente es grave y se asocia a un síndrome poliúrico moderado. Las causas más frecuentes son la hipercalcemia y administración de litio (las dos causas más frecuentes en el adulto), la hipopotasemia y enfermedades tubulointersticiales renales. Otros fármacos relacionados con la producción de diabetes insípida nefrogénica son: demeclociclina, metoxifluorano, foscarnet, cidofovir, anfotericina B, didanosina, ifosfamida, ofloxacino, orlistat y los antagonistas de los receptores V2 (vaptanes). También existen formas hereditarias.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas cardinales de la DI son la poliuria persistente, sed excesiva y polidipsia. Lo más característico es que los síntomas aparezcan de forma brusca, sobre todo, en la DI central. El grado de poliuria, definida como diuresis > 3 l/día en adultos y > 2 l/día en niños, varía en relación con la intensidad de la DI. En las formas parciales oscila entre 2-6 l/día, mientras que en casos graves se puede llegar hasta los 18 l/día, lo que obliga a efectuar micciones cada poco tiempo, tanto por la noche como por el día. La orina presenta una densidad baja (< 1.010) y una osmolalidad disminuida (generalmente < 300 m Osm/kg), junto con osmolalidades plasmáticas elevadas (> 290 m Osm/kg), si bien aquellos pacientes con libre acceso al agua (periodos de inconsciencia o edades extremas de la vida) e integridad del mecanismo de la sed van a presentar, generalmente, una osmolaridad plasmática normal. El aumento de la osmolaridad plasmática secundaria a la poliuria hipotónica estimula el centro de la sed y los pacientes ingieren grandes cantidades de líquido. La función normal del centro de la sed permite que la polidipsia se ajuste a la poliuria y se evite la deshidratación. Ésta puede ocurrir en los casos de falta de acceso al agua (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.

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

Existen tres tipos de polidipsia primaria:

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

Diagnóstico

La primera aproximación es la determinación del volumen urinario, así como la osmolaridad plasmática y urinaria.

Tras confirmar la presencia de volumen urinario aumentado (> 50 ml/kg/día) e hipotónico (Osm urinaria < 300 m Osm/kg) se valorará si el paciente presenta datos de deshidratación (sodio plasmático > 145 mmol/l u osmolaridad plasmática > 295 m Osm/kg). Si el paciente presenta datos de deshidratación, la posibilidad de una ingesta excesiva de agua (polidipsia primaria) quedará excluida. Si el paciente no presenta datos de deshidratación, será necesario realizar una prueba de deshidratación o prueba de la sed (test de Miller). En el test se valorará cómo evoluciona la osmolaridad urinaria, el volumen de orina y el peso del paciente cuando se limita la ingesta de líquidos. Si el problema del paciente era una ingesta excesiva de agua, el volumen de orina disminuye, la osmolaridad en la orina aumenta y el paciente no pierde peso ante la privación de agua. Si el paciente presenta diabetes insípida, el volumen de orina sigue siendo alto, la osmolaridad de la orina sigue siendo baja y el paciente pierde peso y se deshidrata ante la privación de agua.

En los pacientes en los que se ha establecido el diagnóstico de diabetes insípida se analizará la respuesta de la osmolaridad urinaria tras administrar DDAVP (análogo de ADH). Si el paciente presenta DI central, el incremento de la osmolaridad urinaria tras la administración de DDAVP será $> 50\%$. Si el paciente presenta DI nefrogénica, la osmolaridad urinaria no aumentará tras la administración de DDAVP (**Figura 1.3**).

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 central parcial.

A. Pérdida de agua aguda

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

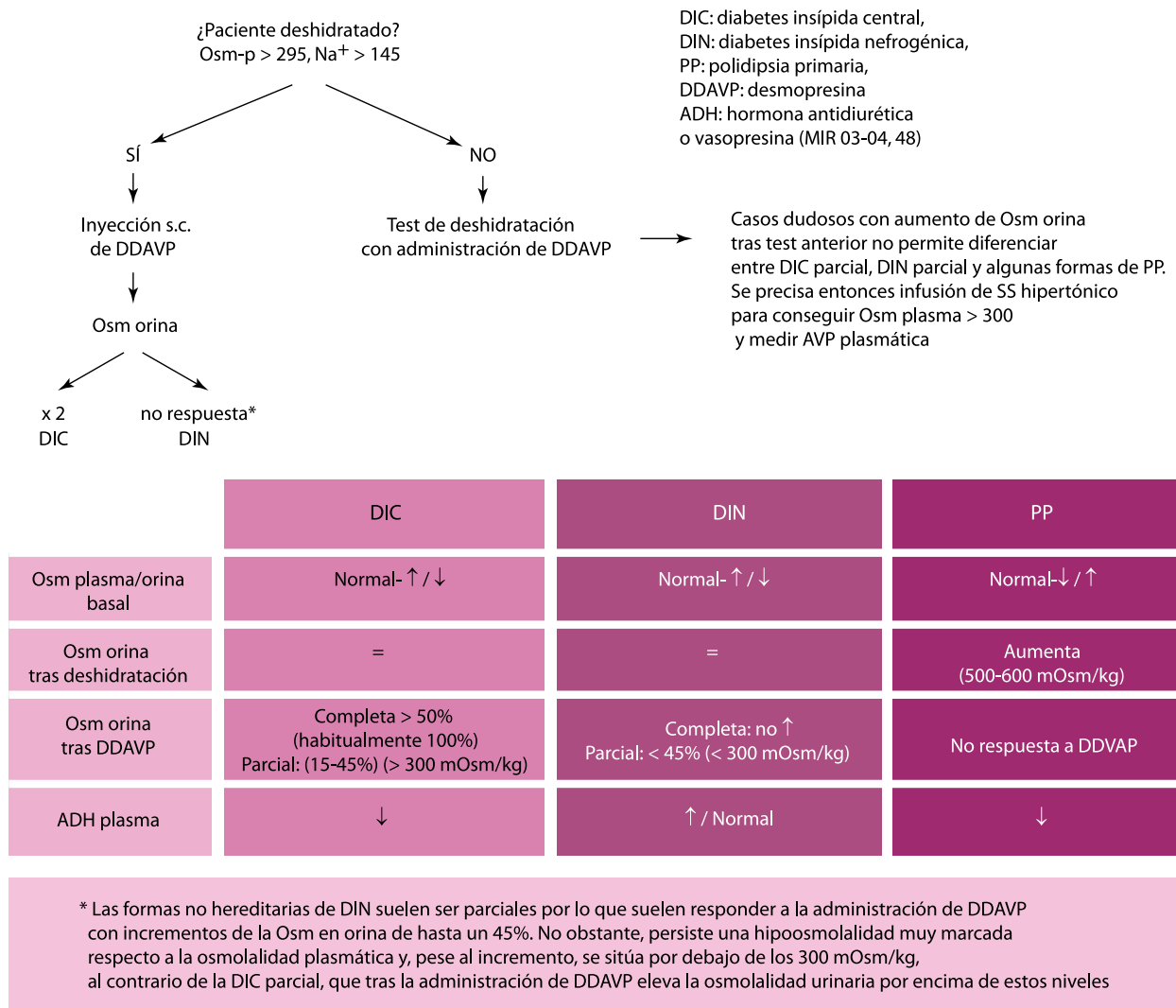


Figura 1.3. Diagnóstico diferencial de la DI

B. Preparados hormonales

Existen preparados para administración por vía parenteral, intranasal u oral. Una vez que se ha comenzado el tratamiento antidiurético, se deben tomar precauciones para evitar un consumo excesivo de agua y prevenir la intoxicación hídrica. Desmopresina o DDAVP, análogo de ADH con dos aminoácidos modificados con potente efecto antidiurético, pero sin efecto presor al no presentar afinidad por los receptores V1, en *spray*, gotas intranasales o por vía oral. También existe una preparación para administración subcutánea o intravenosa que se utiliza en el control de los pacientes inconscientes con DI de comienzo brusco por traumatismo u operación neuroquirúrgica.

C. Preparados no hormonales

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

D. Diabetes insípida nefrogénica

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

- Tiazidas y otros diuréticos (hidroclorotiazida y amilorida): cuando las tiazidas (que actúan a nivel distal) se combinan con restricción de sodio se provoca una ligera hipovolemia que estimula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y disminuye el transporte de este electrolítico (y de agua) a los túbulos colectores distales, por lo que se provoca disminución en la excreción de agua de forma independiente a que exista o no vasopresina.
- Evitar la ingesta excesiva de líquido, en los pacientes en tratamiento antidiurético, por el peligro de ocasionar una intoxicación acuosa.
- AINE como tratamiento coadyuvante (indometacina). Los AINE bloquean la síntesis de prostaglandinas a nivel renal (estas antagonizan el efecto de la vasopresina en condiciones normales). Limitado su uso prolongado por los efectos secundarios gastrointestinales.
- 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 recomendárseles disminuir la misma. El objetivo debe ser mantener una ingesta suficiente para evitar la deshidratación, sin que sea excesiva y provoque una hiponatremia dilucional.

Recuerda

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

1.8. Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH)

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

Fisiopatología

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

Etiología

Existen múltiples procesos patológicos que pueden producir SIADH por diferentes mecanismos:

- **Neoplasias:** microcítico de pulmón, tumores de cabeza y cuello, neoplasias de duodeno y páncreas, neuroblastoma del nervio olfatorio, timoma.

- **Enfermedades pulmonares no malignas:** neumonías, asma, atelectasias, fallo respiratorio agudo, neumotórax, ventilación mecánica.
- **Alteraciones del SNC:** infecciones, ictus, traumatismos, psicosis, cirugía hipofisaria.
- **Fármacos:** clorpropamida, carbamazepina y derivados, clofibrato, ciclofosfamida, tricíclicos, IMAO, ISRS, vincristina, vinblastina, oxitocina.
- **Otros:** hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, cirugía mayor torácica y abdominal, VIH, SIADH hereditario (activación constitutiva del receptor V2 y mutaciones de osmorreceptores hipotálamicos), arteritis de la temporal.

Manifestaciones clínicas

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

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

Diagnóstico

El SIADH debe sospecharse siempre en todo paciente con hiponatremia (< 135 mmol/l), hipoosmolalidad plasmática (< 275 mOsm/kg) y orina sin máxima dilución (> 100 mOsm/kg), pero sin edemas, ni hipotensión ortostática, ni signos de deshidratación, hipofunción tiroidea o suprarrenal (**Tabla 1.4**).

El diagnóstico de SIADH se establece tras la exclusión de otras causas de hiponatremia con volumen extracelular normal (hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal) (**Figura 1.4**).

La prueba de supresión en el SIADH es la sobrecarga hídrica, en la que se administra 1,5 litros de agua en 15-20 minutos, aunque prácticamente nunca es necesario realizarla estableciéndose el diagnóstico en función de la historia clínica, hallazgos exploratorios y analíticos

Mayores	Menores
1. Hiponatremia 2. Hipoosmolalidad plasmática 3. No edemas 4. No depleción de volumen (TA normal) 5. Falta de dilución máxima de orina (Osm orina > 100 mOsm/kg) 6. Exclusión de hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal	1. Sobrecarga hídrica patológica 2. Niveles de AVP plasma y orina elevados
* Se precisan todos los criterios mayores para el diagnóstico. Los menores son opcionales	

Tabla 1.4. Criterios diagnósticos de SIADH*

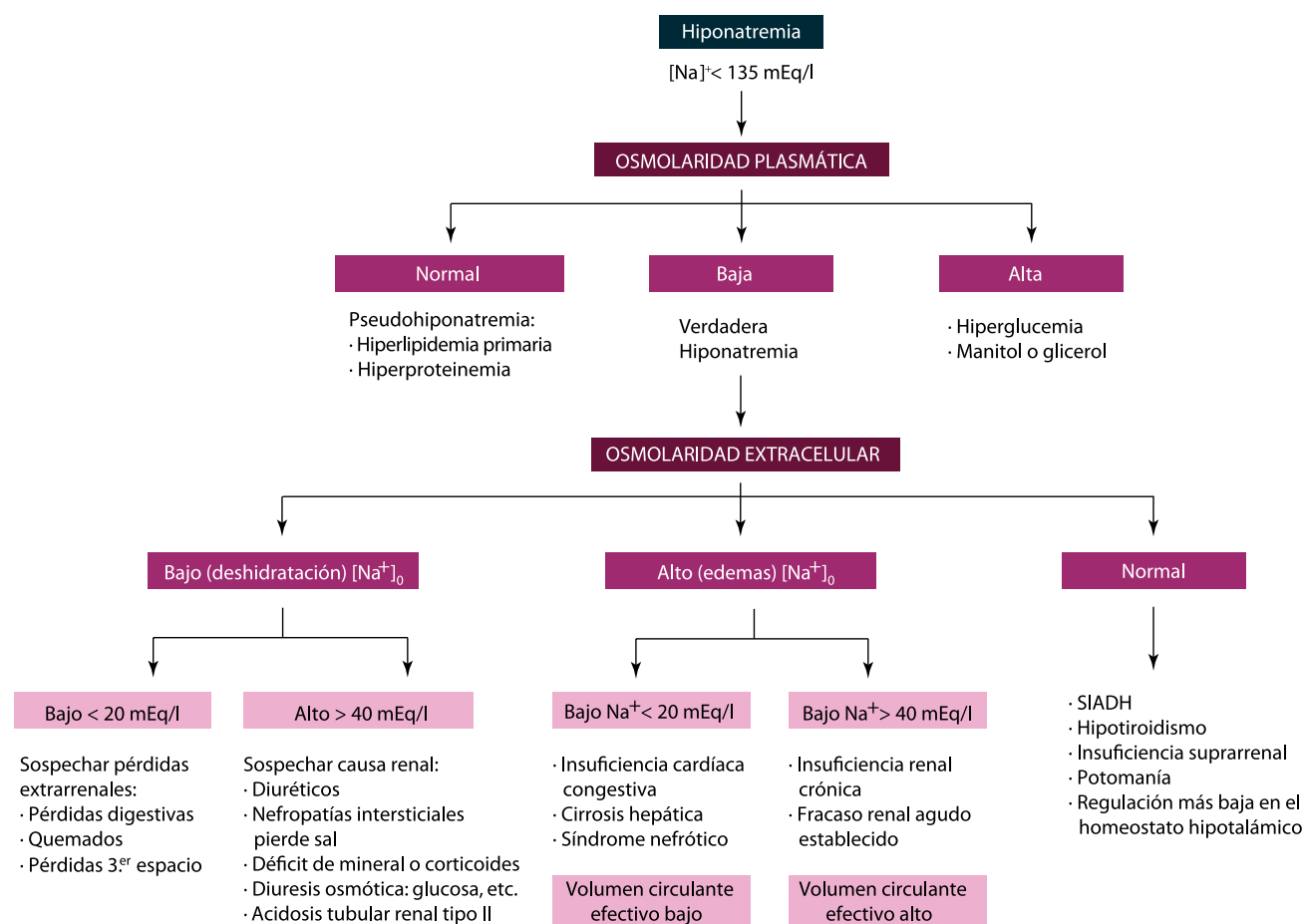


Figura 1.4. Algoritmo diagnóstico de hiponatremia

Tratamiento

A. Etiológico

Identificar y tratar correctamente la causa desencadenante de base es primordial, siempre que sea posible. El tratamiento sintomático suele ser necesario y depende de lo siguiente (Figura 1.5):

- **Hiponatremia aguda con alteración del SNC o crisis comicial o hemorragia subaracnoidea o hiponatremia grave (< 125 mEq/l):**
 - Salino hipertónico en bomba de perfusión: corregir el Na⁺ 1-2 mEq/l/h en sintomáticos y 0,3 mmol/l/h en asintomáticos con límite máximo de 8 mEq/l/12 h, 12 mEq/l/24 h y 18 mEq/l en las primeras 48 horas. No más rápido para evitar mielinolisis central pontina (*locked-in syndrome*).
 - Añadir furosemida en pacientes con osmolaridad urinaria muy elevada (x 2 plasmática) con el objetivo de disminuir la misma favoreciendo el aclaramiento de agua libre.
 - Calcular el Na total a corregir = (Na⁺ final - Na⁺ real) x 0,6 x peso.
- **Hiponatremia crónica cuando el paciente está asintomático y los niveles de sodio son superiores a 125 mEq/l, está indicado lo siguiente:**

- Restricción hídrica 500-800 ml al día (contraindicada en pacientes con hemorragia subaracnoidea por el riesgo de vasospasmo), o al menos 500 ml menos que el volumen urinario en 24 h.
- Aportes de sal y dosis bajas de furosemida.
- Litio o demeclociclina, si bien la respuesta es poco predecible y variable entre pacientes.
- Antagonistas del receptor de vasopresina (vaptanes). Existen preparados orales (tolvaptan) que actúan selectivamente sobre los receptores V2 y preparados para administración i.v. (conivaptan) que bloquean receptores V2 y V1a. Su indicación actual es el tratamiento del SIADH de cualquier etiología refractario a otras terapias, requiriendo ingreso hospitalario al inicio del tratamiento (primeras 24 h) para evitar una corrección excesiva de la natremia.

Preguntas ENURM

- ENURM 2015: 3, 8, 46
- ENURM 2011: 79
- ENURM 2009: 9

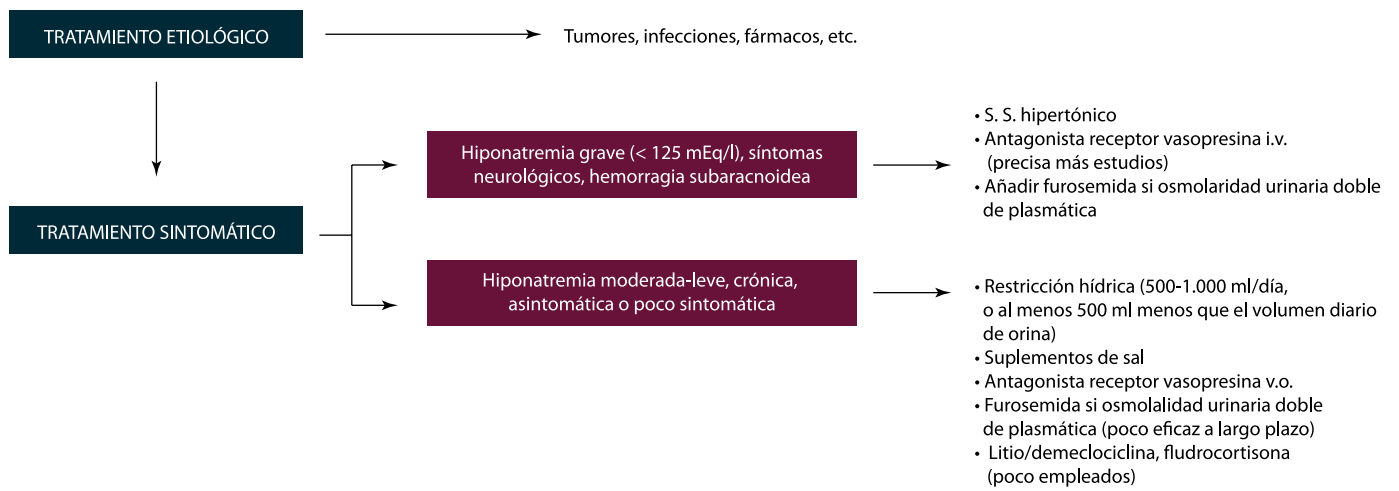


Figura 1.5. Tratamiento del SIADH

Enfermedades de tiroides



Las enfermedades de la glándula tiroidea pueden deberse a déficit nutricionales (yodo), a causas autoinmunitarias (enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis de Hashimoto, etc.) o neoplásicas, entre muchas otras causas.

2.1. Síndrome eutiroido enfermo o de enfermedad sistémica no tiroidea

Definición y etiología

El síndrome eutiroido enfermo o de enfermedad sistémica no tiroidea se caracteriza por la presencia de alteraciones en las concentraciones de las hormonas tiroideas circulantes 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 la TRH a nivel hipotalámico.

A. Hallazgos de laboratorio

La disminución de la producción de T3 por inhibición de la 5'-monodesyodación de T4 es un hallazgo constante, lo que condiciona una disminución de la concentración de T3 libre. 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. La T3 reversa (rT3) está aumentada siempre, ya que la vía metabólica de 5-monodesyodasa no está inhibida.

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. Además, se diferencian en que en este síndrome la rT3 está elevada. En la actualidad, no existe indicación de tratamiento de este síndrome.

Proceso de síntesis de hormonas tiroideas

- Las hormonas tiroideas se sintetizan en el coloides, cerca de la membrana apical de las células foliculares.
- El yoduro que entra a las células foliculares, y se une inmediatamente a la tirosina en la posición "3", formando Monoyodotirosina(MIT), ésto catalizado por la enzima peroxidasa tiroidea.

- Luego esa MIT es yodinada en la posición "5", por una reacción de acoplamiento, catalizada por la Peroxidasa tiroidea, formando Diyodotirosina(DIT).
- Dos moléculas de DIT se condensan en un proceso oxidativo de acoplamiento, formando tiroxina(T4).
- La condensación de MIT y una DIT, forman T3.

Nota: el conocimiento de la síntesis de las hormonas tiroideas, es considerado clave para el entendimiento de las patologías asociadas a la misma.

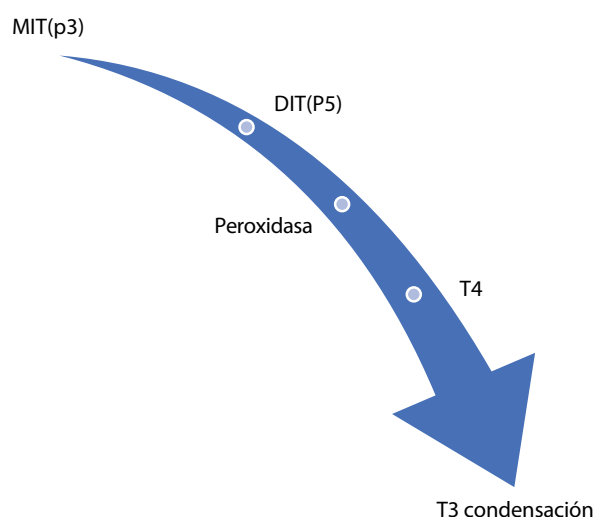


Figura 2.1. Proceso de síntesis de hormonas tiroideas

2.2. Bocio simple (ENURM, 18-97)

Definición y etiología

El término bocio define el incremento de volumen de la glándula tiroidea de cualquier etiología. El bocio simple se define como bocio difuso con función tiroidea normal con niveles hormonales de T3, T4 y TSH normales, sin nódulos y cuya etiología no sea inflamatoria ni tumoral. (Figura 2.2).

- Déficit de yodo.**
- Bociógenos:** mandioca, col, repollo, fármacos antitiroideos, amiodarona, litio, compuestos yodados (contrastes yodados).
- Enfermedades inflamatorias:**
 - Autoinmunitarias (tiroiditis autoinmunitarias).
 - Infecciosas (tiroiditis bacteriana y vírica).
 - Tiroiditis posterior al uso de radioyodo.



- **Enfermedades infiltrativas:** tiroiditis de Riedel, amiloidosis, hemocromatosis, histiocitosis, cistinosis.
- **Alteraciones congénitas:**
 - Hemiagenesia tiroidea.
 - Quiste tirogloso.
 - Mutaciones del gen NIS, peroxidasa tiroidea, oxidasas tiroideas (THOX), pendrina, receptor de TSH, tiroglobulina, proteína de membrana Gs, desyodinasas, etc.
- **Neoplasias benignas y malignas.**
- **Otras:** acromegalia, adenoma hipofisario productor de TSH, mola hidatiforme y coriocarcinoma.



Figura 2.2. Bocio simple

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

Clínica

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

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se realiza al demostrar bocio difuso en la exploración y técnicas de imagen como ecografía tiroidea o gammagrafía. Esta

última es normocaptante o levemente hipercaptante, aunque no suele realizarse de rutina en la práctica clínica. Las determinaciones hormonales son normales. Se deben determinar autoanticuerpos antitiroideos para descartar procesos autoinmunitarios en fase de eutiroidismo. La realización de una radiografía de tórax o TC es útil para valorar si existe desplazamiento traqueal o compresión de la vía aérea.

El tratamiento (Figura 2.3) es quirúrgico si existen síntomas compresivos, realizándose habitualmente una tiroidectomía subtotal o casi total. Si no existe clínica compresiva, pueden valorarse distintas opciones terapéuticas (terapia supresora con levotiroxina, radioyodo, sal yodada en zonas de déficit de yodo), aunque lo más habitual es optar por observación clínica. La administración de dosis altas de yodo a estos pacientes puede desencadenar una tirotoxicosis (efecto Jod-Basedow).

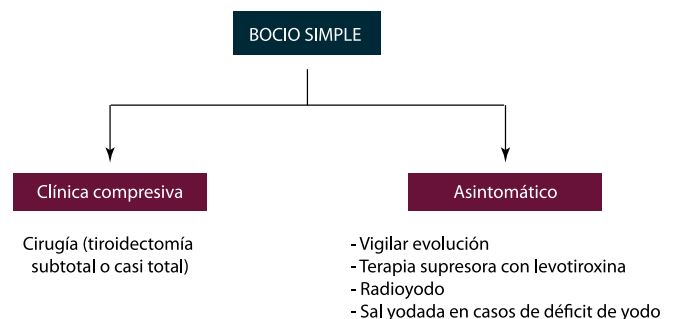


Figura 2.3. Tratamiento del bocio simple

Bocio multinodular

La presencia de nódulos tiroideos múltiples es muy frecuente, sobre todo mujeres. Dentro de las causas de bocio multinodular lo más habitual es la evolución desde 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 funcionando independientemente de los niveles de TSH.. Otras causas son la tiroiditis crónica linfocitaria, quistes coloides, simples o hemorrágicos, y los adenomas múltiples (más raramente, carcinomas multifocales).

En el diagnóstico se debe solicitar un perfil tiroideo y autoanticuerpos antitiroideos, al igual que en el bocio simple. La realización de ecografía cervical y radiografía de tórax/TC (descartar bocio intratorácico y compresión traqueal) forman parte del estudio de imagen. El riesgo de cáncer de tiroides de los distintos nódulos es igual que el del nódulo tiroideo único, por lo que la valoración de realizar estudio citológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se realizará para cada nódulo de manera individual.

El tratamiento es similar al del bocio simple, aunque el yodo radiactivo (I-131) ha demostrado eficacia clara en estudios amplios, tanto en el bocio multinodular eutiroides 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.

2.3. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la situación que resulta de la falta de los efectos de la hormona tiroidea sobre los tejidos del organismo. Cuando el hipotiroidismo se manifiesta a partir del nacimiento y causa anomalía del desarrollo, se denomina cretinismo. El término mixedema se refiere a un hipotiroidismo grave con acumulación de mucopolisacáridos hidrófilos en la dermis, ocasionando un engrosamiento de los rasgos faciales y una induración pastosa de la piel.

Etiología

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

En los países desarrollados la causa más frecuente de hipotiroidismo es la etiología autoinmunitaria. También es una causa importante el hipotiroidismo postablativo (radioyodo o cirugía), o tras administración de I-131 como tratamiento del hipertiroidismo. Otras causas menos frecuentes son la irradiación cervical externa, los fármacos como el litio o la amiodarona. Cuando el hipotiroidismo primario se asocia a anticuerpos circulantes, puede asociarse a otros procesos autoinmunitarios.

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal concomitante (síndrome pluriglandular autoinmunitario, panhipopituitarismo, hiperpigmentación...), no se debe iniciar el tratamiento con levotiroxina sin haber descartado ésta previamente. En el caso de que la sospecha clínica sea alta, se iniciará, primero, el tratamiento con corticoides y, luego, con levotiroxina, para impedir el desencadenamiento de una crisis suprarrenal (ENURM, 09-66).

Recuerda

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

Manifestaciones clínicas (Figura 2.4)

A. Hipotiroidismo congénito

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

B. 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.

C. Infancia y edad adulta

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

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

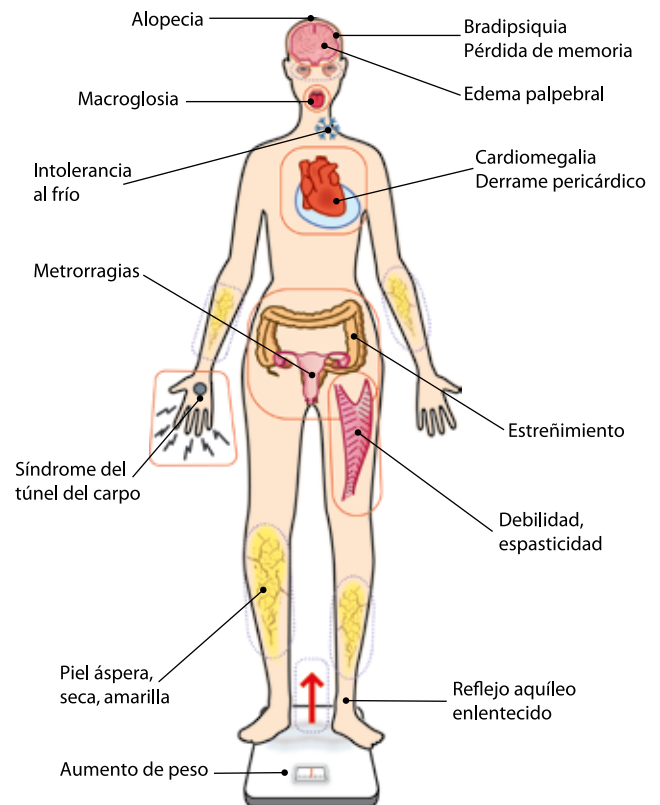


Figura 2.4. Clínica del hipotiroidismo

D. 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.



	Resistencia A hormonas tiroideas	Hipotiroidismo Subclínico	Hipotiroidismo Primario	Hipotiroidismo Central	Enfermedad sistémica Eutiroides
TSH	↑ /Normal	↑	↑	↓ /Normal	↓ /Normal
T4	↑	Normal	↓	↓	↓ /Normal
T3	↑	Normal	↓	↓	↓

Tabla 2.1. Perfil hormonal tiroideo en el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo

E. Coma mixedematoso

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

Diagnóstico

Dada la baja especificidad de los síntomas, el diagnóstico del mismo depende en gran medida de las determinaciones de laboratorio. Ante la sospecha de hipotiroidismo primario, la prueba aislada con la mejor sensibilidad es la determinación de TSH. En el hipotiroidismo primario se observará aumento de la TSH para estimular la glándula tiroides a que incremente su actividad. Si el valor de TSH está alterado, se realizará determinación de T4L para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo primario (T4L baja) o subclínico (T4L normal). En el hipotiroidismo central la TSH estará baja, aunque puede ser inapropiadamente normal (si hay falta de hormona tiroidea la TSH debería estar aumentada) hasta en un 30% de los casos; ante la sospecha de hipotiroidismo central siempre se debe solicitar TSH y T4L (**ENURM, 22-62b**).

La determinación de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-TG) puede ser útil en el diagnóstico diferencial. Es característico el aumento del colesterol CPK, LDH y GOT. Existe anemia perniciosa aproximadamente en un 12% de los hipotiroidismos de origen autoinmunitario. En el ECG, es característica la bradicardia, la disminución de amplitud de los complejos QRS y la inversión de la onda T.

A. 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. El tratamiento depende de la situación del paciente pero de forma general está recomendando en mujeres embarazadas o con deseos de gestación, niños y adolescentes y cuando el valor de TSH es $\geq 10 \mu\text{U/ml}$. Cuando el valor de TSH se encuentra entre 5-10 $\mu\text{U/ml}$ no se trata a los pacientes ancianos y cardiopatas y sin embargo sí se trata si presencia de clínica compatible con hipotiroidismo o en presencia de bocio o autoinmunidad tiroidea.

Tratamiento

En la actualidad se dispone de dos hormonas sintéticas para el tratamiento del hipotiroidismo: levotiroxina (L-T4) y liotironina (L-T3). El preparado más utilizado es la levotiroxina sintética por su potencia

uniforme y su larga vida media. La dosis necesaria para mantener un estado eutiroides suele ser 1,7 $\mu\text{g/kg/día}$ de L-T4. La dosis diaria inicial en el adulto suele ser de 50 $\mu\text{g/día}$, a no ser que exista cardiopatía de base o en ancianos, en cuyo caso se comienza por 12,5-25 μg ante la posibilidad de desencadenar angina. 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 T4L), siendo el objetivo su normalización (**Tabla 2.2**).

Durante el embarazo, los requerimientos diarios de levotiroxina aumentan entre un 30-50% a partir de la 4.^a-6.^a semana de gestación (por aumento del volumen de distribución y aumento de la TBG que fijaría más cantidad de T4 disminuyendo la parte libre), retornando a los valores habituales tras el parto. Los objetivos de control deseables son ligeramente inferiores a los de la población general: TSH entre 0,1-2,5 $\mu\text{U/ml}$ en el primer trimestre, 0,2-0,35 $\mu\text{U/ml}$ en el segundo trimestre y 0,3-3,5 $\mu\text{U/ml}$ en el tercer trimestre de gestación.

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

Indicaciones	Tsh entre 5 y 10 $\mu\text{U/ml}$ (Salvo niños, adolescentes, Embarazo y deseos de gestación)
- Mujeres embarazadas o con deseos de gestación - Niños y adolescentes - TSH $\geq 10 \mu\text{U/ml}$	- Si presencia de clínica compatible con hipotiroidismo, bocio, autoinmunidad tiroidea, valorar ensayo terapéutico y reevaluar clínicamente - No tratar y vigilar evolución en ancianos y cardiopatas

Tabla 2.2. Tratamiento del hipotiroidismo subclínico

2.4. Hipertiroidismo (**ENURM, 21-39b**)

El término tirotoxicosis hace referencia a la situación clínica de exceso de acción de las hormonas tiroideas sobre tejidos periféricos, y el término hipertiroidismo describe el exceso de secreción de hormona tiroidea desde el tiroides, aunque es habitual que ambos términos se utilicen indistintamente. La prevalencia del hipertiroidismo en la población general es de alrededor de 1% y al igual que en el resto de enfermedades tiroideas se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino en todas las edades de la vida.

Etiología

A. Enfermedad de Graves

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 (ENURM, 14-67). Se trata de una enfermedad multisistémica de origen autoinmunitario, que se caracteriza por la asociación de: hipertiroidismo, bocio difuso y signos extratiroideos que incluyen alteraciones oftálmicas en un 50% de los casos (oftalmopatía) y dérmicas en el 5-10% de los casos (mixedema pretibial) (Figura 2.5).



Figura 2.5. Enfermedad de Graves-Basedow

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

ligo, *miastenia gravis*, insuficiencia suprarrenal u ovárica primarias o a alteraciones no organoespecíficas como artritis reumatoide o lupus eritematoso.

B. 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.

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

C. Adenoma autónomo hiperfuncionante

También denominado adenoma tóxico. Ocurre en un 20% de los pacientes portadores de un adenoma tiroideo, sobre todo en mujeres de edad avanzada. Los adenomas tóxicos suelen ser de gran tamaño, con más de 3 cm de diámetro. El hallazgo característico de estos pacientes es la presencia de un nódulo único, que en la gammagrafía concentra intensamente el radiotrazador y se acompaña de una supresión casi total de la captación del isótopo en el resto de la glándula (Figura 2.6).

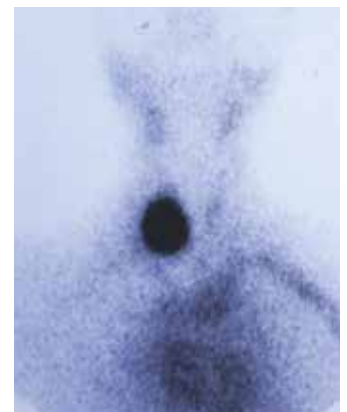


Figura 2.6. Gammagrafía de adenoma tóxico que muestra un nódulo caliente que suprime el resto de la glándula tiroidea

D. El fenómeno Jod-Basedow

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



Recuerda

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

E. 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 hiperfunción**, en el que el alto contenido de yodo de la amiodarona parece ser la causa fundamental. En estos casos, la gammagrafía suele ser normocaptante o hipercaptante (aunque, al igual que en el Jod-Basedow, también puede ser hipocaptante), la ecografía doppler del cuello muestra una hipervascularización del tiroides y el tratamiento se realiza con antitiroideos.
- **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.

F. Mola hidatiforme, coriocarcinoma y embarazo

La mola hidatiforme y el coriocarcinoma liberan grandes cantidades de hCG, que puede estimular el tiroides y activar los receptores de TSH. Al final del primer trimestre del embarazo el incremento de las concentraciones circulantes de hCG produce de forma fisiológica una tirotoxicosis o hipertiroidismo gestacional transitorio que en la inmensa mayoría de las ocasiones no precisa tratamiento.

G. Tiroiditis

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

H. *Struma ovarii*

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.

I. Yatrogenia

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

J. Tirotoxicosis facticia

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.

K. Resistencia a hormonas tiroideas

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

Manifestaciones clínicas

A. Generales

La exposición tisular a niveles elevados de hormonas tiroideas condiciona un estado catabólico con incremento en el consumo de oxígeno y aumento del tono simpático, que condiciona en gran parte la clínica.

El paciente hipertiroides presenta un aspecto pletórico con nerviosismo, debilidad, labilidad emocional, disminución del rendimiento, sudoración excesiva e intolerancia al calor. Suele tener un tránsito intestinal aumentado y, aunque no es frecuente la diarrea, sí existe un incremento en el número de deposiciones. El apetito está incrementado, pero la pérdida calórica, generalmente, condiciona una pérdida de peso paradójica (**Figura 2.7**).

Las hormonas tiroideas poseen un efecto cronotrópico e inotrópico positivo e incrementan la demanda periférica de oxígeno debido al estado hipercatabólico que provocan. El exceso de hormonas tiroi-

deas puede causar diversos tipos de arritmia como taquicardia sinusal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular paroxística y extrasístoles ventriculares. No es infrecuente la presentación de un hipertiroidismo en un paciente anciano con una fibrilación auricular como única manifestación significativa. También es habitual que se trate de pacientes con fibrilación auricular resistente al tratamiento digitalico en dosis convencionales. El hipertiroidismo puede ser una causa tratable de insuficiencia cardíaca, tanto en pacientes con cardiopatía previa como en los que no presentaban signos iniciales de alteración cardíaca. Esta complicación tiene lugar con mayor frecuencia en edades avanzadas que en adultos jóvenes y suele responder adecuadamente al tratamiento antitiroideo. Es común el empeoramiento de una cardiopatía isquémica preexistente debido a los efectos miocárdicos de las hormonas tiroideas.

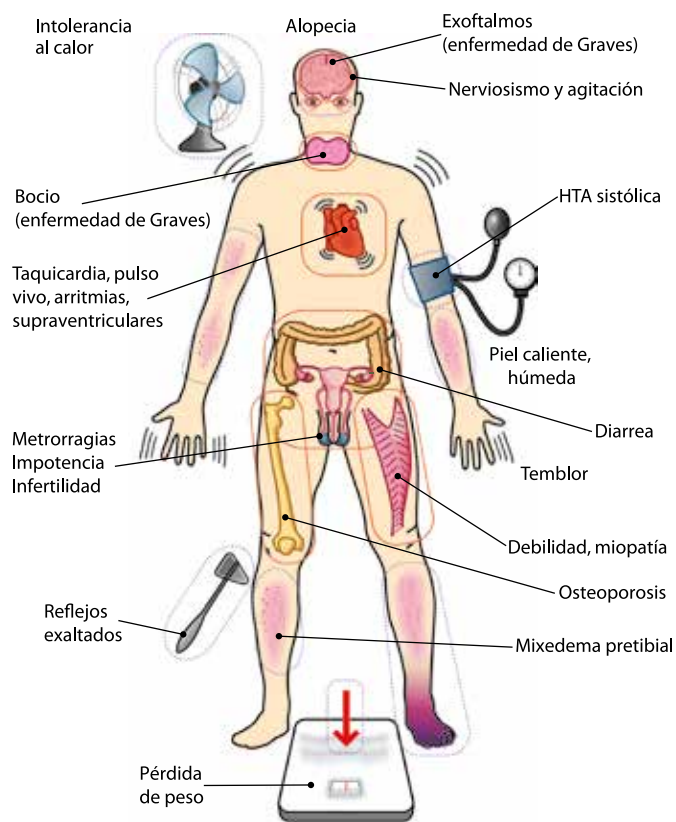


Figura 2.7. Clínica del hipertiroidismo

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

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

B. Hipertiroidismo apático o enmascarado

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

Recuerda

→ El hipertiroidismo en los pacientes ancianos puede simular un hipotiroidismo (hipertiroidismo apático) con lentitud mental, apatía, depresión... En los ancianos con insuficiencia cardíaca no filiada y arritmias auriculares hay que hacer despistaje de hipertiroidismo.

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

Otras características típicas de la enfermedad son las siguientes:

- **Oftalmopatía de la enfermedad de Graves.** 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. Los casos de enfermedad activa moderada o grave se tratan habitualmente con corticoides intravenosos. Es fundamental el abandono del tabaco para evitar la aparición/progresión de la enfermedad.
- **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. Su tratamiento son los 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.

Diagnóstico

A. Diagnóstico del hipertiroidismo

- **Determinación de TSH.** Es la prueba de laboratorio más importante cuando se sospecha el diagnóstico de hiperfunción tiroidea. 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.

- **Determinación de niveles séricos de hormonas tiroideas.** La confirmación diagnóstica del hipertiroidismo requiere la determinación de los niveles de T4 libre. La concentración de T3 también suele elevarse en el hipertiroidismo. 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.

B. Diagnóstico etiológico del hipertiroidismo

- **Ecografía tiroidea:** permite evaluar la presencia de nódulos tiroideos, así como la presencia de zonas hipoecogénicas en el parénquima tiroideo sugestivas de tiroiditis inflamatorias o autoinmunitarias
- La **gammagrafía tiroidea** realizada con isótopos de yodo ($I-131$ y $I-123$) o con $Tc-99$ en forma de pertechnetato 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 solo nódulo que suprime el resto de la glándula, mientras que en la enfermedad de Graves, la captación es homogénea y difusa en un tiroides globalmente aumentado de tamaño (ENURM, 13-93).
- **Autoanticuerpos:** aunque se han descrito una gran cantidad de anticuerpos contra diferentes componentes estructurales del tiroides, en la actualidad solamente pueden ser considerados por su utilidad clínica los anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG),

antiperoxidasa (anti-TPO) y los anticuerpos frente al receptor de TSH (TSH-R-Ab), también llamados estimulantes del tiroides (TSI). Los TSH-R-Ab son marcadores de la enfermedad de Graves. Los anticuerpos anti-TG y anti-TPO son marcadores de autoinmunidad tiroidea que pueden presentarse en las enfermedades autoinmunitarias del tiroides y también en enfermedades no tiroideas (anemia perniciosa, miastenia gravis, lupus eritematoso) y en la población normal.

Las principales indicaciones de la determinación de TSI son el diagnóstico etiológico de pacientes con oftalmopatía eutiroidea, la predicción de la recidiva de enfermedad al finalizar ciclo de tratamiento con antitiroideos y evaluar el riesgo de hipertiroidismo neonatal por paso transplacentario de anticuerpos en gestantes con enfermedad de Graves.

C. Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo

(Figura 2.8)

Tratamiento farmacológico

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

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

A. 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 yodotiro-

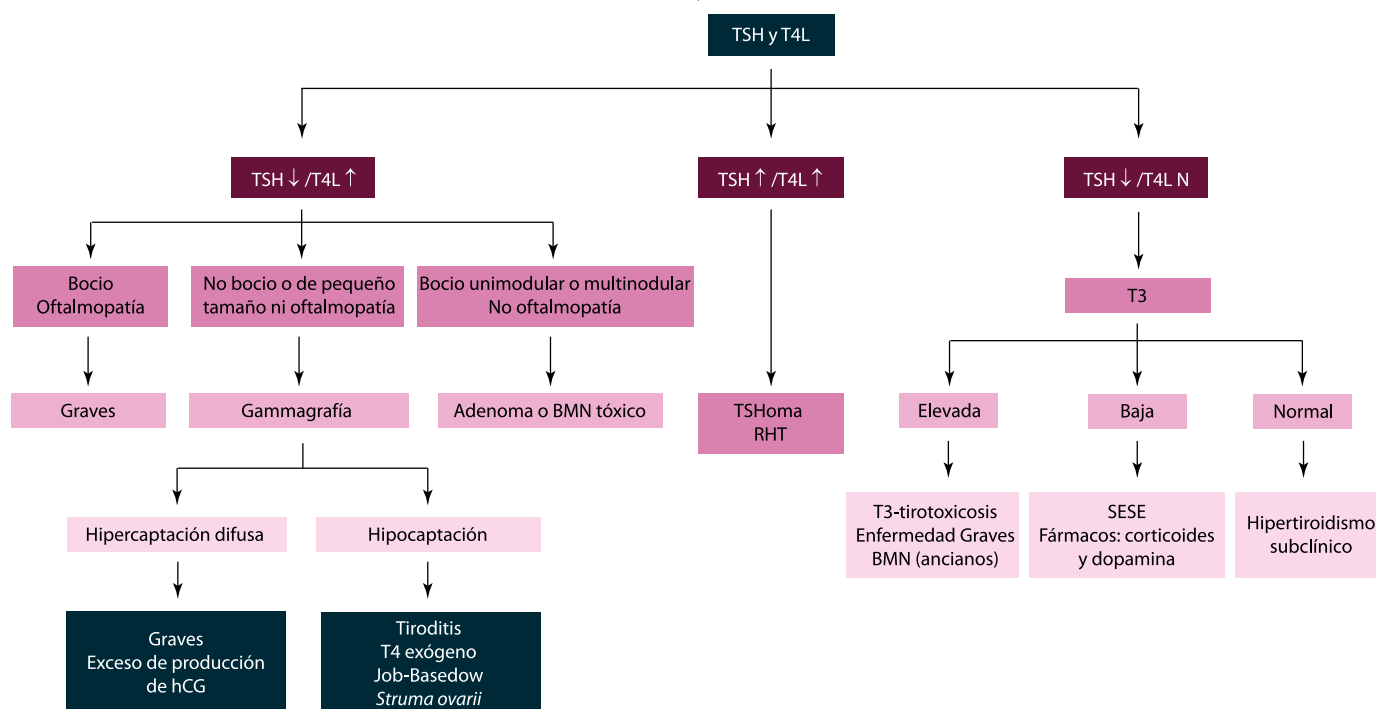


Figura 2.8. Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo

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

B. Efectos adversos

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

Recuerda

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

C. β -bloqueantes

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

D. Yoduro inorgánico

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 y la liberación de hormonas tiroideas. 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.

E. Glucocorticoides

Los glucocorticoides en dosis altas también inhiben la conversión periférica de T4 a T3, así como la secreción hormonal tiroidea en pacientes con enfermedad de Graves. Se emplean, generalmente, en el tratamiento de la crisis tirotóxica.

F. Yodo radiactivo

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

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



Tratamiento quirúrgico

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

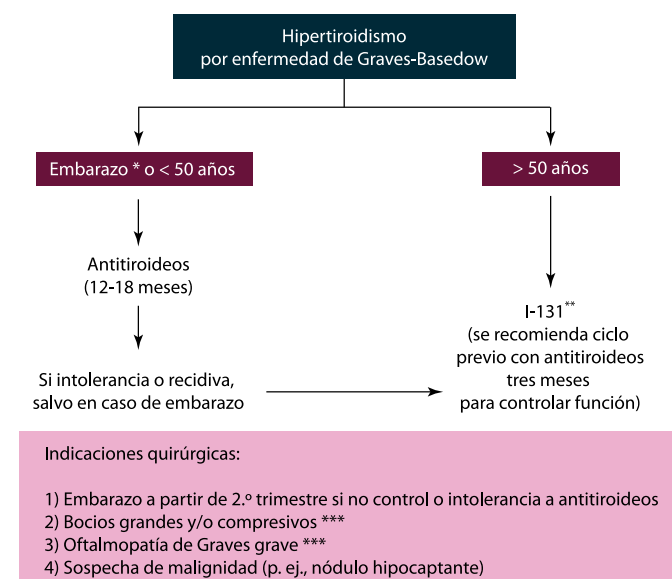
Como en el caso del tratamiento con I-131, el paciente debe recibir, previamente a la cirugía, tratamiento médico hasta alcanzar el eutiroidismo, con objeto de evitar el riesgo de crisis tirotóxica durante la intervención. En el tratamiento preoperatorio del hipertiroidismo, es frecuente la utilización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

Las complicaciones derivadas de la intervención incluyen el daño del nervio laríngeo recurrente con parálisis transitoria o permanente de la cuerda vocal correspondiente (disfonía), el sangrado masivo, el hipoparatiroidismo y el hipotiroidismo permanente.

Tratamiento en situaciones concretas

A. Enfermedad de Graves

El tratamiento de primera elección son los antitiroideos durante periodos prolongados, de 12 a 18 meses, excepto en personas mayores de 40-50 años, en las que el radioyodo puede considerarse de primera elección. En el caso de falta de control con antitiroideos o de recidiva, se realiza un tratamiento ablativo (radioyodo o cirugía). En la mayoría de los casos se escoge el radioyodo, a no ser que existan contraindicaciones para el mismo. En bocios grandes con síntomas compresivos, la cirugía puede considerarse el tratamiento ablativo de primera elección (Figura 2.9).



* Antitiroideo de elección durante el embarazo, especialmente en el 1.º trimestre, el PTU.

** No se suele recomendar su administración en menores de 20 años pese a que no se ha demostrado un aumento de la incidencia de neoplasias tiroideas. Si persiste hipertiroidismo transcurridos seis meses del tratamiento con I-131, administrar segunda dosis

*** Se puede administrar I-131 con cobertura corticoidea aunque generalmente se prefiere la opción quirúrgica

- **Antitiroideos.** La forma de administración clásica consiste en la reducción progresiva de la dosis del fármaco una vez alcanzada la normofunción tiroidea, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, que se mantendrá un tiempo prolongado (12-18 meses). Tras un ciclo de tratamiento, menos del 50% de los pacientes obtiene la remisión completa.
- **Radioyodo.** Se suele administrar una primera dosis de 5 a 10 m Ci, lo que induce a un paulatino restablecimiento del estado eutiroidico en un periodo de unos seis meses en la mayoría de los pacientes. 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 en los pacientes tratados con I-131, por lo que en general se evita esta posibilidad de tratamiento en los casos de oftalmopatía grave y progresiva. La asociación de corticoides puede prevenir este empeoramiento.
- **Cirugía.** Es un método de tratamiento apropiado para pacientes jóvenes con enfermedad de Graves recidivada, que rechazan el tratamiento con yodo radiactivo o son portadores de bocios grandes; en casos de enfermedad muy activa y contraindicación de tratamiento médico, o en pacientes de más edad, cuando existen fenómenos de compresión, y es preferible en casos de oftalmopatía grave, así como ante la existencia de nódulos fríos en la gammagrafía. La recidiva del hipertiroidismo después del tratamiento quirúrgico mediante tiroidectomía subtotal ocurre en un 2% de los pacientes y, en muchos casos, esta exacerbación de la enfermedad es tardía, muchos años después, por lo que los cirujanos experimentados abogan por la realización de tiroidectomías totales.
- **En el tratamiento durante el embarazo,** el fármaco de elección es el PTU, ya que atraviesa la placenta en cantidades mínimas. En la actualidad, se recomienda el cambio de tratamiento a MMI tras el primer trimestre de embarazo por riesgo de hepatotoxicidad relacionado con PTU. Si no se controla con fármacos antitiroideos, se indica cirugía en el segundo trimestre de gestación.

Durante la gestación, la enfermedad de Graves, como la mayoría de los trastornos autoinmunitarios, tiende a remitir, y el hipertiroidismo puede ser controlado fácilmente con dosis bajas de antitiroideos, e incluso, se puede llegar a suspender el tratamiento, siendo el objetivo terapéutico mantener los niveles de T4L en el rango superior de la normalidad. El hipertiroidismo suele empeorar o recidivar después del parto. El hipertiroidismo subclínico no se debe tratar durante el embarazo. Los antitiroideos pueden utilizarse durante la lactancia (de elección metimazol), siempre que no se empleen dosis muy elevadas de los mismos

B. Bocio multinodular tóxico (BMNT)

El tratamiento de elección es el radioyodo a dosis mayores que en la enfermedad de Graves, dada la edad avanzada de los pacientes que lo presentan.

C. Adenoma tóxico

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

Figura 2.9. Actitud terapéutica en enfermedad de Graves

ser apropiada para pacientes jóvenes que rechazan tratamiento con radioyodo, que son portadores de bocios grandes o que presentan fenómenos de compresión.

D. Tiroiditis

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

E. Crisis cardíaca

El tratamiento de una descompensación cardiológica (arritmias tipo fibrilación auricular) en un paciente con tirotoxicosis consiste en:

- **Control de la tirotoxicosis con antitiroideos**, a veces, acompañado de yodo (no administrar nunca antes de los antitiroideos para evitar exacerbar el hipertiroidismo), si la situación es urgente.
- **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 digitálica, y antagonistas adrenérgicos (betabloqueantes) si no existe insuficiencia cardíaca.

F. Crisis o tormenta tiroidea

Es una situación de emergencia y elevada mortalidad (20-30%) que se caracteriza por irritabilidad, *delirium* o coma, fiebre, taquicardia, hipotensión, vómitos y diarrea. El tratamiento va dirigido, en primer lugar, a asegurar las medidas de soporte y, en segundo lugar, al alivio de la tirotoxicosis de forma rápida. El tratamiento del hipertiroidismo consiste en la administración de grandes dosis de antitiroideos, yodo o contrastes yodados, betabloqueantes (preferentemente propranolol, ya que inhibe la desyodación periférica de T4) y dexametasona en dosis altas.

2.5. Tiroiditis

La tiroiditis es un conjunto heterogéneo de procesos de etiología y características clínicas diversas (Tabla 2.3).

Tiroiditis aguda bacteriana (o piógena o supurativa)

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

El tratamiento consiste en el tratamiento antibiótico y el drenaje, si existen colecciones purulentas. Los gérmenes implicados más frecuentemente son *S. aureus*, estreptococo hemolítico y neumococo.

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

Los síntomas de tiroiditis suelen aparecer después de una infección de vías respiratorias altas y se caracterizan por malestar general, febrícula y dolor, generalmente unilateral, sobre el tiroides o referido hacia los oídos o la mandíbula. En la exploración, destaca una gran sensibilidad a la palpación del tiroides, que se encuentra aumentado de tamaño y es nodular.

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

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

Recuerda

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

	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	• Ácido acetilsalicílico • Corticoides • β-bloqueantes
Linfocitaria transitoria	Autoinmunitaria	• Bocio no doloroso, hipertiroidismo • Posible hipotiroidismo transitorio	VSG normal, captación nula en gammagrafía, títulos bajos de antiperoxidasa	• β-bloqueantes • Levotiroxina
Linfocitaria crónica	Autoinmunitaria	• 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 +/-	Cirugía, si produce compresión

Tabla 2.3. Características de las principales tiroiditis (ENURM, 19-69; 19-70).



Tiroiditis linfocitaria con tirotoxicosis transitoria (silente o indolora)

Este cuadro puede ocurrir a cualquier edad, y es más frecuente en las mujeres. Las manifestaciones de hipertiroidismo son leves, aunque ocasionalmente pueden ser graves. La palpación tiroidea demuestra una glándula aumentada de tamaño, indolora y de consistencia aumentada. La velocidad de sedimentación es normal, la captación de yodo radiactivo está disminuida, los anticuerpos anti-tiroideos suelen ser positivos en títulos bajos (aunque pueden ser negativos) y las hormonas tiroideas están elevadas con TSH suprimida en su fase inicial.

Su etiología es desconocida, aunque se cree que la autoinmunidad desempeña un papel importante en su génesis. El cuadro evoluciona insidiosamente durante dos a cinco meses. Tras la primera fase 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 posparto). El hipotiroidismo puede cronificarse hasta en un 20% de las formas esporádicas y en un 50% de las formas posparto, recomendándose despistaje con TSH anual.

Tiroiditis linfocitaria crónica (de Hashimoto o bocio linfoide)

(ENURM, 21-70a; 16-84)

Esta enfermedad es un proceso inflamatorio crónico en el que intervienen factores autoinmunitarios siendo la tiroiditis más frecuente (ENURM, 12-89; 09-65). Aparece con más frecuencia en mujeres de edad media. El bocio es su principal manifestación. Suele ser asimétrico, de consistencia elástica y con aumento del lóbulo piramidal. Al comienzo de la enfermedad, la reserva tiroidea suele estar intacta o mostrar un hipotiroidismo subclínico. Conforme avanza la enfermedad, se desarrolla hipotiroidismo franco. Existen casi siempre títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa. En vista de la frecuencia con la que se desarrolla hipotiroidismo y de la existencia de bocio, está indicado el tratamiento con tiroxina. Histológicamente se observan una infiltración linfocitaria difusa y algunas células epiteliales con alteraciones oxífilas en el citoplasma, características de la tiroiditis de Hashimoto.

La tiroiditis de Hashimoto se puede asociar a otras enfermedades autoinmunitarias (anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, lupus, insuficiencia suprarrenal, etc.). Existe un aumento de incidencia del linfoma tiroideo. Algunos pacientes presentan hipertiroidismo (10%) y títulos elevados de TSI; este proceso se denomina hashitoxicosis y puede sugerir la combinación de dos procesos autoinmunitarios: enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto.

Tiroiditis fibrosante (de Riedel o estruma de Riedel)

Es un trastorno inflamatorio raro y de etiología incierta. Clínicamente, se presenta con síntomas de compresión y en la exploración se encuentra una glándula aumentada de tamaño, dura e inmóvil

(ENURM, 11-96). Se asocia a veces con fibrosis mediastínica y retroperitoneal. Existe hipotiroidismo en un 25%, los anticuerpos antitiroideos pueden ser negativos o positivos, y la captación de yodo está disminuida. El diagnóstico diferencial se debe establecer con las neoplasias de tiroides, y el tratamiento es quirúrgico si existen síntomas de compresión.

Recuerda

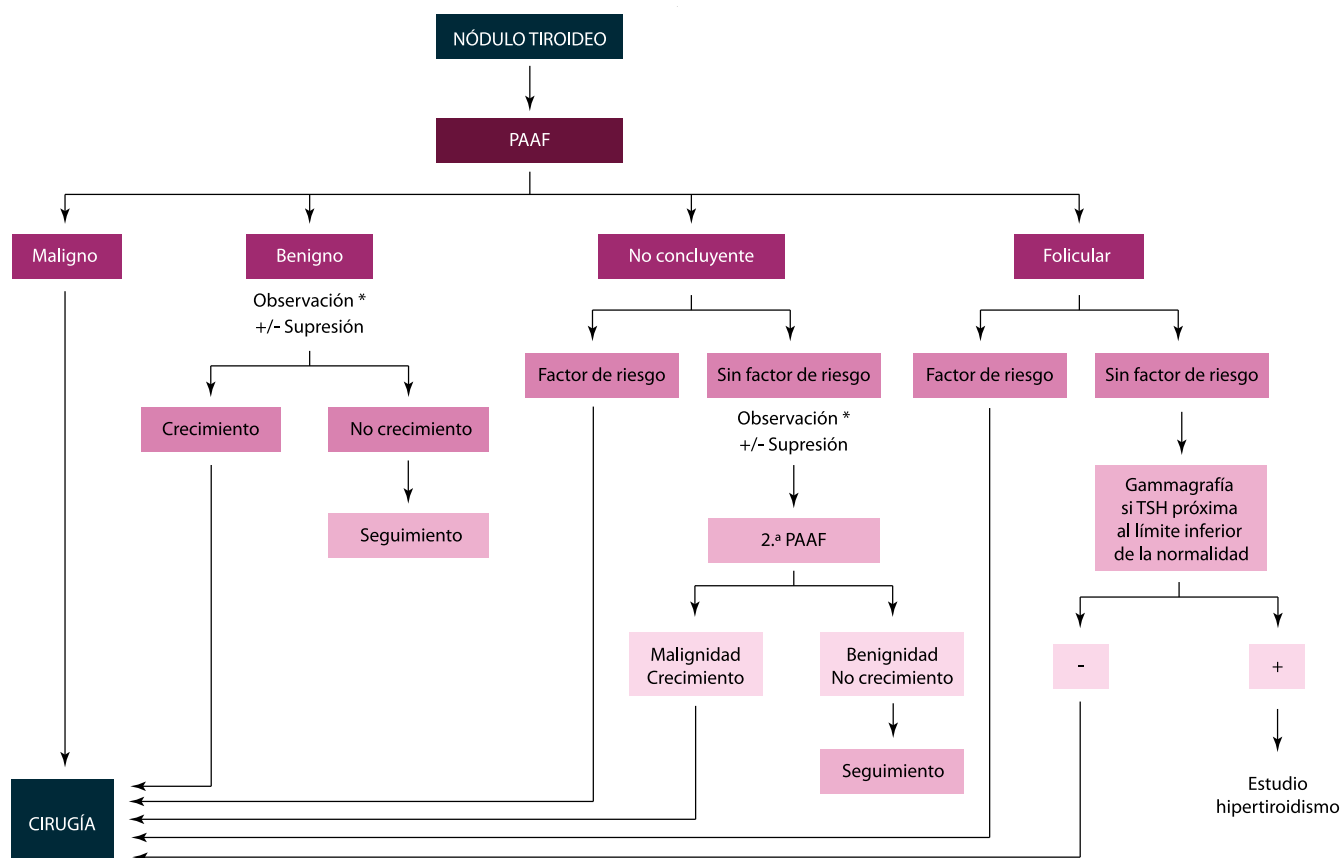
→ Un paciente de mediana edad con un tiroides aumentado de tamaño, de consistencia pétrea y sin afectación de ganglios linfáticos regionales, siempre debe hacernos pensar, en primer lugar, en la tiroiditis de Riedel.

2.6. Patología nodular tiroidea

La presencia de nódulos tiroideos es frecuente en la población general, siendo mayor a medida que aumenta la edad. En algunas series ecográficas en mujeres de más de 50 años, la presencia de nódulos tiroideos se demuestra hasta en el 50% de los casos. El objetivo principal en la evaluación del nódulo tiroideo es detectar aquellos casos que corresponden con patología maligna, aproximadamente el 5%. Algunos datos como antecedentes familiares de cáncer de tiroides o MEN2, haber recibido radiación o radioterapia en cabeza y cuello, nódulo de crecimiento rápido e indoloro y de más de 4cm, aparición de disfonía o consistencia pétrea a la palpación, pueden sugerir malignidad.

En la práctica clínica el proceso diagnóstico incluye la exploración física, la determinación de TSH y la realización de ecografía cervical. No obstante, la prueba que ofrece la mayor rentabilidad diagnóstica es la punción-aspiración del nódulo con aguja fina (PAAF) del nódulo (Figura 2.10).

- **Ecografía cervical:** permite confirmar la presencia, número y dimensiones de los nódulos, así como las características de los mismos. Además sirve para valorar la existencia de adenopatías laterocervicales sospechosas y como guía para la realización de la PAAF. Los nódulos con mayor sospecha de malignidad son los hipoecoicos (ecogenicidad menor que el parénquima tiroideo sano), en especial si presentan alguna característica de alto riesgo: microcalcificaciones, crecimiento mayor en sentido anteroposterior que en sentido transversal, calcificación en cáscara de huevo con focos atravesados por el tumor, bordes irregulares o extensión extratiroidea. El riesgo de malignidad es menor en los nódulos isoecoicos e hiperecoicos (ecogenicidad igual o superior al tejido tiroideo sano respectivamente). El riesgo es muy bajo en los nódulos espongiiformes y puramente quísticos. En el caso de los nódulos quísticos con alguna zona sólida en su interior, será el componente sólido el importante a la hora de definir el riesgo de malignidad del nódulo. La observación de un patrón vascular medido por Doppler con predominio de vascularización intranodular también se ha considerado clásicamente un factor adverso.



* Mediante ecografía

1. Mediante ecografía
2. Incluido PAAF con células de Hürthle (oncocíticas) y neoplasia folicular
3. Repetir PAAF precozmente
4. Valorar repetir PAAF (atipia de significado incierto)

Figura 2.10. Aproximación diagnóstica al nódulo tiroideo

Recuerda

→ La presencia de adenopatías constituye un factor de riesgo muy importante para que un nódulo tiroideo sea maligno, y también indica mayor riesgo de recurrencia local en un paciente tratado de cáncer diferenciado de tiroides, pero existe controversia sobre si influye en la supervivencia, sobre todo, en sujetos jóvenes.

- **Pruebas de laboratorio:** es imprescindible el estudio de función tiroidea ya que es excepcional la malignidad de los nódulos hiperfuncionantes (TSH baja y comprobación de hiperfunción del nódulo en la gammagrafía tiroidea). Habitualmente la función tiroidea suele ser normal y los marcadores tumorales carecen de interés en el diagnóstico inicial, salvo la calcitonina y el CEA en los pacientes con carcinoma medular. El porcentaje de nódulos malignos es mayor en aquellos que presentan hipotiroidismo.
- **Estudio citológico:** la PAAF permite diferenciar de forma fiable los nódulos malignos de los benignos en la mayoría de los casos. Una importante excepción son las lesiones en las que se observa proliferación folicular, en las que la citología no puede precisar si se trata de un adenoma folicular (benigno) o un car-

cinoma folicular; el criterio que diferencia ambas entidades es la presencia de invasión capsular y/o vascular, por lo que para el diagnóstico definitivo es necesaria la extirpación quirúrgica y la revisión histológica completa de la lesión. En el caso de nódulos no palpables o con abundante contenido quístico, la rentabilidad de la PAAF puede aumentarse si se hace guiada por ecografía.

- **Gammagrafía:** ante un paciente con nódulos tiroideos y determinación de TSH baja, está indicada la realización de gammagrafía para evaluar el grado de actividad de cada uno de los nódulos. Aquellos que demuestren hiperfunción (nódulos calientes) tienen riesgo < 1% de malignidad, por lo que no es preciso realizar una PAAF de los mismos. 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.

2.7. 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%; en los bocios multinodulares, la incidencia del cáncer de tiroides es igualmente del 5% por cada nódulo individual.



	Papilar	Folicular	Medular	Anaplásico	Linfoma
Epidemiología	- Distribución bimodal: 2.ª - 3.ª década/edad media 70% tumores del epitelio folicular - Relación con radiación en la infancia	- Edad avanzada 15-20% tumores del epitelio folicular	Cuatro formas: - Esporádico 80% - MEN 2A - MEN 2B - Familiar no MEN	6ª - 7ª década 5% tumores del epitelio folicular	- Mujeres 55-75 años 5% de todos los tumores tiroideos - Relación con tiroiditis Hashimoto y anticuerpos antiperoxidasa positivos
Derivado del epitelio folicular	Sí	Sí	No	Sí	No
Anatomía patológica	- Papilas con células y elementos foliculares - Calcificaciones en "granos de arena" o cuerpos de psamoma (típicas pero raras)	La invasión vascular y de la cápsula lo diferencia del adenoma folicular benigno	- Acúmulo de células C con sustancia amiloide - Multicéntrico en formas familiares	- Células gigantes y fusiformes - Difícil de diferenciar de linfomas o sarcomas	Linfoma B difuso de células grandes
Crecimiento, diseminación y metástasis	Crecimiento lento con invasión de estructuras vecinas y diseminación linfática	Crecimiento lento pero diseminación hemática precoz, con metástasis a pulmón, hueso y SNC	Adenopatías calcificadas y metástasis a SNC y hueso	Crecimiento rápido con gran invasión local, ulcerando la piel	-
Marcador	Tiroglobulina	Tiroglobulina	Calcitonina	-	-
I-131	Sí	Sí	No	No	No
Pronóstico	El mejor	Subtipo Hürthle: peor evolución	Malo	El peor (supervivencia de meses)	Variable

Tabla 2.4. Tumores malignos del tiroides

Clasificación (Tabla 2.4)

A. Tumores metastásicos

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

B. Linfoma tiroideo

Representa < 5% de todos los tumores tiroideos. La forma más frecuente (> 70% de los casos) es el linfoma B difuso de células grandes, que aparece en mujeres de edades comprendidas entre los 55 y 75 años, que generalmente padecen tiroiditis de Hashimoto o tienen anticuerpos antiperoxidasa positivos. El tratamiento se basa en la quimioterapia y radioterapia.

Recuerda

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

C. Carcinoma medular de tiroides

La lesión se origina sobre las células C parafoliculares y produce calcitonina. Representa alrededor del 2% de la patología maligna tiroidea. Es importante tener en cuenta que, dado que no deriva de células foliculares tiroideas, no tiene ninguna utilidad la determinación de tiroglobulina para su seguimiento, el uso de I-131 como prueba de localización o el tratamiento ablativo ni el tratamiento supresor con L-tiroxina.

- Clínica:** puede presentarse de cuatro formas: en el 75% de los casos es esporádico, y en el 25% es familiar (más frecuente-

mente 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 en pulmón, hígado, hueso y SNC.

Recuerda

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

- Diagnóstico:** histológicamente, se caracteriza por acúmulos de células C junto con sustancia amiloide. La inmunohistoquímica refleja tinción para tiroglobulina negativa, y positividad para cromogranina A, calcitonina y CEA. En casos familiares se ha demostrado mutación del protooncogén-RET. Calcitonina y CEA sirven de marcadores tumorales para detectar enfermedad residual después de tratamiento quirúrgico
- Tratamiento:** el tratamiento de elección es la cirugía (tiroidectomía total con linfadenectomía central profiláctica), siempre descartando previamente la presencia de feocromocitoma. La radiación externa y la quimioterapia tienen 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. Recientemente, el tratamiento con el inhibidor de las tirosinasa, varetanib, ha demostrado disminuir la progre-

sión de la enfermedad frente a placebo en pacientes con CMT avanzado.

Tumores del epitelio folicular

A. Carcinoma papilar (ENURM, 21-71a)

Es el tumor tiroideo más frecuente (70%) y de mejor pronóstico; tiene una frecuencia de presentación bimodal, con un pico entre la segunda y la tercera década y un segundo pico más tardío en la edad media de la vida, siendo más frecuente su aparición en áreas ricas en yodo. Es una lesión de crecimiento lento que se propaga mediante la cápsula tiroidea hacia estructuras vecinas del cuello, sobre todo ganglios linfáticos, siendo infrecuente la diseminación hematógena. El pronóstico depende de la edad del paciente, la afectación ganglionar fuera del compartimento central y la presencia de metástasis a distancia. Los pacientes con tumores < 4 cm, limitados a glándula tiroidea o con mínima extensión extratiroidea y sin afectación metastásica a distancia tienen un pronóstico excelente (ENURM, 08-98). Se ha descrito que en cerca del 50% de los casos de carcinoma papilar de tiroides, la existencia de mutaciones del gen BRAF que podría conferir un peor pronóstico, al asociarse con invasión extratiroidea y diseminación linfática.

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

B. 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 por la presencia de invasión de la cápsula o vascular. El carcinoma folicular se propaga rápidamente por vía hemática y el paciente puede presentar metástasis en pulmón, hueso (osteolíticas) o sistema nervioso central. Las metástasis pueden llegar a producir hiperfunción tiroidea por el exceso de producción de T4 y T3 (aunque esto es raro). Un subtipo de carcinoma folicular, el carcinoma de células de Hürthle, tiende a ser más invasor, presenta diseminación linfática y es menos sensible al tratamiento con I-131.

C. Carcinoma anaplásico

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

Recuerda

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

Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de tiroides se solapa con la evaluación del nódulo tiroideo (ver apartado *Patología nodular tiroidea*).

Recuerda

→ La presencia de adenopatías constituye un factor de riesgo muy importante para que un nódulo tiroideo sea maligno, y también indica mayor riesgo de recurrencia local en un paciente tratado de cáncer diferenciado de tiroides, pero existe controversia sobre si influye en la supervivencia, sobre todo, en sujetos jóvenes.

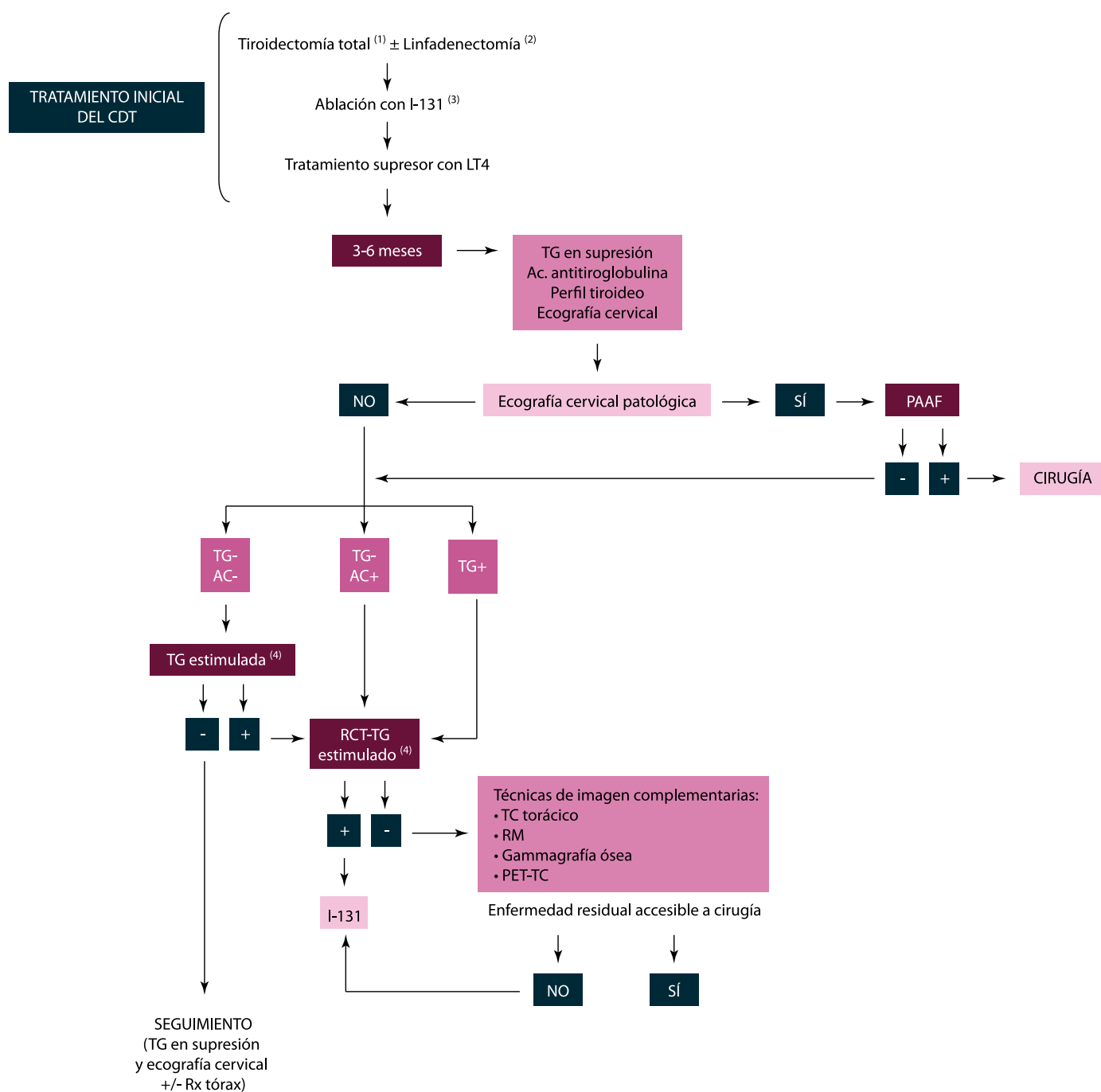
Tratamiento y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) (papilar y folicular)

A. Tratamiento quirúrgico

En el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) el tratamiento inicial es siempre la cirugía. Ante una PAAF con resultado de malignidad, el tratamiento quirúrgico de elección es la tiroidectomía total. Cuando un paciente ha sido sometido a una hemitiroidectomía porque la PAAF realizada no era concluyente para malignidad y se confirma la presencia de un CDT, la cirugía puede no completarse si se dan las siguientes condiciones: sujeto joven (< 45 años), sin antecedentes de radiación cervical, es un carcinoma papilar o folicular mínimamente invasivo, intratiroideo, único de < 1cm, no presenta una variante histológica de riesgo y no hay evidencia de metástasis a distancia ni afectación ganglionar clínica ni radiológica. De lo contrario, debería plantearse completar la tiroidectomía total. (Figura 2.11).

En relación con la extirpación de ganglios linfáticos existe más controversia, pero como norma general se acepta que:

- Se debe realizar una linfadenectomía central profiláctica en carcinoma papilar > 4cm (no en folicular) o con extensión extratiroidea aunque no exista afectación ganglionar clínica preoperatoria.
- Se debe realizar una linfadenectomía central terapéutica, así como de los compartimentos ganglionares, si existe afectación ganglionar clínica o radiológica independientemente de las características del tumor primario.



- (1) En paciente menor de 45 años, con carcinoma papilar intratiroideo < 1 cm, sin variante histológica de riesgo, unifocal, sin metástasis a distancia, sin afectación ganglionar y sin antecedentes de radiación cervical se puede realizar lobectomía ipsilateral.
- (2) No necesaria linfadenectomía central profiláctica en carcinoma papilar ≤ 4 cm sin extensión extratiroidea y sin afectación ganglionar clínica o radiológica y en la mayoría de los carcinomas foliculares.
- (3) No necesaria en carcinoma papilar ≤ 1 cm o multifocales con todos los focos menores de 1 cm y sin factores de riesgo de recurrencia (véase tabla).
- (4) Tras hipotiroidismo o rhTSH, aunque se recomienda con rhTSH por comodidad para el paciente.

Figura 2.11. Tratamiento inicial y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

B. Tratamiento supresor con L-T4

Los pacientes operados deben recibir tratamiento con hormona tiroidea, ya que presentan un hipotiroidismo posquirúrgico. La recomendación clásica consistía en mantener dosis suprafisiológicas con el objetivo de mantener una TSH suprimida, de tal manera que los posi-

bles restos tumorales que pudieran quedar tras la cirugía no tengan estímulo trófico de la TSH para aumentar de tamaño. Aunque actualmente esta decisión debe individualizarse (algunos pacientes pueden mantener un tratamiento de sustitución) se recomienda mantener el tratamiento supresor (TSH < 0,1 µUI/ml) cuando existe una respuesta bioquímica o estructural incompleta.

C. Radioyodo

Después del tratamiento quirúrgico inicial se recomienda la ablación de los restos tiroideos con I-131 en hipotiroidismo o bajo estímulo con rTSH. Los pacientes con carcinomas papilares ≤ 1 cm o multifocales con todos los focos menores de 1 cm y sin factores de riesgo de recurrencia no precisan la administración de dosis ablativa de I-131.

Para ello, puede realizarse un rastreo corporal total (RCT) con 1-3 mCi de I-131, con objeto de demostrar la existencia de restos tiroideos o de metástasis. Siempre que en un RCT se demuestren zonas que captan el isótopo, se debe administrar una dosis ablativa de radioyodo (100-200 mCi).

D. Seguimiento del CDT. Determinación de tiroglobulina (TG)

En las revisiones periódicas de los pacientes con carcinoma tiroideo, se deben hacer determinaciones de TG, que servirá como marcador tumoral. En condiciones ideales, si con cirugía y la dosis ablativa de I-131 se han eliminado los restos de tejido tiroideo sano y restos tumorales, la TG debería ser indetectable. Es obligado determinar simultáneamente la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (TG-Ab), dado que su positividad puede interferir en la interpretación de las cifras de TG (disminuye los valores de esta última cuando se determina por métodos modernos de IRMA). La persistencia o aumento del título de anticuerpos antitiroglobulina se considera también como un marcador tumoral, dado que traduce la probable existencia de restos tumorales contra los que se están desarrollando los anticuerpos.

La presencia de TG detectable o la positividad de Tg-Ab obliga a realizar pruebas de imagen para localizar restos tumorales. Se realizará ecografía que en caso de imagen sospechosa (restos en lecho quirúrgico, adenopatías) se realiza una PAAF para descartar malignidad. En caso de que se confirme, la cirugía es habitualmente la primera elección. Otra de las pruebas de imagen que se puede realizar es el rastreo corporal completo que es una prueba isotópica que permite localizar la presencia de tejido con avidéz por el yodo. Se realiza de rutina tras tratamiento ablativo para intentar localizar focos de tejido tumoral. Es la siguiente prueba a realizar ante la presencia de TG elevada o Tg-Ab positivos si la ecografía tiroidea es normal. Si una lesión capta en el RCT, es susceptible de tratamiento con I-131.

Si los marcadores tumorales son positivos pero el RCT es negativo, se seguirán realizando pruebas de imagen para intentar localizar los restos tumorales (TC, RM, gammagrafía ósea, PET). Los casos que presenten captación en PET suelen ser más agresivos y es menos probable que respondan a tratamiento con I-131.

Recuerda

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

E. Otras actuaciones

En los pacientes con carcinoma folicular, el tratamiento debe ser más agresivo, ya que su pronóstico suele ser menos favorable. En este tipo de tumores, por la tendencia a metastatizar en hueso y pulmón, se debe realizar seguimiento radiológico periódico (Rx de tórax anual).

En el caso de ausencia de captación de radioyodo con tiroglobulina elevada, hay que buscar enfermedad residual o metastásica con otras técnicas de imagen (ecografía cervical, TC, RM, PET).

El paciente, en estos casos, puede beneficiarse de una reintervención quirúrgica para reseca el tumor residual, frecuentemente en adenopatías, o valorar radioterapia externa o quimioterapia (menor eficacia).

Recientemente se ha demostrado beneficio de ciertos quimioterápicos (inhibidores de las tirosinas quinasas, sorafenib y lenvatinib) en el tratamiento de los carcinomas papilares y foliculares refractarios a las terapias hasta aquí comentadas. La radioterapia externa puede indicarse en casos de metástasis concretas, como en el hueso, en caso de ser especialmente dolorosas o suponer riesgo neurológico importante (como las metástasis vertebrales).

Preguntas ENURM

- ENURM 2022: 62b
- ENURM 2021: 70a, 71a, 39b
- ENURM 2019: 69, 70, 87
- ENURM 2018: 97
- ENURM 2016: 84
- ENURM 2014: 67
- ENURM 2013: 93
- ENURM 2012: 89
- ENURM 2011: 96
- ENURM 2009: 65, 66
- ENURM 2008: 98

Enfermedades de las glándulas suprarrenales

3.1. 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

A. Síndrome de Cushing exógeno (o iatrógeno)

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

B. Síndrome de Cushing endógeno

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

- **SC hipofisario o enfermedad de Cushing** está causada por un tumor hipofisario (un microadenoma en el 90% de los casos) que produce grandes cantidades de ACTH. Los tumores son demostrables en aproximadamente el 70% de los pacientes; en algunos casos, la secreción excesiva puede ser hipotalámica (disregulación de la secreción de CRH).
- El **SC ectópico** surge de la producción autónoma de ACTH o CRH a partir de enfermedades tumorales extrahipofisarias, con niveles plasmáticos de ACTH y de sus precursores muy elevados. Los tumores más frecuentes son los carcinomas bronquiales de célula pequeña (50%) (en este caso los niveles de ACTH y de sus precursores pueden estar llamativamente elevados), seguidos de los tumores carcinoides de pulmón o de cualquier otra localización (en este caso los niveles de ACTH son similares a los encontrados en la enfermedad de Cushing), los feocromocitomas y paragangliomas, tumores del timo, páncreas, carcinoma de pulmón de célula no pequeña y los carcinomas medulares de tiroides.
- El **SC suprarrenal** está causado por un tumor suprarrenal (adenoma [75%], carcinoma [25%]) o por hiperplasia nodular suprarrenal y se asocia característicamente con niveles de ACTH suprimidos. En la infancia el origen suprarrenal es la causa más

frecuente de síndrome de Cushing (65%) y, dentro de este, los carcinomas suprarrenales constituyen la etiología más frecuente.

Manifestaciones clínicas (Figura 3.1)

Las características habituales del síndrome de Cushing incluyen:

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

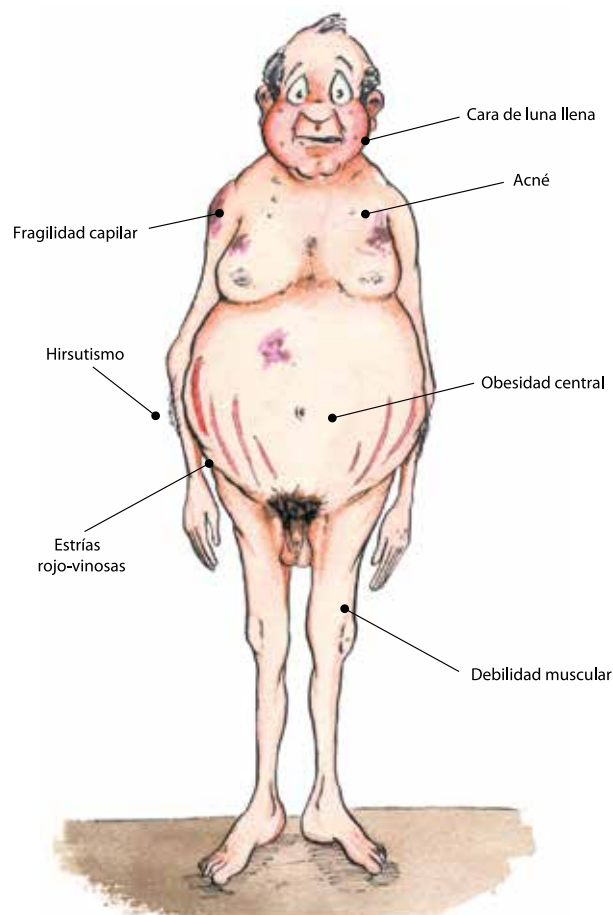


Figura 3.1. Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing

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

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 (Tabla 3.1).

Tumores agresivos	Tumores no agresivos
Ejemplo: microcítico de pulmón	Ejemplo: carcinoide
- Hiperpigmentación - Alteraciones metabólicas - Hiperglucemia - Alcalosis metabólica - Hipokalemia	Fenotipo cushingoide (parecido a la clínica del Cushing hipofisario)

Tabla 3.1. Clínica del Cushing ectópico

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

Datos de laboratorio

En el SC endógeno los niveles de cortisol aumentan de forma variable en plasma y orina, mientras que en el SC exógeno los niveles de cortisol se encuentran suprimidos con la excepción del paciente en tratamiento con hidrocortisona o cortisona que el laboratorio los detectará como cortisol.

En el carcinoma suprarrenal es frecuente la elevación de andrógenos, fundamentalmente el sulfato de DHEA (DHEA-S) en plasma.

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

Diagnóstico

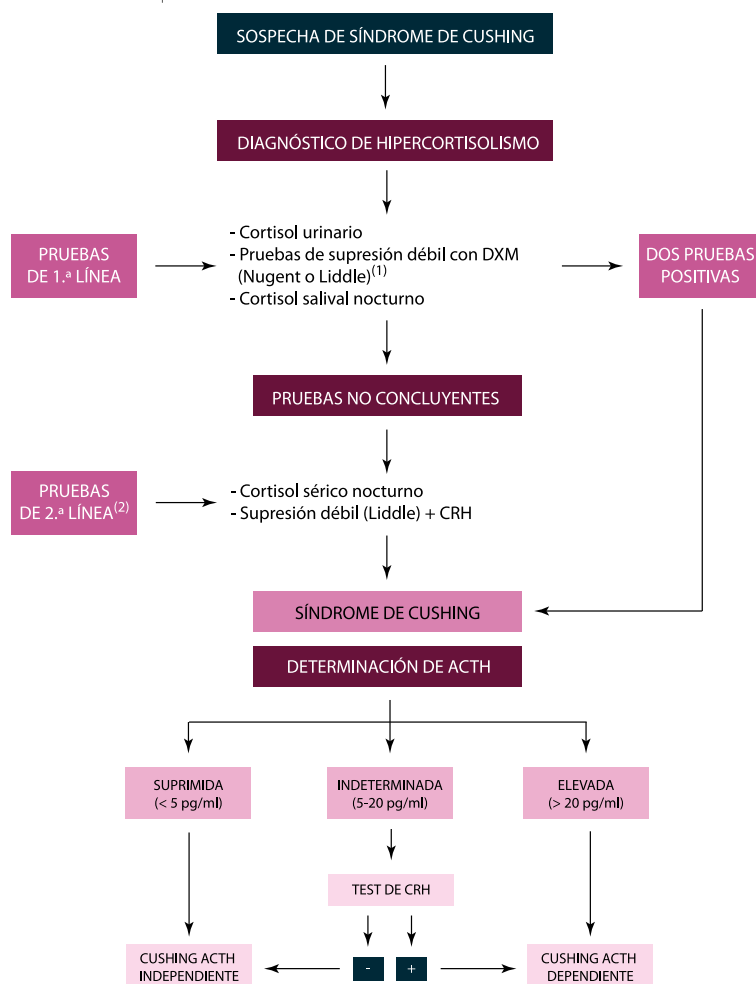
El proceso diagnóstico está dividido en dos etapas: una primera, en la que hay que confirmar la existencia del hipercortisolismo patológico: diagnóstico bioquímico del SC, y una segunda etapa de diagnóstico etiológico y de localización.

A. Diagnóstico bioquímico del hipercortisolismo

(Figura 3.2)

Sea cual sea la causa del exceso de producción de cortisol, siempre se encontrará una excreción aumentada de cortisol, la abolición de su ritmo circadiano y una ausencia de la inhibición de la secreción de cortisol con dosis bajas de glucocorticoides. Para hacer el diagnóstico deben resultar dos de las siguientes pruebas inequívocamente positivas:

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



- (1) El test de Liddle (0,5 mg/6 horas/2 días de DXM) se recomienda en casos de trastorno psiquiátrico, obesidad mórbida, alcoholismo o diabetes mellitus concomitante. En el resto de situaciones no ha demostrado superioridad a otras pruebas y es más complicado de hacer ambulatoriamente
- (2) En régimen de ingreso

Figura 3.2. Diagnóstico bioquímico del síndrome de Cushing



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

- **Pruebas de supresión con dosis bajas de dexametasona (DXM) (supresión nocturna con 1 mg de dexametasona o test de Nugent y prueba larga de supresión débil o test clásico de 2 mg DXM de Liddle débil).** En el primero de los casos se administra 1 mg de dexametasona entre las 23 y 24 horas del día anterior y se realiza una determinación del cortisol plasmático a la mañana siguiente en ayunas (entre las 8 y 9 a.m.). La falta de supresión por debajo de un límite ($< 1,8$ µg/dl) hace esta prueba positiva. Es la prueba de elección.

La prueba larga consiste en la administración de 0,5 mg DXM cada seis horas durante dos días con la determinación de cortisol entre las dos y seis horas de la última administración de DXM. Se utiliza el mismo punto de corte que en el test de Nugent. Es más complicada su realización de manera ambulatoria que la primera por menor cumplimiento del paciente en las tomas de medicación. Por este motivo algunos autores aconsejan realizarla sólo en algunas situaciones concretas (trastorno psiquiátrico, obesidad mórbida, alcoholismo o diabetes mellitus concomitante).

- **Cortisol en saliva:** se realiza entre las 23 y 24 horas y se debe determinar al menos en dos días diferentes. Las cifras elevadas de cortisol reflejan la pérdida del ritmo circadiano en los pacientes con SC.

En los pacientes en los que existan resultados equívocos con las pruebas anteriores y exista elevada sospecha clínica de síndrome de Cushing se recurre a la realización de pruebas de segunda línea (que requieren habitualmente ingreso hospitalario) para establecer el diagnóstico sindrómico definitivo:

- **Cortisol sérico nocturno:** fisiológicamente, el cortisol plasmático entre las 23 y 24 horas se encuentra suprimido. La comprobación de este hecho descarta el síndrome de Cushing, y la falta de supresión lo diagnosticaría. Útil en pacientes con pruebas de supresión con DXM positivas y resultados normales en las determinaciones de cortisol libre urinario.
- **Prueba combinada de supresión con 2 mg de DXM + estímulo con CRH:** determinación de cortisol tras la administración de CRH a las dos horas del test de Liddle clásico. Los pacientes con pseudocushing mantienen niveles de cortisol suprimidos mientras que aquéllos con síndrome de Cushing experimentan una elevación de la concentración plasmática de cortisol y ACTH tras la administración de CRH. Es útil en pacientes con valores de cortisol urinario elevados pero por debajo de 3 veces el límite superior de la normalidad.

B. 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 < 5 pg/ml (IRMA, método inmunoradiométrico, más sensible) es ACTH independiente y directamente se procede a realizar una prueba de imagen suprarrenal; si > 20 pg/ml, es ACTH dependiente.

Ante resultados intermedios (de 5 a 20 pg/ml, y aunque lo más probable es que se trate de un Cushing ACTH dependiente, realizaremos una prueba de CRH (véase más adelante).

En el caso de SC ACTH-dependiente, aunque lo más probable es que se trate de un SC hipofisario (80-90% de los casos), debe procederse a la realización de las pruebas que se citan a continuación.

- **Test de 8 DXT de Liddle fuerte (test largo de supresión fuerte).** Se lleva a cabo cuando la ACTH está normal o elevada, es decir es ACTH dependiente. Se realiza con 2 mg/6 h durante 48 h (8 mg/día durante dos días). Se considera una respuesta positiva cuando al administrarla, el cortisol en orina o plasma se reduce por debajo del 90% de su valor basal (se dice que suprime). En ese caso se debe a microadenoma hipofisario secretor de ACTH.

Por el contrario, las neoplasias suprarrenales, los macroadenomas hipofisarios productores de ACTH y los tumores productores de ACTH ectópica no suprimen, aunque existen excepciones, como es el caso de algunos carcinoides bronquiales.

- **Pruebas de valoración del eje: Test de CRH.** Se basa en el principio de que el Cushing central mantiene un eje hipotálamo-hipófiso-adrenal relativamente intacto y, por ello, la administración de estimuladores centrales de la ACTH puede servir para el diagnóstico diferencial de la etiología del Cushing.

Se realiza administrando CRH intravenosa y determinando la ACTH y el cortisol posteriormente. Una respuesta positiva al CRH (aumento de ACTH y cortisol sobre el valor basal) ocurre en la mayoría de los pacientes con disfunción hipotalámica o tumor hipofisario productor de ACTH (macroadenoma y microadenoma). La respuesta siempre es negativa en pacientes con SC ACTH-independiente (patología suprarrenal) y en el SC ACTH-dependiente por un tumor ectópico agresivo (microcítico de pulmón) y la respuesta es habitualmente negativa en el SC ACTH-dependiente por un tumor ectópico no agresivo (carcinoma). Un 10% de los pacientes con enfermedad de Cushing no responden al test.

- **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 (≥ 6 mm), las pruebas de supresión fuerte y CRH no son definitivas o existe hipopotasemia y/o alcalosis metabólica (más frecuentes en el Cushing ectópico) se debe realizar un cateterismo bilate-

ral de los senos petrosos inferiores. La demostración de un gradiente petroso-periférico de ACTH (mayor nivel en seno petroso que en vena periférica) permite localizar el lugar de hipersecreción de ACTH en la hipófisis.

Si no hay gradiente, se orienta el SC como de origen ectópico productor de ACTH. El gradiente se debe estimular mediante la administración de CRH.

Recuerda

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

- **Pruebas de imagen:** la radiología, con sus métodos actuales, permite visualizar en bastantes casos los tumores responsables de la secreción de cortisol, ACTH o CRH y, con ello, contribuir al diagnóstico diferencial.
 - **RM selar con gadolinio.** Es de elección para la detección de tumores hipofisarios. De todas formas, es preciso recordar que hasta un 10% de personas sanas tienen 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 previamente a las pruebas de imagen.
 - **TC de corte fino.** De elección en caso de Cushing ACTH independiente para la valoración de las glándulas suprarrenales. También debe realizarse (toracoabdominal) cuando se sospecha un tumor ectópico secretor de ACTH o CRH para proceder a su localización.
 - **RM abdominal.** En casos de Cushing adrenal puede aportar información adicional en caso de sospecha de malignidad.
 - **Octreo-scan.** Se realiza mediante imagen gammagráfica tras la inyección de pentetreótido marcado con un radiotrazador (In-111) y se basa en que muchos tumores ectópicos que producen ACTH expresan receptores para somatostatina. Sin embargo, estudios recientes demuestran que no aporta mayor eficacia que la TC en cortes finos.
 - **PET.** Algunos trabajos han demostrado utilidad en la localización de algunos Cushing ectópicos y en el diagnóstico diferencial entre adenomas y carcinomas suprarrenales, y así como en la estadificación de estos últimos.

El tratamiento de elección del SC, en la mayor parte de los casos, es la cirugía. Si el paciente no es operable, se pueden emplear otros tratamientos de segunda línea. El papel fundamental del tratamiento médico es el control del hipercortisolismo, bien preoperatorio, bien tras la cirugía fallida, hasta que otros tratamientos (como la radioterapia) sean eficaces.

C. Tratamiento quirúrgico:

La cirugía transesfenoidal es el procedimiento de elección en la enfermedad de Cushing. Si no se puede identificar el tumor, se hará una hemihipofisectomía del lado de la hipófisis donde hubiera demostrado gradiente el CSPI. En el SC ACTH-dependiente cuando no se puede realizar la cirugía se puede plantear suprarrenalectomía bilateral. En estos casos existe riesgo de aparición de síndrome de Nelson (consiste en la aparición de un tumor hipofisario con comportamiento clínico agresivo, junto con niveles altos de ACTH, que cursa con hiperpigmentación progresiva y que aparece varios meses e incluso años tras la suprarrenalectomía bilateral. La radioterapia hipofisaria profiláctica parece reducir el riesgo de aparición de este síndrome).

La resección de la suprarrenal afectada es el procedimiento de elección del SC ACTH-independiente.

En los tumores ectópicos secretores de ACTH, la cirugía es el tratamiento de elección.

D. Radioterapia hipofisaria

Su papel fundamental es adyuvante a la cirugía cuando esta no ha sido curativa o en aquellos pacientes no operables o en aquellos que se les va a someter a suprarrenalectomía bilateral con alto riesgo de desarrollar síndrome de Nelson.

E. Tratamiento médico

Está indicado en aquellos casos graves antes de la cirugía (para controlar la secreción excesiva de cortisol y las alteraciones metabólicas secundarias) así como la persistencia de enfermedad después de la cirugía en espera de la resolución de la misma con tratamiento curativo (radioterapia o suprarrenalectomía quirúrgica). Se utilizan principalmente inhibidores de la síntesis de cortisol (ketoconazol, aminoglutetimida o metopirona). El más usado es el ketoconazol y su efecto secundario más importante es la hepatotoxicidad.

3.2. Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal (IS) puede estar causada por:

- Enfermedad a nivel suprarrenal que destruya más del 90% de la corteza (enfermedad de Addison).
- Enfermedad hipotalámica o hipofisaria que ocasione un déficit de ACTH o CRH (aislado o dentro de un hipopituitarismo).
- Supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal por la administración exógena de esteroides o por la producción endógena de esteroides.

Etiología (Tabla 3.2)

Una de las causas más comunes, sino la que más, es la adrenalitis autoinmunitaria, que puede aparecer sola o asociada a otras endocrinopatías (diabetes mellitus, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, hipogonadismo, etc., en el llamado síndrome poliglandular autoin-



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

Tabla 3.2. Etiología de la insuficiencia suprarrenal

munitario tipo 2 o síndrome de Schmidt; o bien asociada a candidiasis mucocutánea e hipoparatiroidismo en el síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1) y a enfermedades autoinmunitarias (vitíligo, anemia perniciosa, *miastenia gravis*, púrpura trombocitopénica, hepatitis autoinmunitaria...). Estos pacientes presentan anticuerpos antisuprarrenales (anticuerpos anti 21-hidroxilasa) hasta en el 75% de los casos y también pueden tener anticuerpos antitiroideos, antigonadales, etc. Otra causa muy común es la tuberculosis (ENURM, 10-12).

Manifestaciones clínicas (Figura 3.3)

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 mineralocorticoide que ocasiona hipoaldosteronismo con pérdida de sodio, hiperpotasemia, avidez por la sal, hipotensión ortostática y acidosis metabólica leve. Por el contrario, en la insuficiencia suprarrenal secundaria, de origen hipotálamo-hipofisario, no hay déficit de mineralocorticoides y la única alteración que aparece es la hiponatremia, por aumento de ADH relacionado con la ausencia de inhibición de la misma por parte del cortisol (no hay cortisol que inhiba la ADH).

La falta de cortisol (hormona sintetizada a partir del colesterol) (ENURM, 13-17). produce un aumento compensatorio de la síntesis de ACTH y sus péptidos, dando lugar a la hiperpigmentación mucocutánea característica (alrededor de los labios, áreas de presión, pliegues cutáneos, nudillos, codos, rodillas y cicatrices). Puede existir pérdida del vello axilar y pubiano en la mujer por disminución de la secreción de andrógenos suprarrenales. Pueden existir calcificaciones de los cartílagos articulares y del pabellón auricular.

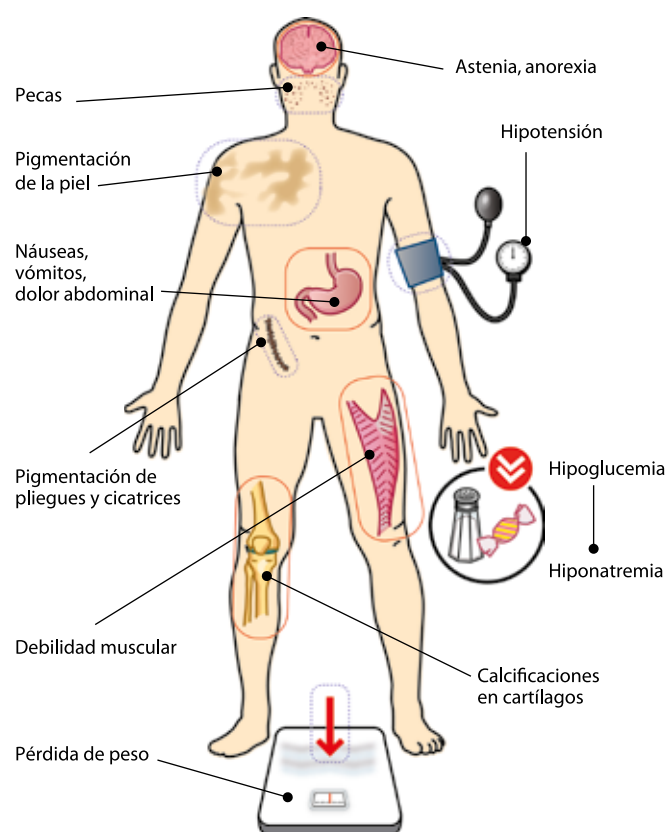


Figura 3.3. Clínica de la insuficiencia suprarrenal

Datos de laboratorio

Hiponatremia y, en el caso de ser primaria, también hiperpotasemia y acidosis metabólica. El 10-20% presentan hipercalcemia de causa poco clara. Es frecuente la hipoglucemia. Se observa anemia normocítica, linfocitosis y eosinofilia. Pueden existir cambios inespecíficos del ECG, y en el EEG aparecen reducción y lentitud de onda.

Recuerda

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

A. Insuficiencia suprarrenal aguda. Crisis suprarrenal

Cualquiera de las formas de IS crónica puede evolucionar hacia una crisis adrenal. La causa más frecuente es la suspensión brusca de un tratamiento corticoideo prolongado. La segunda más frecuente es la aparición concomitante de una situación de estrés (enfermedad grave, cirugía, sepsis, traumatismo) en el seno de una IS ya diagnosticada. En otras ocasiones se produce la destrucción hemorrágica de las glándulas suprarrenales (en los niños, septicemia por *Pseudomonas* y meningococemia; síndrome de Waterhouse-Friederichsen; en adultos, el tratamiento anticoagulante).

La presentación clínica de la crisis adrenal incluye: fiebre elevada, deshidratación, náuseas, vómitos e hipotensión que puede evolucionar hacia *shock*. Existe hiperpotasemia, hiponatremia, hemoconcentración, urea elevada, acidosis metabólica e hipercalcemia.

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 (Figura 3.4)

Valores de cortisol plasmático basal < 3,5 µg/dl son diagnósticos. Sin embargo, los valores de cortisol basal pueden solaparse con los valores normales (no tiene una adecuada sensibilidad diagnóstica). Por ello puede ser necesario realizar una prueba de estimulación para el diagnóstico. La concentración de ACTH se eleva en la IS primaria y está reducida o es inapropiadamente normal en la IS secundaria.

A. Diagnóstico de la IS primaria

En la enfermedad de Addison existe una destrucción de todas las zonas de la corteza suprarrenal. Se diagnostica mediante las siguientes pruebas:

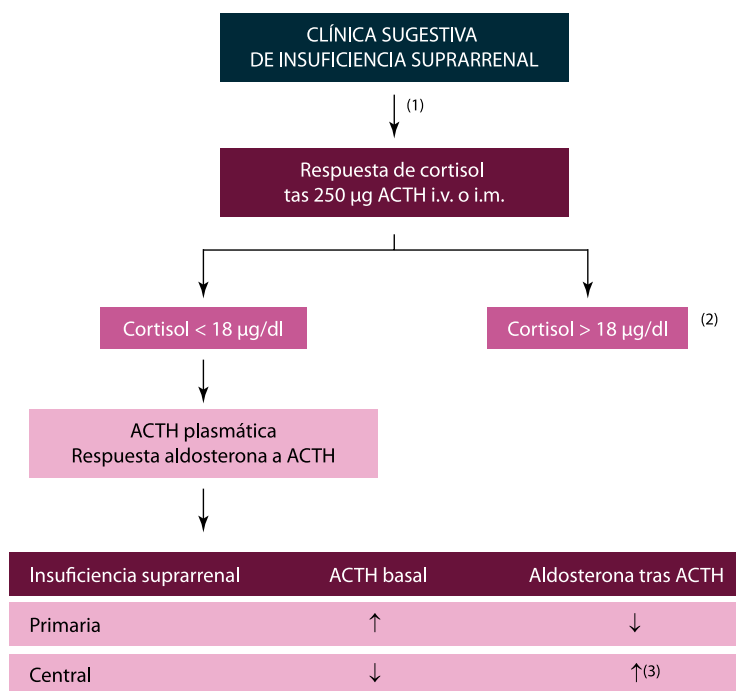
- **Cortisol plasmático basal:** se mide entre las 8:00 y las 9:00 h en dos días diferentes. Si es < 3,5 µg/dl, se diagnostica insuficiencia suprarrenal. Si es > 18 µg/dl, se excluye la insuficiencia suprarrenal. Con valores intermedios, es preciso realizar test de estimulación.

- **Prueba de estimulación con 250 µg de ACTH:** en condiciones normales, al estimular con ACTH, el cortisol plasmático debe elevarse por encima de 18 µg/dl a los 30-60 minutos. En la IS secundaria no se produce elevación puesto que no hay tejido que pueda producirlo. Tampoco se eleva aldosterona. Es la prueba de referencia o *gold standard* en la IS primaria.

B. Diagnóstico de la IS secundaria

Cuando se produce suele ir asociada a panhipopituitarismo, aunque puede darse déficit aislado de ACTH. Las pruebas diagnósticas son las siguientes:

- **Cortisol plasmático basal:** se interpreta de igual forma que en la primaria.
- **Prueba de estimulación con ACTH.** En la IS secundaria, el cortisol no responde, pero la aldosterona muestra una respuesta normal (elevación de > 5 ng/dl tras la ACTH), ya que la glándula suprarrenal no está atrofiada y la *pars* glomerular produce aldosterona.
- **Hipoglucemia insulínica.** Es la prueba de referencia para valorar la IS secundaria. Se administra insulina para conseguir una glucemia de 35 mg/dl o menos. Un cortisol > 20 µg/dl descarta IS secundaria. Esta prueba estaría contraindicada en sujetos con cardiopatía isquémica, epilepsia o enfermedad cerebrovascular, y debe realizarse con extremo cuidado en pacientes con sospecha de otros déficit hormonales hipofisarios.



- (1) Si cortisol < 3-3,5 µg/dl, se evidencia insuficiencia suprarrenal y no es necesaria prueba de estímulo. Niveles en el límite superior de la normalidad excluyen el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.
- (2) En casos de elevada sospecha de insuficiencia suprarrenal central pese a respuesta normal a ACTH realizar hipoglucemia insulínica o test de metopirona.
- (3) El incremento considerado normal de la aldosterona tras la ACTH es de > 5 ng/dl.

Figura 3.4. Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal



Recuerda

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

Tratamiento

A. Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal primaria

Los pacientes con enfermedad de Addison requieren reposición de glucocorticoides y de mineralocorticoides.

Los glucocorticoides se administran en 2-3 dosis diarias divididas, dando 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.

Si los pacientes presentan insomnio o irritabilidad tras el inicio del tratamiento, debe reducirse la dosis. Los pacientes hipertensos y diabéticos pueden precisar menores dosis y, por el contrario, los obesos o aquellos con tratamientos anticomieles dosis mayores. Estas dosis de glucocorticoides no permiten una sustitución del componente mineralocorticoide, por lo que se requiere suplementos hormonales que se administran en forma de fludrocortisona.

El tratamiento de sustitución mineralocorticoide se controla midiendo la presión arterial (no debe existir hipotensión ortostática) y los electrolitos, así como la actividad de la renina plasmática (ARP).

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

Todos los pacientes deben recibir educación acerca de la enfermedad (aprender a ajustar/aumentar por dos o tres la dosificación de esteroides en las enfermedades intercurrentes) y deben llevar una tarjeta de identificación.

Si el paciente presenta náuseas o vómitos y no puede tomar su tratamiento por vía oral, es necesaria la hospitalización y la administración por vía parenteral. Ante una situación de estrés como enfermedad concurrente se debe administrar una dosis suplementaria de gluco-

corticoides. En situaciones de estrés mayor (cirugía, traumatismo), es necesario elevar la administración de glucocorticoides hasta diez veces la dosis habitual. Los mineralocorticoides en esta situación no son necesarios porque la hidrocortisona en dosis tan elevadas (≥ 100 mg/día) tiene suficiente actividad mineralo-corticoidea. 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.

B. Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal secundaria

En la insuficiencia suprarrenal secundaria, se debe tener en cuenta que no son necesarios mineralocorticoides. Además si existen déficit hormonales asociados se administra tratamiento sustitutivo de otras hormonas (como hormonas sexuales o tiroxina).

En pacientes con tratamiento esteroideo crónico se debe tener en cuenta que pueden desarrollar IS por supresión mantenida del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal al retirar la medicación con corticoides. Para evitarlo, cuando se desee retirar el tratamiento corticoideo debe hacerse de forma programada disminución progresiva de la dosis de corticoides. Otra opción es instaurar tratamiento en días alternos. Por otra parte estos pacientes pueden presentar IS aguda ante una situación de estrés intercurrente en el año siguiente tras la suspensión del tratamiento esteroideo; por lo que es necesario proporcionar cobertura esteroidea en esas situaciones.

C. Tratamiento de la crisis suprarrenal

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

Recuerda

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

3.3. Feocromocitoma

Los feocromocitomas son tumores originados en las células cromafines del sistema nervioso simpático (médula suprarrenal y ganglios simpáticos-parasimpáticos) que se caracterizan por sintetizar y liberar catecolaminas. Los localizados fuera de la glándula suprarrenal se denominan paragangliomas. Suelen aparecer en la cuarta y quinta décadas de la vida. La mayoría son benignos, definiéndose la malignidad por la invasión local y presencia de metástasis, y no por aspectos histológico.

Los feocromocitomas pueden aparecer como un trastorno hereditario hasta en el 25% de los casos. La mayor parte de los feocromocitomas contienen y secretan 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. Los paragangliomas cervicales no suelen ser secretores.

El 10% son bilaterales, el 10% aparece fuera de las glándulas suprarrenales y el 10% siguen su curso evolutivo maligno (en los adultos es el "tumor del 10%").

Manifestaciones clínicas (Figura 3.5) (ENURM, 17-66)

La hipertensión es la manifestación más frecuente (90%), que puede presentarse como HTA mantenida o crisis hipertensiva. Un 10% son silentes (incidentalomas). La HTA suele ser grave, a veces maligna, y casi siempre resistente al tratamiento convencional. Las crisis hipertensivas suelen ser similares y, con el tiempo, aumentan en intensidad, haciéndose más frecuentes y duraderas. Cursan con 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.

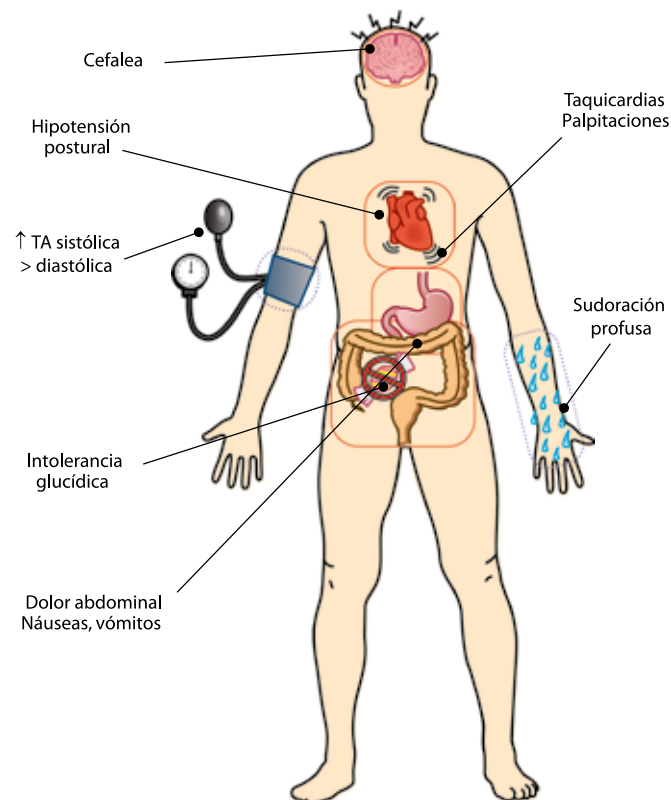


Figura 3.5. Clínica de la feocromocitoma

Puede tener manifestaciones cardiológicas como arritmias y angina. Otros datos que pueden aparecer son: hemoconcentración, hipercalcemia, fiebre, velocidad de sedimentación elevada, colelitiasis (15-20%), poliuria y rabdomiolisis con insuficiencia renal mioglobínica (isquemia muscular por vasoconstricción extrema). Es frecuente la intolerancia glucídica. Un tipo especial es el feocromocitoma vesical, en el que las crisis hipertensivas aparecen característicamente con la micción. Puede causar hematuria y se diagnostica con frecuencia por cistoscopia.

A. Interacciones medicamentosas

Los opiáceos, la histamina, la ACTH, la saralasina y el glucagón pueden inducir crisis graves y a veces mortales, ya que producen liberación directa de catecolaminas desde el tumor.

Las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, como la α -metildopa, pueden producir un aumento de la presión arterial. Deben administrarse con precaución los fármacos que bloquean la captación neuronal de catecolaminas (antidepresivos tricíclicos y guanetidina).

B. Enfermedades asociadas

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

Recuerda

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

Diagnóstico (Figura 3.6)

Para el diagnóstico bioquímico de feocromocitoma se utiliza: catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) y metanefrinas (metanefrina y normetanefrina) en orina de 24h. Se considera positivo cuando elevan 2 veces por encima del límite superior de normalidad. Se trata del test con mayor sensibilidad y especificidad. El rendimiento diagnóstico aumenta si la recogida de orina se realiza durante las crisis.

Metanefrinas libres fraccionadas en plasma. Si las anteriores son negativas pero la sospecha es alta habría que determinar también metanefrinas fraccionadas en plasma.

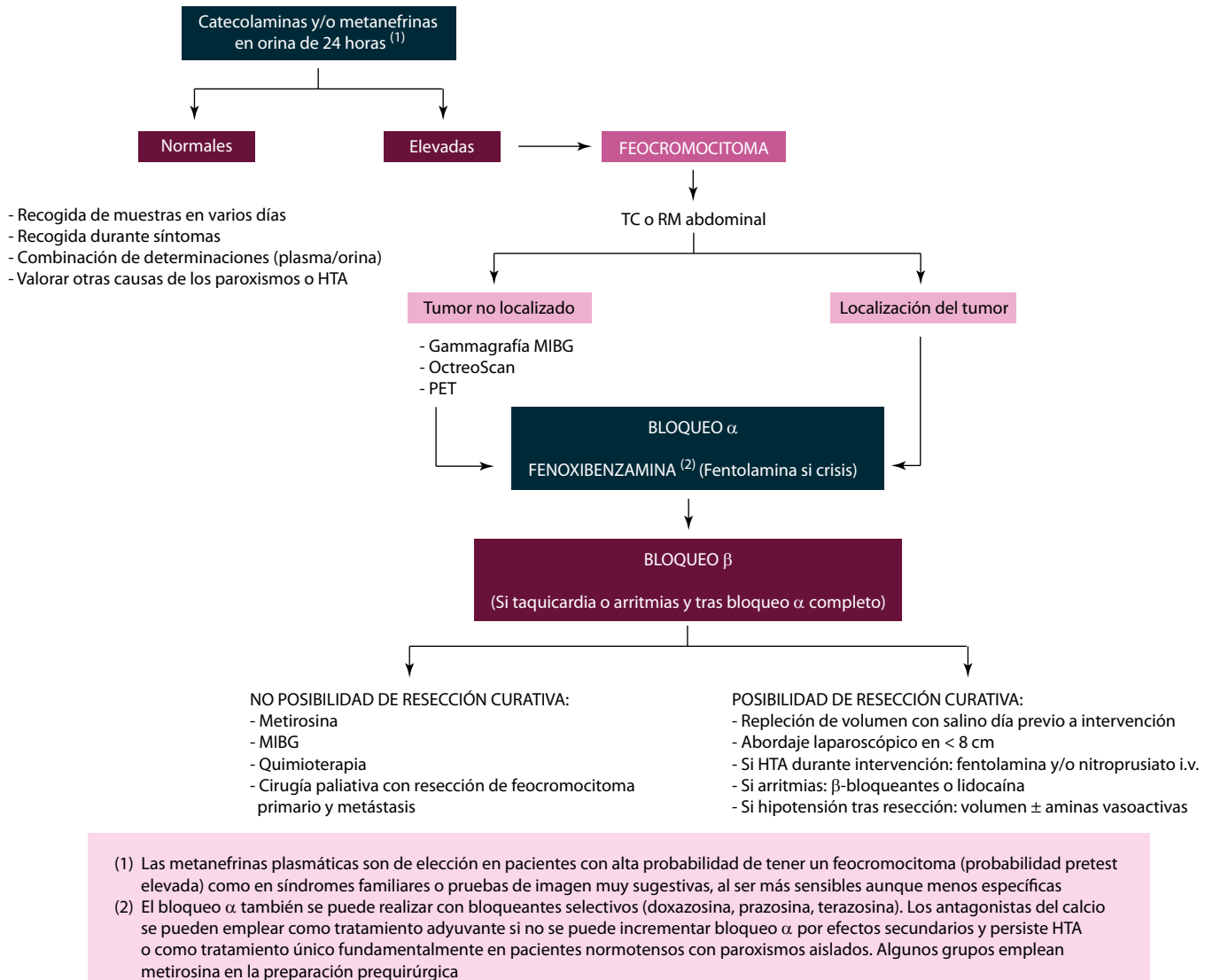


Figura 3.6. Diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma

A. 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.

B. Localización

Las técnicas de imagen más utilizadas son la TC (aparece como masa heterogénea, hipervascularizada y existencia de un retraso en el lavado de contraste) y la RM abdominal (produce una señal característica hiperintensa en T2), que suelen detectar las lesiones abdominales.

Otra técnica de imagen es la gammagrafía con MIBG (metayodobenzilguanidina), que es captada selectivamente por el tumor. Éste es el método más eficaz para detectar feocromocitoma extrasuprarrenal (bien primario o metástasis). Se debe realizar si TC o RM abdominal son negativas en presencia de evidencia clínica de feocromocitoma.

También está indicada cuando hay sospecha de malignidad al diagnóstico (tumores de más de 10 cm, paragangliomas etc). La punción-aspiración de los feocromocitomas está contraindicada. La gammagrafía con pentetrotida-In-111 (OctreoScan) es útil para el diagnóstico de metástasis y paragangliomas de cabeza y cuello.

Tratamiento

A. Tratamiento preoperatorio

Antes de la cirugía debe conseguirse un bloqueo alfa-adrenérgico estable y prolongado. Para ello se utiliza el bloqueante de los receptores alfa no competitivo fenoxybenzamina, al menos 10-14 días antes de la intervención. Si antes de conseguir el bloqueo alfa completo aparecen crisis hipertensivas, se puede utilizar la fentolamina i.v. La prazosina y la doxazosina, antagonistas alfa-1 selectivos, pueden resultar útiles para el control de la TA durante el estudio diagnóstico. Otros antihipertensivos, como antagonistas del calcio y nitroprusiato, reducen la TA en los feocromocitomas y pueden ser coadyuvantes en el tratamiento preoperatorio (Figura 3.7).

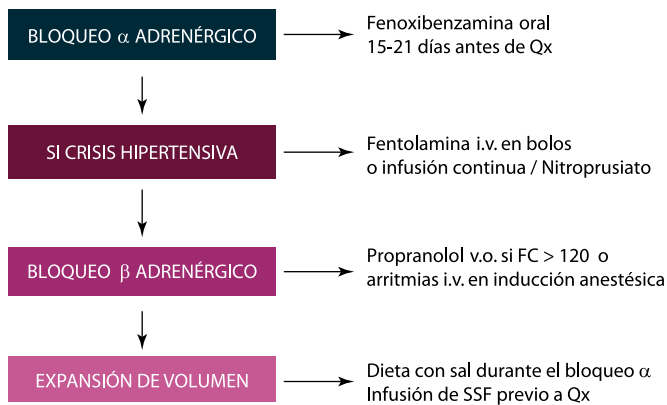


Figura 3.7. Tratamiento del feocromocitoma

Los bloqueantes beta-adrenérgicos sólo pueden utilizarse cuando se ha conseguido un bloqueo alfa completo (la utilización aislada de los betabloqueantes puede producir un aumento paradójico de la TA).

Una vez conseguido el bloqueo alfa, si aparece taquicardia, se inicia el bloqueo β con dosis bajas de propranolol. Los bloqueantes β están especialmente indicados para el tratamiento de las arritmias inducidas por las catecolaminas.

El tercer paso de la preparación es la expansión o carga de volumen con sal y suero salino previo a la cirugía, para prevenir la hipotensión postquirúrgica.

Recuerda

→ El tratamiento prequirúrgico del feocromocitoma se define como ABC:

- A: bloqueo alfa
- B: bloqueo beta
- C: cargar volumen

B. Tratamiento quirúrgico

La cirugía debe llevarse a cabo en centros especializados con registro continuo de TA y ECG. El método de elección en feocromocitomas menores de 8 cm es la laparoscópica. Si aparece crisis hipertensiva pueden utilizarse fentolamina o nitroprusiato intravenosos. Cuando aparece taquicardia o ritmo ectópico ventricular, se utilizan los β -bloqueantes como el propranolol o esmolol, y la lidocaína.

La ausencia de bache hipotensor indica la persistencia del tumor

Una situación especial es el diagnóstico de feocromocitoma durante el embarazo. Si es en el primer o segundo trimestre, se trata a la paciente con fenoxibenzamina y se extirpa el tumor. Por el contrario, si es en el tercer trimestre se hace tratamiento con betabloqueantes y se realiza cesárea, extirpa el tumor en la misma intervención.

Cuando el feocromocitoma es maligno e irsecable, se puede utilizar la radioterapia, aunque tiene un valor limitado. La administración de quimioterapia se ha mostrado de utilidad. Se recomienda la máxima resección posible del tumor para mejorar el control de síntomas.

La supervivencia a los cinco años, tras la cirugía, es del 95% en benignos y < 50% en malignos. La recidiva ocurre en el 10%.

La extirpación completa cura la hipertensión en el 75% de los casos; en el resto, tras la cirugía, la HTA recidiva, pero se controla adecuadamente con tratamientos convencionales (presentan HTA esencial o daño vascular residual secundario al exceso de catecolaminas).

Preguntas ENURM

- ENURM 2017: 66
- ENURM 2013: 17
- ENURM 2010: 12

Diabetes mellitus



4.1. Hormonas fundamentales implicadas en el metabolismo hidrocarbonado

Insulina

Es la principal hormona implicada en el metabolismo hidrocarbonado, codificada en el cromosoma 11, es sintetizada en las células 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.

A. Efectos biológicos

Favorece la captación de glucosa en hígado, músculo y tejido adiposo. Estimula la glucogenogénesis e inhibe la neoglucogénesis y glucogenólisis.

En presencia de glucosa e insulina, el hígado es el más importante formador de ácidos grasos libres. Aumenta la captación de aminoácidos en tejido muscular y aumenta la síntesis proteica. Es necesaria para la síntesis de IGF-I, mediador de la GH (ENURM, 12-11).

- La insulina se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso como preproinsulina.
- Posterior a esto se escinde a proinsulina y se almacena en gránulos secretores.
- La proinsulina almacena en los gránulos, es secretada como insulina cuando se da el estímulo propio en iguales cantidades que el péptido C.

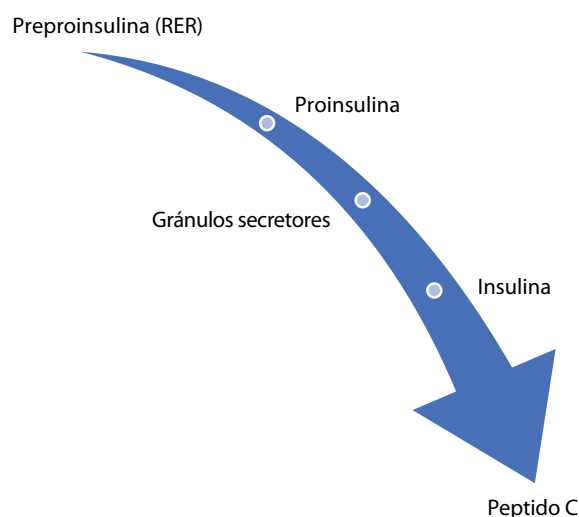


Figura 4.1.

Nota: el conocimiento de como se sintetiza la insulina, nos lleva a entender el por qué utilizamos el péptido C como marcador sérico de los niveles de insulina plasmática. Esto tomando en cuenta que el factor más influyente es el hecho de que tiene un aclaramiento más lento que la insulina, por consiguiente se hace más fácil medirlo.

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.

ISOFORMAS	NÚMERO DE AA	Km* (mM)	MONOSACARIDOS QUE TRANSPORTA	LOCALIZACIÓN EN LOS TEJIDOS	FUNCIÓN
SGLT 1	664	0,3	Glucosa, Galactosa	Intestino delgado, nefrona proximal	Absorción y reabsorción de glucosa
SGLT 2	672	1,6	Glucosa, Galactosa	Nefrona proximal	Absorción y reabsorción de glucosa
SGLT 3	674	6,0	Glucosa, Galactosa	Sin determinar	Absorción y reabsorción de glucosa
GLUT 1	664	1,6	Glucosa, Galactosa	Eritrocito, barreras hematoencefálica, placentaria y de la retina, astrocito, nefrona	Ingreso basal de glucosa
GLUT 2	522	17	Glucosa, Galactosa, Fructosa	Células B pancreáticas, hígado, intestino delgado, nefrona proximal	Sensor de glucosa en páncreas, transporte de glucosa en la membrana basolateral de intestino y riñón
GLUT 3	596	2	Glucosa, Galactosa	Cerebro, placenta, hígado, riñón y corazón	Ingreso basal de glucosa
GLUT 3	509	5	Glucosa	Músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo	Ingreso de glucosa estimulado por insulina

Tabla 4.1. Características de los transportadores de monosacáridos

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

Otras hormonas contrainsulares

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

En el ayuno, caen los niveles de insulina en favor de las hormonas contrainsulares.

Fisiología del ayuno

En situación de ayuno, las hormonas contrarreguladoras previenen y corrigen el descenso de las cifras de glucemia.

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

Estas hormonas limitan la utilización de glucosa e incrementan la producción hepática de glucosa (ENURM, 19-57; 13-1; 13-2).

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

B. Incretinas

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

4.2. Epidemiología (ENURM, 21-73a)

La DM es la enfermedad endocrina más frecuente y una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en la sociedad contemporánea. La verdadera prevalencia de DM es difícil de estimar.

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto heterogéneo de síndromes de etiopatogenia multifactorial. El nexo común es el trastorno metabólico, fundamentalmente la hiperglucemia crónica, aunque también las alteraciones en el metabolismo lipídico y proteico. Dichas alteraciones son debidas a un déficit relativo o absoluto de insulina, junto con alteraciones en su mecanismo de acción fundamentalmente en el caso de la DM tipo 2. Es característico el desarrollo de complicaciones crónicas, macrovasculares y microvasculares a largo plazo.

La forma más frecuente de DM es la tipo 2, que representa aproximadamente el 80-90% del total de casos. 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 2030 respecto a la del año 2000. Hay que destacar que el 50% de los individuos con DM tipo 2 no han sido diagnosticados, debido al carácter silente de la enfermedad, y el 20% de los pacientes que se diagnostican de DM tipo 2 presentan datos de complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico.

4.3. Diagnóstico (ENURM, 21-61c)

Los criterios diagnósticos de DM empleados en la actualidad son los de la Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional de Diabetes (OMS-FID) y de la Asociación de Diabetología Americana (ADA) (Tabla 4.2 y Figura 4.2).

Recuerda

→ Si el paciente debuta con cetoacidosis diabética o descompensación hiperglucémica hiperosmolar, el diagnóstico es cierto y no precisa confirmación analítica posterior.

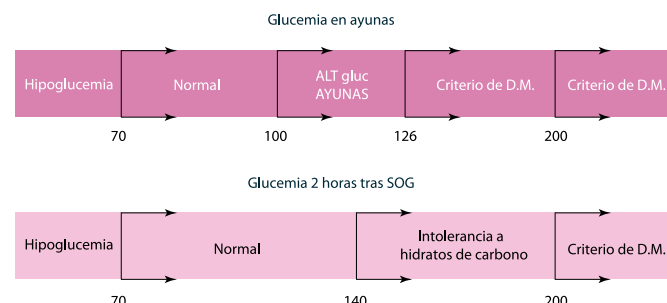


Figura 4.2. Niveles normales y patológicos de glucemia (ENURM, 18-66)

Se han establecido tres nuevas categorías intermedias que, sin alcanzar los niveles requeridos para el diagnóstico de diabetes, constituyen factores de riesgo para el desarrollo posterior de diabetes (prediabetes) y de la enfermedad cardiovascular:



ADA 2010	OMS-FID (modificación provisional del año 2010)
1. Glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl con clínica cardinal o crisis hiperglucémica	1. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl con clínica cardinal o crisis hiperglucémica
2. Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl	2. Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl
3. Glucemia plasmática a las 2 h de SOG ≥ 200 mg/dl	3. Glucemia plasmática a las 2 h de SOG ≥ 200 mg/dl
4. HbA1c $\geq 6,5\%$	4. HbA1c $\geq 6,5\%$ si: - Se garantizan estándares de calidad en su determinación y referencias internacionales. - No existe hemoglobinopatía o enfermedad de base que pueda alterar su determinación (ej.: anemia falciforme, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica avanzada).
En ausencia de descompensación metabólica estos criterios, salvo 1, deben confirmarse repitiendo el análisis otro día, preferiblemente con la misma prueba diagnóstica	El criterio 1 es suficiente para el diagnóstico de DM. La SOG se recomienda en la práctica habitual cuando el paciente presenta una glucemia alterada en ayunas. Los test con glucosa siguen siendo de elección frente a la HbA1c. Una HbA1c $< 6,5\%$ no excluye el diagnóstico de DM.

Tabla 4.2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus (ENURM, 18-66; 15-76; 13-74)

- Intolerancia a hidratos de carbono, cuando la glucemia plasmática, a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 g es ≥ 140 y < 200 mg/dl.
- Glucosa alterada en ayunas, si la glucemia plasmática en ayunas es ≥ 100 y < 126 mg/dl según ADA y ≥ 110 y < 126 mg/dl según OMS-FID.
- Hemoglobina glicosilada (Hb A1c) entre 5,7-6,4%.

En presencia de un paciente que refiere clínica sugerente de hiperglucemia como pérdida de peso, poliuria y polidipsia se debería solicitar una determinación de glucosa plasmática de manera inmediata, ya que un valor ≥ 200 mg/dl (independientemente de cuando se realizó la última ingesta) permitiría establecer el diagnóstico de DM.

En presencia de un paciente asintomático en el que se desea realizar un cribado de diabetes, las pruebas recomendadas son la glucemia plasmática en ayunas, la SOG y la HbA1c. Hay que comprender que estas tres pruebas no necesariamente detectan diabetes en los mismos individuos, y la SOG detecta a más individuos con DM (mayor sensibilidad) que HbA1c. La ADA recomienda la SOG para aquellos pacientes con glucosa alterada en ayunas de forma repetida con el objetivo de estratificar correctamente su riesgo cardiovascular y de progresión a DM.

Se debe realizar el cribado de DM tipo 2 cada tres años en personas asintomáticas de ≥ 45 años, e independientemente de la edad en caso de pacientes con sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y algún otro factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2.

4.4. Clasificación

Las dos principales categorías son:

- **DM tipo 1.** Constituye el 5-10% del total y aparece como resultado del déficit (habitualmente absoluto) en la secreción de insulina debido a la destrucción de las células β del páncreas, que se puede demostrar al objetivar niveles muy bajos de péptido C tras el estímulo con glucagón. Estos pacientes precisan la administración de insulina para prevenir la aparición de cetoacidosis. Se subdivide a su vez en el tipo 1A con autoinmunidad positiva y la 1B o idiopática.
- **DM tipo 2.** Constituye el 80-90% del total y aparece en sujetos que presentan resistencia a la insulina y un déficit relativo (más que absoluto) de insulina. Los diabéticos tipo 2 no precisan la

administración de insulina para prevenir la aparición de cetoacidosis, si bien pueden llegar a necesitarla en algún momento de su vida para controlar la glucemia. En ocasiones, la distinción entre DM tipo 1 y 2 no es clara en función de las características clínicas del paciente, recomendándose en estas situaciones la determinación de autoanticuerpos, fundamentalmente antidecarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD).

Entre los adultos que aparentemente padecen una DM tipo 2, especialmente en aquellos pacientes no obesos y con pobre respuesta a dieta y antidiabéticos orales, se estima que aproximadamente un 7,5-10% realmente presentan una DM tipo 1 o DM tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Por ello, algunos autores recomiendan la determinación de autoanticuerpos en diabéticos con dos o más de las siguientes características: edad < 50 años, sintomatología cardinal, $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$, e historia personal o familiar de enfermedades autoinmunitarias.

El término insulínodpendiente ha definido la necesidad de insulina para evitar el desarrollo de una cetoacidosis. Sin embargo, el uso de este término ya no se emplea para diferenciar a los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, ya que los pacientes con diabetes tipo 2 pueden requerir insulina en su evolución para conseguir un adecuado control glucémico y, por otra parte, el desarrollo de cetoacidosis no es exclusivo de los pacientes con diabetes tipo 1.

Diabetes mellitus por defectos genéticos de la célula β

Se estima que el 1-2% de los casos de diabetes tiene un sustrato monogénico. Pueden diferenciarse dos categorías:

- **Diabetes neonatal:** diagnosticada en los primeros 6 meses de vida en los que el debut de DM tipo 1 es algo excepcional. Puede ser transitoria o permanente.
- **Diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*):** es una forma de diabetes secundaria a la mutación de genes que intervienen en la secreción de insulina por la célula β y que ocasionan, por ello, una disminución en su secreción, estimándose que constituye un 5% de los pacientes diagnosticados de DM tipo 2. Su presentación clínica es heterogénea aunque generalmente se caracteriza por un debut de diabetes en edades precoces, habitualmente antes de los 25 años, en sujetos no obesos, con una hiperglucemia leve y sin tendencia a la cetoacidosis.

puesto que los pacientes mantienen una cierta reserva de insulina. Su herencia es autosómica dominante. Los criterios clínicos de sospecha son: edad de diagnóstico de diabetes antes de los 25 años, al menos 2 generaciones afectadas en la familia, no insulinodependencia.

Diabetes mellitus por defectos genéticos en la acción de la insulina

- Son mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina que pueden producir síndromes insulinoresistentes. En este grupo se incluyen:
 - El **leprechaunismo**, forma más extrema de resistencia a la insulina, que asocia retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, *acantosis nigricans*, *facies* de anciano, distensión abdominal, lipodistrofia, macrogenitosomía y ovarios poliquísticos en las niñas.
 - En el **síndrome de resistencia a insulina tipo A**. Son mujeres con niveles elevados de insulina, signos de virilización y ovarios poliquísticos. Suelen ser de raza afroamericana. El tratamiento consiste en el uso de metformina.
 - **Síndrome de Rabson-Mendenhall**: asocia hiperglucemia persistente y cetacidosis refractaria al tratamiento con insulina, hiperplasia de la glándula pineal, hirsutismo, alteraciones dentarias y crecimiento acelerado con una esperanza de vida muy corta.
 - **Resistencia a la insulina en relación con diabetes lipotrófica**: no se han detectado mutaciones en el receptor por lo que se supone que el defecto genético debe estar a nivel del postreceptor.

Diabetes mellitus por enfermedades del páncreas exocrino

Cualquier proceso que afecte de manera difusa al páncreas puede producir diabetes. Por ejemplo, la pancreatitis crónica, el cáncer de páncreas o la fibrosis quística.

A. Diabetes mellitus por endocrinopatías

En la acromegalia, síndrome de Cushing, el glucagonoma, el feocromocitoma y el hipertiroidismo se puede producir hiperglucemia por el efecto contrainsular de las hormonas liberadas

B. Diabetes mellitus secundaria a fármacos

Son múltiples los fármacos que pueden producir hiperglucemia, tales como glucocorticoides, tiazidas, fenitoína, anticonceptivos orales, tacrolimus, ciclosporina, ácido nicotínico, inhibidores de la proteasa, clozapina, pentamidina, diazóxido, etc.

C. Formas poco comunes de diabetes mellitus mediada por mecanismo inmunitario

En la DM causada por anticuerpos antirreceptor de insulina (llamada previamente síndrome de resistencia a insulina tipo B) estos anticuerpos pueden actuar bloqueando el receptor de la insulina, provocando

por ello hiperglucemia, o pueden estimular el receptor al unirse a él, dando lugar a hipoglucemias. Estos pacientes pueden padecer otras enfermedades autoinmunitarias, y su tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides, inmunosupresores y/o plasmaféresis.

Los síndromes de resistencia insulínica grave son aquéllos en los que se precisan cantidades muy elevadas de insulina para el control metabólico. Arbitrariamente, se define la resistencia insulínica como la necesidad de más de 200 UI al día o de más de 1,5 UI/kg/día. En la mayoría se asocia *acantosis nigricans*.

4.5. Patogenia

Diabetes mellitus tipo 1

Se cree que existe una predisposición genética a la que se suma una agresión ambiental que implica una destrucción de las células β por mecanismo autoinmunitario.

A. Factores genéticos

El mecanismo hereditario de la DM tipo 1 no es bien conocido. El lugar genético asociado con mayor susceptibilidad para el desarrollo de DM tipo 1 es el locus de histocompatibilidad HLA del cromosoma 6.

B. Factores ambientales

Se han señalado numerosos factores ambientales que desencadenarían el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente predispuestos: infecciones víricas, exposición temprana a la seroalbúmina o/y caseína de la leche de vaca, introducción en la dieta de cereales antes del 3.º mes de vida o después del 7.º mes, baja ingesta de vitamina D o ácidos omega-3, o la exposición a nitratos contenidos en el agua. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido relacionar de manera concluyente con ninguno de ellos.

C. Activación de la inmunidad

En la destrucción inmunitaria de las células β , intervienen probablemente tanto la inmunidad humoral como la celular:

- **Alteraciones de inmunidad celular.** Los linfocitos T citotóxicos activados y los macrófagos infiltran los islotes pancreáticos, produciendo una "insulitis". Esto concuerda con la infiltración linfocitaria que aparece en otras enfermedades autoinmunitarias.
- **Alteraciones de inmunidad humoral.** Existen distintos anticuerpos que se emplean como marcadores de la diabetes mellitus tipo 1.

Diabetes mellitus tipo 2

La patogenia de la DM tipo 2 es compleja, puesto que diferentes grados de déficit relativo en la secreción insulínica y resistencia a la insulina, provocados por factores genéticos y ambientales, contribuyen de diferente forma en la aparición de la enfermedad entre los distintos individuos.



D. Factores genéticos

La DM tipo 2 se trata de una enfermedad de herencia compleja en la que se establece una relación entre factores de riesgo poligénicos no claramente establecidos en genes relacionados con el desarrollo y función de la célula β , y liberación y acción de la insulina, junto con mecanismos ambientales. La influencia genética es aún más importante que en la DM tipo 1, de ahí que: el 40% de los pacientes tenga un progenitor con la enfermedad, la concordancia entre gemelos homocigotos ronde aproximadamente el 90% o que el riesgo de un familiar de un diabético tipo 2 de presentar la enfermedad sea de cinco a diez veces superior que el de personas sin antecedentes familiares de DM tipo 2.

E. Factores ambientales

La inmensa mayoría de los pacientes con DM tipo 2 son obesos. Otros factores ambientales implicados son el envejecimiento, la inactividad física y las dietas hipercalóricas. La reducción de peso permite una corrección importante de la hiperglucemia, incluso la reducción muy importante del peso como en el caso de la obesidad mórbida tras cirugía de la obesidad puede lograr la resolución completa (al menos temporalmente durante muchos años) de la diabetes (ENURM, 19-56).

F. Fisiopatología

En los pacientes con DM tipo 2, existen dos defectos: 1) Déficit en la secreción de insulina por el páncreas; y 2) Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. No se conoce cuál de los dos defectos es primario, aunque la mayoría de los autores considera que el fenómeno inicial es la resistencia a la insulina, que conlleva aumento en la secreción de la misma y agotamiento.

4.6. Manifestaciones clínicas

DM tipo 1 (ENURM, 17-65)

Aunque presenta un pico de incidencia claro durante la infancia y la pubertad, su debut puede ocurrir a cualquier edad e incluso en ancianos. El inicio de los síntomas suele ser brusco, con síntomas cardinales atribuibles a la hiperglucemia como poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y pérdida de peso. En niños, la diabetes puede manifestarse como enuresis secundaria. Es bastante común el debut como cetoacidosis diabética (ENURM, 12-79; 11-75).

Los pacientes con DM tipo 1 suelen ser delgados o tener un peso normal, pero ni la edad superior a los 30 años ni la presencia de obesidad excluyen la posibilidad de presentar diabetes tipo 1.

Debido a la ausencia de células beta pancreáticas, y por tanto, de insulina, es necesario el tratamiento con insulina exógena desde el momento del diagnóstico de la enfermedad. En un primer momento se suele dar un periodo en el que las necesidades de insulina son bajas y se consigue un control metabólico adecuado, es lo que se llama periodo de "luna de miel".

DM tipo 2

Suele comenzar en edades intermedias o avanzadas de la vida. La clínica cardinal se presenta de forma insidiosa a lo largo de semanas o meses, e incluso es frecuente el hallazgo casual de hiperglucemia en pacientes asintomáticos. En ocasiones, la DM tipo 2 puede debutar como una descompensación hiperosmolar.

Fenotípicamente, los pacientes suelen presentar sobrepeso u obesidad. El tratamiento de los pacientes va dirigido a la normalización de la glucemia y al control de los factores de riesgo cardiovascular, que frecuentemente se asocian con esta enfermedad, tales como obesidad, hipertensión arterial, hiperlipidemia, etc. Según las últimas recomendaciones, el tratamiento inicial dietético, la actividad física y el cambio en los hábitos de vida debe acompañarse, salvo contraindicación, de la administración de un sensibilizador de insulina, metformina, desde el momento del diagnóstico. En la mayor parte de los casos se produce un fracaso secundario a hipoglucemiantes orales, tras varios años de evolución de la diabetes, y es necesario iniciar tratamiento con insulina para controlar las cifras de glucemia.

La reserva pancreática de insulina puede estimarse mediante la prueba de secreción de péptido C tras la administración de glucagón o prueba de glucagón para péptido C. La respuesta de péptido C a los seis minutos del estímulo con glucagón será baja o indetectable en la DM tipo 1 o en aquellos pacientes en los que no exista reserva pancreática, puesto que las células β pancreáticas han sido destruidas, mientras que habrá respuesta detectable en la DM tipo 2. Otras características que ayudan al diagnóstico diferencial entre DM tipo 1 y 2 se muestran en la **Tabla 4.3**.

	Diabetes mellitus tipo 1	Diabetes mellitus tipo 2
Edad	< 40 años (típicamente niños o adolescentes)	> 40 años
Morfortipo	Normopeso o bajo peso	Sobrepeso u obesidad
Inicio	Brusco, incluso con cetoacidosis	Insidioso, incluso hallazgo asintomático
Tratamiento	Siempre insulina	Dieta, antidiabéticos orales o insulina
Tendencia a la cetosis	Sí	No
Herencia	Predisposición HLA	Concordancia > 90% de gemelos idénticos
Autoinmunidad contra la célula β	Sí	No
Insulinorresistencia	No	Sí

Tabla 4.3. Diferencias entre diabetes mellitus tipo 1 y 2

4.7. Complicaciones metabólicas agudas

(Tabla 4.4) (ENURM, 16-74)

Las principales complicaciones agudas de la diabetes, aparte de la hipoglucemia son la cetoacidosis diabética y la descompensación hiperosmolar. Se debe tener en cuenta que la cetoacidosis diabética es una complicación propia de la DM tipo 1, aunque puede darse en un porcentaje bajo de diabéticos tipo 2 que presentan resistencia grave a la acción de la insulina o situaciones de estrés que incrementan los requerimien-

Características	Cetoacidosis Diabética	Síndrome Hiperglucémico Hiperosmolar
Mortalidad	< 1%	Entre el 5-20%
Requerimientos de insulina	- Imprescindible para el manejo del cuadro - Bolo de 0,1 U/kg + perfusión: 0,1 U/kg/hora - Perfusión: 0,14 U/kg/hora sin bolo	No imprescindible para manejo del cuadro, pero reduce el tiempo de tratamiento al disminuir la diuresis osmótica provocada por la hiperglucemia
Fluidoterapia	- Déficit de agua: 3-6 l - Reposición inicial con suero salino isotónico - Con glucemia alrededor de 200 mg/dl iniciar glucosado o glucosalino	- Déficit de agua: 10-12 l - Reposición inicial con suero salino isotónico - Con glucemia alrededor de 250-300 mg/dl iniciar glucosado o glucosalino
Suplementos de potasio	Cuando potasio normal o disminuido	Inicio de administración más precoz que en CAD
Bicarbonato	Si pH < 6,9 bicarbonato < 5 mEq/l, hiperpotasemia con compromiso vital, fallo cardíaco o depresión respiratoria	Sólo si acidosis láctica concomitante
Medidas de soporte vital y monitorización continua en ambos casos, con identificación y tratamiento de proceso desencadenante		

Tabla 4.4. Diferencias entre cetoacidosis diabética y síndrome hiperglucémico hiperosmolar

tos insulínicos. La descompensación hiperosmolar, que puede llegar al coma hiperosmolar, es una complicación característica de la DM tipo 2, aunque puede aparecer en diabéticos tipo 1 que se ponen insulina suficiente para evitar la cetosis, pero no para evitar la hiperglucemia.

Recuerda

→ La cetoacidosis diabética es una descompensación metabólica aguda típica aunque no exclusiva de la DM tipo 1, mientras que la descompensación hiperglucémica hiperosmolar es típica de la DM tipo 2, aunque tampoco exclusiva.

Cetoacidosis diabética (CAD) (ENURM, 16-65)

A. Definición

La CAD viene definida bioquímicamente por una glucemia mayor de 250 mg/dl, cuerpos cetónicos positivos en orina o suero, acidosis metabólica (pH ≤ 7,30) con anión gap elevado (≥ 10) y disminución del bicarbonato plasmático (≤ 18 mEq/l) (ENURM, 22-71b; 21-8b; 21-74a).

B. Mecanismo fisiopatológico

Para que acontezca una CAD, es necesaria la combinación de un déficit de insulina y un aumento de las hormonas contrainsulares, fundamentalmente glucagón. El resultado de estos cambios hormonales es el siguiente:

- Aumento de la glucogenólisis y la neoglucogénesis hepáticas, junto con una disminución de la utilización periférica de la glucosa, produciéndose hiperglucemia y diuresis osmótica.
- Activación del proceso de cetogénesis y el desarrollo de acidosis metabólica. El déficit de insulina e incremento de catecolaminas estimula la lipólisis y como consecuencia aumenta la producción de glicerol y ácidos grasos. Los ácidos grasos libres llegan al hígado, y allí son transformados en cuerpos cetónicos, acción facilitada por la acción del glucagón.

C. Factores desencadenantes

La CAD puede ser la primera manifestación de la DM tipo 1 en un 25- 30% de los casos. En diabéticos ya conocidos, las causas precipitantes suelen ser el abandono del tratamiento con insulina, las trans-

gresiones dietéticas, infecciones (30-40% de los casos), traumatismos, cirugía, gestación, endocrinopatías como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Graves-Basedow, etc. (ENURM, 12-16).

D. Manifestaciones clínicas

Clínicamente, la cetoacidosis se manifiesta por náuseas, vómitos y dolor abdominal, junto con sintomatología cardinal diabética. Si no es tratada precozmente, se desarrolla obnubilación y coma. En la exploración física destaca taquipnea, respiración de Kussmaul y signos de deshidratación como sequedad de mucosas, hipotensión y disminución de la presión del globo ocular. La reducción del volumen plasmático 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.

E. Datos de laboratorio (ENURM, 22-78b)

Existe hiperglucemia, generalmente por encima de 250 mg/dl y acidosis metabólica. El anión gap está elevado por aumento en plasma de cuerpos cetónicos, acetoacetato y β-hidroxibutirato, aunque este último es el cetoácido predominante, especialmente en los casos graves. Inicialmente, la concentración de potasio puede ser normal o alta, pero una vez que se empieza el tratamiento y se corrige la acidosis, se evidencia el déficit de potasio que existe en el organismo (por ello, es necesaria la corrección del mismo). Por otra parte se acompaña de hiponatremia, dado que la hiperglucemia desplaza el agua intracelular hacia el plasma (es una hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada).

Es característica la existencia de leucocitosis intensa con desviación izquierda debida a la hipercortisolemia y aumento de catecolaminas circulantes que no indica infección. No obstante, una leucocitosis > 25.000/μl es sugestiva de infección subyacente.

Recuerda

→ En la hiperglucemia puede aparecer hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada.

F. Diagnóstico diferencial

Se plantea con otras causas de acidosis metabólica con anión gap positivo, tales como acidosis láctica, uremia, cetoacidosis alcohó-



lica y algunas intoxicaciones (salicilatos, metanol, etilenglicol). Para diferenciar la CAD, en primer lugar, hay que determinar glucemia y cetonemia/cetonuria. La determinación de mayor fiabilidad es la de β -hidroxibutirato. Si no se confirma la presencia de cuerpos cetónicos, lo más probable es que se trate de otra causa de acidosis. Si es positiva, hay que descartar la cetosis de ayuno (cetoacidosis leve), que se presenta con glucemia normal o baja, y la cetoacidosis alcohólica.

La cetoacidosis alcohólica es la segunda causa más frecuente de estado cetoacidótico. Aparece en alcohólicos crónicos después de un ayuno prolongado; suele cursar con vómitos y dolor abdominal, y el 75% de los casos presentan pancreatitis. La glucemia es inferior a 150 mg/dl en la mayoría de los casos, pero en un pequeño porcentaje se eleva, aunque no por encima de los 300 mg/dl. Las cifras de cuerpos cetónicos son semejantes a las de la CAD.

G. Tratamiento

El lugar más apropiado para el tratamiento de una CAD es una unidad de cuidados intensivos. Requiere monitorización continua e identificación y tratamiento del factor desencadenante.

- **Insulinoterapia.** Es absolutamente necesaria para la resolución de la CAD. Se utiliza insulina rápida o regular. La insulina se debe utilizar por vía intravenosa en perfusión continua (asegura unos aportes constantes y fáciles de regular); no se debe utilizar por vía subcutánea, salvo en casos leves y no complicados, en los que no se ha objetivado aumento de las complicaciones con la administración de análogos ultrarrápidos de insulina subcutánea cada 1-2 horas. Debe mantenerse la insulinoterapia hasta corregir el cuadro de CAD (pH normalizado). El ritmo recomendado de perfusión de insulina es de 0,14 U/kg/hora si no se administra bolo inicial, o de 0,1 U/kg/hora si se administra embolización inicial de 0,1 U/kg. Sin insulina, la CAD no se revierte, y por ello hay que mantenerla i.v. hasta corregir el cuadro, y hasta al menos dos horas tras iniciar insulina subcutánea. De esta manera, se asegura que la insulina administrada subcutánea ya presente niveles adecuados en plasma.

Recuerda

→ El criterio para la suspensión de la insulinoterapia i.v. es la corrección de la acidosis y, habitualmente, una vez corregida ésta, se administra insulina subcutánea manteniendo a la vez la perfusión intravenosa durante dos horas más para conseguir que la insulina subcutánea alcance niveles adecuados en sangre.

- **Hidratación del paciente.** Es necesaria la administración de líquidos por vía intravenosa. Inicialmente se utilizan soluciones salinas isotónicas a un ritmo de infusión variable, según el grado de deshidratación del paciente. El déficit de líquidos suele ser de tres a seis litros. Cuando la glucemia disminuye por debajo de 200 mg/dl, puede comenzarse la administración de suero glucosado al 5% o suero glucosalino. De este modo, se puede seguir administrando insulina hasta controlar la cetosis, al tiempo que se protege al paciente de la hipoglu-

cemia, y un descenso demasiado rápido de la glucemia que puede provocar la aparición de edema cerebral, aunque esta complicación es excepcional en pacientes mayores de 20 años (ENURM, 14-75).

- **Potasio.** Inicialmente, el potasio plasmático puede estar elevado como consecuencia de la acidosis, pese a que existe un déficit de potasio corporal total. La corrección de la acidosis y la insulina favorecen la entrada de potasio a las células y la disminución consiguiente de la concentración en plasma. Cuando el potasio es $> 5,5-6$ mEq/l en plasma, no es necesario administrarlo hasta 3-4 horas después de comenzar el tratamiento con fluidoterapia e insulina intravenosa. Si la cifra de potasio inicial es normal, la perfusión intravenosa de potasio se debe iniciar rápidamente para evitar la hipopotasemia que puede producir arritmias cardíacas. Concentraciones bajas de potasio ($< 3,3$ mEq/l) obligan a suspender la perfusión de insulina hasta que se repongan sus niveles.
- **Bicarbonato.** Sólo se utiliza en casos de acidosis grave, con un pH inferior a 6,9 o bicarbonato < 5 mEq/l, hiperpotasemia grave con riesgo vital, depresión respiratoria o fallo cardíaco. La mayoría de autores está de acuerdo en NO utilizar bicarbonato si $\text{pH} \geq 7$, dado que el tratamiento con insulina puede corregir la acidosis.

H. Evolución y pronóstico

El seguimiento analítico de la CAD se realiza mediante las determinaciones seriadas de glucemia, pH, bicarbonato, anión *gap* e iones, y si está disponible β -hidroxibutirato sérico. La determinación seriada de cuerpos cetónicos en orina no es útil, pues tarda horas o incluso días en desaparecer, pese a la corrección de la acidosis.

En respuesta a la insulina, la glucosa debe disminuir a un ritmo de 50-75 mg/dl/hora. En 4-6 horas deben mejorar el bicarbonato y el pH. Si no se ha obtenido respuesta en 4-6 horas, o al menos un descenso de la glucemia plasmática de 50-70 mg/dl en la 1.^a hora de tratamiento, es posible que exista una resistencia a la insulina, que es una complicación de la cetoacidosis diabética y que requiere un aumento al doble del ritmo de infusión de insulina.

La mortalidad global de la cetoacidosis diabética es inferior al 1%, pero puede ser $> 5\%$ en sujetos de edad avanzada o con enfermedades graves concomitantes, la mayoría de las ocasiones por el proceso desencadenante del episodio. Tampoco se debe olvidar que es la principal causa de muerte en niños y adolescentes con DM tipo 1. Las principales causas de muerte son el infarto agudo de miocardio y las infecciones, sobre todo, neumonía. En los niños, una causa frecuente de muerte es el edema cerebral (mortalidad en torno al 20-40%), relacionado probablemente con la reducción rápida de las cifras de glucemia y el desequilibrio osmótico entre cerebro y plasma (que puede producirse por la administración excesiva de bicarbonato). El diagnóstico de esta entidad se hace por TC y el tratamiento consiste en la administración de manitol, dexametasona e hiperventilación. Otras complicaciones agudas de la cetoacidosis diabética son: dilatación gástrica aguda, trombosis vasculares, síndrome de distrés respiratorio del adulto, mucormicosis, etc.

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH)

A. Definición

El SHH viene definido bioquímicamente por una glucemia > 600 mg/dl, cuerpos cetónicos negativos o levemente positivos en orina o suero, pH arterial > 7,30, osmolalidad sérica efectiva > 320 m Osm/kg y bicarbonato plasmático (> 18 mEq/l).

B. Mecanismo fisiopatológico

El mecanismo fisiopatológico básico, al igual que en la CAD, es una respuesta insuficiente de acción de la insulina, en este caso por resistencia insulínica, que es incapaz de contrarrestar el aumento de hormonas contrarreguladoras provocado por un factor estresante desencadenante. La principal diferencia es que en el caso del SHH la secreción residual de insulina es capaz de minimizar o impedir la cetosis pero no impedir la hiperglucemia.

C. Factores desencadenantes

La descompensación hiperosmolar aparece habitualmente en ancianos diabéticos que sufren un cuadro infeccioso (desencadenante en aproximadamente el 60% de los casos), como una neumonía, infección gastrointestinal o de origen urológico. Otro 20-40% de los episodios de SHH se relacionan con incumplimiento terapéutico o tratamiento inadecuado. Aproximadamente, un 20% de los sujetos que sufren un SHH no habían sido previamente diagnosticados de DM.

D. Manifestaciones clínicas

La principal característica es una deshidratación profunda, causada por la diuresis osmótica secundaria a una hiperglucemia mantenida cuando el paciente no ingiere suficiente cantidad de líquido. Es habitual la alteración del nivel de consciencia, desde estupor hasta coma (coma hiperosmolar) y pueden producirse manifestaciones neurológicas como convulsiones o hemiplejía transitoria. Como consecuencia de la hiperosmolaridad plasmática, pueden aparecer microtrombosis, así como coagulación vascular diseminada. Los datos epidemiológicos más recientes sitúan la mortalidad del cuadro entre un 5 a 20% de los casos, a lo que contribuyen los procesos infecciosos subyacentes y el deterioro general del paciente.

E. Datos de laboratorio

Junto con la hiperglucemia grave e hiperosmolaridad plasmática puede existir acidosis metabólica leve, generalmente sin elevación de los cuerpos cetónicos. Esta acidosis suele deberse al aumento de ácido láctico debido a una mala perfusión tisular. Como consecuencia de la deshidratación, se produce un deterioro de la función renal de origen prerrenal con elevación de la creatinina, la urea y el BUN.

F. Tratamiento

Medidas generales de soporte vital e identificación y manejo del proceso desencadenante.

- **Hidratación del paciente.** Es la medida más importante y más urgente en el tratamiento de la descompensación hiperosmolar aguda. El déficit de líquidos es de aproximadamente 10 a 12 litros. El tratamiento inicial se realiza utilizando soluciones salinas isotónicas como suero fisiológico. Cuando la cifra de glucemia baja a cifras alrededor de 250-300 mg/dl, se puede utilizar suero glucosado al 5% o suero glucosalino.
- **Insulina.** Aunque el SHH puede llegar a solucionarse con la administración de líquidos exclusivamente, se recomienda la utilización de insulina intravenosa en perfusión continua con dosis habitualmente inferiores a las utilizadas en la CAD, con el objeto de disminuir la hiperglucemia y la diuresis osmótica provocada por la misma que dificulta la rehidratación del paciente.
- **Potasio.** El déficit de potasio en el SHH es inferior al de la CAD. No obstante, suele ser necesaria su administración más precoz, puesto que al no existir acidosis, el potasio plasmático se introduce más rápidamente en el medio intracelular durante el tratamiento.
- **Bicarbonato.** Solamente es necesario si existe acidosis láctica, mientras se restaura la perfusión tisular.
- **Si se sospecha una infección subyacente,** debe iniciarse antibioterapia empírica.
- **Debido al incremento del riesgo de episodios de trombosis venosa profunda asociado a la hiperosmolaridad y comorbilidades de los pacientes** se suele recomendar la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

Hipoglucemia (ENURM, 18-70)

La hipoglucemia se define bioquímicamente como la presencia de unos niveles de glucemia plasmática < 70 mg/dl, si bien en individuos normales pueden darse cifras inferiores a éstas de forma fisiológica, sobre todo, en el periodo posprandial tardío, por lo que se considera cuando la glucemia es < 60-55 mg/dl con síntomas de hipoglucemia que revierten con la elevación de la glucemia (tras administración de glucosa, sacarosa y otros) (triada de Whipple). No obstante, en los pacientes diabéticos en tratamiento farmacológico con insulina o terapias hipoglucemiantes se recomienda que la glucemia no descienda de 70 mg/dl dado que ello aumenta el riesgo de hipoglucemias graves (Tabla 4.5).

- Hipoglucemia grave: el paciente no es capaz de resolver por sí mismo la hipoglucemia, necesitando la atención de otras personas
- Hipoglucemia moderada: el estado neurológico del paciente está alterado, pero éste continúa teniendo el grado de alerta suficiente para tratar su hipoglucemia
- Hipoglucemia leve: no afecta al estado neurológico del paciente, y éste puede resolverla sin dificultad

Tabla 4.5. Gravedad de la hipoglucemia

La hipoglucemia es frecuente, sobre todo, en los pacientes con DM tipo 1 cuando se realiza un tratamiento intensivo (estos pacientes presentan tres veces más hipoglucemias que los pacientes en tratamiento convencional) para mantener los niveles glucémicos dentro de la normalidad.

Entre los factores desencadenantes más frecuentes se encuentran la omisión o retraso de una comida, el exceso de insulina o de hipoglucemiantes orales y el ejercicio intenso. Cuando existe insuficiencia renal, las necesidades de insulina disminuyen, pues se alarga la vida media



plasmática de la insulina, por lo que hay predisposición a la hipoglucemia si no se disminuye la administración de insulina exógena. La existencia de una insuficiencia suprarrenal o un déficit de GH asociados a la DM pueden predisponer a la hipoglucemia.

A. Mecanismo fisiológico

Existen dos mecanismos fisiológicos compensatorios que se desencadenan ante la hipoglucemia: la disminución de la liberación de insulina (a partir de 80-85 mg/dl) y el aumento de las hormonas contrarreguladoras, fundamentalmente el glucagón (a partir de 65-70 mg/dl) que estimula la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, para lo que se requiere integridad de la funcionalidad hepática. Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) actúan como apoyo del glucagón, provocando efectos similares y con umbral de glucemia similar.

Los diabéticos están desprotegidos contra la hipoglucemia, ya que no hay posibilidad de reducir la cantidad de insulina, una vez administrada. Por otra parte, a medida que la diabetes avanza, se va alterando la respuesta contrarreguladora del glucagón y de las catecolaminas. Como los síntomas adrenérgicos iniciales de la hipoglucemia dependen de la liberación de catecolaminas, pueden producirse hipoglucemias inadvertidas, al fracasar dicha respuesta especialmente en pacientes con hipoglucemias previas o disfunción autonómica.

B. Manifestaciones clínicas

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

- **Síntomas neurogénicos o autonómicos** (glucemia < 60-55 mg/dl):
 - **Adrenérgicos:** palpitaciones, palidez, temblor o ansiedad.
 - **Colinérgicos:** sudoración, sensación de hambre, parestesias.
- **Síntomas neuroglucopénicos** (glucemia < 50 mg/dl). Como cefalea, disminución de la capacidad de concentración, trastornos de la conducta y el lenguaje, visión borrosa, confusión, pérdida de conocimiento, convulsiones e incluso focalidad neurológica. Se desarrollan cuando la hipoglucemia no es controlada por las hormonas contrarreguladoras o por la ingesta de hidratos de carbono. Si la hipoglucemia ocurre durante la noche, puede manifestarse como sudoración, pesadillas y cefalea matutina, o bien ser asintomática. Las hipoglucemias desapercibidas, en las que no aparecen los síntomas adrenérgicos, pueden observarse en diabéticos con neuropatía autonómica o en aquéllos con control muy estricto e hipoglucemias frecuentes.
- Los pacientes con una diabetes mal controlada pueden presentar síntomas de hipoglucemia en presencia de cifras de glucemia más altas que los individuos sanos o los diabéticos bien controlados, puesto que se produce una elevación del umbral de contrarregulación de la glucosa.

C. Tratamiento

Si el paciente está consciente, deben administrarse hidratos de carbono de absorción rápida por vía oral (azúcar, líquidos azucarados, caramelos). En caso de que el paciente esté con tratamiento con inhi-

bidores de las disacaridasas se precisa la administración de glucosa en lugar de sacarosa.

Si el paciente está inconsciente o con bajo nivel de consciencia que dificulte o complique la ingesta oral, otra persona debe administrar glucagón por vía subcutánea o intramuscular y acudir a un centro hospitalario para la administración intravenosa de suero glucosado. Hay que tener en cuenta que la hipoglucemia producida por sulfonilureas puede ser muy prolongada. En esta situación, es necesaria la administración de glucosa intravenosa y observación hospitalaria hasta que se hayan cumplido al menos dos vidas medias del fármaco causante de la hipoglucemia (en el caso de las sulfonilureas generalmente 48 horas) para evitar la recidiva de la hipoglucemia.

4.8. Complicaciones crónicas de la diabetes (ENURM, 20-67).

La patogenia de las complicaciones diabéticas no es bien conocida y probablemente sea multifactorial. Las complicaciones crónicas de la diabetes se dividen en complicaciones vasculares y no vasculares. Dentro de las vasculares, se encuentran 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 gastroenteropatía diabética, y las afecciones de la piel. Por término medio, las complicaciones de la diabetes se desarrollan entre 15 y 20 años después del inicio de la diabetes, aunque hay pacientes que tienen complicaciones en el momento del diagnóstico y otros que nunca desarrollan complicaciones, en probable relación con la presencia de una predisposición genética para el desarrollo de las mismas.

Macroangiopatía

La 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 hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, sedentarismo y tabaquismo favorecen la aparición de arteriosclerosis acelerada, y las complicaciones asociadas a ésta son la principal causa de mortalidad en la DM.

Dependiendo de la localización de la aterosclerosis se manifiesta con unos u otros síntomas: angor o infarto agudo de miocardio, si existe arteriopatía coronaria; claudicación intermitente e incluso gangrena, si existe isquemia en miembros inferiores; accidentes cerebrovasculares, si existe ateromatosis carotídea; impotencia de origen vascular en el varón, etc. (Figura 4.3).

Hay que recordar que siempre que aparezca insuficiencia ventricular izquierda se debe sospechar un infarto agudo de miocardio, aún en ausencia de dolor torácico, pues debido a la disfunción del sistema

nervioso autónomo, el infarto puede ser silente. Además, los *bypass* y las técnicas de revascularización son mucho menos eficaces en los diabéticos que en la población no diabética por la existencia de malos lechos distales y la alta incidencia de reestenosis. La ADA recomienda estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos anualmente, y tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular asociados. Se recomienda despistaje de enfermedad coronaria mediante exploraciones complementarias cardíacas en sujetos sintomáticos con síntomas típicos o atípicos, o en aquellos con ECG anormal en reposo, pero no en pacientes asintomáticos con ECG normal.

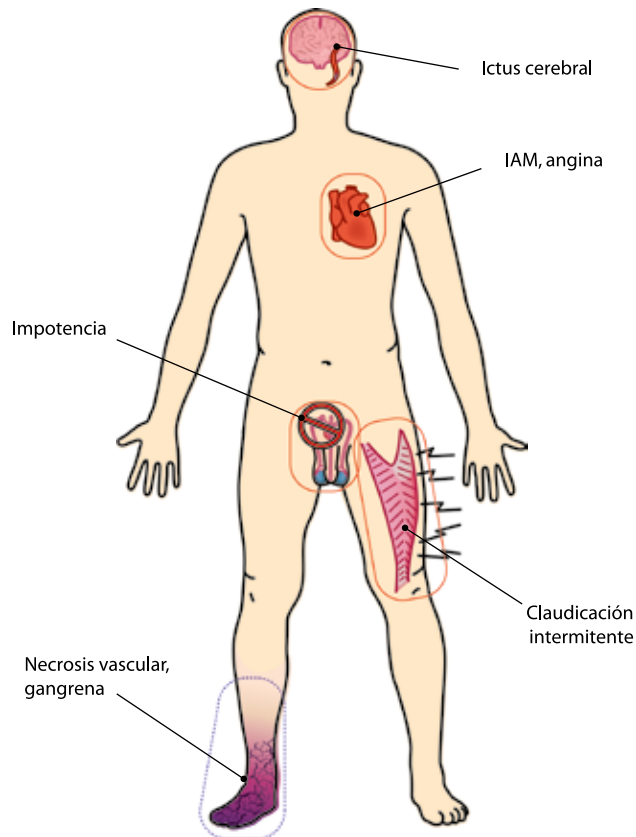


Figura 4.3. Complicaciones macroangiopáticas en la diabetes mellitus

Recuerda

→ No se recomienda el despistaje de enfermedad coronaria mediante exploraciones complementarias en el paciente diabético asintomático con ECG normal.

La arteriopatía periférica es frecuente, y causa de importante morbilidad en los pacientes diabéticos. Se debe realizar una historia clínica exhaustiva tanto en el momento del diagnóstico como periódicamente con el objeto de detectar síntomas de claudicación y examinar los pulsos periféricos. La enfermedad arterial periférica asintomática se puede detectar mediante la determinación del índice tobillo-brazo, que estaría indicado de forma anual en sujetos mayores de 50 años y menores de esta edad que cuenten con otro factor de riesgo para arteriopatía periférica: tabaquismo, hipertensión arterial, hiperlipidemia o DM de más de diez años de evolución.

Los factores de riesgo cardiovascular alterados se deben tratar como se describe a continuación ya que existe una clara evidencia a favor de su control y se ha demostrado gran beneficio cuando se abordan de manera simultánea múltiples factores de riesgo (estudio STENO-2: *Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in type 2 Diabetes*). Los *bypass* y las técnicas de revascularización son mucho menos eficaces en los diabéticos que en la población no diabética por la existencia de malos lechos distales y la alta incidencia de reestenosis.

Microangiopatía (Figura 4.4)

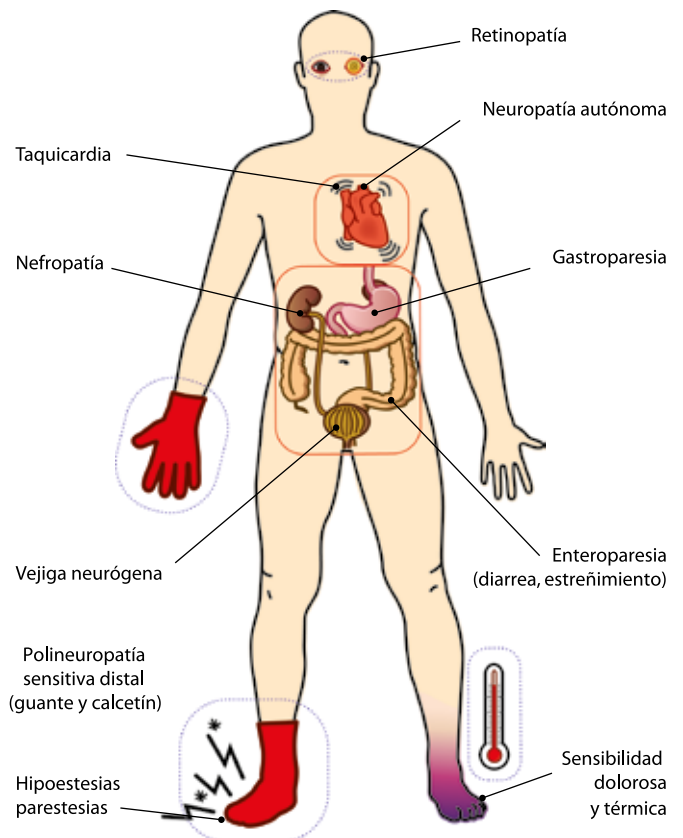


Figura 4.4. Complicaciones microangiopáticas en la diabetes mellitus y no vasculares

Retinopatía diabética y otras alteraciones oculares

Afecta al 50-60% de los diabéticos de 15 años de evolución y es una de las causas más importantes de ceguera bilateral irreversible en menores de 65 años. (Para mayor información, consúltase la sección de *Oftalmología* del Manual).

Para reducir el riesgo o retrasar la progresión de la retinopatía diabética se debe optimizar el control de la glucemia y de la presión arterial. Se recomienda la revisión oftalmológica en los adultos con diabetes tipo 1 dentro de los 5 años del comienzo de la enfermedad y en el momento del diagnóstico en los pacientes con diabetes tipo 2. La valoración debería repetirse, al menos, cada 2 años en ausencia de lesiones. (ENURM, 19-61).



Nefropatía diabética

La aparición de nefropatía diabética se estima entre un 30-40%. Clínicamente más frecuente en diabéticos tipo 1 aunque parece más en relación con el control glucémico y el tiempo de evolución que con el tipo de diabetes. (Para mayor información consúltese la sección de Nefrología del Manual)

Para reducir el riesgo o retrasar la progresión de la nefropatía diabética se debe optimizar el control de la glucemia y de la presión arterial. Se recomienda evaluar la excreción urinaria de albumina (albuminuria) y el volumen de filtrado glomerular estimado, al menos, una vez al año en pacientes con diabetes tipo 1 y duración de la diabetes ≥ 5 años y en todos los pacientes con diabetes tipo 2.

Neuropatía diabética

Para mayor información consúltese la sección de *Neurología y Neurocirugía* del Manual.

Se debe evaluar a todos los pacientes para detectar neuropatía periférica en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 y 5 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1. La evaluación debe incluir una anamnesis minuciosa y una prueba con monofilamento de 10 g, y al menos uno de los siguientes estudios: sensación de pinchazo, temperatura o vibración.

Otras alteraciones asociadas

A. Pie diabético

La neuropatía diabética conduce a la disminución de la sensibilidad de las extremidades y a la distribución anómala de la carga, por lo que es frecuente que se produzcan pequeñas heridas que pasan desapercibidas.

Cuando aparecen úlceras, hay que iniciar un tratamiento precoz para evitar la amputación de la extremidad. El tratamiento se basa en el reposo, elementos ortésicos de descarga, el desbridamiento quirúrgico, las curas locales y el tratamiento antibiótico de amplio espectro teniendo en cuenta que las bacterias más frecuentemente son *S. aureus*, enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores, hecho a tener en cuenta en caso de antibioterapia empírica, aunque es fundamental iniciar el tratamiento antimicrobiano dirigido tan pronto como sea posible. Debe realizarse siempre radiografía bilateral de los pies para descartar la existencia de osteomielitis.

B. Hipertrigliceridemia

Es frecuente en los pacientes diabéticos. Es secundaria al aumento de la producción hepática de VLDL y la disminución de su utilización periférica. Estos efectos son causados por el déficit de insulina y de la lipoproteína lipasa dependiente de ésta. La hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl) requiere tratamiento dietético y farmacológico inmediato con fibratos o ácido nicotínico con el objeto de disminuir el riesgo de pancreatitis aguda.

Infecciones

No son más frecuentes en los diabéticos, pero sí pueden ser más graves por su afectación del sistema inmunitario. Hay 4 procesos que tienden a relacionarse con la diabetes:

- Otitis externa maligna por *P. aeruginosa*.
- Mucormicosis rinocerebral.
- Colecistitis enfisematosa.
- Pielonefritis enfisematosa.

La bacteriuria asintomática es más frecuente en mujeres con DM y en la actualidad no se recomienda su tratamiento ni cribado sistemático.

Prevención de las complicaciones diabéticas

Un estricto control metabólico puede prevenir el desarrollo de las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes y evitar la progresión de las lesiones preexistentes, tal como han demostrado el estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*, realizado en diabéticos tipo 1) y el estudio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, realizado en diabéticos tipo 2).

4.9. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la diabetes son evitar los síntomas atribuibles a la hiperglucemia, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, y mantener una esperanza de vida y una calidad de vida similares a las de los individuos no diabéticos. Los pilares del tratamiento del diabético son la dieta, el ejercicio, los fármacos, tanto hipoglucemiantes orales como insulina, y el autocontrol, así como el control del resto de factores de riesgo, tal y como se ha comentado anteriormente.

Dieta

La dieta es un factor fundamental para alcanzar el control metabólico en el paciente diabético. El aporte calórico no tiene por qué diferir del de la población general, siempre que tienda a llevar al paciente a su peso ideal.

La dieta debe incluir hidratos de carbono derivados de la fruta, vegetales, cereales integrales, legumbres y productos lácteos desnatados. El aporte de grasas saturadas debe ser inferior al 7% del total. Las proteínas deben suponer del 15-20% del aporte calórico total. Se aconseja reducir la ingesta de sodio. Es útil aumentar el consumo diario de fibra soluble, ya que al ralentizar la absorción de los carbohidratos, se reduce el pico de glucemia posprandial.

La distribución de las calorías a lo largo del día es importante en los diabéticos tratados con insulina, si se quiere evitar la hipoglucemia.

Ejercicio

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

Tipo	Inicio	Pico	Duración
Insulinas de acción intermedia o prolongada (controlan glucemia en ayunas y preprandial)			
Acción intermedia			
NPH o NPL	2 horas	4-6 horas	12 horas
Análogos de acción prolongada			
Glargina	2 horas	No presenta	20-24 horas
Detemir	2 horas	No presenta	12-24 horas
Insulinas de acción rápida (controlan la glucemia posprandial aunque la insulina regular o cristalina puede controlar la glucemia preprandial de la comida siguiente)			
Insulina recombinante humana (rápida, regular o cristalina)	30 minutos	2-3 horas	6-8 horas
Análogos de acción ultrarrápida			
Aspártica, lispro y glulisina	10 minutos	30-40 minutos	2-3 horas

Tabla 4.6. Tipos de insulina

Insulina (ENURM, 21-58a)

A. Tipos de insulina

En la actualidad, se utilizan insulinas biosintéticas obtenidas por ingeniería genética, cuya secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la insulina humana, y análogos de insulina en los que se han realizado modificaciones en su cadena de aminoácidos con el objeto de modificar su farmacocinética para asemejarla a la secreción endógena de insulina tanto basal como posprandial (Tabla 4.6).

La **insulina recombinante humana** es la referencia con la que se comparan el resto de análogos. Se debe inyectar 20-30 minutos antes de las comidas, para hacer coincidir el pico de acción con la hiperglucemia posprandial y tiene una cola de acción de hasta seis horas, por lo que suele ser necesaria la toma de suplementos entre comidas para evitar las hipoglucemias.

Los **análogos de insulina de acción ultrarrápida**, como la insulina lispro, la insulina aspártica y la insulina glulisina tienen un comienzo de acción más rápido y una menor duración que la insulina regular por lo que no es necesario administrarla con tanta antelación ni tomar suplementos para evitar hipoglucemias.

La **insulina basal clásica** es la insulina NPH, que se administra una vez al día. La glargina y detemir son análogos de acción prolongada que se administran una o dos veces al día, de acuerdo a las necesidades del paciente. Tienen las ventajas de presentar una liberación retardada y mantener concentraciones de insulina estables durante 24 horas.

En las descompensaciones hiperglucémicas agudas y durante las intervenciones quirúrgicas, se usa insulina de acción rápida por vía intravenosa.

En el medio hospitalario, salvo excepciones, la insulina es el tratamiento de elección del paciente diabético. Como norma general, en el paciente hospitalizado debemos cubrir tres aspectos con la insulino-terapia: la secreción basal de insulina, la secreción prandial o aportes de hidratos de carbono o glucosa por vía i.v., y establecer una pauta de corrección para manejar hiperglucemias inesperadas.

B. Pautas de insulinoterapia

- **Tratamiento insulínico convencional.** Sus objetivos son controlar los síntomas de la hiperglucemia, evitar la cetogénesis, mantener un crecimiento y desarrollo adecuados, mantener un peso adecuado y evitar las hipoglucemias frecuentes y graves. Para ello, se administrarán una o dos inyecciones al día de insulina de acción intermedia o prolongada (NPH, NPL, glargina o detemir), o bien de insulinas comercializadas en combinaciones fijas (30/70, 25/75, 50/50, 70/30), donde el denominador representa el porcentaje de insulina NPH o NPL. Habitualmente, dos tercios de la dosis total se administran antes del desayuno y el tercio restante antes de la cena, ajustando posteriormente las dosis en función del control glucémico. En algunos pacientes con reserva de insulina endógena, puede obtenerse un adecuado control metabólico con una sola inyección de insulina al día.
- **Inyecciones subcutáneas múltiples.** Es una modalidad de tratamiento intensivo que consiste en la administración de insulina de acción corta (regular, lispro, aspártica o glulisina) antes de cada comida para controlar el pico de glucemia posprandial, junto con insulina de efecto prolongado o insulina de acción intermedia (NPH, NPL glargina o detemir) en una o varias dosis al día, para mantener la insulinemia basal (Figura 4.5).
- **Infusión subcutánea continua de insulina.** Modalidad de tratamiento intensivo que consiste en la administración de insulina de acción corta (regular, lispro, aspártica o glulisina) mediante una pequeña bomba conectada a un catéter que se sitúa en el tejido subcutáneo de la pared abdominal. La bomba libera insulina con un ritmo basal continuo a lo largo del día, que se puede programar hora a hora en función de las necesidades de insulina. Junto a esta infusión basal, el paciente debe programar la administración de bolos de insulina inmediatamente antes de cada comida.

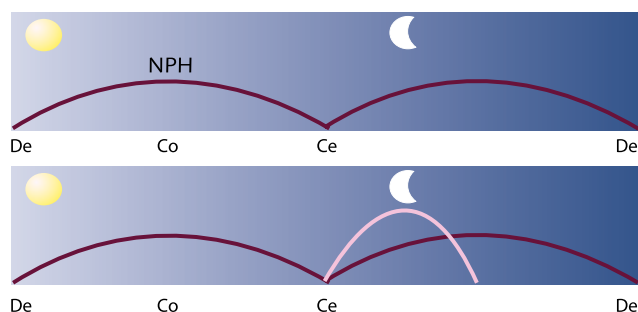
C. Insulinoterapia en la diabetes tipo 2

Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial en la diabetes tipo 2, sobre todo, en sujetos delgados o en los que han sufrido una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base, que impiden el empleo de antidiabéticos orales, y en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda.



La insulino terapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de diabéticos de tipo 2, por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla en los diabéticos de larga evolución.

PAUTA DE TRATAMIENTO CONVENCIONAL



PAUTA DE TRATAMIENTO INTENSIFICADO

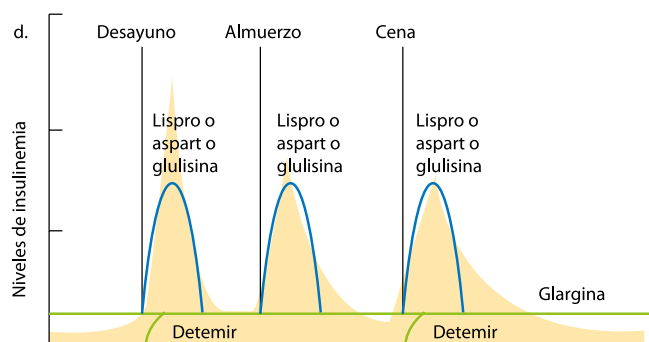
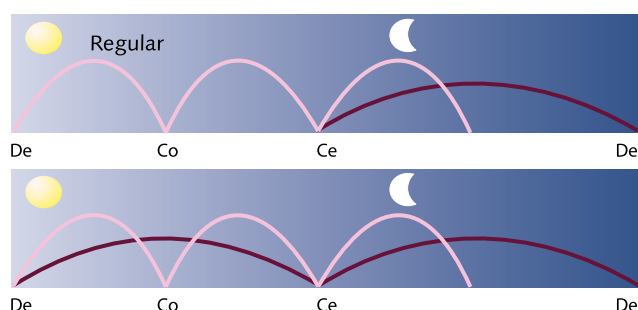


Figura 4.5. Pautas de insulino terapia

D. Efectos secundarios de la insulina

- **Hipoglucemia.** Se debe a un exceso de dosificación de insulina respecto a la ingesta de carbohidratos o al ejercicio realizado.
- **Alergia a la insulina.** Es poco frecuente desde que se usan insulinas humanas. Se produce por anticuerpos IgE.
- **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.
- **Resistencia a la insulina.** Debida a la creación de anticuerpos frente a la insulina, que ocurre hasta en un 60% a los seis meses de tratamiento. Sin embargo, su relevancia clínica es escasa (< 0,1% de insulinoresistencia) con las insulinas actuales.
- **Edema insulínico.** En los pacientes diabéticos con mal control crónico, especialmente tras una descompensación hiperglucémica importante, el tratamiento insulínico puede producir, en

las primeras 24-48 horas, edemas en extremidades inferiores, región sacra y párpados, que se resuelve espontáneamente.

- **Presbicia insulínica.** Como consecuencia de variaciones importantes en la glucemia, se producen cambios osmóticos en el cristalino, por lo que se altera la capacidad de acomodación visual. Esta alteración puede ser muy notoria al iniciar el tratamiento de la diabetes, por la reducción rápida de la glucemia. El trastorno de la acomodación desaparece de forma espontánea en 2-4 semanas, por lo que no precisa corrección óptica, incluso debe recomendarse al paciente que no se realice nueva graduación de lentes correctoras hasta pasado ese tiempo.
- **Fenómeno Somogyi.** Es la elevación de la glucemia en ayunas por un aumento de las hormonas contrarreguladoras en respuesta a la hipoglucemia nocturna, si bien hoy en día la existencia de este cuadro está muy cuestionada. Si se sospecha un fenómeno de Somogyi, se debe reducir la dosis de insulina para evitar la hipoglucemia nocturna.
- **Fenómeno del alba.** Es la elevación de la glucosa plasmática en las primeras horas de la mañana, posiblemente en relación con la secreción nocturna de GH o el ritmo circadiano del cortisol. Es un fenómeno independiente de la elevación de la glucemia en respuesta a hipoglucemia (fenómeno Somogyi). La distinción entre ambos se realiza determinando la glucemia a las 3 de la madrugada. La glucosa estará baja si es un fenómeno Somogyi y estará normal si es un fenómeno del alba. Ante la evidencia de un fenómeno del alba, debe aumentarse la insulina para mantener la normoglucemia.

Antidiabéticos orales y terapia farmacológica no insulínica (Tabla 4.7)

A. Sulfonilureas

Son fármacos orales indicados en pacientes con reserva pancreática (DM tipo 2, puesto que en la 1 no hay reserva).

- **Mecanismo de acción.** Actúan estimulando la liberación de insulina por las células β pancreáticas.
- Los **principales efectos secundarios** de las sulfonilureas son las hipoglucemias, que se producen con menor frecuencia que con la insulina, pero son más graves y duran más.
- La **utilización** de sulfonilureas está contraindicada en DM tipo 1, pues no existe reserva pancreática de insulina. También lo están en el embarazo, por su potencial teratogénico y por la inducción de hipoglucemia neonatal. 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.

B. Metiglinidas

La repaglinida y nateglinida pertenecen a otro grupo de fármacos secretagogos que actúan también estimulando la secreción de insulina por parte de la célula β pero en diferente sitio de unión al de las sulfonilureas. Sus indicaciones son las mismas que las de las sulfonilureas. Están especialmente indicadas en aquellos pacientes con predominio de hiperglucemia posprandial.

	Sulfonilureas	Meglitinidas	Biguanidas	Inhibidores de glucosidasas	Tiazolidinedionas	Inhibidores Dpp-IV	Análogos de GLP-1
Principio activo	- Glibenclamida - Glipizida - Gliclazida - Gliquidona - Glimepirida	- Repaglinida - Nateglinida	Metformina	- Acarbosa - Miglitol	- Pioglitazona - Rosiglitazona	- Sitagliptina - Vildagliptina - Saxagliptina	- Exenatida - Liraglutida
Mecanismo de acción	Estímulo de secreción de insulina de manera mantenida mediante unión a receptor de célula β	Estímulo de secreción de insulina de manera aguda mediante unión a receptor de célula β	Disminuye la resistencia de insulina hepática a la insulina	Inhibición transitoria de las α -glucosidasas intestinales	Disminuyen la resistencia periférica (músculo y tejido adiposo) a la insulina mediante unión a receptor nuclear PPAR- γ	Aumentan la vida media GLP-1 endógeno mediante inhibición de dipeptidil peptidasa-IV	
Efectos adversos	Hipoglucemia grave y mantenida	Hipoglucemia (poco frecuente)	- Molestias GI (lo más frecuente) - Acidosis láctica (la más grave, pero rara)	Molestias GI	- Hepatotoxicidad - Retención hídrica - Insuficiencia cardíaca - Osteoporosis en mujeres	- Elevación de transaminasas (vildagliptina) - Discreto aumento de infecciones respiratorias y urinarias	- Náuseas y vómitos (frecuente) - Pancreatitis (muy raro) - Deterioro de función renal
Contra-indicaciones	- Embarazo - Hepatopatía - IR	- Embarazo - Hepatopatía - IR grave	Situaciones que predispongan a acidosis láctica	Embarazadas y niños	- Hepatopatía - Insuficiencia cardíaca - Rosiglitazona retirada en Europa por posible aumento de eventos coronarios	Embarazadas y niños	No aprobado su uso con insulina
Uso	Segundo escalón terapéutico en DM tipo 2 con reserva pancreática	- Control de glucemia posprandial - Ancianos con algún grado de deterioro de función renal	1ª elección en DM tipo 2	- Poco eficaces - Control hiperglucemia posprandial	- Asociadas a metformina o en caso de contraindicación para la misma - IR leve-moderada	2.º escalón terapéutico en DM tipo 2 - Sitagliptina aprobada en monoterapia y en combinación con insulina	Obesidad junto con metformina. Aprobado también su uso con sulfonilureas (aumento riesgo hipoglucemias y menor pérdida de peso)

Tabla 17. Características de los antidiabéticos orales y terapias no insulínicas en diabetes mellitus tipo 2

C. Biguanidas. Metformina

- **Mecanismo de acción.** Es un fármaco que actúa disminuyendo la resistencia a la insulina a nivel hepático y, de este modo, la gluconeogénesis hepática, potenciando la acción periférica de insulina y reduciendo la absorción intestinal de glucosa. Presenta un efecto neutro sobre el peso. Cuando se utiliza en monoterapia no produce hipoglucemia, pues no aumentan la liberación de insulina por la célula β .
- El **efecto adverso más grave**, aunque poco frecuente, es la aparición de acidosis láctica, aunque sólo aparece cuando se utiliza el fármaco fuera de las indicaciones de uso (insuficiencia renal importante, situaciones de estrés agudo, etc.). El efecto secundario más frecuente es gastrointestinal, con náuseas y diarrea, que suelen desaparecer si se comienza con dosis bajas del fármaco durante unas dos o tres semanas.
- **Indicaciones.** Las biguanidas son el fármaco de elección en todo diabético tipo 2 junto con las medidas dietéticas como primer escalón terapéutico. Se puede administrar sola o en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina.
- Está **contraindicada** la administración de metformina en aquellas situaciones que puedan favorecer el desarrollo de acidosis láctica o deterioro de la función renal, tales como alcoholismo, insuficiencia cardíaca y respiratoria descompensada, hepatopatía, nefropatía, etc. Debe suspenderse su administración durante

enfermedades intercurrentes o cirugía mayor, y también siempre que vayan a utilizarse contrastes yodados por la posibilidad de deterioro de la función renal. No se recomienda su uso durante el embarazo. No obstante, un estudio reciente en pacientes con diabetes gestacional ha demostrado que la metformina consigue un control metabólico similar a la insulina, sin mayor frecuencia de complicaciones obstétricas y sin producir efectos teratogénicos.

Recuerda

→ Según las últimas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes, la metformina es el tratamiento de elección en la diabetes mellitus tipo 2 y se debe administrar desde el diagnóstico junto con las medidas higiénico-dietéticas.

D. Tiazolidinedionas: pioglitazona

- **Mecanismo de acción.** Reducen la resistencia insulínica a nivel del músculo y tejido graso.
- **Efectos secundarios.** La hepatotoxicidad grave es un efecto de este grupo de fármacos. Otros efectos secundarios: aumento de peso por retención hídrica estando contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca



(grados III-IV de la NYHA). La administración de glitazonas se asocia a disminución de densidad ósea y aumento del número de fracturas osteoporóticas en mujeres. Tampoco se debe utilizar durante el embarazo. Inhibidores de las β -glucosidasas: acarbosa y miglitol

- **Mecanismo de acción.** Es un inhibidor competitivo de las glucosidasas situadas en el borde en cepillo del enterocito del intestino delgado. Su acción impide la fragmentación de los disacáridos (sacarosa, lactosa y maltosa) a monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa), con lo que retrasa la absorción de los hidratos de carbono, disminuyendo así el pico glucémico posprandial.
- Sus **principales efectos adversos** son molestias gastrointestinales y flatulencia.
- **Indicaciones.** Puede usarse asociado a otros antidiabéticos orales o insulina para mejorar el control glucémico. Se ha demostrado que la asociación de acarbosa a otros fármacos mejora la HbA1c de 0,5-1%.
- **Contraindicaciones.** En monoterapia no produce hipoglucemia, pero si se utiliza junto con insulina o sulfonilureas y se produce hipoglucemia secundaria a éstas, no debe administrarse sacarosa sino glucosa pura para corregirla, ya que la sacarosa necesita ser degradada por las disacaridasas. No está indicado el uso en menores de 18 años ni embarazadas, y tampoco se deben utilizar en pacientes con ciertas patologías intestinales crónicas en los que el meteorismo pueda ser perjudicial.
- **Inhibidores de las β -glucosidasas: acarbosa y miglitol**
 - **Mecanismo de acción:** inhibidor competitivo de las glucosidasas situadas en el borde en cepillo del enterocito del intestino delgado. Su acción impide la fragmentación de disacáridos (sacarosa, lactosa y maltosa) a monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa), con lo que retrasa la absorción de hidratos de carbono, disminuyendo así el pico glucémico postprandial.
 - **Efectos adversos:** molestias gastrointestinales y flatulencia.
 - **Indicaciones:** puede usarse asociado a otros antidiabéticos orales o insulina para mejorar el control glucémico. Prácticamente en desuso actualmente.
 - **Contraindicaciones:** en monoterapia no produce hipoglucemia, pero sí cuando se utiliza junto con insulina o sulfonilureas. No usar en embarazadas, niños, patología intestinal.

E. Inhibidores de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV): sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina y saxagliptina

- **Mecanismo de acción.** La DPP-IV es la enzima encargada de metabolizar el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). El GLP-1 es una incretina segregada por las células L del íleon en respuesta a la ingesta de hidratos de carbono, que estimula la secreción de insulina, retrasa el vaciamiento gástrico y ejerce efectos hiporexígenos a nivel hipotalámico. La inhibición de esta enzima se acompaña de un incremento de la vida media de GLP-1 aumentando el estímulo sobre la secreción de insulina en respuesta a comida. No producen hipoglucemias cuando no se administran junto con insulina o secretagogos y presentan un efecto neutro sobre el peso. Se acompañan de descenso de HbA1c entre 0,5-1%.

- **Efectos adversos.** Se ha descrito un aumento de episodios de cefalea, infecciones del tracto respiratorio y urinario de escasa significación clínica. Se ha descrito elevación de enzimas hepáticas por lo que está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia hepática.
- **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al fármaco. Debido a la escasez de datos en la actualidad no se recomienda su empleo en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en insuficiencia hepática grave. Contraindicado su empleo en el embarazo y en población infantil-adolescente.

F. Análogos de GLP-1: exenatida, liraglutida, exenatida LAR, lixisenatida, dulaglutida, albiglutida y liraglutida

- **Mecanismo de acción.** Exenatida es una molécula derivada de la saliva del lagarto denominado monstruo de Gila, que presenta un 53% de homología con el GLP-1 endógeno, resistente a la acción de DPP-IV lo que prolonga su vida media. Se administra dos veces al día antes de las comidas principales, siempre que exista un intervalo temporal entre ambas de ocho horas, o antes de desayuno y cena. Liraglutida es un análogo de GLP-1 que se une a la albúmina sérica a través de una cadena lipídica, lo que enlentece su degradación y permite su administración en una única dosis diaria. Se asocian a mejorías de HbA1c en torno a 0,5-1%, y debido a su enlentecimiento del vaciamiento gástrico, y probablemente, actuando a nivel del centro de saciedad hipotalámico, producen disminución de peso. No producen hipoglucemia si no se asocian con secretagogos o insulina. Existen análogos de GLP-1 de mayor vida media que sólo precisan inyección una vez a la semana, aunque todavía no están comercializados.
- **Efectos adversos.** Su principal efecto adverso son las molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea, que suelen mejorar con el aumento progresivo y paulatino de dosis, y el mantenimiento del tratamiento, aunque provocan la suspensión del mismo en un 10-15% de los casos. Con la administración de exenatida se han comunicado casos aislados de pancreatitis aguda (si bien datos recientes parecen demostrar que no son superiores a los que se observan en los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales) y deterioro de la función renal.
- **Indicaciones.** En combinación con metformina o sulfonilureas.
- **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al fármaco. Insuficiencia renal grave. No recomendada en niños-adolescentes. Contraindicados en el embarazo.
- **Inhibidores de SGLT-2: dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina**
 - **Mecanismo de acción:** inhiben selectivamente el transportador SGLT-2 (cotransportador activo sodio-glucosa tipo 2) en el túbulo proximal, bloqueando así la reabsorción de la glucosa e incrementando la glucosuria. Produce mejoría en Hb1Ac, pérdida de peso y ligeros descenso en presión arterial. Debido a que su mecanismo de acción es independiente de la liberación de insulina, el riesgo de hipoglucemia, si no está asociado a insulina o sulfonilureas, es muy bajo.
 - **Efectos adversos:** infección de tracto urinario y genital. También se ha asociado a mayor riesgo de hipotensión, fracturas y cetoacidosis.

- **Indicaciones:** actualmente está aprobado en uso conjunto con otros antidiabéticos orales e insulina. El estudio de seguridad cardiovascular de empagliflozina puso de manifiesto un posible beneficio cuando es usado en pacientes con riesgo cardiovascular.
- **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al fármaco. No está indicado su uso en caso de insuficiencia renal por disminución de la eficacia. Tampoco debe usarse en pacientes con riesgo de hipovolemia (por riesgo de depleción de volumen efectivo).

Tratamiento no habitual

El trasplante de páncreas completo presenta indicación cuando existe un fallo de la terapia intensiva en mantener un control metabólico aceptable y prevenir complicaciones crónicas o ante problemas clínicos o emocionales que incapaciten para la administración exógena de insulina. En aquellos pacientes con enfermedad renal terminal el trasplante combinado de páncreas-riñón incrementa el porcentaje de pacientes libres de insulina, que supera el 50% a los diez años, e incrementa la supervivencia del riñón trasplantado al protegerlo de los efectos de la hiperglucemia. No obstante, es una técnica que requiere una experiencia considerable y va acompañado de los efectos secundarios de la inmunosupresión.

El trasplante de islotes pancreáticos mantiene dificultades importantes en el aislamiento de los islotes y en la supervivencia del injerto, recomendándose por la ADA únicamente en el contexto de ensayos clínicos controlados.

Autocontrol y objetivos

El autocontrol domiciliario del paciente se basa en el análisis de la glucemia capilar. La ADA recomienda la determinación de autocontroles de glucemia capilar al menos tres veces al día en pacientes con DM tipo 1. Los beneficios del autocontrol de glucemia capilar en la DM tipo 2 no son tan claros.

A. Objetivos de control metabólico

El mejor parámetro para la evaluación del control glucémico a largo plazo es la hemoglobina A1c o hemoglobina glicada.

- **HbA1c.** Se trata de una fracción de la hemoglobina que se forma por la glicación no enzimática e irreversible de los aminoácidos valina y lisina de la cadena B de la hemoglobina A. La hemoglobina A1c estima la glucemia media de los dos o tres meses anteriores (aproximadamente los 120 días de la vida media de los hematíes). Los valores normales de HbA1c varían en función de cada laboratorio, aunque, por término medio, las personas no diabéticas tienen valores de hemoglobina A1c inferiores al 5%.
- **Fructosamina.** Otro parámetro de control glucémico, aunque con un valor más limitado, que estima el control glucémico en las dos o tres semanas anteriores, y que puede ser útil en el seguimiento de la diabetes, en el embarazo.
- **Objetivos de otros factores de riesgo.** Debe intentarse, a su vez, mantener la tensión arterial por debajo de 130/80 mmHg, el índice de masa corporal (IMC) por debajo de 25, un adecuado control lipídico y el abandono del hábito tabáquico.

Preguntas ENURM

- ENURM 2022: 71b, 78b
- ENURM 2021: 58a, 73a, 74a, 8b, 61c
- ENURM 2020: 67
- ENURM 2019: 56, 57, 61
- ENURM 2018: 66, 70
- ENURM 2017: 65
- ENURM 2016: 65, 74
- ENURM 2015: 76
- ENURM 2014: 75
- ENURM 2013: 1, 2, 74
- ENURM 2012: 11, 16, 79
- ENURM 2011: 75

Nutrición, dislipemia y obesidad

5.1. 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 mediante 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.

A. Regulación de la ingesta de los alimentos

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

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

Metabolismo lipídico

Las lipoproteínas son partículas globulares de alto peso molecular que transportan lípidos no polares (TG y colesterol) en el plasma. En su núcleo, se encuentran los lípidos no polares en proporción variable, rodeados de una envoltura que contiene fosfolípidos y unas proteínas específicas (apoproteínas) (**Tabla 5.1**).

Tipo lipoproteína	Lípidos	Apoproteínas
Quilomicrones y partículas residuales	Triglicéridos dietéticos	AI, AII, B48, CI, CII, CIII, E
VLDL	Triglicéridos endógenos	B100, CI, CII, CIII, E
IDL	Ésteres de colesterol, triglicéridos	B100, CIII, E
LDL	Ésteres de colesterol	B100
HDL	Ésteres de colesterol	AI, AII, E

Tabla 5.1. Principales lipoproteínas

A. Vía exógena del transporte de los lípidos

Los TG y el colesterol ingeridos con la dieta se incorporan dentro de las células de la mucosa intestinal a unas grandes partículas lipoproteicas, denominadas quilomicrones, que son segregadas hacia la linfa intestinal, y de allí pasan a la circulación general (**Figura 5.1**).

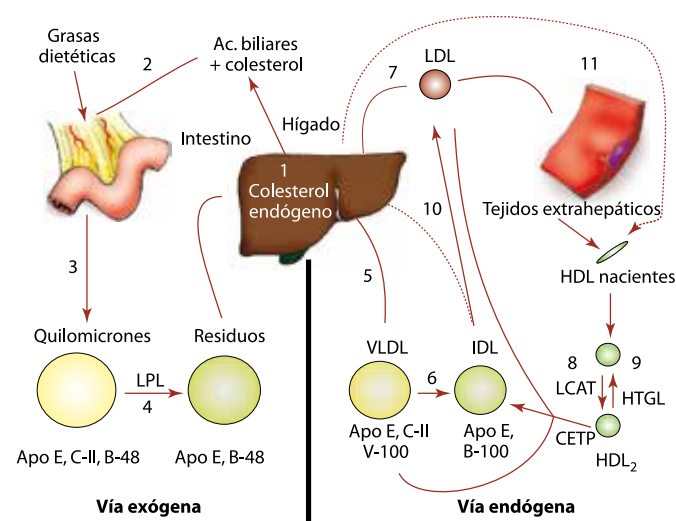


Figura 5.1. Metabolismo lipídico

- **Quilomicrones:** los quilomicrones se dirigen hacia los capilares del tejido adiposo y del músculo, donde se adhieren a la superficie endotelial. Son digeridos por la lipoproteinlipasa dando lugar a ácidos grasos libres y monoglicéridos. Los ácidos grasos se incorporan al adipocito o a la célula muscular, donde son reesterificados a TG o bien oxidados son los lípidos más abundantes de la dieta.
- **Quilomicrones residuales:** una vez desprendidos los triglicéridos del quilomicron, éste se incorpora de nuevo a la circulación, transformado en una partícula residual que vuelve al hígado.

B. Vía endógena del transporte de los lípidos

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

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

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

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

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

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

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

Recuerda

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

5.2. Principios generales de nutrición

Introducción

La ingesta debe ser siempre necesaria para cubrir las necesidades metabólicas del organismo, pero sin llegar a producir obesidad. Además, como los distintos alimentos tienen distinta proporción de principios activos, debe existir un equilibrio adecuado (**Tabla 5.2**).

Hidratos de carbono 55%

Grasas 30-35%:

- Saturadas < 10%
- Monoinsaturadas 15-20%
- Poliinsaturadas < 10%
- Colesterol < 300 mg/día

Proteínas 10-15%

Tabla 5.2. Proporción de principios activos de una dieta equilibrada

A. Carbohidratos y lípidos

Los carbohidratos constituyen el mayor componente de la dieta y se deben aportar preferentemente los complejos o de absorción lenta (p. ej., almidones) y evitar el exceso de los de absorción rápida (monosacáridos y disacáridos). Aportan energía a las células, especialmente a las del cerebro, que es un órgano glucosa-dependiente.

Las grasas suponen la mayor fuente de energía, participan en el desarrollo tisular y facilitan la absorción de vitaminas liposolubles. Se dividen en saturadas, fundamentalmente con un origen animal, monoinsaturadas (un doble enlace) que proceden del aceite de oliva y vegetales, y poliinsaturadas (más de dos dobles enlaces, dentro de las que se incluyen el ácido linoleico y linolénico y los ácidos grasos omega-3 y omega-6) de grasas vegetales y pescado azul (**ENURM, 09-13; 14**).

B. Proteínas

Constituyen el principal componente estructural de células y tejidos y en algunas circunstancias pueden utilizarse como fuente de energía. La presencia de una cantidad suficiente no asegura que la ingesta sea la adecuada, sino que depende del tipo de proteína que se ingiere,



es decir, de sus aminoácidos. El valor nutricional de las proteínas depende de la presencia de aminoácidos esenciales, que se recomiendan en un 25%.

El valor biológico de una proteína depende de lo equilibrada que esté en cuanto a su composición de aminoácidos y a su digestibilidad, es decir, es una medida de la absorción y síntesis de una proteína que se ingiere. La ovoalbúmina sirve de referencia (100%), seguida de la lactoalbúmina (85%), después las proteínas de la carne y pescado (80-85%), de soja (75%), de cereales y legumbres (entre el 30 y 60%, dependiendo del tipo, que es, en general, mayor para los cereales como grupo una vez descartada la soja de las legumbres), y por último, las de las verduras. La proteína del suero extraída de la leche es la de mayor valor biológico (104%, que supera el 100% dado que la referencia es la del huevo). Mientras que las proteínas del huevo, lácteos y carnes aportan todos los aminoácidos, una dieta basada exclusivamente en cereales o legumbres puede ser deficitaria en algunos aminoácidos.

C. 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 (Tablas 5.3 y 5.4).

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 (p. ej., fluorosis por exceso de flúor).

Recuerda

→ El sangrado de las encías, en un paciente con riesgo nutricional debe sugerirnos un posible déficit de vitamina K o de vitamina C, pudiendo diferenciar ambos valorando la coagulación (tiempo de protrombina alterado en el déficit de vitamina K).

Desnutrición

Se habla de desnutrición cuando existe un balance nutricional negativo, es decir cuando la ingesta calórica es menor de la necesaria. Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Además, la desnutrición grave complica cualquier situación médica, por lo que el soporte nutricional precoz es necesario en las fases prequirúrgica y posquirúrgica para disminuir las complicaciones, incluso

Vitamina	Función	Deficiencia	Toxicidad
Vitamina B ₁ o tiamina	Coenzima en el metabolismo de los carbohidratos, funcionamiento del corazón, nervios y músculos	- Beri-beri - Encefalopatía de Wernicke	
Niacina	Componente de las coenzimas de NAD implicadas en la glucólisis	Pelagra: diarrea, dermatitis, demencia (ENURM, 17-22; 26; 10-1; 09-12)	
Vitamina B ₆ o piridoxina	Cofactor en el metabolismo de los aminoácidos	Polineuropatía, dermatitis, glositis	Ataxia y neuropatía sensitiva
Ácido fólico	Formación de glóbulos rojos	Anemia macrocítica, trombocitopenia, leucopenia, glositis, diarrea	
Vitamina B ₁₂	Formación de glóbulos rojos	Anemia perniciosa, polineuropatía, glositis	
Vitamina C	Interviene en el metabolismo de los aminoácidos y formación del colágeno	Escorbuto (hiperquetatosis folicular, petequias, sangrado gingival)	
Vitamina A	Desarrollo de las células de la retina, diferenciación de epitelios, crecimiento óseo, formación de esperma	Ceguera nocturna, xeroftalmia, hiperqueratosis folicular, retraso del crecimiento, esterilidad masculina	Cefalea (pseudomotor cerebri), astenia, hipercalcemia
Vitamina D	Absorción de calcio y fósforo en intestino y su utilización en la formación de hueso	Raquitismo y osteomalacia (ENURM, 12-71)	Hipercalcemia
Vitamina E	Antioxidante	Anemia hemolítica, retinopatía, polineuropatía	
Vitamina K	Formación de factores de coagulación	Aumento de tiempos de coagulación, sangrado	Ictericia neonatal

Tabla 5.3. Funciones de las vitaminas. Estados patológicos asociados a déficit o exceso

Oligoelemento	Función	Deficiencia	Toxicidad
Hierro	Transporte de oxígeno	Anemia microcítica, glositis, astenia	Hemosiderosis
Cobre	Cofactor de ceruloplasmina	Deterioro mental, hipotermia, anemia microcítica, neutropenia	Náuseas, vómitos, diarrea
Flúor	Protección caries dental	Desarrollo de caries	Fluorosis (tinción irreversible de los dientes)
Magnesio	Asociado a la función de más de 300 enzimas implicadas en el metabolismo de carbohidratos y proteínas	Parestesias, tetania, convulsiones	Diarrea
Zinc	Cofactor de enzimas	Retraso del crecimiento, hipogonadismo, alteración del gusto y el olfato, dermatitis nasolabial, cicatrización enlentecida, alopecia, acrodermatitis enteropática	

Tabla 5.4. Funciones y estados patológicos de los principales oligoelementos

Calórica	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 (grave si < 16) 2. Pliegues cutáneos (tricipital, etc.) 3. Circunferencia media braquial	1. Compartimento muscular - Balance nitrogenado - Índice creatinina-altura 2. Compartimento visceral a) Proteínas de vida media intermedia > Albúmina (20 días) > Transferrina (10 días) 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 grave, si linfocitos < 800 y anergia cutánea

Tabla 5.5. Valoración de la desnutrición

con nutrición parenteral total, si es preciso. Es muy importante realizar una estimación del riesgo nutricional de los pacientes ingresados (Tabla 5.5).

Recuerda

→ El peso es el índice más importante para valorar el estado nutricional de un individuo.

A. 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 arterio-venosa, 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.

Es fundamental realizar una anamnesis completa con historia dietética. En la exploración física aportan valor el peso, talla, índice de masa corporal, pliegues cutáneos, perímetro del brazo...

Se debe tener en cuenta que el peso (y sus combinaciones) es el índice más importante para valorar el estado nutricional.

B. Tipos de desnutrición

Clásicamente, se describían dos síndromes:

- El marasmo (desnutrición calórica).
- El kwashiorkor (desnutrición proteica).

Actualmente se prefiere utilizar los términos de:

- Malnutrición proteicocalórica edematosa (Kwashiorkor).
- No edematosa (marasmo).

En la práctica clínica, la mayoría de los estados de desnutrición son una combinación de malnutrición energético-proteica.

La malnutrición edematosa se debe a pérdida predominante de proteínas, que dan lugar a edema generalizado por disminución de la presión osmótica en plasma (Tabla 5.6).

Nutrición enteral y parenteral

Es fundamental recordar que la vía enteral siempre es la de elección para administrar soporte nutricional, cuando es posible. La vía preferida es la oral, reservando los accesos gástricos o intestinales (a través de sondas nasogástricas o nasoyeyunales, o bien gastrostomía o yeyunostomía) cuando la anterior no sea posible. Si no se puede utilizar la vía enteral es preciso iniciar nutrición parenteral siempre que se sigan las indicaciones recogidas en la Tabla 5.7 y en la Figura 5.2.

La complicación más grave de la nutrición artificial es el **síndrome de realimentación** que se produce por una excesiva administración de calorías y agua en pacientes gravemente desnutridos o con importante ayuno previo. El cuadro puede producir insuficiencia cardiorrespiratoria, alteraciones neurológicas y fallo multiorgánico con muerte por edema

Malnutrición no edematosa (marasmo)	Malnutrición edematosa (Kwashiorkor)
• Irritabilidad inicial y posteriormente apatía • Disminución de la turgencia cutánea • Disminución de la grasa parda y atrofia muscular • Abdomen distendido o plano • Estreñimiento en fases iniciales y diarrea por inanición en las avanzadas • Hipotonía e hipotermia • Bradicardia	• Letargia • Flacidez del tejido celular subcutáneo • Pérdida de masa muscular • Hepatomegalia y edematización de otras vísceras • Diarrea, vómitos y anorexia • Dermatitis, pelo ralo y despigmentado • Infecciones de repetición

Tabla 5.6. Tipos de desnutrición (ENURM, 11-23; 30)



	Nutrición enteral	Nutrición parenteral
Indicaciones	• Ingesta oral no adecuada (< 50% de los requerimientos nutricionales calculados) durante más de siete días o previsión de que va a durar más de este periodo • Incapacidad para ingesta oral • Fístula enterocutánea de bajo débito (< 500 ml/día) • Pancreatitis aguda (sonda nasoyeyunal) • Resección intestinal masiva (en combinación con parenteral)	• Imposibilidad de ingesta oral o nutrición enteral más de 7-10 días en normonutridos o más de 3-4 días en pacientes desnutridos o en niños normonutridos • Tracto GI no funcionante • Intolerancia a nutrición enteral • Resección intestinal masiva o fístula enterocutánea de alto débito (> 500 ml/día)
Contraindicaciones	• Obstrucción intestinal o íleo • Fístula de alto débito • Intolerancia a las sondas	• Restitución de ingesta oral prevista en menos de 7-10 días en normonutridos o menos de 3-4 días en desnutridos o niños normonutridos • Adecuación de vía enteral • Riesgo de NPT mayor que el beneficio
Administración	• Sonda gástrica: administración intermitente en bolos cada 4-6 horas, o perfusión continua • Sonda intestinal: continua	• En pacientes hospitalizados se administra en perfusión continua en 24 h • En el caso de nutrición parenteral domiciliar se prefiere la administración cíclica
Complicaciones	• Diarrea (siempre excluir antes otras causas) • Aspiración (mantener al paciente sentado durante la nutrición y al menos una hora después) • Obstrucción de la sonda (realizar lavados con agua tras cada administración y no pasar por la sonda medicación no indicada) • Residuo gástrico (aspirar siempre antes de cada administración, excluir siempre obstrucción) • Esofagitis (prevenir con anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones)	• Puede requerirse más insulina en diabéticos • Hiper glucemia al inicio del ciclo • Derivadas de acceso central (sepsis por catéter, trombosis, neumotórax, etc.) • Alteraciones electrolíticas que hay que monitorizar • Esteatosis hepática • Síndrome de realimentación, que se produce por una excesiva administración de calorías a pacientes gravemente desnutridos, o con importante ayuno previo. El cuadro puede producir insuficiencia cardiorrespiratoria y fallo multiorgánico con muerte por edema agudo de pulmón o parada cardíaca por arritmias

Tabla 5.7 Nutrición enteral y parenteral

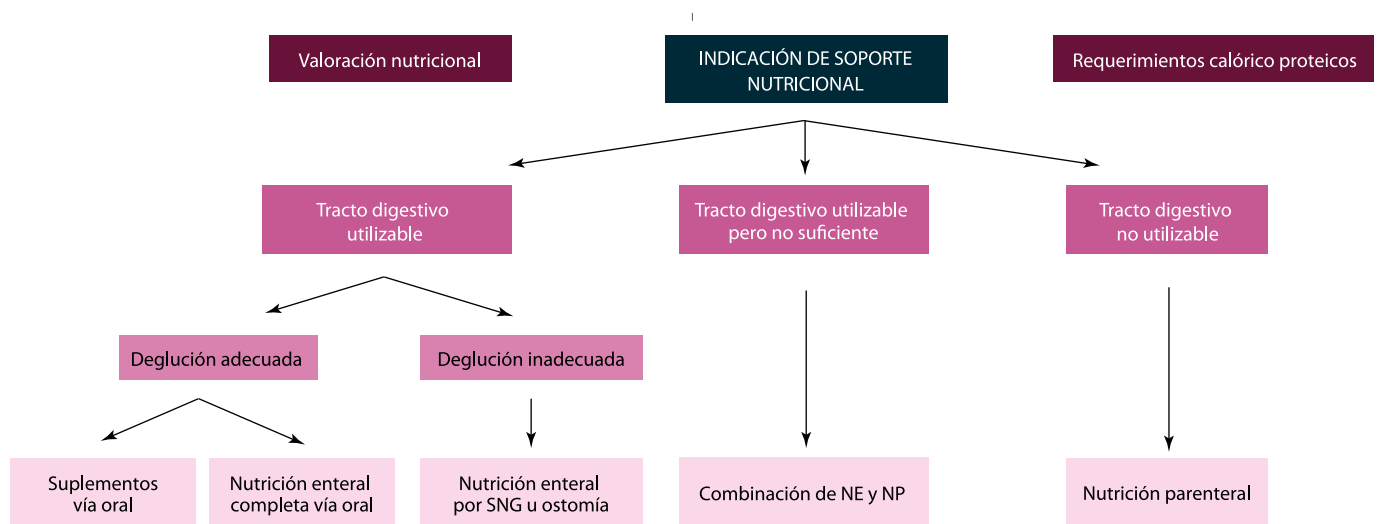


Figura 5.2. Selección de vía de soporte nutricional

de pulmón o parada cardíaca por arritmias. Característicamente se asocia a déficit de electrolitos, sobre todo hipofosfatemia, pero también hipopotasemia e hipomagnesemia. Para evitarlo es importante identificar a los pacientes de riesgo, tratar las alteraciones hidroelectrolíticas previas, administrar menos del 50% de las calorías calculadas, tiamina intravenosa antes de la nutrición y monitorización de electrolitos

5.3. Dislipemias y su tratamiento

Las hiperlipoproteinemias son anomalías del transporte lipídico que se producen por aumento en la síntesis o retraso en la degradación de las lipoproteínas que transportan el colesterol y los triglicéridos en el plasma. La dislipidemia más frecuente suele deberse a un incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, en menor medida

de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), quilomicrones, IDL o HDL. La mayor parte de estas alteraciones se produce por diversas enfermedades genéticas y/o asociadas a otros trastornos metabólicos (hiperlipemia secundaria). Las hiperlipoproteinemias primarias se clasifican en dos amplios grupos:

- Trastornos de un solo gen, que se transmiten por mecanismos dominantes o recesivos simples.
- Trastornos multifactoriales, con un patrón hereditario complejo que afecta a diversos genes.

Hiperlipoproteinemias primarias

Existen una serie de entidades llamadas primarias, que tienen en común la alteración genética, bien sea monogénica o poligénica. La hipercolesterolemia poligénica se diferencia de la familiar en dos

aspectos: no afecta a más de un 10% de los familiares de primer grado y no aparecen los xantomas tendinosos. Se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar en cualquier adulto con concentraciones de colesterol total ≥ 290 mg/dl o LDL ≥ 190 mg/dl, especialmente si cuenta con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz.

Hiperlipoproteinemias secundarias

Las 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 de Cushing:** aumento de colesterol.
- **Síndrome nefrótico:** aumento de colesterol.
- **Cirrosis biliar primaria** (y otra patología de la vía biliar): aumento de colesterol.
- **Obesidad:** aumento de triglicéridos y colesterol.
- **Alcoholismo:** aumento de triglicéridos.
- **Inhibidores de la proteasa:** aumento de triglicéridos.

En la diabetes mellitus tipo 2, el patrón más común de dislipemia es la hipertrigliceridemia (por exceso de producción de VLDL), con descenso del colesterol HDL y con aparición de partículas LDL pequeñas y densas, más susceptibles a la oxidación y a la glicosilación y, por tanto, más aterogénicas.

En la diabetes mellitus tipo 1, bien controlada (con insulina), los niveles plasmáticos de lípidos son similares a los de la población general. En situación de descompensación aguda (cetoacidosis), la 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. Numerosos fármacos producen hiperlipemia como efecto secundario: estrógenos, retinoides, glucocorticoides, tiazidas, ciclosporina. Entre ellos, han adquirido mayor relevancia recientemente los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (HAART), que se han asociado con un síndrome metabólico caracterizado por hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina con 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. También se asocian a necrosis avascular de la cabeza femoral.

Recuerda

→ Ante una dislipemia secundaria, se debe actuar, en primer lugar, resolviendo la causa desencadenante: abandono del hábito enólico, pérdida de peso, tratamiento del hipotiroidismo, etc.

A. Prevención primaria y secundaria en la dislipemia

Los datos epidemiológicos establecen que existe una asociación continua entre las concentraciones de colesterol total y el riesgo de un evento coronario. Esta asociación es cierta tanto para el incremento

de colesterol LDL o triglicéridos, como para el descenso de colesterol HDL. En aquellos pacientes con dislipemia sin enfermedad cardiovascular conocida ni equivalente se deben recomendar medidas higiénico-dietéticas encaminadas a mejorar el perfil lipídico y controlar otros factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con estatinas en prevención primaria ha demostrado disminuir en un 20-30% la incidencia de eventos cardiovasculares, efecto no demostrado por ningún otro fármaco. En prevención secundaria, junto con las medidas higiénico-dietéticas en pacientes con enfermedad coronaria o equivalente que se encuentren por encima de los objetivos de control de LDL se debe comenzar inmediatamente tratamiento con una estatina. Los pacientes con un síndrome coronario agudo deben ser tratados con estatinas a dosis altas. Si un paciente no tolera las estatinas, debe tratarse con otro fármaco hipolipemiente aunque no existe clara evidencia de beneficio en reducción de eventos cardiovasculares.

Tratamiento no farmacológico de las dislipemias

La primera etapa del tratamiento de todas las hiperlipoproteinemias es la dieta; si hay sobrepeso, la dieta, además de pobre en grasas saturadas (animales) ($< 7\%$ del aporte calórico total), que deben ser sustituidas por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, y pobre en colesterol, debe ser hipocalórica. Otras medidas dietéticas que han demostrado discretos descenso de las cifras de colesterol LDL son el consumo de fibra soluble, esteroides vegetales y proteínas de soja. El consumo de ácidos grasos omega-3 se asocia con un descenso de las concentraciones de triglicéridos, poseyendo un efecto antiagregante y antiarritmogénico. El segundo objetivo terapéutico es eliminar los factores agravantes: control metabólico estricto de la diabetes mellitus, control del hipotiroidismo, abstinencia del alcohol, etc. Además, se debe insistir a todos los pacientes en la suspensión de otros factores de riesgo cardiovascular: HTA, tabaco, realizar ejercicio físico adecuado.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe quedar reservado para los casos en que no se logra disminuir suficientemente las cifras de colesterol y TG, tras tres a seis meses de tratamiento no farmacológico intensivo, salvo en los casos de enfermedad coronaria o equivalente en los que se debe instaurar un tratamiento farmacológico precoz si el paciente se encuentra fuera de objetivos de LDL. A continuación, se resumen los principales grupos de tratamiento y su mecanismo de acción (**Figura 5.3**):

- **Resinas (colestiramina, colestipol).** Se unen a los ácidos biliares en el intestino, bloquean su recirculación enterohepática y disminuyen su cantidad total. Además, la conversión de colesterol en ácidos biliares se acelera y disminuye el contenido total de colesterol dentro del hepatocito.
- **Estatinas.** Son inhibidores de la HMG CoA reductasa, la enzima limitante para la síntesis de colesterol endógeno. Esta disminución de síntesis estimula el aumento de receptores de LDL, que favorece la eliminación plasmática de colesterol. La atorvastatina y rosuvastatina son las más potentes, y además producen disminución concomitante de los niveles de triglicéridos (sobre todo, la rosuvastatina). La combinación de estatinas con fibratos aumenta



el riesgo de aparición de miopatía grave, incluso rabdomiolisis, siendo menos frecuente con el empleo de pravastatina y fluvastatina, y/o con la combinación con fenofibrato frente al gemfibrozilo.

- **Ezetimiba.** Fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol, indicado en asociación con estatinas y que no presenta absorción sistémica. Por el momento, no ha demostrado disminuir la tasa de eventos cardiovasculares en prevención primaria ni secundaria.
- **Fibratos.** Estos fármacos actúan mediante la unión a los receptores nucleares PPAR β inhibiendo la producción de VLDL y aumentando su depuración (de esta manera, disminuyen fundamentalmente los TG). Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales, y aumentan la incidencia de colestasis. También se asocian con disfunción hepática y muscular al igual que las estatinas.
- **Ácido nicotínico (niacina).** No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de este compuesto. Parece que es un agente antilipolítico, que inhibe la movilización de los ácidos grasos desde el adipocito. Reduce también la síntesis directa de VLDL y es el fármaco que aumenta la HDL en mayor grado. Como efectos secundarios destacan el incremento de las cifras de glucemia y ácido úrico, y la aparición de rubor cutáneo que se puede paliar con la administración previa de AAS o concomitante de un antagonista del receptor de prostaglandina D2 (laropiprant).

Niveles de intervención en la dislipemia

Existen unos objetivos globales que se basan en estudios de riesgos de morbimortalidad. La existencia de otros factores de riesgo debe tenerse muy en cuenta a la hora de conseguir unos u otros niveles de lípidos en plasma. Así, en pacientes con elevado riesgo cardiovascular el objetivo de debe ser LDL menor de 70.

5.4. Obesidad y su tratamiento

(ENURM, 20-79)

Introducción

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en el mundo occidental y constituye una causa muy importante de morbimortalidad en los países desarrollados (segunda causa de mortalidad evitable después del tabaco, especialmente en sus grados extremos).

La morbilidad asociada a obesidad viene determinada por la mayor asociación con DM, HTA, dislipemia, enfermedad vascular, síndrome de apnea del sueño, afectación osteoarticular, colestasis, hernia de hiato, aumento de incidencia de determinados cánceres (en varones, colon y próstata y, en mujeres, mama, vesícula biliar, ovario y útero), alteraciones en la circulación venosa, mayor riesgo de malformaciones en el tubo neural en los hijos de madres obesas, lesiones cutáneas tipo intertrigo y *acantosis nigricans*, hernias inguinales y abdominales, trastornos psiquiátricos (depresión, bulimia...) y anomalías endocrinas (hiperinsulinismo, cortisoluria elevada por hipersensibilidad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, disminución de testosterona por disminución de la amplitud de los pulsos de LH, disminución de GH, hiperestrogenismo en mujer por la conversión de androstendiona a estrona en el tejido adiposo periférico, edad ósea avanzada en el niño, con adelanto puberal secundario).

La distribución de la grasa corporal es importante en el riesgo cardiovascular. Una disposición abdominal del tejido adiposo (obesidad de tipo androide) incrementa el riesgo cardiovascular a igualdad de IMC tanto en el varón como en la mujer, incluso en peso normal (mujeres > 88 cm o varones > 102 cm).

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 (Tabla 5.8).

La regulación de la ingesta no es del todo bien conocida, aunque se han identificado gran variedad de sustancias que actúan estimulando o inhibiendo el apetito en el centro hipotalámico. Dichas sustancias son: triptófano, dopamina, adrenalina, serotonina, noradrenalina, colecistoquinina, neurotensina, calcitonina, glucagón, insulina, ghrelina, endorfinas, encefalinas, enterostatina, péptido YY, neuropéptido Y, leptina, CRH (hormona liberadora de corticotropina) y MSH (hormona estimulante de los melanocitos). Por otro lado, el gasto energético integra tres conceptos fundamentales:

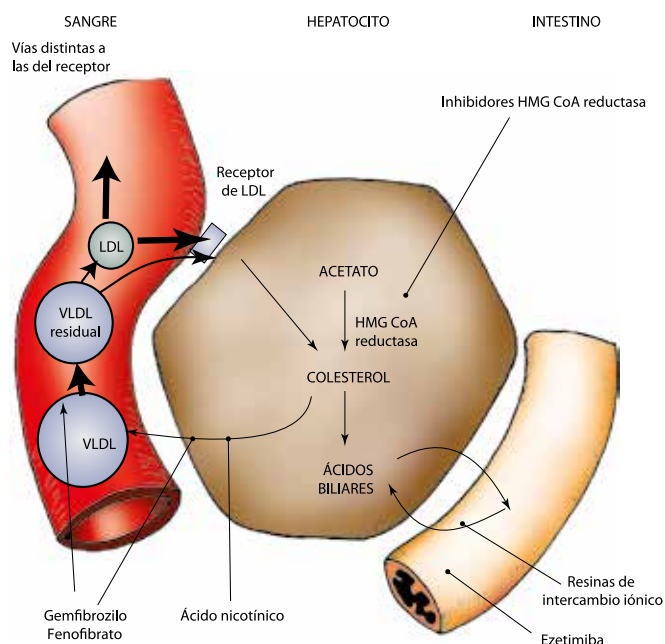


Figura 5.3. Lugar de acción de los fármacos hipolipemiantes

Recuerda

→ El tratamiento farmacológico de elección para la disminución de las cifras de colesterol-LDL son las estatinas. Los dos fármacos más potentes de esta familia son la atorvastatina y rosuvastatina, que también producen una disminución moderada de las cifras de triglicéridos. Por el momento, las estatinas son los únicos hipolipemiantes que han demostrado disminuir claramente la tasa de eventos cardiovasculares tanto en prevención primaria como secundaria.

Lesiones hipotalámicas	- Tumor - Trauma - Lesión
Endocrinopatías	- Hipercortisolismo - Hipotiroidismo - Déficit de GH S. del ovario poliquístico - Hiperinsulinismo
S. genéticos	- Prader-Willi - Laurence-Moon-Bardet-Biedl - Stewart-Morgan - Down - Alstrom - Cohen - Carpenter - Pseudohipoparatiroidismo
Inducida por fármacos	- Corticoides - Hidrazidas - Fenotiazinas - Ciproheptadina

Tabla 5.8. Etiología de la obesidad secundaria

- El gasto energético basal es la energía necesaria para mantener la función y la estructura del individuo. Constituye el 60-70% del gasto energético total.
- El efecto térmico de los alimentos. Es la energía consumida en los procesos de aprovechamiento de los nutrientes ingeridos. Se refiere al 10-15% del gasto energético basal.
- La actividad física, que puede comprometer desde el 0-50% del gasto energético total.

Sólo una minoría de pacientes obesos presenta obesidad secundaria.

No obstante existen una serie de patologías que producen obesidad secundaria (Tabla 5.8).

Diagnóstico y clasificación

La asociación que existe entre obesidad y dislipemia, y también con la resistencia insulínica e hiperinsulinemia, se debe tener en cuenta al abordar al paciente obeso.

Se denomina **síndrome metabólico** a la asociación de varios factores de riesgo cardiovascular, incluidos la obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial y alteración de la glucosa que pueden coexistir

en un mismo paciente. Existen varias definiciones del síndrome metabólico en función del organismo que lo defina (Tabla 5.9).

En general se define síndrome metabólico a la asociación de obesidad, hipertrigliceridemia, HTA, disminución de HDL y alteración de la glucemia basal. Las cifras varían dependiendo de los criterios de una u otra organización.

No se debe olvidar que la obesidad puede ser una manifestación de otras enfermedades endocrinológicas (hipotiroidismo, Cushing, etc.) o formar parte de síndromes genéticos o congénitos (Prader-Willi, Laurence-Moon-Bardet-Biedl, etc.) que hay que descartar, y si es el caso, tratar adecuadamente.

El índice de masa corporal (IMC) o de Quetelet se define como el cociente entre el peso en kg por la talla al cuadrado en metros ($IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)} = \text{kg/m}^2$). El IMC permite dividir la obesidad en grados (Tabla 5.10).

Tipo	Seedo 2007		OMS 2000
Normal	18,5 - 24,9		18,5 - 24,9
Sobrepeso	Grado 1: 25 - 26,9	Grado 2: 27 - 29,9	25 - 29,9
Obesidad grado I	30 - 34,9		30 - 34,9
Obesidad grado II	35 - 39,9		35 - 39,9
Obesidad grado III o grave	40 - 40,9		≥ 40
Obesidad grado IV o extrema	≥ 50		-----

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

Tabla 5.10. Clasificación de la obesidad

Tratamiento

La pérdida de peso intencionada mediante la implementación de tratamientos dirigidos a este fin ha demostrado disminuir las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos, disminuir la incidencia de diabetes mellitus en pacientes de riesgo, mejorar el perfil lipídico, disminuir la resistencia a la insulina, disminuir el estado proinflamatorio asociado a la obesidad y mejorar la función endotelial de los pacientes obesos, así como disminuir la mortalidad cardiovascular y por neoplasias malignas.

ATP-III	Tres criterios de los siguientes: - Obesidad central (perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres) - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl - HDL (< 40 en varones y < 50 mg/dl en mujeres) - HTA (PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mmHg, o toma de antihipertensivos) - Glucemia venosa basal ≥ 100 mg/dl
IDF	Obesidad central (europeos: perímetro abdominal ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres) junto dos o más de los siguientes factores: - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento específico para los mismos - HDL (< 40 en varones y < 50 mg/dl en mujeres) - HTA (PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mmHg, o toma de antihipertensivos) - Glucemia venosa basal ≥ 100 mg/dl o DM previamente diagnosticada
OMS	Resistencia a la insulina (presencia de DM, IHC, GBA o resistencia a la insulina en estudios de <i>clamp</i> euglicémico) más dos de los siguientes criterios: - ICC > 0,9 en varones o 0,8 en mujeres o IMC > 30 kg/m² - TG ≥ 150 mg/dl o HDL < 35 mg/dl en el varón o 40 mg/dl en la mujer - PA ≥ 140/90 mmHg - Microalbuminuria ≥ 20 µg/min o cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g

ATP-III, Adult Treatment Panel III; IDF, Federación Internacional de Diabetes, OMS, Organización Mundial de la Salud; ICC índice cintura-cadera; IHC, intolerancia a hidratos de carbono; GBA, glucemia basal alterada.

Tabla 5.9. Definición del síndrome metabólico (ENURM, 08-68)



nas. Por ello, es una obligación del médico incentivar la pérdida de peso y los hábitos de vida saludables en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos o enfermedad cardiovascular, así como en las personas libres de enfermedad desde edades tempranas de la vida.

A. Medidas generales

La obesidad es una enfermedad crónica que precisa de una asistencia prolongada. Puede llegar a ser necesario el tratamiento psicológico adecuado del paciente. Es preciso valorar otros factores de riesgo cardiovascular, en cuyo caso el tratamiento debe ser más agresivo. Inicialmente, hay que modificar la actitud del paciente y el estilo de vida que ha propiciado la obesidad. No olvidar descartar enfermedades orgánicas o genéticas a las que se asocia obesidad, así como rasgos psicopatológicos (ansiedad, depresión) que pueden influir en la perpetuidad de la misma.

B. Dieta y ejercicio

La dieta debe ser hipocalórica y aceptada por el paciente, y es insustituible en el tratamiento. Dietas con una restricción calórica superior a 500 kcal de los requerimientos energéticos calculados, son suficientes para conseguir una disminución ponderal de aproximadamente un 0,5-1 kg/semana, con un objetivo inicial de pérdida de peso entre el 5-10% del peso previo al tratamiento. Aunque generalmente se recomiendan dietas equilibradas, diferentes ensayos clínicos han demostrado como la importancia de la distribución de macronutrientes no es lo fundamental sino la reducción del aporte calórico. No obstante, el mantenimiento del hábito dietético a largo plazo es básico para que no existan rebotes ponderales, lo que parece más fácil de alcanzar con dietas equilibradas tipo mediterránea. Es más, la dieta mediterránea ha demostrado beneficios cardiovasculares adicionales más allá del contenido calórico de la misma, por lo que es la más recomendada en la actualidad. En todo caso, siempre debe individualizarse el tratamiento. Si se optan por dietas pobres en hidratos de carbono, se debe insistir en que la elección de grasas y proteínas sea saludable, y vigilar la función renal y perfil lipídico del paciente. El ejercicio físico moderado y adaptado a las cualidades del paciente es beneficioso no sólo porque aumenta la pérdida de grasa corporal, sino por sus beneficios sobre múltiples órganos y sistemas (cardiovascular, osteoarticular, respiratorio, etc.) y porque aumenta la esperanza de vida. Se recomienda ejercicio aeróbico moderado diario y ejercicios de resistencia tres veces a la semana. Finalmente, el tratamiento psicológico-conductual de los pacientes obesos que modifique su estilo de vida hacia hábitos saludables es otra de las piedras angulares del tratamiento.

C. 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.

Dentro de los fármacos existen distintos grupos. En la actualidad se dispone de:

- **Inhibidores de la absorción (orlistat):** se trata de un inhibidor de las lipasas intestinales, con lo que actúa disminuyendo la absorción de las grasas ingeridas con la dieta, en concreto

aproximadamente un 30%. Es eficaz en la pérdida de peso, pues el fármaco junto a la dieta consigue una disminución mayor de peso que la dieta más placebo. Su efecto adverso fundamental es la diarrea por esteatorrea, a veces produciendo el abandono terapéutico. Se ha observado disminución de la absorción de vitaminas liposolubles; la vitamina D es la más frecuentemente alterada. Es el único fármaco aprobado actualmente en España para el tratamiento de la obesidad.

- **Anorexígenos.** Se han retirado del mercado.
- **Fármacos sin indicación para el tratamiento de la obesidad pero que han demostrado efecto en la pérdida ponderal:**
 - **Antidepresivos: fluoxetina y sertralina.** Fundamentalmente, la fluoxetina se ha asociado a pérdida de peso a corto plazo a dosis superiores a las utilizadas en el tratamiento antidepresivo aunque con recuperación de la pérdida de peso tras seis meses de tratamiento. Útiles cuando los pacientes tienen conductas bulímicas o sufren depresión asociadas a obesidad.
 - **Bupropión:** antidepresivo que cuenta con indicación para el tratamiento del hábito tabáquico que previene la ganancia de peso asociada a la suspensión del mismo.
 - **Antiepilépticos: topiramato y zonisamida.** No recomendado su empleo para la pérdida de peso, si bien en casos en que deben prescribirse por motivos psiquiátricos a pacientes obesos, son de elección frente a otros psicofármacos que pueden incrementar el peso.
 - **Antidiabéticos orales: metformina.** Efecto anorexígeno leve, disminuye el peso en pacientes diabéticos con insulinoresistencia.
 - **Agonistas del receptor de GLP-1: exenatida y liraglutida.** Pérdida de peso asociada a enlentecimiento de vaciamiento gástrico y náuseas, así como probablemente a una acción directa a nivel central sobre el centro de la saciedad. Fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con obesidad. No autorizado para tratar la obesidad si no asocia diabetes.
- **Fibra dietética:** la fibra saciante puede utilizarse para disminuir el hambre, ingiriéndola minutos antes de las comidas. También puede ser necesario administrar fibra para evitar el estreñimiento. No existe evidencia de la eficacia de ningún otro suplemento dietético sobre la pérdida de peso.

D. Tratamiento quirúrgico

Como último recurso se puede llevar a cabo cirugía bariátrica. Existen múltiples técnicas quirúrgicas que, de forma didáctica, se puede dividir en:

- **Restrictivas puras.** Producen pérdida de peso al disminuir la capacidad del reservorio gástrico.
 - El **balón intragástrico** no es un tipo de cirugía bariátrica, pero constituye una técnica endoscópica restrictiva, que suele emplearse como puente a una cirugía más definitiva en los obesos mórbidos con gran riesgo quirúrgico que precisen una pérdida de peso inicial para disminuir dicho riesgo. La pérdida de peso con el balón intragástrico suele ser transitoria y no existe evidencia de su eficacia en la pérdida de peso a medio y largo plazo en el resto de pacientes.

- **Malabsortivas puras.** Producen pérdida de peso al disminuir la capacidad de absorción de nutrientes, al acortar la longitud del intestino delgado funcional.
- **Mixtas o restrictivas parcialmente malabsortivas.** Cuentan con un componente malabsortivo y restrictivo.
 - El **bypass gástrico con "Y" de Roux** fundamentalmente por vía laparoscópica, es de gran eficacia y con muchos menos riesgos y complicaciones que las técnicas malabsortivas. Se considera la técnica de referencia con la que se comparan las demás y es la técnica más empleada en la actualidad.

En ambos periodos, la aparición de vómitos es la complicación más frecuente, debiendo instruir al paciente acerca de la dieta que debe tomar de por vida, tanto en su composición como en el volumen. Estas complicaciones pueden mermar gravemente la calidad de vida del paciente, debiendo estar seguros de la aceptación de dicha posibilidad antes de la cirugía (**Tabla 5.11**).

Preguntas ENURM

- ENURM 2020: 79
- ENURM 2017: 22, 26
- ENURM 2012: 71
- ENURM 2011: 23, 30
- ENURM 2010: 1
- ENURM 2009: 12, 13, 14
- ENURM 2008: 68

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.

Fase	Complicación	Manejo
FASE 1 1-6 semanas posQx	• Sangrado, dehiscencias, perforación, obstrucción, infección herida • TEP, IAM, infección respiratoria	• Quirúrgico • Médico específico
FASE 2 7-12 semanas	• Vómitos persistentes (a diario): - Estenosis del estoma - Úlceras marginales de la anastomosis - Intolerancias alimentarias, mala técnica de alimentación • Síndrome de <i>Dumping</i> • Diarrea - Esteatorrea - Sobrecrecimiento bacteriano	• Realizar estudio baritado • Dilatación endoscópica. Tratamiento Qx • IBP, sucralfato, vagotomía • Consejo dietético • Evitar comidas ricas en H.C. simples • Análogos de somatostatina si rebelde • Disminuir el contenido graso de las comidas • Si se confirma con test específico: antibióticos
FASE 3 >12 semanas	• Déficit nutricionales y alteraciones metabólicas • Litiasis renal por hiperoxaluria • Colelitiasis • Obstrucción intestinal por bridas y hernias internas • Reflujo y esofagitis	• Tratamiento médico • Disminuir la grasa de la dieta para disminuir la esteatorrea • Evitar alimentos con gran cantidad de oxalato: té, refrescos de cola, algunas verduras • Profilaxis con ácido ursodeoxicólico o colecistectomía simultánea a la Qx. bariátrica • Quirúrgico • Antiácidos, IBP, Qx

TEP: tromboembolismo pulmonar, IAM: infarto agudo de miocardio, IBP: inhibidores bomba protones, Qx: cirugía

Tabla 5.11. Complicaciones de la cirugía bariátrica

Trastornos del metabolismo de las purinas



6.1. Hiperuricemia y gota

El ácido úrico es el producto de la degradación de las purinas. Los uratos son la forma ionizada del ácido úrico y predominan en plasma, líquido extracelular y líquido sinovial. Se denomina hiperuricemia a la concentración de ácido úrico en plasma a partir de la que éste se satura y, por tanto, puede precipitar en los tejidos, esto ocurre a partir de concentraciones de 6,8 mg/dl.

El urato únicamente se sintetiza en tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo, hígado e intestino delgado. La mayor parte del urato se elimina por los riñones (entre el 60-75%) y gran parte del resto lo hace en el intestino.

Los niveles séricos de ácido úrico se mantienen muy bajos antes de la pubertad. Posteriormente, en los varones, aumentan progresivamente, y en las mujeres ascienden después de la menopausia, pero sin alcanzar los niveles de los varones. Esto puede explicarse por el efecto uricosúrico de los estrógenos.

Causas de hiperuricemia (Tabla 29)

- **Síntesis de urato aumentada** (representa el 10% de las causas de hiperuricemia):
 - **Hiperuricemia por aumento del catabolismo de purinas.** Se observa en cualquier situación en la que haya un aumento de recambio celular: las enfermedades mieloproliferativas y linfoproliferativas, mieloma y otros tumores, sobre todo si se tratan con quimioterapia, por la gran destrucción celular que se deriva, asimismo puede observarse en la hemólisis, policitemia vera, psoriasis extensa o enfermedad de Paget.
- La dieta, aunque es también una fuente de purinas que se pueden metabolizar a ácido úrico, tiene mucha menor importancia.
- De hecho, la restricción estricta de la ingesta de purinas reduce la concentración plasmática media de urato en solo 1 mg/dl, y la eliminación urinaria de ácido úrico en 200 mg/día. Cuando se ingieren alimentos con alto contenido en ácidos nucleicos (riñones, hígado, etc.), se incrementa de forma significativa la concentración urinaria de urato.
- **Defectos hereditarios enzimáticos.**
- **Excreción disminuida de ácido úrico (representa el 90% de las causas de hiperuricemia).** El ácido úrico realiza varias "entradas y salidas" a lo largo de su recorrido por la nefrona. El 10% del urato filtrado por el glomérulo se excreta por la orina

en forma de ácido úrico. Tras la filtración inicial, prácticamente todo el urato se reabsorbe. Permaneciendo todavía en el túbulo proximal, se secreta aproximadamente el 50%.

Aumento de síntesis (10%)	Disminución excreción (90%)
• Recambio celular aumentado - (Enfermedades mieloproliferativas o linfoproliferativas, hemólisis, rabdomiólisis, etc.) - Paget, psoriasis extensos • Alteraciones enzimáticas - Déficit HGPRT (Lesch-Nyham-Kelly Seegmiller) - Aumento actividad PRPP sintética	• Insuficiencia renal • Enfermedad renal poliquística • Diabetes insípida • Acidosis (láctica, cetoacidosis) • Sarcoidosis, hipotiroidismo hiper-PTH, saturnismo
• Ejercicio, obesidad • Glucogenosis III, V, VII	Fármacos: salicilatos (< 2 g/día), diuréticos, etambutol, pirazinamida, ciclosporina A, ácido nicotínico, levodopa
Mecanismo combinado	
• Déficit glucosa-6-fosfatasa • Déficit fructosa -1 fosfato-aldolasa • Alcohol • Shock	

Tabla 6.1. Etiología de la hiperuricemia

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas podrían seguir una secuencia que comprendería la progresión desde hiperuricemia asintomática, artritis gotosa aguda, gota intercrítica y gota crónica con formación de tofos. La nefrolitiasis puede aparecer antes o después del primer ataque de artritis gotosa.

La prevalencia de hiperuricemia oscila entre el 2 y 13,2%, mientras que la prevalencia de gota varía entre el 1,3 y el 3,7% de la población general. Cuanto mayor es la concentración plasmática de urato, mayores son las probabilidades de padecer gota. Sin embargo, se debe tener en cuenta que sólo el 10% de los pacientes con hiperuricemia desarrollarán manifestaciones clínicas (Figura 6.1).

HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

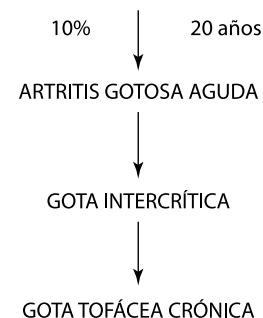


Figura 6.1. Evolución de la hiperuricemia

Hiperuricemia asintomática

Se denomina hiperuricemia asintomática a la presencia de cifras elevadas de uricemia sin asociarse a ninguna manifestación clínica derivada del depósito de ácido úrico en los tejidos. El 90% de los pacientes con hiperuricemia asintomática nunca llegarán a presentar manifestaciones clínicas, por ello, en la mayoría de estos casos no está indicado el tratamiento de estos pacientes.

Artritis gotosa

Característicamente la gota empieza a manifestarse clínicamente como episodios de monoartritis aguda de repetición, aunque a menudo se ven implicadas otras estructuras sinoviales, como las bursas. Las articulaciones más afectadas son las periféricas de las extremidades inferiores, y de ellas, la que lo hace más típica y frecuentemente es la primera metatarsofalángica. En los episodios, los signos inflamatorios son muy intensos (tumefacción, aumento de temperatura, eritema y dolor), e incluso puede asociarse febrícula. La duración del cuadro es de unos días, remitiendo aún sin tratamiento (que acelera esta remisión y disminuye los síntomas). La piel sobre la zona afectada puede descamarse a medida que se resuelve el episodio.

El mecanismo por el que se produce la artritis gotosa aguda es la interacción entre los cristales de urato y los leucocitos polimorfonucleares, y comprende la activación de mecanismos inflamatorios humorales y celulares.

A menudo, en los ataques se pueden identificar situaciones desencadenantes, como los traumatismos, infecciones, hospitalización, cirugía, ayuno, disminución de peso, hiperalimentación, comidas copiosas, alcohol y medicamentos. Los cambios bruscos en la uricemia, tanto los ascensos como los descensos (p. ej., el inicio del tratamiento con fármacos que modifican la uricemia) asimismo, pueden precipitar crisis agudas.

Tras el primer ataque de gota, lo habitual es que se produzca alguna recurrencia en un tiempo que es variable. El 75% sufre una segunda crisis en los dos años siguientes, aunque este intervalo puede ser de hasta 40 años. No obstante, aunque menos frecuente, existen casos de un único episodio de gota sin afectación posterior.

El diagnóstico de artritis gotosa aguda únicamente se puede realizar identificando cristales de ácido úrico en el líquido sinovial de la articulación afectada.

Gota intercrítica

Se denomina así a los periodos asintomáticos entre los episodios de artritis aguda (Figura 6.2).

Gota tofácea crónica

Con el tiempo, si no hay tratamiento, se puede desarrollar la gota tofácea crónica. Los tofos son granulomas que se forman alrededor de cristales de urato monosódico y tienen gran capacidad erosiva en los huesos afectados. Sus localizaciones más características son la

primera articulación metatarsofalángica, las articulaciones de manos, sobre tendones como el aquileo y en superficies cutáneas como el codo o pabellones auriculares.

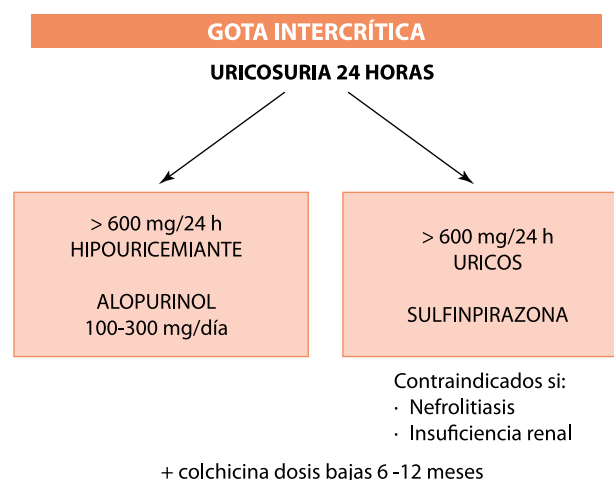


Figura 6.2. Tratamiento de la hiperuricemia

La alteración radiológica típica que se aprecia en la gota es una erosión ósea, que puede ser intraarticular, paraarticular o a distancia de la articulación. Las erosiones suelen ser redondeadas y con un borde bien definido ("en sacabocados") y están rodeadas de un borde esclerótico. Puede existir un margen o labio sobresaliente.

Igualmente, la hiperuricemia puede ocasionar diversos trastornos renales como los que se exponen a continuación:

- **Nefrolitiasis.** Las personas con hiperuricemia presentan litiasis con frecuencia. Cuando los ataques de gota y la nefrolitiasis se producen en un mismo paciente, el orden de aparición no es constante (la nefrolitiasis puede preceder a la instauración de la artritis gotosa en el 40% de los pacientes). El ambiente sobresaturado de cristales de urato no sólo favorece la formación de litiasis úrica; estos cristales pueden formar el núcleo sobre el que se depositan sales de calcio, formando cálculos de oxalato o fosfato cálcico (de todas formas, mucho menos frecuentes que los de ácido úrico).
- **Nefropatía por urato.** Es un tipo de nefropatía intersticial causada por el depósito de este material, con desarrollo de una reacción inflamatoria con células gigantes. Se produce en fases avanzadas de la enfermedad, y no puede diagnosticarse en ausencia de artritis gotosa. El espectro de afectación clínica es muy variable, ya que va desde casos asintomáticos, hasta el desarrollo de proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal. Actualmente, gracias al uso de fármacos en fases menos avanzadas de la enfermedad, es mucho menos frecuente.
- **Nefropatía por ácido úrico.** Se presenta en situaciones de producción intensa y aguda de ácido úrico (p. ej., quimioterapia). El urato se deposita en los túbulos distales y colectores, produciendo insuficiencia renal aguda. Si se diagnostica de forma precoz, puede ser reversible. En la mayor parte de los casos de insuficiencia renal aguda oligúrica, el contenido de ácido úrico en la orina es normal o está reducido, y el índice ácido úrico/creatinina es menor de 1. En la nefropatía aguda por ácido úrico, el índice ácido úrico/creatinina también es mayor de 1.



Tratamiento

- **Hiperuricemia asintomática.** Actualmente no está indicado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática, pues la mayoría de los sujetos con hiperuricemia nunca desarrollan gota.
- **Artritis gotosa aguda.** El tratamiento adecuado de esta alteración requiere un diagnóstico preciso. El diagnóstico definitivo requiere la aspiración de la articulación o del tejido articular afectado y la demostración de cristales de urato monosódico intracelulares en los leucocitos polimorfonucleares del líquido sinovial o en los agregados tofáceos. Una vez confirmado el diagnóstico de artritis gotosa, el tratamiento se puede realizar con:
 - **Reposo** de la articulación.
 - **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).** Se toleran mejor que la colchicina, por lo que en la actualidad se eligen en la mayoría de los pacientes, mostrando una eficacia similar entre los distintos AINE utilizados. El tratamiento es más eficaz cuanto más precozmente se inicie, y se mantiene durante tres o cuatro días después de la desaparición de los signos de inflamación. Están contraindicados en pacientes con enfermedad péptica activa y se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Pueden producir hiperpotasemia e insuficiencia renal.
 - **Colchicina.** Inhibe la liberación del factor quimiotáctico leucocitario inducido por cristales. Su eficacia se ve limitada por el hecho de que las dosis necesarias como monoterapia se asocian a efectos secundarios gastrointestinales frecuentes (diarrea, dolor abdominal), aunque puede presentarse en algunos casos toxicidad grave hematológica, renal o hepática. Por ello, se utiliza a dosis intermedias (0,5-1 mg cada 8 horas) que son mejor toleradas, asociada a AINE para optimizar la respuesta.
 - **Glucocorticoides.** Se ha recomendado la inyección intraarticular de glucocorticoides en pacientes con gota aguda con diagnóstico confirmado que no pueden tomar medicación oral, cuando la colchicina o los AINE están contraindicados o en los casos resistentes. En caso de no poder utilizar la vía intraarticular, se pueden emplear por vía oral o parenteral.

Tan importante como llevar a cabo estas medidas es evitar modificar los niveles plasmáticos de ácido úrico, durante el episodio agudo por lo que el tratamiento hipouricemiante o uricosúrico no debe iniciarse, ni modificar la dosis si ya se estaba realizando durante el periodo sintomático.

- **Gota intercrítica y crónica.** Debe tratarse la hiperuricemia en todos los pacientes con artritis aguda recidivante, los que han presentado artritis gotosa y nefrolitiasis y los que padecen artropatía crónica tofácea. Los niveles de uricemia pueden reducirse por dos mecanismos diferentes: disminución de la síntesis de ácido úrico (alopurinol) o aumento de su eliminación renal (uricosúrico).

Antes de iniciar el tratamiento con agentes reductores de los uratos, el paciente no debe presentar signo alguno de inflamación y debe haber comenzado a tomar colchicina como profilaxis. El descenso brusco del urato plasmático, como consecuencia del inicio del tratamiento con alopurinol o agentes

uricosúricos, puede prolongar o precipitar un ataque agudo. El papel de la dieta es limitado. Sin embargo, el consejo dietético es importante para el control completo del paciente y se dirige contra los factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensión y consumo de alcohol. Para el tratamiento se dispone de:

- **Alopurinol.** Está indicado en pacientes normosecretores (excreción renal mayor de 800 mg/24 h con dieta normal y mayor de 600 mg/24 h con dieta sin purinas) en aquellos en los que esté contraindicado el uso de uricosúricos (antecedentes de nefrolitiasis o deterioro de la función renal). También está indicado en pacientes con gota tofácea crónica.

Los efectos colaterales más frecuentes son: erupción cutánea, malestar digestivo, diarrea y cefaleas. Los efectos adversos graves comprenden: alopecia, fiebre, linfadenopatías, supresión de la médula ósea, toxicidad hepática, nefritis intersticial, insuficiencia renal, vasculitis por hipersensibilidad y muerte. Esta toxicidad es excepcional, pero aparece con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal o tratamiento con diuréticos tiazídicos.

Es conveniente tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas con el alopurinol. Dado que la 6-mercaptopurina y la azatioprina se inactivan por la xantina oxidasa, el alopurinol prolonga la vida media de ambos agentes y potencia sus efectos terapéuticos y tóxicos. Asimismo, potencia la toxicidad de la ciclofosfamida. Si se utiliza asociado con la ampicilina y amoxicilina, puede llegar a ocasionar erupciones cutáneas con una frecuencia tres veces mayor a la habitual.

- **Uricosúricos.** Están indicados en hiperuricemia atribuible a un descenso de la excreción de ácido úrico con función renal satisfactoria y ausencia de antecedentes de nefrolitiasis. Los uricosúricos son eficaces en el 70-80% de los pacientes. Los salicilatos bloquean la acción uricosúrica de estos agentes, probablemente por inhibición de la secreción de urato.

Los agentes uricosúricos pierden eficacia a medida que se reduce el aclaramiento de creatinina y son ineficaces cuando la filtración glomerular desciende por debajo de 30 ml/min.

Los agentes uricosúricos más utilizados son el probenecid y la sulfinpirazona.

Al favorecer la excreción de ácido úrico, los agentes uricosúricos pueden desencadenar la aparición de nefrolitiasis. Esta rara complicación se puede evitar si se inicia el tratamiento con dosis bajas, forzando la hidratación y alcalinizando la orina. Los principales efectos colaterales son hipersensibilidad, erupción cutánea y molestias digestivas. Es poco habitual la toxicidad grave, pero puede aparecer necrosis hepática y síndrome nefrótico. Se puede plantear el tratamiento combinado con alopurinol y uricosúricos en pacientes normosecretores o hiposecretores con gota tofácea grave, y en los que tienen respuesta insuficiente a monoterapia. Una vez que se instaura el tratamiento, es de por vida, manteniéndose dosis bajas de colchicina durante los primeros 6-12 meses.

- **Nefrolitiasis.** El tratamiento hipouricemiante es recomendable en pacientes con artritis gotosa y nefrolitiasis. Se aconseja la ingestión de agua suficiente para crear un volumen de orina al día mayor de dos litros, alcalinizar la orina con bicarbonato sódico o acetazolamida para aumentar la solubilidad del ácido úrico y administrar alopurinol para disminuir la uricemia. Una alternativa al alopurinol en el tratamiento de los cálculos de ácido úrico, o mezcla de ácido úrico y calcio, es el citrato potásico por vía oral.
- **Nefropatía por ácido úrico.** La hidratación intravenosa intensa y la furosemida diluyen el ácido úrico en los túbulos y aumentan el flujo de orina minimizando las posibilidades de que el soluto

precipite. La administración de acetazolamida y de bicarbonato sódico vía oral incrementa la alcalinidad de la orina y disminuye las posibilidades de que ácido úrico precipite. Además, se debe administrar alopurinol de forma temporal para bloquear la síntesis de ácido úrico. La rasburicasa (urato oxidasa) sería una alternativa al alopurinol.

Preguntas ENURM

→ No hay preguntas ENURM representativas

Trastornos del metabolismo del calcio



7.1. Hipercalcemia

Etiología

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia incluye un considerable número de etiologías (Tabla 7.1). Las causas más comunes son el hiperparatiroidismo primario (causa más frecuente en el paciente ambulatorio) y las enfermedades malignas (causa más frecuente en el paciente hospitalizado y secundaria en general), que explican el 90% de los casos.

Exceso de PTH	- Hiperparatiroidismo primario por adenoma, carcinoma o hiperplasia - Tratamiento con litio - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Exceso de vitamina D	- Intoxicación vitamina D - Enfermedades granulomatosas - Sd. de Williams (hipercalcemia de la infancia)
Tumores	- Osteólisis: mama, mieloma, etc. - Paraneoplásica por PTH.P: 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 por aluminio

Tabla 7.1. Causas de la hipercalcemia

Recuerda

→ El litio puede producir distintas patologías endocrinológicas como la diabetes insípida nefrogénica, bocio con o sin hipotiroidismo e hipercalcemia por secreción de PTH.

Recuerda

→ La causa más frecuente de hipercalcemia en la población general es el hiperparatiroidismo primario por adenoma de paratiroides, y en el paciente hospitalizado las neoplasias malignas.

Clínica

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

diabetes insípida nefrogénica, alteraciones electrocardiográficas (acortamiento QT) y a veces, arritmias cardíacas. La hipercalcemia persistente, asociada a niveles normales o altos de fosfatos, puede producir calcificación en vasos, articulaciones, córnea, riñón, etc. Suele existir hipercalcemia sintomática con niveles de calcio entre 11,5 y 12,5 mg/dl, la hipercalcemia grave (> 15 mg/dl) constituye una urgencia médica. A continuación, se desarrollarán algunas de las causas más frecuentes de hipercalcemia.

Hiperparatiroidismo primario

A. 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. Está causado por un adenoma paratiroideo único o múltiple, en un 85% de los casos, mientras que la hiperplasia se encuentra en un 15% de los casos, y el carcinoma de paratiroides en < 1%. Ambas formas de enfermedad pueden aparecer de forma esporádica o como trastornos familiares: MEN 1, MEN 2A, hiperparatiroidismo familiar y síndrome de tumor mandibular.

B. Clínica

La mayoría de los casos diagnosticados en la actualidad son asintomáticos, descubriéndose la hipercalcemia como una observación meramente fortuita. Existe HTA en el 50-70% de los pacientes. Es más frecuente la úlcera péptica y la gastritis. Puede existir pancreatitis aguda y coledoclitiasis. Otras manifestaciones son: cefalea, astenia, depresión, anemia, queratopatía en banda, estreñimiento, debilidad muscular proximal, poliuria, gota, condrocalcinosis, osteoporosis, incremento del riesgo cardiovascular.

Pero los dos grupos más representativos de manifestaciones son:

- **Enfermedad ósea.** La forma más grave (osteítis fibrosa quística) se caracteriza por la aparición de quistes óseos en los huesos largos o "tumores pardos" (acúmulos de osteoclastos gigantes multinucleares) (Figura 7.1). 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). 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



Figura 7.1. Lesiones óseas en el hiperparatiroidismo primario

cálcicos que a largo plazo puede producir insuficiencia renal y trastornos de la concentración urinaria) (**Figura 7.2**).

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 7.2. Nefrocalcinosis en hiperparatiroidismo primario

Recuerda

→ En la actualidad la mayoría de los hiperparatiroidismos primarios se diagnostican antes de que comiencen a producir sintomatología, como hipercalcemia en una analítica rutinaria.

C. Diagnóstico

• Diagnóstico bioquímico (**Figura 7.3**):

- La hipercalcemia está presente en casi todos los pacientes. En el HPP normocalcémico, la determinación de calcio iónico puede resultar muy útil.
- Hipofosfatemia, que no es universal, sobre todo si hay deterioro de la función renal.
- Niveles elevados de PTH (análisis sensible, PTH intacta o inmunorreactiva) en más del 90% de los pacientes. Una minoría pueden tenerla en el límite alto de la normalidad o inapropiadamente normal, pero nunca baja ni suprimida, lo que descartaría esta patología.
- Acidosis metabólica (eliminación de bicarbonato).
- La 1,25-OH₂-vitamina D suele estar normal o elevada mientras que las concentraciones de 25-OH-vitamina D pueden estar normales aunque frecuentemente se encuentran disminuidas.
- 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.

- **Ecografía cervical y gammagrafía con Tc-sestamibi:** en la actualidad, la combinación de ambas técnicas ofrece la mayor rentabilidad diagnóstica.

- **Otras técnicas,** como la TC o RM o arteriografía cervical con cateterismo venoso selectivo se reservan para la localización de adenomas en pacientes ya intervenidos con recidiva o persistencia de enfermedad.

- **Localización intraoperatoria:** introducción de sondas con isótopos radiactivos intraoperatoriamente, ecografía



intraoperatoria o la determinación intraoperatoria de PTH para constatar la resección con éxito son otras opciones en esta patología.

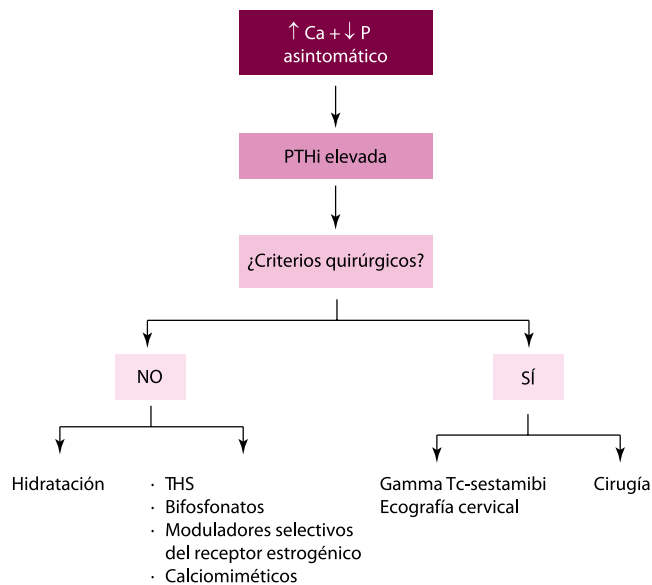


Figura 7.3. Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario

D. Tratamiento

- **Tratamiento médico.** Si la hipercalcemia es grave y sintomática, es necesario reducir el nivel de calcio rápidamente (véase el Apartado *Tratamiento médico de la hipercalcemia*). Si, como ocurre en la mayoría de los pacientes, la hipercalcemia no es sintomática, es suficiente con una hidratación eficaz para reducir los niveles de calcio por debajo de 11,5 mg/dl. Habitualmente, el problema consiste en decidir si el paciente con HPP requiere o no la intervención quirúrgica.

En los pacientes de más de 50 años asintomáticos que no desean ser operados, con mínima elevación del calcio, y con función renal y masa ósea prácticamente normales, puede estar justificada la vigilancia (deben ser controlados periódicamente, sobre todo, función renal y masa ósea). Dentro de este grupo de edad, en las mujeres menopáusicas, la administración de estrógenos, moduladores selectivos del receptor estrogénico (raloxifeno) o bifosfonatos mejoran la densidad mineral ósea, y en el caso de los estrógenos y bifosfonatos disminuyen el riesgo de fracturas. Todos ellos presentan un escaso o nulo efecto sobre los niveles de calcio y PTH.

- En el caso de que el principal problema terapéutico sea la hipercalcemia los pacientes sin indicación quirúrgica por comorbilidades acompañantes, o bien aquéllos que rehúsen la cirugía pueden ser tratados con un calciomimético (cinacalcet) que incrementa la afinidad del calcio circulante por su receptor produciendo un descenso significativo de los niveles de calcio y PTH, sin que se haya constatado hasta el momento efecto sobre la mineralización ósea ni excreción renal de calcio. Otra de las indicaciones de los calciomiméticos es el tratamiento de la hipercalcemia refractaria del carcinoma paratiroideo. Sus principales efectos secundarios son las molestias gastrointestinales y la hipocalcemia.

- **Tratamiento quirúrgico.** La cirugía es el único tratamiento curativo del HPP. Las indicaciones se recogen en la **Tabla 7.2**. Si existe adenoma paratiroideo, se extirpa la glándula adenomatosa. 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 esternocleido-mastoideo, paratiroidectomía subtotal).

- Menores de 50 años
- Edad $\geq$ de 50 años con al menos uno de los siguientes criterios:
 - Calcio sérico > 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad
 - Aclaramiento de creatinina disminuido (< 60 ml/min)
 - Reducción de densidad mineral ósea por debajo de 2,5 DE en T-score en columna vertebral, cadera, cabeza femoral o 1/3 distal del radio y/o cualquier fractura previa por fragilidad

Cualquier hiperparatiroidismo primario que presenta signos o síntomas relacionados con la hipercalcemia (p. ej., nefrolitiasis) presenta indicación quirúrgica de entrada

Tabla 7.2. Indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático (Workshop 2008)

Después de la cirugía, el calcio sérico suele disminuir en un plazo de 24 horas, normalizándose a los 3-5 días. Puede aparecer hipocalcemia posoperatoria que puede llegar a ser grave en caso de osteítis fibrosa quística (síndrome del hueso hambriento) o cuando se lesionan todas las glándulas paratiroides durante la cirugía. La hipocalcemia, que puede ser un indicador del buen resultado de la cirugía, cuando es leve, requiere suplementación oral con calcio.

El tratamiento parenteral con calcio es necesario cuando aparece hipocalcemia sintomática, signos de Trousseau y Chvostek positivos y calcio inferior a 8 mg/dl. Si la necesidad de calcio parenteral se alarga durante más de dos o tres días, hay que comenzar tratamiento con suplementos de calcio oral y calcitriol. Siempre es necesario monitorizar los niveles de magnesio, ya que el déficit de magnesio puede alterar la secreción de PTH.

Hipercalcemia neoplásica

Después del HPP, es la segunda causa más común de hipercalcemia y la más frecuente en pacientes hospitalizados. Es de aparición frecuente, generalmente grave y difícil de tratar. Su patogenia es multifactorial, se relaciona con la enfermedad maligna subyacente, y cuando se desarrolla, suele ser un signo de mal pronóstico en enfermedades avanzadas. Aunque el tumor maligno suele ser evidente, a veces la hipercalcemia es la manifestación de un tumor oculto. Como en otros trastornos, la inmovilización y la deshidratación pueden contribuir al desarrollo y empeoramiento de la hipercalcemia.

Recuerda

→ La hipercalcemia tumoral es un signo de mal pronóstico y suele aparecer en enfermedades neoplásicas avanzadas. Salvo producción ectópica de PTH, lo que es extremadamente raro, cursa con niveles de PTH suprimidos.

A. 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.
- **Mediación humoral.** Los tumores sólidos que no infiltran hueso pueden producir hipercalcemia mediante la secreción de factores que estimulan la resorción osteoclástica del hueso. La PTHrP parece ser la responsable de la hipercalcemia asociada a tumores epidermoides (son los que más frecuentemente se asocian a hipercalcemia) de pulmón, riñón y aparato genitourinario y algunos tumores mamarios. Algunos linfomas, sobre todo los de células B, muestran niveles aumentados de 1,25-(OH)₂-vitamina D, que pueden ocasionar hipercalcemia. También algunos linfomas parecen cursar con hipercalcemia grave asociada a niveles altos de PTHrP.
- **Por superposición de los anteriores mecanismos.**
- **Producción ectópica de PTH por algunos tumores** (extremadamente raro).

B. Diagnóstico

El diagnóstico de la hipercalcemia secundaria a un tumor no es difícil, porque, en la mayoría de los casos, los síntomas relacionados con el tumor (pérdida de peso, fatiga, debilidad) se manifiestan antes del descubrimiento de la hipercalcemia. Los datos bioquímicos más característicos son: hipercalcemia con niveles de PTH (técnica ultrasensible) bajos o indetectables (la hipercalcemia inhibe la secreción de PTH), concentraciones normales o bajas de vitamina D (excepto si se produce por el tumor) y niveles de PTHrP elevados (si es el caso). El tratamiento de la hipercalcemia paraneoplásica va dirigido al control del tumor. El tratamiento convencional de la hipercalcemia se puede aplicar en los casos más graves y agudos.

Hipercalcemia asociada a insuficiencia renal. Hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo secundario (HPS) se caracteriza por una hipersecreción de PTH secundaria a una resistencia parcial a las acciones de la hormona. El HPS se observa en pacientes con insuficiencia renal crónica, osteomalacia (déficit de vitamina D por escasa ingesta dietética o exposición insuficiente a la luz solar, enfermedades del intestino delgado con malabsorción, enfermedad hepatobiliar, insuficiencia pancreática crónica; tratamiento anticonvulsivo y otros trastornos del metabolismo de la vitamina D, etc.) y pseudohipoparatiroidismo (resistencia a la acción de la PTH). La hipocalcemia es el detonador común del HPS y las manifestaciones clínicas varían según la causa.

C. 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-vitamina D, por escasa síntesis. Ambos trastornos

disminuyen la respuesta ósea a la PTH. El estímulo continuado sobre la secreción de PTH hace que las glándulas paratiroides se hiperplasién (algunas incluso se vuelven autónomas: hiperparatiroidismo terciario).

D. 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).

E. Tratamiento

El tratamiento médico del HPS asociado a insuficiencia renal consiste en la reducción de la ingesta de fosfato en la dieta, en la administración de antiácidos no absorbibles que disminuyen la absorción intestinal de fósforo (quelantes de fósforo, como el sevelámero) o antiácidos que contengan calcio (carbonato cálcico) y la administración de metabolitos activos de la vitamina D (calcitriol y β -calcifediol) o agonistas selectivos del receptor de vitamina D (paricalcitol), que inhiben la secreción de PTH. La administración del calciomimético cinacalcet está indicada en pacientes con hiperparatiroidismo secundario por insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, donde ha demostrado disminuir las concentraciones circulantes de PTH, calcio, fósforo y el producto Ca x P. En situaciones avanzadas, es necesaria la cirugía si existe clínica refractaria a tratamiento médico.

Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia (**Figura 7.4**) se debe establecer, en primer lugar, de acuerdo a criterios clínicos. Los aspectos clínicos más importantes son:

- La presencia o ausencia de síntomas: en la hipercalcemia asociada a cáncer suelen existir síntomas del cáncer y de la hipercalcemia, el HPP cursa con hipercalcemia asintomática en más del 90% de los casos.
- Los datos de cronicidad: si la hipercalcemia dura más de un año, habitualmente se puede descartar un tumor maligno como causa.

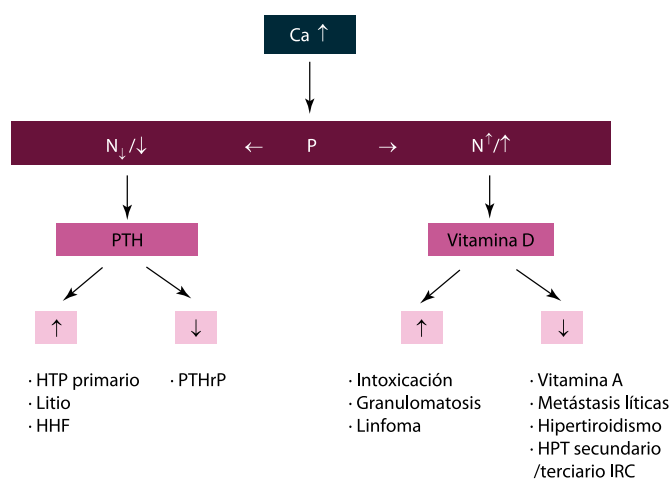


Figura 7.4. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia



El diagnóstico definitivo de la causa de hipercalcemia se realizará, no obstante, de acuerdo a los datos de laboratorio. Teóricamente el análisis de los niveles de PTH permite separar los distintos grupos: en la hipercalcemia relacionada con la glándula paratiroides las concentraciones se encuentran aumentadas o inapropiadamente normales. Las determinaciones de PTH son, por el contrario, indetectables o disminuyen en la hipercalcemia paraneoplásica (además suele ser de presentación aguda) y son indetectables o normales en la hipercalcemia relacionada con la vitamina D o con un recambio óseo elevado (suele ser de presentación crónica).

Tratamiento médico de la hipercalcemia

Los principios generales para el control de la hipercalcemia incluyen: la corrección de la depleción de volumen y deshidratación, la corrección de las anomalías hidroelectrolíticas, disminución de la ingesta de calcio (sobre todo, si la absorción de calcio está aumentada, como ocurre en la sarcoidosis y en la intoxicación por vitamina D) y tratar el factor desencadenante, si se puede.

La selección del tratamiento (Tabla 7.3) depende de la enfermedad de base, la gravedad de la hipercalcemia, los niveles de fosfato y la función renal, hepática y de la médula ósea. Los más utilizados en el control agudo de la hipercalcemia son: la hidratación, la calcitonina y los bifosfonatos.

Una vez conseguida la hidratación del paciente, se puede forzar la eliminación renal de calcio mediante la administración de suero salino + furosemida. En situaciones de insuficiencia renal con hipercalcemia refractaria a tratamiento médico o complicaciones potencialmente letales de la hipocalcemia estaría indicada la diálisis. En el tratamiento crónico de la hipercalcemia, se suele conseguir un manejo médico adecuado con la restricción, la hidratación agresiva oral y posiblemente los bifosfonatos. En los pacientes con hiperparatiroidismo primario no quirúrgico se pueden administrar calcimiméticos, como ya

hemos comentado. Algunos tratamientos eficaces como la mitramicina o nitrato de galio son muy poco utilizados en la actualidad por su importante toxicidad. Los corticoides tienen indicación en hipercalcemias secundarias a exceso de vitamina D o tumorales.

Recuerda

→ La administración de glucocorticoides está indicada en las hipercalcemias de origen tumoral y por exceso de vitamina D. No es útil su administración en las secundarias a hiperparatiroidismo primario.

7.2. Hipocalcemia

Etiología (ENURM, 22-64b)

La hipocalcemia crónica es mucho menos frecuente que la hipercalcemia. Puede existir hipocalcemia transitoria en algunas enfermedades graves, sepsis, quemaduras, insuficiencia renal aguda y transfusiones numerosas con sangre citrada. Algunos fármacos producen hipocalcemia: heparina, glucagón, protamina. Los pacientes con pancreatitis aguda presentan hipocalcemia durante la inflamación aguda (Tabla 7.4).

- **Ausencia de PTH:**
 - Hipoparatiroidismo hereditario o adquirido
 - Hipomagnesemia
- **Ineficacia de PTH:**
 - Insuficiencia renal crónica
 - Ausencia o ineficacia de vit. D: desnutrición, raquitismos tipo I y II, malabsorción, anticomiciales
 - Pseudohipoparatiroidismo
- **Superación de la actividad de PTH:**
 - Hiperfosfatemia aguda grave: lisis tumoral, rabdomiólisis, FRA
 - Síndrome hueso hambriento (tras paratiroidectomía)

Tabla 7.4. Causas de hipocalcemia (ENURM, 23-85; 09-15)

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 - Taquifilaxia
Diálisis	Horas	Durante su uso y las 24-48 horas siguientes	Extraer el calcio dializado	Muy útil en la insuficiencia renal
Bifosfonatos	1-2 días	Entre 14-15 días	Disminuir la resorción ósea al inhibir la acción del osteoclasto	- Hiperfosfatemia/hipofosfatemia - Fiebre (20%) - Se utilizan sobre todo los de 2.ª generación, más potentes
Glucocorticoides (oral, i.v.)	3-5 días	Días, semanas	Acción antiinflamatoria y control de tumor de base (mieloma, linfoma). Control de vitamina D	- Activos sólo en hipercalcemia tumoral (T. hematológicos) o exceso de vitamina D - No útil en HPP
Plicamicina (i.v.) (mitramicina)	3-4 días	Días	Disminuir la resorción ósea	- Potente - Alta toxicidad - Hemorragias
Fosfato (oral)	Horas	Durante su empleo	- Disminuir la absorción de calcio intestinal - Aumentar el flujo de calcio hacia el hueso	- Alta potencia (i.v.) - Escasa toxicidad si P < 4 mg/dl - Uso limitado: hipocalcemia grave y calcificaciones ectópicas

Tabla 7.3. Tratamiento médico de la hipercalcemia

Manifestaciones clínicas (ENURM, 23-86)

Los síntomas neuromusculares y neurológicos constituyen las manifestaciones más frecuentes de la hipocalcemia crónica y comprenden espasmos carpopedales, espasmos musculares, parestesias periorales y, en los casos más extremos, espasmos laríngeos y convulsiones. Se ha descrito la posibilidad de parada cardiorrespiratoria y aumento de la presión intracraneal con papiledema. Las alteraciones intelectuales crónicas consisten en irritabilidad, trastornos de la memoria, depresión y psicosis. El intervalo QT del ECG se prolonga y la onda T se invierte, a diferencia de la hipercalcemia. Pueden aparecer arritmias por disminución de la eficacia de los digitálicos. Se aprecian espasmos intestinales y malabsorción crónica. Los signos de Trousseau y de Chvostek sirven para confirmar una tetania latente. La manifestación ocular más común en la hipocalcemia crónica es el desarrollo de cataratas. Otra característica de la hipocalcemia crónica es la calcificación de los tejidos blandos, de los ganglios basales y la exostosis.

Hipoparatiroidismo

A. HipoPTH posquirúrgico

Es la causa más frecuente de déficit de PTH. Hay que distinguir entre el hipoPTH permanente (por extirpación de todo el tejido paratiroideo) y el hipoPTH funcional, que resulta tras la extirpación de un adenoma productor de PTH o tras una intervención quirúrgica de tiroides.

B. Hipoparatiroidismo idiopático

Es un trastorno poco frecuente, en comparación con otras causas de hipocalcemia.

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 (la y lb) y el SHP tipo II.

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia grave se asocia a hipocalcemia grave por alteración de la secreción de PTH y disminución de la respuesta periférica a la misma. El restablecimiento de los niveles de magnesio conduce a una rápida normalización de los niveles de calcio.

La causa más frecuente de hipomagnesemia es la secundaria por déficit nutricionales (en alcoholismo), enfermedades intestinales y renales adquiridas, así como el uso de diuréticos. El tratamiento consiste en la administración de magnesio por vía i.v. en los déficits graves o con hipocalcemia grave, junto con suplementos orales de magnesio, a veces durante varios días (más de 5-7 habitualmente para replecionar los depósitos intracelulares).

Otras causas de hipocalcemia

Se debe considerar como causa de hipocalcemia también:

- **Insuficiencia renal crónica** (véase el Apartado *Hiperparatiroidismo secundario*).
- **Déficit de vitamina D por disminución de la ingesta** (problemas dietéticos), por falta de producción endógena (escasa exposición solar) o falta de absorción de la misma (malabsorción, esteatorrea, etc.).
- **Tratamiento con fármacos anticomieles**, que aumentan la transformación hepática de vitamina D en compuestos inactivos. La difenilhidantoína tiene, además, un efecto inhibitorio sobre la absorción intestinal de calcio.
- **Raquitismo dependiente de vitamina D tipo I** (alteración de la hidroxilación renal) **o tipo II** (defecto del receptor de vitamina D).
- **Hiperfosfatemia aguda y grave**: aparece en situaciones de gran destrucción celular, hipotermia, insuficiencia hepática aguda y enfermedades malignas hematológicas.
- **Malabsorción intestinal**: produce déficit de vitamina D por malabsorción de vitaminas liposolubles y se asocia a hipofosfatemia.

Diagnóstico (ENURM, 22-6c)

La hipocalcemia crónica ocurre en pocos trastornos, generalmente por ausencia o resistencia a la PTH (hipoPTH y SHP). La hipocalcemia de inicio reciente en un adulto sugiere déficits nutricionales, enfermedades renales o alteraciones intestinales que provocan ineficacia de la vitamina D. El diagnóstico bioquímico de la hipocalcemia inicialmente se basa en los niveles de calcio y fósforo. En aquellos pacientes con niveles bajos de ambos electrolitos lo primero que se debe pensar es en un déficit de vitamina D (tratamiento anticonvulsivo, malabsorción intestinal, malnutrición) y también en la hipomagnesemia, que se confirmará determinando sus niveles (Figura 7.5).

En los pacientes con niveles de calcio bajo con fósforo elevado se debe determinar inicialmente las concentraciones de PTH. Si éstas se encuentran elevadas, se estará ante una insuficiencia renal en fases iniciales o un pseudohipoparatiroidismo que se diferenciarán por el contexto clínico. Si la PTH se encuentra disminuida, el diagnóstico será un hipoparatiroidismo que cursará también con hipercalemia y un equilibrio ácido-base normal o con tendencia a la alcalosis.

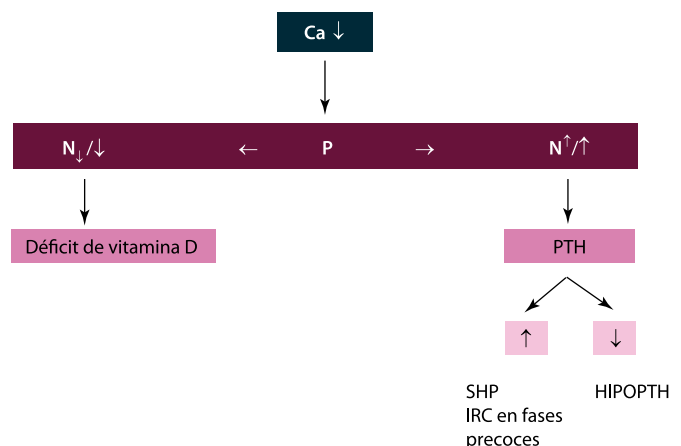


Figura 7.5. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia



Tratamiento

El tratamiento crónico del hipoPTH (hereditario o posquirúrgico) o del SHP se basa en el empleo de vitamina D o de sus metabolitos y en los suplementos de calcio. Los pacientes con hipoPTH deben recibir de 2 a 3 g de calcio elemental por día. Para el tratamiento con vitamina D, se puede utilizar esta o sus metabolitos (colecalfiferol-vitamina D3, ergocalciferol-vitamina D2, calcifediol-25 (OH)-vitamina D). El calcitriol (1,25-OH₂-vitamina D) tiene una vida media más corta y es más potente. Es de elección en caso de hipoparatiroidismo o insuficiencia renal ante la incapacidad de hidroxilación renal de la 25 (OH) - vitamina D que acontece en estos casos. Los pacientes con hipoPTH necesitan

habitualmente dosis altas de vitamina D. Otro grupo de fármacos utilizados son los diuréticos tiazídicos, que reducen la eliminación urinaria de calcio, permitiendo disminuir la dosis de calcio y vitamina D; este tratamiento protege de la formación de cálculos renales.

Preguntas ENURM

- ENURM 2023: 85, 86
- ENURM 2022: 64b, 6c
- ENURM 2009: 15



Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos

8.1. Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)

El MEN 1 o síndrome de Wermer (Tabla 8.1) 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. Sin embargo, el estudio genético en el MEN 1 no está universalmente indicado (como ocurre en el MEN 2, en el que la tiroidectomía profiláctica se realiza en edades tempranas antes de la aparición de cáncer de tiroides), salvo en casos dudosos de MEN (hiperparatiroidismo primario familiar o síndrome de Zollinger-Ellison aparentemente aislado) en los que su diagnóstico puede modificar la actitud terapéutica.

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

Tabla 8.1. Asociaciones en el MEN 1

El hiperparatiroidismo es la manifestación más frecuente con una penetrancia prácticamente del 100% en la 4.^a-5.^a década de la vida, y sus características bioquímicas no difieren de las del hiperparatiroidismo esporádico. No obstante, la causa más común del hiperparatiroidismo en pacientes con MEN1 es la hiperplasia de paratiroides, a diferencia de en los casos esporádicos, en los que es el adenoma paratiroideo. El tratamiento indicado es la paratiroidectomía+ timectomía (evitar el riesgo de carcinoma tímico asociado a MEN) o la paratiroidectomía total con implante en el antebrazo.

La segunda manifestación más frecuente en el MEN 1 (70%) son los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos, siendo el gastrinoma el más frecuente. Aproximadamente el 40% de los pacientes con MEN 1 son portadores de tumores hipofisarios, siendo el más frecuente el prolactinoma.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2)

La asociación de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma se puede subdividir en dos síndromes principales (Tabla 8.2):

Síndrome	Características
MEN 2A	- Carcinoma medular de tiroides - Feocromocitoma (50%) - Hiperparatiroidismo (10%) - Amiloidosis liquenoide cutánea - Enfermedad de Hirschprung
Carcinoma medular de tiroides familiar	- Carcinoma medular de tiroides - Puede asociar enfermedad de Hirschprung
MEN 2B	- Carcinoma medular de tiroides (más precoz y agresivo que en MEN 2A) - Feocromocitoma (40-50%) - Ganglioneuromatosis mucocutánea (95%) - Hábito marfanoide (sin <i>ectopia lentis</i> ni anomalías aórticas)

Tabla 8.2. Asociaciones en el MEN 2

- 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.
 - El MEN 2A asociado a amiloidosis tipo liquen plano.
 - Otra asociación del MEN 2A es la enfermedad de Hirschprung o agangliosis colónica.
- En el **MEN 2B**, CMT y feocromocitoma se asocian a neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal (> 95% de los casos) y rasgos marfanoides. El locus de las cuatro variantes del MEN 2 se ha localizado en el cromosoma 10 (protooncogen RET). El cribado periódico de los familiares de pacientes afectados de MEN 2 se realiza mediante estudio genético que estaría indicado en todos los familiares de primer grado de un probando con la enfermedad. Cuando el despistaje genético es positivo en un familiar, se debe realizar tiroidectomía profiláctica puesto que ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes, dado que la penetrancia del CMT es superior al 95% de los casos y muchos pacientes tienen ya lesiones premalignas e incluso malignas en el momento de la tiroidectomía profiláctica.



A. MEN tipo 2A (síndrome de Sipple)

El CMT es la manifestación más frecuente. Este tumor suele aparecer en la infancia y comienza como una hiperplasia de células C. El feocromocitoma se presenta aproximadamente en el 50% de los pacientes con MEN 2A.

Tiene dos características diferenciales del feocromocitoma aislado: con frecuencia es bilateral (un tercio de los casos) y produce mucha mayor cantidad de adrenalina que noradrenalina. La malignidad (< 10%) y localización extraadrenal son poco frecuentes. El hiperparatiroidismo (la forma más frecuente es la hiperplasia al igual que en el MEN 1) aparece en el 10% de los pacientes con MEN 2A.

Recuerda

→ En caso de coexistir el carcinoma medular de tiroides y el feocromocitoma, se debe intervenir quirúrgicamente en primer lugar el feocromocitoma.

B. MEN tipo 2B

El CMT del MEN 2B es similar al del 2A, excepto por su carácter agresivo. Puede haber producido metástasis antes del año de edad. Los neuromas de las mucosas constituyen el rasgo más característico (punta de la lengua, párpados y tubo digestivo), y deben ser diferenciados de los neurofibromas de la neurofibromatosis.

8.2. Síndromes poliglandulares autoinmunitarios

El PGA tipo 1 no presenta asociaciones con HLA, se hereda con carácter autosómico recesivo (gen AIRE, cromosoma 21) y es más frecuente en mujeres. Se diagnostica generalmente durante el primer decenio de vida. Aunque sus síntomas varían, siempre se aprecia la tríada de candidiasis mucocutánea (70-80%), hipoparatiroidismo (80-85%) e insuficiencia suprarrenal (60-70%). Aunque más raramente que en el tipo 2, puede aparecer diabetes mellitus (< 20%) y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (10%). El 60% de las mujeres desarrolla un hipogonadismo autoinmunitario, mientras que sólo lo hace el 15% de los varones.

El síndrome PGA tipo 2 se asocia con los haplotipos HLA DR3/ DR4 y se han comunicado patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y poligénica. También es más frecuente en mujeres.

El hipoparatiroidismo es menos frecuente en el síndrome PGA tipo 2, que es de presentación en edad adulta. La insuficiencia suprarrenal primaria es la manifestación que se usa para definir la presencia del PGA tipo 2 (también llamado síndrome de Schmidt) al ser ésta una entidad rara.

A ésta se asocian con gran frecuencia diabetes mellitus tipo 1 (50%) y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (70%). Otras asociaciones son la enfermedad celíaca (3%), anemia perniciosa (13%) y hasta el 25% de los pacientes con miastenia grave presentan un síndrome PGA de tipo 2. Otras menos frecuentes (menos que en el PGA tipo 1) son el vitiligo, la alopecia y el hipoparatiroidismo. Sin embargo, estos pacientes no tienen candidiasis mucocutánea (Tabla 8.3).

PGA 1	• Candidiasis mucocutánea • Hipoparatiroidismo • Adrenalitis autoinmunitaria • Otros: hipogonadismo, alopecia <i>areata</i>, hipotiroidismo, malabsorción, hepatitis crónica activa, vitiligo, anemia perniciosa, etc.
PGA 2 O Síndrome de Schmidt	• Adrenalitis autoinmune • Enfermedad tiroidea autoinmunitaria • Diabetes mellitus tipo 1 • Otros: hipogonadismo, miastenia grave, vitiligo, alopecia <i>areata</i>, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, etc.

Tabla 8.3. Asociación de enfermedades en los síndromes poliglandulares autoinmunitarios

Recuerda

→ EL PGA tipo 1 es típico en niños y es característica la candidiasis mucocutánea, y el PGA tipo 2 aparece en adultos, siendo rara la existencia de hipoparatiroidismo.

Algunos autores han definido el PGA tipo 3 que sería similar al tipo 2, pero sin necesidad de presentar insuficiencia suprarrenal para definirlo en el momento del diagnóstico, es decir, bastaría con presentar al menos otras dos endocrinopatías autoinmunitarias.

Preguntas ENURM

→ No hay preguntas ENURM representativas



Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP). Tumores y síndrome carcinoide

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias que derivan de células de los islotes pancreáticos y del sistema endocrino difuso gastrointestinal, broncopulmonar, tímico y urogenital.

Se caracterizan por su baja incidencia y producen síntomas relacionados con el exceso de producción hormonal, aunque también pueden causar clínica relacionada con efecto masa por crecimiento local o metástasis a distancia.

El diagnóstico de un síndrome específico precisa de la clínica y analítica y no puede hacerse solamente en base a la tinción inmunohistoquímica del tumor. Tampoco es posible la clasificación en benigno o maligno solamente por la anatomía patológica, sino por la existencia de invasión o metástasis. La presencia de metástasis hepáticas es el factor pronóstico principal.

9.1. Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison

Los gastrinomas son tumores de las células productoras de gastrina localizadas tanto en el duodeno como a nivel pancreático (fundamentalmente en cabeza), que dan lugar al síndrome de Zollinger-Ellison caracterizado por la presencia de hiperclorhidria y engrosamiento de las paredes de la mucosa gástrica.

Tras el insulinoma es el 2.º tumor en frecuencia de los islotes pancreáticos. Presentan un comportamiento maligno con presencia de metástasis ganglionares y hepáticas hasta en el 60-90% de los casos en el momento del diagnóstico. El diagnóstico de gastrinoma se establece con la presencia de unos niveles elevados de gastrina (> 1.000 pg/ml) en presencia de pH gástrico bajo (≤ 2).

El manejo de los gastrinomas ha sido clásicamente conservador dado el buen control sintomático obtenido con el tratamiento farmacológico con los IBP. Sin embargo, trabajos recientes han mostrado un incremento de la supervivencia en los pacientes tratados quirúrgicamente, por lo que en la actualidad se tiende a realizar resección duodenal + pancreatectomía en diferente grado dependiendo de la localización junto con el tratamiento farmacológico. La curación quirúrgica es posible en un 30% de pacientes sin MEN 1 o en aquellos sin metástasis hepáticas (hasta un 40%).

9.2. Insulinoma

(ENURM 18, 94)

Derivan de células beta pancreáticas. Producen hipoglucemia. El tratamiento de los localizados en la cabeza pancreática es la enucleación. Si se sospecha malignidad se hace pancreaticoduodenectomía.

9.3. Vipoma. Síndrome de Werner-Morrison

Los tumores productores de VIP son los tumores pancreáticos procedentes de las células D más frecuentes (células D1). A diferencia de los gastrinomas e insulinomas, suelen alcanzar un gran tamaño, ya que clínicamente tardan en manifestarse. Suelen ser malignos y el 40-70% presentan metástasis cuando se diagnostican. Se ha descrito asociado a MEN 1, aunque no hay una relación constante entre estos dos síndromes.

Las manifestaciones clínicas principales de este tumor son diarrea secretora (persistente durante el ayuno de más de 1 litro al día) en el 100% de los casos, hipopotasemia (80-100%) y deshidratación (85%), que puede llevar a insuficiencia renal prerrenal. Un 55-75% de los pacientes presenta también hipoclorhidria. El 25-50% de los pacientes presenta hiperglucemia (glucogenólisis hepática inducida por el VIP y la hipopotasemia); el 20% presentan rubefacción facial.

El diagnóstico se realiza demostrando un aumento de la concentración de VIP en plasma con un volumen de heces de al menos un litro diario.

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica; sin embargo, dada la alta frecuencia de metástasis, a veces esto no es posible. La cirugía reductora puede estar indicada para aliviar los síntomas que a veces dependen del tamaño del tumor. Si existen metástasis, la embolización de la arteria hepática y la quimioterapia son útiles para reducir la masa tumoral. Además del tratamiento quirúrgico, es necesario un tratamiento de sostén con fluidoterapia y electrolitos. La prednisona mejora la diarrea, pero no disminuye los niveles de VIP. Los análogos de SS inhiben la secreción de VIP y mejora los síntomas en un 80% de los pacientes.



9.4. Glucagonoma

Los tumores productores de glucagón (procedentes de las células β) son raros, suelen ser únicos, de crecimiento lento y alcanzan gran tamaño. Entre un 50-80% presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Se ha asociado al MEN 1. Pueden secretar otros péptidos simultáneamente (PP, gastrina, somatostatina, etc.).

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 y no se produce cetoacidosis. El exantema cutáneo típico del glucagonoma (eritema necrolítico migratorio) es eritematoso, elevado, escamoso, a veces ampollosa. Se localiza preferentemente en cara, abdomen, periné y extremidades distales. Los pacientes pueden presentar glositis, queilitis, estomatitis, uñas distróficas, pelo fino, anemia, hipoaminoacidemia, pérdida de peso y enfermedad tromboembólica. Se conoce también como "síndrome de las 4 D" (diabetes, depresión, dermatitis, *deep vein thrombosis*).

El diagnóstico se realiza demostrando niveles muy altos de glucagón que no se suprime con glucosa.

El tratamiento quirúrgico es curativo sólo en una minoría de casos. Con frecuencia, la cirugía tiene como objetivo reducir la masa tumoral. La quimioterapia no es útil. El tratamiento con análogos de SS 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.

9.5. Somatostatina

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. La tríada clásica del somatostatina 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.

9.6. Tumores no funcionantes y otros

Más del 15-20% de los tumores de los islotes del páncreas no se asocian con un síndrome mediado por hormonas, aunque muchos de estos tumores secretan uno o más péptidos reguladores (polipéptido pancreático, sustancia P, motilina). Suelen ser tumores grandes al diagnóstico y presentan metástasis en el 50% de los casos. Los síntomas que producen son por compresión: ictericia, varices esofágicas, dolor abdominal, etcétera. El tratamiento quirúrgico es curativo sólo en un 20% de los casos y la respuesta a quimioterapia escasa. Existen otros tumores de los islotes pancreáticos capaces de

sintetizar GH o GRH (acromegalia), ACTH o CRH (Cushing), sustancia PTHrP (hipercalcemia), etc.

Recuerda

→ A diferencia de los tumores carcinoides, vipoma, glucagonoma, somatostatina, y los no funcionantes suelen ser de gran tamaño y presentar metástasis en el momento del diagnóstico.

9.7. Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides son los tumores endocrinos del aparato digestivo más frecuentes (55%). Son tumores de crecimiento lento y evolución indolora, con un intervalo medio desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de 4,5 años. Se originan en más de un 65% en el tracto gastrointestinal (más frecuentemente en el intestino delgado y apéndice) y en un 30% en el aparato respiratorio.

Los tumores carcinoides, además de producir clínica por el exceso de producción hormonal, pueden producir en el aparato digestivo síntomas locales por crecimiento o invasión: dolor abdominal, hemorragia u obstrucción intestinal. Los tumores carcinoides de apéndice son muchas veces un hallazgo casual de apendicectomía y tienen un comportamiento muy benigno. Los de localización colorrectal suelen ser asintomáticos y también tienen una evolución muy benigna. Los carcinoides del intestino delgado tienen, sin embargo, un comportamiento más agresivo, con invasión local, metástasis tempranas y síntomas de exceso de producción hormonal. El riesgo de diseminación metastásica depende del tamaño del tumor, con una presencia de metástasis superior al 75% en caso de tumores > 2 cm.

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 bronquial pueden tener manifestaciones del síndrome carcinoide, aunque no haya metástasis, y más raramente los gastrointestinales con metástasis linfáticas e invasión retroperitoneal extensa.

La secreción hormonal de las células enterocromafines de los tumores carcinoides puede producir un síndrome debilitante característico que aparece mucho antes que los síntomas de crecimiento local o de las metástasis del tumor. Las manifestaciones clínicas del síndrome carcinoide son tres (**Figura 9.1**): rubefacción cutánea (75-90%), diarrea (70-85%) y cardiopatía valvular (15-40%) (por fibrosis endocárdica, que afecta sobre todo a las válvulas derechas: tricúspide y pulmonar, lo más frecuente es la insuficiencia tricúspide) y, con menos frecuencia, hipotensión paroxística, telangiectasias y sibilancias. Estos episodios pueden desencadenarse por estrés, ingestión de alimentos y alcohol. Las crisis carcinoides consisten en episodios de rubefacción cutánea y diarrea intensas con dolor abdominal y alteraciones cardíacas que incluyen taquicardia, hipertensión o hipotensión y que pueden ser potencialmente mortales. Ocurren raramente y se asocian a pacientes con niveles muy elevados de 5-hidroxiindolacético (**Figura 9.1**).

El diagnóstico en los tumores sin síndrome carcinoide se basa en técnicas de imagen como ecoendoscopia, TC, RM, PET u OctreoScan, que es una técnica gammagráfica con In-pentreótido, que se une a receptores de somatostatina expresados en el tumor.

En los tumores acompañados de síndrome carcinoide se puede medir ácido 5-hidroxiindolacético que es un metabolismo de serotonina, con una especificidad de casi el 100%. La cromogranina A es una proteína presente en los gránulos neurosecretorios de las células neuroendocrinas. Se utiliza como marcador inespecífico tanto de tumores carcinoides como tumores neuroendocrinos derivados de los islotes pancreáticos. Presenta sensibilidad en casos de enfermedad metastásica y su elevación puede preceder a la evidencia radiológica de recurrencia. Se utiliza tanto en el despistaje de estos tumores como en la monitorización del tratamiento.

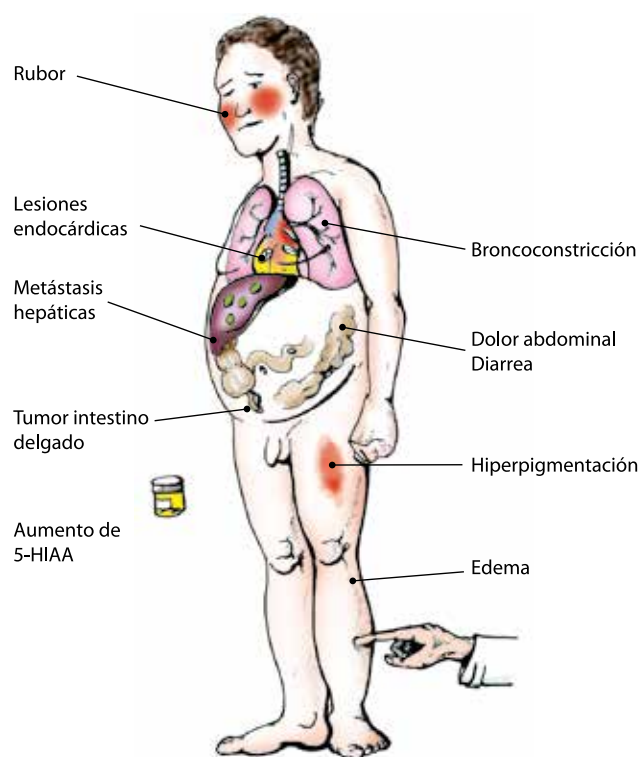


Figura 9.1. Clínica del síndrome carcinoide

Tratamiento

A. Tratamiento médico

Dado que la mayoría de los pacientes con síndrome carcinoide presentan metástasis, el tratamiento quirúrgico rara vez es curativo. Los análogos de SS controlan de modo eficaz la diarrea, la rubefacción y

las sibilancias en el 75% de los casos; es también eficaz para el control de las complicaciones agudas del síndrome carcinoide (crisis carcinoide). Recientemente, ha demostrado su eficacia en el control de la progresión de la enfermedad avanzada independientemente de la presencia de captación en OctreoScan, por lo que hoy día presenta indicación como terapia sistémica en enfermedad metastásica incluso en ausencia de síntomas relacionados con la hiperproducción hormonal. Otros tratamientos utilizados son:

- **Diarrea:** loperamida, atropina (reducen motilidad); metisergida, ciproheptadina y ketanserina (antagonistas de los receptores 5-HT1 y 5-HT2); ondansetrón, tropisetron y alosetron (antagonistas de los receptores 5-HT3).
- **Rubefacción facial:** antagonistas de los receptores histamínicos H1 y H2 (difenhidramina, ranitidina).
- **Sibilancias:** broncodilatadores y esteroides.
- **Síntomas pelagroides:** niacina oral.

El interferón β ha demostrado disminución de los niveles de 5-HIAA en un 42% y regresión tumoral en un 12% de los pacientes tratados con este fármaco, y se puede emplear en terapia combinada con otros tratamientos (análogos de SS, quimioembolización hepática). Incluso el tratamiento combinado con análogos de la somatostatina (octreótida y lanreótida) ha sido eficaz a la hora de controlar los síntomas de los pacientes con resistencia a dichos análogos de forma aislada. En la actualidad, la terapia con análogos de SS marcados isotópicamente o con I-131 (en los tumores con captación en la gammagrafía con MIBG) presenta resultados prometedores en términos de regresión tumoral y estabilización de la enfermedad.

B. Tratamiento quirúrgico

Puede ser curativo en los pequeños carcinoides del apéndice o del recto y en tumores extraintestinales de < 2 cm de diámetro. En los tumores con síndrome carcinoide y metástasis voluminosas, el tratamiento quirúrgico no es curativo y sólo proporciona un alivio transitorio. No obstante, las metástasis fundamentalmente hepáticas con posibilidad de resección completa de tumor primario deben tratarse quirúrgicamente. En caso de imposibilidad para la resección completa del tumor las metástasis hepáticas también deben tratarse quirúrgicamente especialmente si son sintomáticas y existe la posibilidad de resección de > 90% de la enfermedad metastásica. Son tumores radioresistentes y responden de forma débil a la quimioterapia. Puede utilizarse la embolización hepática para aliviar los síntomas carcinoides.

Preguntas ENURM

→ ENURM 2018: 94

Trastornos osteo-metabólicos



El remodelado óseo es un proceso continuo que se lleva a cabo en el hueso, reparando las microlesiones y permitiendo la renovación de este. Consta de tres fases (Tabla 10.1).

Las alteraciones en estas “fases” originan las enfermedades metabólicas óseas.

	Resorción	Formación	Mineralización
Responsable	Osteoclasto	Osteoblasto	Vitamina D
Marcador bioquímico	Hidroxiprolina urinaria	Fosfatasa alcalina	↓ Ca ⁺⁺ ↓ Fósforo
Enfermedad	Osteoporosis (resorción > formación)	Paget. Resorción y posteriormente formación exageradas	Osteomalacia

Tabla 37. Remodelado óseo

10.1. Raquitismo y osteomalacia

El raquitismo y la osteomalacia son trastornos que cursan con un defecto de la mineralización de la matriz orgánica del esqueleto. La alteración de la mineralización se debe, sobre todo, a un déficit local de los iones calcio y fósforo, necesarios para la formación de cristales de apatita y, por tanto, para la mineralización del tejido osteoide. El raquitismo afecta al esqueleto en crecimiento, reservándose el término osteomalacia para el trastorno que aparece en el adulto.

Etiología

Existe una larga lista de enfermedades y situaciones que se pueden acompañar de osteomalacia o raquitismo, y que pueden agruparse en dos clases:

- **Déficit de vitamina D**, ya sea por aporte extrínseco insuficiente (ingestión inadecuada, exposición insuficiente a la radiación ultravioleta, malabsorción intestinal de vitamina D, incluyendo la enfermedad hepato-biliar o insuficiencia pancreática crónica) o por otras alteraciones de su circuito metabólico (insuficiencia renal, raquitismo hereditario dependiente de vitamina D) (ENURM, 10-5).
- **Hipofosforemia crónica**, tanto por déficit de aporte (abuso de antiácidos con aluminio) o por la pérdida tubular de fosfato.

A. Fisiopatología

La Figura 10.1 resume el metabolismo de la vitamina D y los cambios que aparecen en los pacientes con osteomalacia secundaria a su déficit.

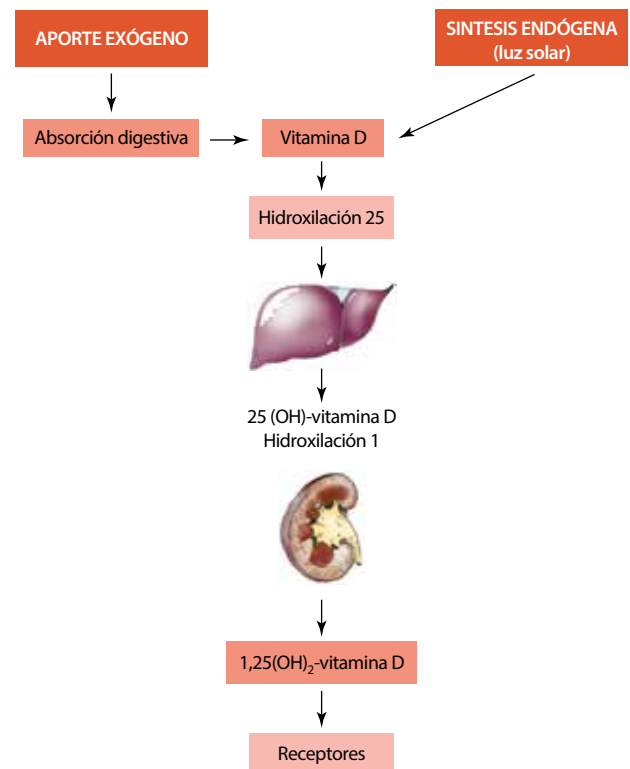


Figura 10.1. Metabolismo de la vitamina D

La reducción de fosfato produce por sí misma osteomalacia, como ocurre con los pacientes que consumen grandes cantidades de antiácidos no absorbibles, y en las pérdidas renales por enfermedad tubular. En estos casos, no se observa hiperparatiroidismo secundario.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del raquitismo son consecuencia de las deformidades óseas, de las fracturas patológicas, de la debilidad e hipotonía derivada de la hipocalcemia y del trastorno del crecimiento. En algunos casos extremos de raquitismo por déficit de vitamina D, puede llegar a existir hipocalcemia grave y tetania. El cráneo muestra un abombamiento patológico con ensanchamiento de las suturas (cráneo tabes). La prominencia de las uniones condrocostales se denomina rosario raquítico. Si no se trata, aparecen deformidades en pelvis y extremidades, arqueándose la tibia, el fémur, el cúbito y el radio.

Las manifestaciones de la osteomalacia son menos claras. Las deformidades óseas suelen pasar desapercibidas. El síntoma más característico es la presencia de dolor óseo, sordo y difuso que se exacerba

la palpación, así como debilidad muscular, sobre todo, proximal, afectando a cintura escapular y pelviana. Pueden existir fracturas patológicas, en las que se distinguen auténticas fracturas (por lo general, en el cuello de fémur) y las pseudofracturas o líneas de Looser-Milkman, que son bandas radiotransparentes que cruzan de forma perpendicular la cortical.

B. Laboratorio

- **Déficit de vitamina D (Figura 10.2).** Calcio normal o descendido, fósforo descendido, descenso de 25(OH)D. En cambio, los niveles de 1,25(OH)2D pueden estar normales o incluso elevados por el hiperparatiroidismo secundario, que activa la hidroxilasa renal. Cuando los niveles de 25(OH)D se reducen significativamente, las concentraciones de 1,25(OH)2D acaban también disminuyendo. Existe una elevación de PTH (por hiperparatiroidismo secundario).
- **Hepatopatía colestásica, obstrucción biliar extrahepática.** Muestran unos niveles séricos reducidos de 25(OH)D, no sólo por la disminución de absorción de vitamina D, sino también por la reducción de la hidroxidación y producción hepática de 25(OH)D. Los niveles de fosfatasa alcalina se elevan generalmente en el raquitismo y osteomalacia.
- **Trastornos tubulares renales.** Mantienen concentraciones séricas de calcio dentro del nivel normal y padecen hipofosfatemia. PTH normal. Insuficiencia renal crónica. Se encontrarán niveles normales de 25(OH)D y reducidos de 1,25(OH)2D, así como hipocalcemia e hiperfosfatemia, elevación de PTH (hiperparatiroidismo secundario).

C. Radiología

En el raquitismo, las alteraciones más evidentes aparecen en el cartílago de crecimiento epifisario, que aumenta de tamaño, con forma de copa. En la osteomalacia, la lesión más característica son las líneas de Looser-Milkman. Los cuerpos vertebrales suelen adoptar forma bicóncava, borrándose el patrón trabecular y dando un aspecto de vidrio esmerilado.

D. Tratamiento

- **Déficit de vitamina D (formas carenciales):** vitamina D2 (ergocalciferol) o vitamina D3 (colecalciferol) vía oral, de 800 a 4.000 UI, durante tres meses, con mantenimiento posterior en dosis fisiológicas (400-800 UI/día).
- **Malabsorción intestinal:** si existe esteatorrea, se necesitan dosis de vitamina D, de 50.000-100.000 UI al día, vía oral, junto con grandes cantidades de calcio (4 g de carbonato cálcico).
- **Tratamiento crónico con anticonvulsivos:** vitamina D, 1.000 UI/día.
- **Insuficiencia renal crónica:** calcitriol 0,25 µg/día (1,25(OH)2D3).
- **Osteomalacia hipofosfatémica (osteomalacia resistente a la vitamina D):** fósforo 1-4 g/día y calcitriol 0,2 µg/día.

10.2. Enfermedad ósea de Paget

Se presenta con mayor frecuencia en varones que en mujeres y la prevalencia aumenta con la edad. Su distribución geográfica es irregular, con fuerte tendencia a la agregación familiar (compatible con una herencia autosómica dominante o con un mecanismo multifactorial, con varios genes actuando de forma conjunta con agentes ambientales).

Fisiopatología

La característica principal de esta enfermedad es el aumento de resorción ósea, seguido de un incremento compensatorio en la síntesis (el recambio óseo puede ser hasta 20 veces superior al normal).

En la fase inicial predomina la resorción ósea (fase osteoporótica, osteolítica o destructiva), seguida de una fase mixta en la que la formación ósea se acopla a la resorción, si bien el hueso neoformado se deposita al "azar" con un aspecto entrelazado muy diferente al hueso normal.

A medida que disminuye la actividad osteoclástica, aumenta la formación de hueso denso y menos vascularizado (fase osteoblástica o esclerótica).

Se considera que la principal alteración radica en el aumento de actividad de los osteoclastos. El incremento de recambio depende de la extensión de la enfermedad, y se relaciona con el aumento de las concentraciones plasmáticas de fosfatasa alcalina ósea y de los parámetros bioquímicos de resorción ósea (hidroxiprolinuria, piridinolina, deoxipiridinolina).

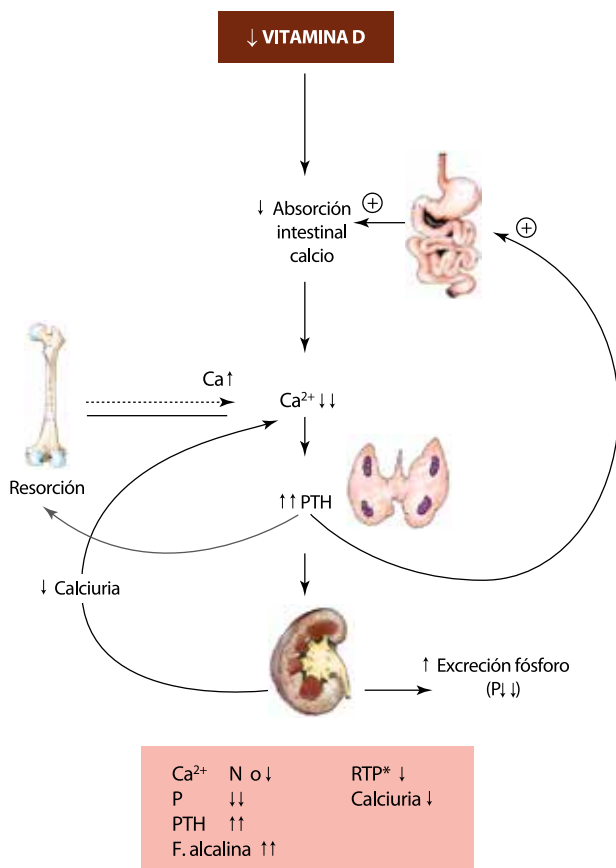


Figura 10.2. Déficit de vitamina D



Manifestaciones clínicas (Figura 10.3)

Muchos pacientes se encuentran asintomáticos, y el diagnóstico se realiza de forma casual por la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina o por la aparición de alteraciones radiológicas características. El dolor óseo primario es la manifestación clínica más habitual.

Suele ser de intensidad moderada, no relacionado con el movimiento, y puede acompañarse de deformidad local. Algunos pacientes refieren la aparición gradual de deformaciones o tumefacción en extremidades, dificultad para la marcha por desigualdad en la longitud de los miembros, cefalea y dolor en la región facial, dolor de espalda y de miembros inferiores.

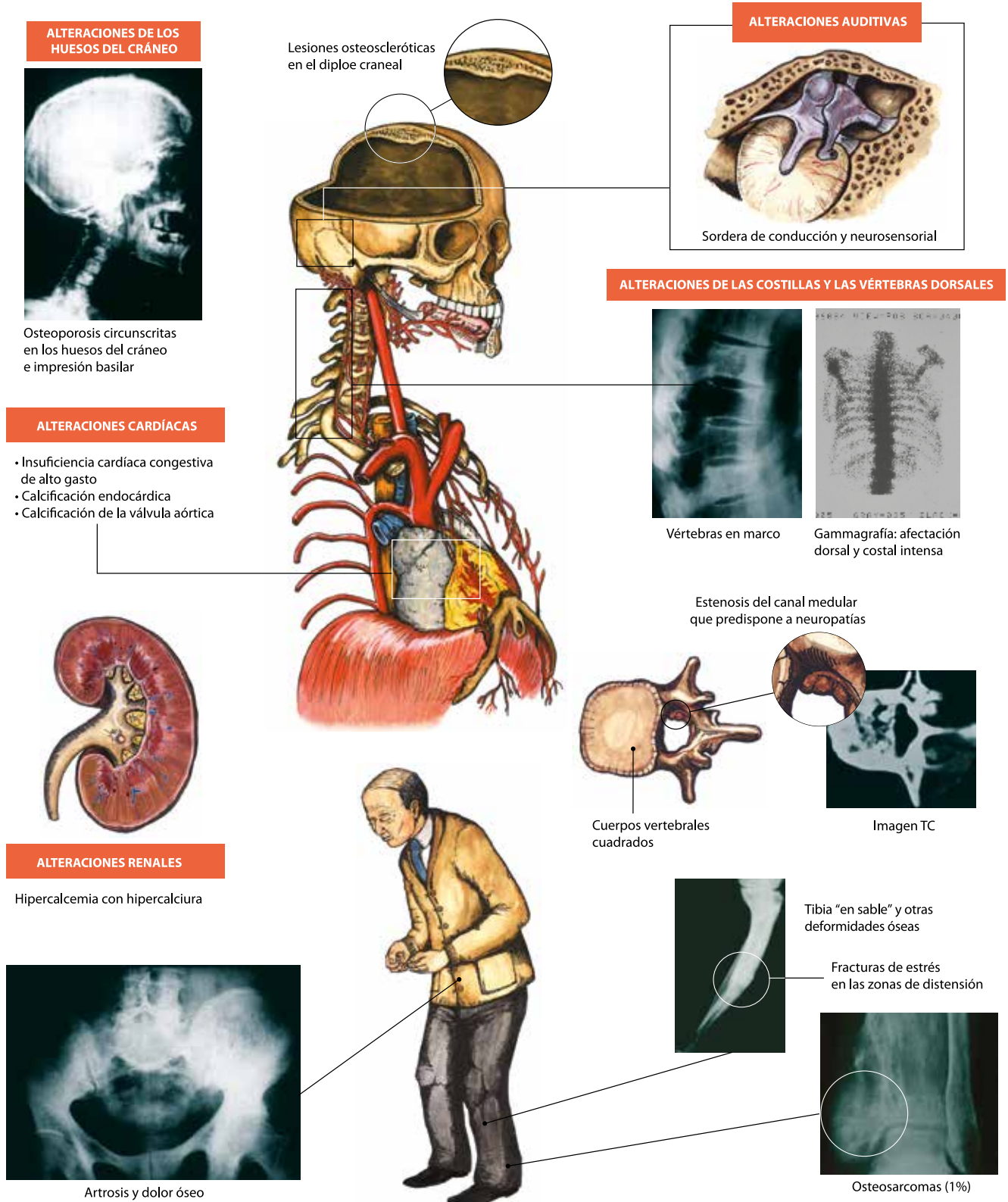


Figura 10.3. Enfermedad de Paget

Si hay afectación de la cadera, puede simular una enfermedad articular degenerativa. La pérdida de audición se debe a una afectación directa de los huesecillos del oído interno o a la compresión del VIII par en el orificio auditivo interno.

Las complicaciones neurológicas más graves se producen por crecimiento del hueso en la base del cráneo, que puede comprimir la médula y producir tetraplejia.

Datos analíticos

La enfermedad de Paget no modifica el hemograma ni la VSG. Algunos pacientes con enfermedad inicial muy activa pueden presentar aumento de la calciuria y, rara vez, hipercalcemia moderada.

Tanto los parámetros bioquímicos de formación (fosfatasa alcalina, osteocalcina, procolágeno) como de resorción ósea (hidroxiprolina, fosfatasa ácida, piridolina, deoxipiridolina y telopéptido) suelen estar elevados.

En la actualidad se sigue utilizando como prueba de elección para el despistaje y la respuesta al tratamiento los niveles de fosfatasa alcalina.

Alteraciones radiológicas

La pelvis es la estructura ósea más afectada, seguida de la columna lumbosacra y dorsal, fémur, cráneo, tibia, costillas y clavícula. La fase lítica de la enfermedad, cuando afecta al cráneo, produce una afectación característica con áreas de radiotransparencia nítida (osteoporosis circunscrita) en los huesos frontal, parietal y occipital. En los huesos largos, esta fase produce una lesión en forma de "V".

Al evolucionar, las lesiones craneales adquieren un aspecto de condensación algodonosa en los huesos largos, se observa una esclerosis intensa y un patrón trabecular muy irregular. El cuerpo vertebral puede adoptar una forma característica ("patrón en marco") al aumentar las estrías verticales y el refuerzo periférico.

La vértebra de marfi o ebúrnea es debida al aumento difuso de la radiodensidad de las vértebras.

Complicaciones

- **Elevación del gasto cardíaco.** La proliferación de vasos sanguíneos produce un aumento de flujo sanguíneo en el hueso, que puede producir una elevación del gasto cardíaco, aunque rara vez produce insuficiencia cardíaca, salvo en pacientes con cardiopatía previa.

- **Fracturas patológicas.**
- **Mayor incidencia de cálculos urinarios por hipercalcemia.** Rara vez se produce hipercalcemia. También existe mayor incidencia de hiperuricemia y gota.
- **Sarcoma.** Aparece en el 1% de los pacientes. Es la complicación más grave, y suele localizarse en el fémur, el húmero, el cráneo, los huesos de la cara y pelvis. El aumento del dolor y de la tumefacción, junto con un incremento exagerado de los niveles de fosfatasa alcalina, deben hacer sospechar su presencia. Para el diagnóstico de esta complicación resulta de gran utilidad la RM y la TC, pero para la confirmación es necesaria la realización de biopsia ósea.

Tratamiento

Muchos pacientes no requieren tratamiento porque la enfermedad es localizada y asintomática.

Las indicaciones son: dolor óseo persistente, compresión nerviosa, deformidad ósea de progresión rápida que dificulta la marcha, insuficiencia cardíaca, hipercalcemia e hipercalcemia, fracturas óseas y la preparación para cirugía ortopédica.

Se dispone de dos tipos de fármacos: la calcitonina y los bifosfonatos (alendronato, risedronato, zoledronato, ibandronato), que coinciden en su efecto inhibitor sobre los osteoclastos y, por tanto, sobre la resorción ósea. Ambos se han mostrado útiles para reducir los parámetros bioquímicos del remodelado óseo y mejorar las manifestaciones clínicas asociadas. Los nuevos bifosfonatos presentan una acción más potente y sostenida que la calcitonina, por lo que son de elección en la actualidad.

Preguntas ENURM

→ ENURM 2010: 5



Conceptos Clave

- ✓ La causa más frecuente de hiperprolactinemia es la secundaria a fármacos.
- ✓ La clínica de exceso de prolactina consiste en la aparición de oligomenorrea o amenorrea con galactorrea en la mujer en edad fértil, y disminución de la libido e impotencia en el varón, pudiendo originar un hipogonadismo central, por inhibición directa de la secreción de GnRH.
- ✓ Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes, presentándose en la mayoría de los casos como microadenomas (menores de 10 mm), aunque en los varones los macroadenomas son más habituales.
- ✓ El tratamiento de elección de los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos. Las indicaciones de cirugía son: 1) apoplejía hipofisaria por infarto o hemorragia de prolactinoma que cursa con alteraciones visuales, cefalea y alteración del nivel de consciencia; 2) ausencia de respuesta o intolerancia a terapia médica; 3) prolactinomas en crecimiento que provocan alteraciones neurológicas y déficit visuales sin respuesta a agonistas DA.
- ✓ El diagnóstico de acromegalia se realiza demostrando una ausencia de supresión de la GH al realizar una sobrecarga oral de glucosa y una elevación de la IGF-I.
- ✓ Aunque la cirugía es el tratamiento de elección de la acromegalia, se suelen emplear fármacos como los análogos de somatostatina (octreótida y lanreótida) y el pegvisomant. Los agonistas dopaminérgicos pueden resultar de utilidad, aunque no son de primera elección.
- ✓ El diagnóstico diferencial de los síndromes polidípicos-poliúricos se establece con la prueba de la sed, salvo que el paciente se encuentre deshidratado.
- ✓ El aumento espontáneo durante la prueba de la sed de la osmolaridad urinaria confirma la existencia de una polidipsia primaria y el mantenimiento de una osmolaridad urinaria baja durante la misma confirma el diagnóstico de diabetes insípida. Para distinguir entre diabetes insípida central o nefrogénica, se precisa valorar la respuesta de la osmolaridad urinaria a la administración de desmopresina.
- ✓ La etiología del SIADH es amplia, aunque se suele preguntar como caso clínico en pacientes con patología pulmonar (cáncer microcítico, neumonía). En casos leves se trata con restricción hídrica, aporte de sal y furosemida, siendo de elección en los graves el empleo de suero salino hipertónico.
- ✓ La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo tiroideo constituye la primera aproximación diagnóstica ante esta patología.
- ✓ La presencia de proliferación folicular en la PAAF de un nódulo tiroideo obliga a realizar hemitiroidectomía más istmectomía para determinar si existe malignidad (infiltración vascular o capsular en el tejido).
- ✓ El carcinoma papilar es más frecuente y de mejor pronóstico. Habitualmente es multifocal y con afectación linfática regional (no hematológica). El carcinoma folicular es más agresivo, aumenta su frecuencia en zonas con déficit de yodo y presenta diseminación hematológica (no linfática).
- ✓ El tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides se basa en la tiroidectomía total, seguida de tratamiento ablativo con I-131 y tratamiento con levotiroxina en dosis supresoras (conseguir TSH suprimida con T4 normal).
- ✓ La tiroglobulina es el mejor marcador de seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (papilar y folicular) y su positividad obliga a exploraciones complementarias (ecografía, radiología o/y TC de tórax, rastreo corporal, PET) para localizar enfermedad residual.
- ✓ El carcinoma medular de tiroides deriva de las células C o para-foliculares, y en su histología, es característica la presencia de sustancia amiloide. Su tratamiento es quirúrgico (mala respuesta a quimioterapia y radioterapia y ausencia de respuesta al I-131, al no derivar del epitelio folicular).
- ✓ Antes de la intervención de un carcinoma medular de tiroides, debe descartarse la presencia de un feocromocitoma asociado. El seguimiento se realiza mediante la determinación de calcitonina, y todos los pacientes tienen indicación de estudio del protooncogén RET (asociado a formas familiares: carcinoma medular familiar y MEN 2A y 2B).
- ✓ La determinación de TSH es el mejor método de cribado de hipertiroidismo.
- ✓ La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en edades medias de la vida (poco frecuente en niños), es mucho más frecuente en mujeres, presenta clara predisposición genética y es característica la presencia de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TSI), presentando una gammagrafía hipercaptante de forma difusa.
- ✓ Los tratamientos de primera elección en la enfermedad de Graves son los antitiroideos (metimazol, carbimazol y propiltiouracilo en embarazadas), excepto en grandes bocios con clínica

compresiva, en los que será la cirugía, y en mayores de 40 años o cuando se produce recidiva de la enfermedad, en los que se prefieren tratamientos con menores índices de recurrencia (I-131 o cirugía).

- ✓ El I-131 está contraindicado como tratamiento del hipertiroidismo en gestantes y durante la lactancia, o ante sospecha de malignidad (p. ej., presencia de nódulo hipocaptante). No se recomienda su administración en menores de 50 años, aunque por el momento no se ha demostrado un incremento de la incidencia de cáncer de tiroides. Debe administrarse con mucha precaución y con cobertura de corticoides en bocios compresivos y en pacientes con oftalmopatía de Graves grave (se prefiere la cirugía en estos casos).
- ✓ La presencia de características clínicas de hipertiroidismo en un paciente con TSH suprimida y T4L elevada, gammagrafía hipocaptante y tiroglobulina baja debe orientarnos hacia un hipertiroidismo facticio (ingesta subrepticia de tiroxina).
- ✓ La tiroiditis subaguda se caracteriza por la presencia de dolor y aumento de la sensibilidad local, junto a fiebre y malestar general. Presenta gammagrafía tiroidea hipocaptante con VSG aumentada, y el tratamiento son los AINE (AAS) a dosis altas, y si no cede la sintomatología local, corticoides junto con los β -bloqueantes para el control sintomático del hipertiroidismo.
- ✓ La TSH constituye el mejor marcador analítico en caso de sospecha de hipotiroidismo primario. Este será también el marcador de seguimiento y el objetivo del tratamiento es normalizar sus valores.
- ✓ Ante la sospecha de hipercortisolismo clínico (obesidad, estrías abdominales, fragilidad capilar, HTA, intolerancia a los hidratos de carbono) primero se debe confirmar bioquímicamente el diagnóstico con dos pruebas bioquímicas de primera línea (cortisol urinario, supresión con dosis bajas de dexametasona [prueba de Nugent o Liddle] o cortisol salival nocturno). Si los resultados son discordantes o no definitivos, se utilizará un test de segunda línea (cortisol sérico nocturno o test de Liddle + CRH).
- ✓ La causa más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena de esteroides, que cursa con clínica de Cushing, pero con ACTH, CLU y cortisol suprimidos basalmente. La causa más frecuente de síndrome de Cushing endógeno es la causada por un tumor hipofisario productor de ACTH (habitualmente microadenoma) y se denomina enfermedad de Cushing, siendo más frecuente en mujeres en edad fértil.
- ✓ La presencia de ACTH suprimida en un paciente con síndrome de Cushing endógeno debe sugerir una causa suprarrenal (tumor o hiperplasia) y se debe realizar TC abdominal/suprarrenal.
- ✓ La supresión del cortisol cuando se utilizan dosis altas de DXT (2 mg de DXT/6 horas durante 48 horas) debe sugerir una causa hipofisaria y se debe realizar una RM hipotálamo-hipofisaria. En caso de no localizar el adenoma hipofisario con esta técnica, estaría indicada la realización de un cateterismo de los senos petrosos que orientará a una causa hipofisaria o ectópica.
- ✓ Tumores agresivos que producen ACTH ectópica (por ejemplo, el cáncer microcítico de pulmón) pueden no mostrar los síntomas y signos típicos del síndrome de Cushing, siendo en estos casos las manifestaciones cardinales hiperglucemia, alcalosis metabólica, hipopotasemia, miopatía proximal e hiperpigmentación.
- ✓ Características comunes de la insuficiencia suprarrenal primaria y central son astenia, anorexia, malestar general, artromialgias, alteraciones psiquiátricas e hiponatremia. Diferencias clínicas que orientan hacia una forma central son ausencia de hiperpigmentación e hiperpotasemia. Las formas centrales no presentan tampoco deshidratación y las manifestaciones gastrointestinales son menos frecuentes. La hipoglucemia es más frecuente en las formas centrales.
- ✓ La prueba de estimulación con 250 μ g de ACTH es la prueba de referencia en la sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria.
- ✓ La hipoglucemia insulínica es la prueba de referencia en la sospecha de insuficiencia suprarrenal central (secundaria o terciaria).
- ✓ La HTA es la manifestación más frecuente del feocromocitoma, siendo las crisis hipertensivas acompañadas de cefalea pulsátil, sudoración y palpitaciones la clínica típica. Otras manifestaciones son la HTA desencadenada tras la toma de β -bloqueantes, la hipotensión ortostática y la miocardiopatía dilatada idiopática.
- ✓ El diagnóstico bioquímico del feocromocitoma se establece con la determinación de catecolaminas y/o metanefrinas en orina o plasma, y tras ello, se realiza el diagnóstico de localización con TC abdominal/suprarrenal y con MIBG, en casos especiales.
- ✓ El tratamiento de elección del feocromocitoma es quirúrgico, pero se precisa preparación preoperatoria con fenoxibenzamida durante 10-14 días (para evitar crisis hipertensivas en la cirugía), β -bloqueantes (sólo si aparece taquicardia o arritmias) tras el bloqueo β con fenoxibenzamina, dieta con sal y aporte de suero salino previo a la intervención.
- ✓ Ante un incidentaloma suprarrenal, la PAAF no permite diferenciar la enfermedad primaria benigna de la maligna.
- ✓ La actitud final ante un incidentaloma suprarrenal ≥ 4 cm debe ser la cirugía debido al riesgo de malignidad derivado del tamaño.



- ✓ La presencia de HTA e hipopotasemia debe hacer sospechar un hiperaldosteronismo primario que cursará con aldosterona elevada y renina baja (prueba de despistaje de elección: cociente aldosterona/renina > 30). El diagnóstico se debe confirmar con una sobrecarga con suero salino que en estos pacientes no suprime la secreción de aldosterona. Otras pruebas equivalentes son la prueba de captopril, la sobrecarga oral de sodio y la prueba de supresión con fludrocortisona.
- ✓ La hiperplasia suprarrenal congénita se debe a una alteración de la esteroidogénesis suprarrenal, siendo la alteración más frecuente el déficit de 21-hidroxilasa.
- ✓ El déficit de 21-hidroxilasa se manifiesta en mujeres adultas con hirsutismo y alteraciones menstruales, y en el recién nacido, con ambigüedad genital y/o síndrome pierde-sal (hipotensión arterial, deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica) y su diagnóstico se establece determinando la concentración de 17-hidroxiprogesterona en suero.
- ✓ La dieta del paciente diabético debe ser equilibrada en sus macronutrientes, y su aporte calórico debe intentar llevar al paciente a su peso ideal (hipocalórica, si existe obesidad). La distribución de las calorías a lo largo del día es importante, y a veces son necesarios suplementos para evitar hipoglucemias.
- ✓ Existen dos grupos principales de insulina según su farmacocinética: 1) de acción rápida, regular o cristalina, aspártica, lispro y glulisina. 2) de acción prolongada, NPH, NPL, glargina y detemir. El ajuste del tratamiento se basa en modificar la dosis de insulina de acción rápida para modificar la glucemia posprandial y modificar la dosis de insulina de acción prolongada para modificar la glucemia preprandial.
- ✓ El autocontrol glucémico domiciliario es imprescindible para el manejo terapéutico de los pacientes con DM tipo 1 y de los DM tipo 2 en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales que puedan producir hipoglucemia.
- ✓ La hiperglucemia antes del desayuno clásicamente se ha dividido en dos grupos: 1) aquellas secundarias a una hipoglucemia previa nocturna (fenómeno Somogyi), y en las que, por tanto, habría que disminuir la dosis de insulina nocturna, si bien este efecto está muy cuestionado en la actualidad, y 2) fenómeno del alba en el que la hipoglucemia se debe al aumento que ocurre en las últimas horas de la noche del cortisol y de la GH (hormonas contra-insulares) y, por tanto, hay que aumentar la dosis de insulina de la cena.
- ✓ Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial de la diabetes tipo 2, sobre todo en sujetos delgados o en los que han sufrido una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base, que contraindica el uso de antidiabéticos orales, y en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda.
- ✓ La cetoacidosis diabética (CAD) se define por una glucemia > 250 mg/dl, cuerpos cetónicos positivos en orina, acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7,30$) con anión gap elevado (≥ 10) y disminución del bicarbonato plasmático (≤ 18 mEq/l).
- ✓ El pilar básico del tratamiento de la CAD es la insulina, que debe mantenerse i.v. hasta corregir la acidosis metabólica, y hasta aproximadamente dos horas después de iniciar el tratamiento con insulina subcutánea (asegura así que la insulina subcutánea ya está en plasma).
- ✓ En el tratamiento de la CAD se administran también sueros (inicialmente suero salino fisiológico y posteriormente suero glucosado), potasio (excepto si está elevado, > 5,5-6 mEq/l) y bicarbonato (si $\text{pH} < 6,9$, bicarbonato < 5,5-6 mEq/l, hiperpotasemia grave, depresión respiratoria o fallo cardíaco).
- ✓ La descompensación hiperglucémica hiperosmolar (DHH) se caracteriza por hiperglucemia importante (> 600 mg/dl) y osmolaridad plasmática elevada. Puede existir acidosis metabólica de origen láctico y los cuerpos cetónicos son negativos o levemente positivos (en la CAD son francamente positivos). Su tratamiento se basa en la rehidratación (su principal problema) y también se utilizan insulina, potasio (excepto si está elevado) y bicarbonato (en caso de que exista acidosis láctica, $\text{pH} < 7,20$).
- ✓ La sobrecarga oral de glucosa tiene indicado su uso en caso de dudas diagnósticas (paciente con glucemia entre 100 y 125 mg/dl en repetidas ocasiones).
- ✓ La diabetes mellitus tipo 1 constituye el 5-10% del total y se debe a un déficit (habitualmente absoluto) de la secreción de insulina como consecuencia de la destrucción de las células $\alpha\alpha$ del páncreas, que se puede demostrar al objetivar niveles muy bajos de péptido C tras el estímulo con glucagón. Precisan la administración de insulina para vivir.
- ✓ La diabetes tipo 2 constituye el 90-95% del total de cursos de diabetes y aparece en sujetos que presentan resistencia a la acción de la insulina y un déficit relativo (más que absoluto) de insulina. No precisan la administración de insulina para prevenir la cetoacidosis, si bien pueden llegar a necesitarla para mantener un buen control glucémico.
- ✓ El peso y sus combinaciones (índice de masa corporal = peso en kg/talla² en metros; % de pérdida de peso y % de pérdida de peso respecto al peso ideal) constituyen el mejor índice para valorar el estado nutricional.

- ✓ La albúmina es una proteína plasmática que permite evaluar el estado nutricional, pero que tiene importantes limitaciones: siempre estará disminuida ante el sangrado y en las patologías hepáticas, por lo que en esas ocasiones pierde su utilidad. Su vida media plasmática es de 20 días, de ahí que no permita la evaluación de cambios nutricionales a corto plazo.
- ✓ Otras proteínas que evalúan el compartimento visceral son: la transferrina (vida media de diez días); prealbúmina (vida media de dos días); proteína ligadora de retinol (vida media de diez horas).
- ✓ Ante cualquier dislipemia, siempre se debe considerar la posibilidad de que sea secundaria (a obesidad, mal control de la diabetes, hipotiroidismo, alcoholismo, etc.), en cuyo caso siempre se iniciará el tratamiento intentando corregir la causa (pérdida de peso, control de diabetes, abstinencia alcohólica, tratamiento del hipotiroidismo, etc.).
- ✓ La morbilidad asociada a la obesidad viene determinada por la mayor asociación de DM, HTA, dislipemia, enfermedad vascular, problemas respiratorios, osteoarticulares, problemas digestivos y mayor riesgo de determinados tipos de cáncer. Es de gran importancia, en relación al riesgo cardiovascular, la distribución de la grasa corporal (implica mayor riesgo el acúmulo de grasa abdominal). En los niños, resulta de gran importancia la posibilidad de edad ósea avanzada y de adelanto puberal secundario a dicha obesidad.
- ✓ La causa más frecuente de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo, salvo en pacientes ingresados, donde son las neoplasias.
- ✓ Los tumores pueden producir hipercalcemia por osteólisis (mama, mieloma), secreción de PTHrP (carcinomas epidermoides), o por exceso de vitamina D (linfomas y enfermedades granulomatosas).
- ✓ Ante un paciente con hipercalcemia, la primera prueba a solicitar es la determinación de PTH intacta, para descartar un hiperparatiroidismo primario.
- ✓ Cualquier paciente con signos (por ej., nefrolitiasis) o síntomas de hipercalcemia presenta indicación quirúrgica. Las indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático son: edad < 50 años, calcio sérico > 11,5 mg/dl, disminución del aclaramiento de creatinina (< 60 ml/min), la existencia de osteoporosis en columna lumbar, cadera, cabeza femoral o radio o una fractura previa por fragilidad.
- ✓ La medida más importante para el tratamiento de la hipercalcemia grave es la administración de suero salino. Después de hidratar al paciente, se suele asociar furosemida intravenosa.
- ✓ La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es el posquirúrgico.
- ✓ Ante la presencia de una hipocalcemia con fósforo bajo, se debe sospechar la existencia de un déficit de vitamina D. Si el fósforo se encuentra elevado, se debe solicitar la PTH intacta, para distinguir entre un hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo.
- ✓ La hipomagnesemia grave se asocia a un descenso en la secreción de PTH intacta que conlleva la aparición de hipocalcemia. Para corregir la hipocalcemia, es fundamental la administración inicial de magnesio i.v., en los casos más graves, o suplementos orales.
- ✓ El MEN tipo 1 se hereda de forma autosómica dominante. De las distintas manifestaciones clínicas, la más frecuente es el hiperparatiroidismo primario, debido a la existencia de una hiperplasia paratiroidea.
- ✓ El MEN tipo 2 se hereda de forma autosómica dominante debido a la existencia de una mutación en el protooncogén RET.
- ✓ La manifestación clínica más frecuente del MEN 2A es el carcinoma medular de tiroides, pudiendo asociarse tanto a feocromocitoma como a hiperparatiroidismo primario.
- ✓ La existencia de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos y hábito marfanoide, caracterizan al MEN 2B.
- ✓ El síndrome pluriglandular tipo 1 presenta una herencia autosómica recesiva y se distingue por la asociación de hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea y adrenalitis autoinmunitaria.
- ✓ El síndrome pluriglandular tipo 2 se caracteriza por la existencia de adrenalitis autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria y diabetes tipo 1. Es de naturaleza familiar, pero no presenta una herencia mendeliana (probablemente influyan ciertos alelos del HLA y varios tipos de genes).
- ✓ El vipoma deriva de las células D pancreáticas y suele ser de gran tamaño y de comportamiento maligno. La clínica principal consiste en la aparición de diarrea secretora ("cólera pancreático"), junto a hipopotasemia e hipoclorhidria.
- ✓ El glucagonoma se origina en las células β del páncreas, suele ser maligno y alcanza gran tamaño. Su clínica es conocida como el síndrome de las 4 D (diabetes, depresión, dermatitis y deep vein thrombosis). El eritema necrolítico migratorio, localizado en cara, abdomen, periné y extremidades inferiores, es su manifestación cutánea más característica.



- ✓ El somatostatinoma suele derivar de las células D del páncreas. Al diagnóstico, suele presentar metástasis y ser de gran tamaño. La clínica más característica de este tumor es la asociación de diabetes, diarrea-esteatorrea y colelitiasis.
- ✓ Los tumores carcinoides son los tumores endocrinos más frecuentes del aparato digestivo, siendo el intestino delgado seguido del apéndice su localización más habitual.
- ✓ Los carcinoides de apéndice y colon suelen ser benignos, mientras que los de intestino delgado presentan un comportamiento más agresivo.
- ✓ El marcador tumoral de indicación para el despistaje de los TNE-GEP incluidos los tumores carcinoides es la determinación de cromogranina A. En los pacientes con sintomatología compatible con síndrome carcinoide se debe determinar además los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético en orina.
- ✓ La clínica típica del síndrome carcinoide es la existencia de rubefacción cutánea, diarrea y cardiopatía valvular, aunque se puede asociar a hipotensión ortostática, telangiectasias y sibilancias.
- ✓ El OctreoScan es una técnica de imagen de utilidad para su localización, al ser tumores que expresan receptores para somatostatina.

Preguntas ENURM 21, 22 y 23

2021.70a. Una joven de 28, asiste a la consulta de del primer nivel de atención con dolor en cara anterior de cuello y masa visible en dicha área, un reporte de sonografía tiroidea revela infiltración linfocítica marcada de la glándula tiroides con formación de centros germinales, atrofia de folículos tiroideos acompañada de metaplasia oxífila, ausencia de coloide y fibrosis leve o moderada. De las siguientes condiciones. ¿Cuál considera usted está cursando esta joven?

- a) Enfermedad de Graves
- b) Tiroiditis de Quervain
- c) Tiroiditis de Hashimoto
- d) Tiroiditis de Riedel

2021.71a. Es el tipo de cáncer de tiroides más frecuente y constituye 70 a 90% de los tumores malignos bien diferenciados de la tiroides?

- a) Carcinoma papilar
- b) Carcinoma folicular
- c) Linfoma de tiroides
- d) Carcinoma anaplásico de tiroides

2021.39b. Femenina de 13 años de edad que presenta bocio difuso, irritabilidad, alteraciones del humor, exoftalmos, insomnio, ansiedad, escasa concentración, intolerancia al calor, palpitaciones, pérdida de peso con aumento del apetito, piel caliente y húmeda, temblor fino y taquicardia, TSH disminuida, y T3 y T4 aumentadas, tiroglobulina aumentada. ¿Cuál sería el diagnóstico de este paciente?

- a) Hipertiroidismo
- b) Tiroiditis
- c) Síndrome de McCune –Albright
- d) Hipotiroidismo

2021.72a. ¿Son tumores productores de catecolaminas provenientes del sistema nervioso simpático, parasimpático o heredarse como parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo MEN2?

- a) Adenomas hipofisarios
- b) Tumores de corteza suprarrenal
- c) Feocromocitoma y paraganglioma
- d) Carcinoma folicular de tiroides

2021.58a. Paciente embarazada, 30 semanas, diabética gestacional, quien a través de la dieta y el ejercicio no logra mantener una concentración persistente de glicemia en ayuno menor de 95mg/100 ml a pesar de las orientaciones dadas por el equipo de salud. Además, dos horas después de la prueba de tolerancia oral

de la glucosa de 50 g, se reporta un nivel de glucosa mayor de 120 mg/100 ml. ¿Cuál es la opción más conveniente para el tratamiento farmacológico?

- a) Metformina
- b) Gliburida
- c) Insulina
- d) Sulfonilureas

2021.73a. ¿Se trata de un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia?

- a) Feocromocitoma
- b) Síndrome de Cushing
- c) Diabetes mellitus
- d) Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

2021.74a. Trastorno el cual es de un resultado de déficit relativo o absoluto de insulina combinado con exceso de hormonas antagonistas (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento)

- a) Cetoacidosis diabética
- b) Hipoglicemia
- c) Nefropatía diabética
- d) Retinopatía diabética

2021.8b. ¿En cuál de las siguientes complicaciones de Diabetes Mellitus II, está más aumentado El Anión Gap (Brecha aniónica o Anión Gap)?

- a) Estadohiperosmolar
- b) Cetoacidosis diabética
- c) Shockhipoglucémico
- d) Vasculo- neuropatía diabética

2021.61c. En lo referente al diagnóstico de la Diabetes Mellitus

- a) Glicemia al azar mayor de 200mg/dl en un paciente con síntomas
- b) Una hemoglobina glucosilada mayor a 5.5%
- c) Glicemia en ayunas mayor a 100 mg/dl
- d) Glicemia en ayunas menor de 100 mg/dl

2022.62b. Cuáles son los hallazgos de laboratorio en pacientes con hipotiroidismo primario:

- a) Disminución de TSH y aumento de T4 libre
- b) Aumento de TSH y disminución de T4 libre
- c) Disminución de TSH y Disminución de T4 libre
- d) Aumento de TSH y aumento de T4 libre



2022.71b. Cual de los siguientes es parte de los criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética:

- a) Ph arterial <7.3
- b) Osmolaridad serica efectiva >320 mOsm/L
- c) Bicarbonato >18
- d) Anion Gap normal

2022.78b. ¿En cuál de las siguientes complicaciones de diabetes mellitus II, está más amentado El Anión Gap (Brecha aniónica o Anión Gap)?

- a) Estado hiperosmolar
- b) Shock hipoglucémico
- c) Cetoacidosis diabética
- d) Vasculo- neuropatía diabética

2022.64b. Trastorno hidroelectrolítico que se presenta en un 25% de los pacientes con pancreatitis aguda:

- a) Hiponatremia
- b) Hiperkalemia
- c) Hipomagnesemia
- d) Hipocalcemia

Se obtiene un recién nacido a término con hipocalcemia como una alteración metabólica, la cual se evidencia a través de la medición de la concentración de calcio sérico total.

2022.6c. ¿Cuál es el valor de referencia para dicho diagnóstico?

- a) Mayor de 10 mg/100
- b) Igual a 10 mg/100
- c) Igual a 8 mg/100
- d) Menor de 8 mg/100

2023.85. Paciente posquirúrgico de tiroidectomía total, refiere parestesia peribucal, dolor abdominal tipo cólico; al examen físico presenta contractura muscular y desviación de la comisura labial a la percusión sobre el músculo masetero. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica?

- a) Gastroenteritis secundaria a ingesta de medicamentos
- b) Lesión de glándula paratiroidea
- c) Lesión nervio facial
- d) Lesión laríngeo recurrente

2023.86. Son signos que pueden aparecer en pacientes con hipocalcemia:

- a) Signos de Trousseau y de Chvostek
- b) Signo de Kehr
- c) Signo de Murphy
- d) Signo de Blumberg

Respuestas ENURM 21, 22 y 23

Pregunta 2021.70a.- RC: c

Pregunta 2021.71a.- RC: a

Pregunta 2021.39b.- RC: a

Pregunta 2021.72a.- RC: c

Pregunta 2021.58a.- RC: c

Pregunta 2021.73a.- RC: c

Pregunta 2021.74a.- RC: a

Pregunta 2021.8b.- RC: b

Pregunta 2021.61c.- RC: a

Pregunta 2022.62b.- RC: b

Pregunta 2022.71b.- RC: a

Pregunta 2022.78b.- RC: c

Pregunta 2022.64b.- RC: d

Pregunta 2022.6c.- RC: d

Pregunta 2023.85.- RC: b

Pregunta 2023.86.- RC: a

Bibliografía

- ❏ Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeöld A, Bianco AC. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews* 2008; 29(7): 898-938.
- ❏ Colao A. The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 23: 575-96.
- ❏ Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, Zugasti A, Catalá M, Lucas T, Páramo C, Picó A, Torres E, Tortosa F, Varela C, Villabona C. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinología y Nutrición* 2006; 53: 13-8.
- ❏ Giustina A, Chanson A, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 3141-8.
- ❏ Isidro ML, Álvarez-Castro P, Cordido F. Incidentalomas hipofisarios.
- ❏ Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A. Guidelines for acromegaly management: an update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 1509-17.
- ❏ Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *American Journal of Medicine* 2007; 120 (11 Suppl 1): S1-S21.
- ❏ Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinnoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(Suppl): S1-47.
- ❏ Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF. Antithyroid drug regimen for treating Grave's hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Jan 20; (1): CD003420.
- ❏ Cibas ES, Añó SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19: 1159-65.
- ❏ Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloss RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schulemberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
- ❏ Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 2646-55.
- ❏ Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Bulchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofl and LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell Price J, Nieman LK, Petersenn S, Somino N, Stalla GK, Swearingen A, Vance ML, Wass JAH, Boscaro M. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008; 93: 2454-62.
- ❏ Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 3266-81.
- ❏ Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome. An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 1526-40.
- ❏ American Diabetes Association. Position statement. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S11-S61.
- ❏ World Health Association/International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF consultation. 2006. En: www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/
- ❏ Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Evaluation and management of adult hypoglycaemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 709-28.
- ❏ Luzuriaga C, Guerra Díez JL, Pérez de Nanclares G. Capítulo 62: Hipoglucemias, Pg.: 732-40. En: Pombo. Tratado de Endocrinología Pediátrica 4.ª edición. McGraw-Hill-Interamericana.
- ❏ Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carraro R, Formiguera X, Foz M, de Pablos PL, García-Luna PP, Griera JL, López de la Torre M, Martínez JA, Remesar X, Tebar J, Vidal J. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Española de Obesidad* 2007; 7-48.
- ❏ Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106:3143. ATP III Update 2004: Implications of Recent Clinical Trials for the ATP III Guidelines. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.htm
- ❏ Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 335-9.
- ❏ Brandi ML, Gagel EF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJM, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BAJ, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SAJr, Marx SJ. Guideline for diagnosis and therapy of MEN type 1 and Type 2. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 5658- 71.



- ❏ Kaltsas GA, Besser M, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 458-511.
- ❏ Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 1487-95.
- ❏ Lee, PA, Houk, CP, Ahmed, SF, et al. Consensus statement on the management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118:e488.
- ❏ Stephen J. McPhee, MD, pathophysiology of the disease, 7ma edición
- ❏ LE, TAO, et al. first aid 2020

