

ED



3ª edición

manual **AMIR**

ISBN DE LA OBRA

ISBN-13: 978-84-611-2176-2

ENDOCRINOLOGÍA (3ª edición)

ISBN-13: 978-84-612-6348-6

DEPÓSITO LEGAL

M-39487-2006

ACADEMIA DE ESTUDIOS MIR, S.L. (AMIR)

www.academiamir.com

info@academiamir.com

MAQUETACIÓN E ILUSTRACIONES

Iceberg Visual

IMPRESIÓN

Grafinter, S.L.

La protección de los derechos de autor se extiende tanto al contenido redaccional de la publicación como al diseño, ilustraciones y fotografías de la misma, por lo que queda prohibida su reproducción total o parcial sin el permiso del propietario de los derechos de autor.

AUTORES

ENDOCRINOLOGÍA

Dirección editorial

- BORJA RUIZ MATEOS** Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid
JAIME CAMPOS PAVÓN Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
JAVIER ALONSO GARCÍA-POZUELO Hospital Universitario de La Princesa. Madrid
AIDA SUAREZ BARRIENTOS Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid
ÓSCAR CANO VALDERRAMA Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Autores principales

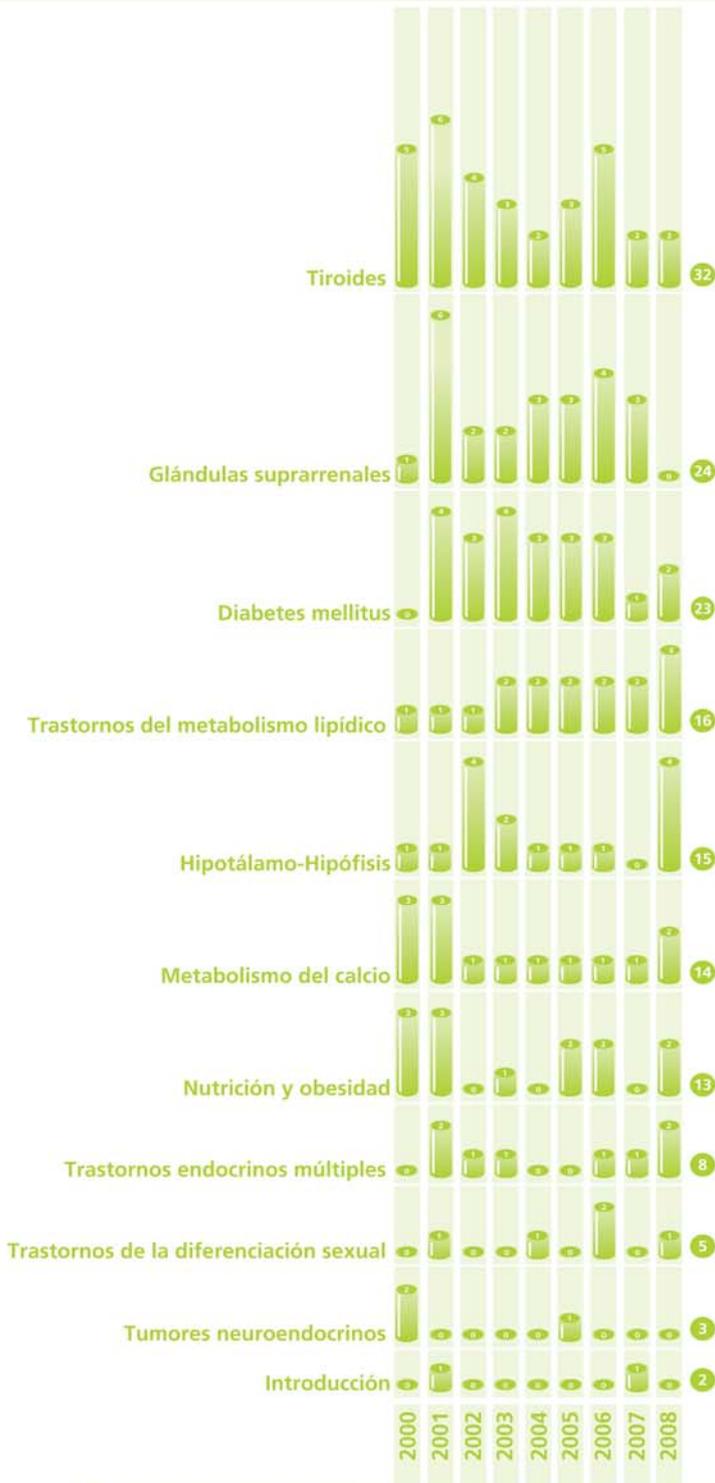
- JUAN MIGUEL ANTÓN SANTOS** Hospital Universitario de Getafe. Madrid
CLARA MARCUELLO FONCILLAS Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid
MARÍA TERESA TRUCHUELO DÍEZ Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Relación de autores

- | | |
|--|---|
| AIDA SUÁREZ BARRIENTOS (11) | LAIA CANAL DE LA IGLESIA (12) |
| ALBERTO TOUZA FERNÁNDEZ (14) | LUIS BUZÓN MARTÍN (5) |
| ALFONSO JURADO ROMÁN (10) | LUIS MANUEL MANSO SANCHEZ (10) |
| ALICIA JULVE SAN MARTÍN (10) | MANUEL GÓMEZ SERRANO (11) |
| ALONSO BAU GONZÁLEZ (14) | MANUEL GONZÁLEZ LEYTE (18) |
| ÁLVARO GONZÁLEZ ROCAFORT (11) | MANUEL LEOPOLDO RODADO (23) |
| ANA DELGADO LAGUNA (10) | MARCO SALES SANZ (22) |
| ANA GÓMEZ ZAMORA (19) | MARÍA ASENJO MARTINEZ (2) |
| ANA MARÍA VALVERDE VILLAR (19) | MARÍA DE LAS MERCEDES SIGÜENZA SANZ (21) |
| BORJA RUIZ MATEOS (11) | MARÍA DEL PILAR ANTÓN MARTIN (14) |
| BORJA VARGAS ROJO (5) | MARÍA LUISA GANDÍA GONZÁLEZ (19) |
| CARMEN VERA BELLA (19) | MARÍA MOLINA VILLAR (9) |
| CRISTIAN IBORRA CUEVAS (19) | MARÍA TERESA RIVES FERREIRO (19) |
| CRISTINA IGUALADA BLÁZQUEZ (18) | MARTA MORADO ARIAS (19) |
| CRISTINA VIRGINIA TORRES DÍAZ (2) | MERCEDES SERRANO GUMIMARE (8) |
| DAVID BERNAL BELLO (15) | MIRIAM ESTÉBANEZ MUÑOZ (19) |
| DAVID BUENO SÁNCHEZ (19) | MONCEF BELAOUCHI (4) |
| EDUARDO FORCADA MELERO (10) | OLGA NIETO VELASCO (10) |
| ELISEO VAÑÓ GALVÁN (11) | ÓSCAR CANO VALDERRAMA (11) |
| ENRIQUE JOSÉ BALBACID DOMINGO (11) | PABLO DÁVILA GONZÁLEZ (11) |
| ESTELA LORENZO HERNANDO (10) | PABLO SOLÍS MUÑOZ (10) |
| FERNANDO CARCELLER LECHÓN (7) | PALOMA IGLESIAS BOLAÑOS (14) |
| FERNANDO MORA MINGUEZ (6) | PATRICIO GONZÁLEZ PIZARRO (19) |
| FRANCISCO ARNALICH MONTIEL (22) | PAULA MARTÍNEZ SANTOS (17) |
| GONZALO BARTOLOMÉ GARCÍA (18) | RICARDO SALGADO ARANDA (10) |
| GUILLERMO SCHOENDORFF RODRÍGUEZ (1) | ROBERTO MOLINA ESCUDERO (18) |
| INMACULADA GARCÍA CANO (10) | ROCÍO CASADO PICÓN (10) |
| JAIME CAMPOS PAVÓN (10) | RODRIGO FERNÁNDEZ JIMÉNEZ (11) |
| JAVIER ALONSO GARCÍA-POZUELO (16) | RUTH LÓPEZ GONZÁLEZ (11) |
| JORGE ADEVA ALFONSO (18) | SARA BORDES GALVÁN (11) |
| JORGE ASO VIZÁN (10) | SARA ELENA GARCÍA VIDAL (11) |
| JOSÉ MANUEL GONZÁLEZ LEITE (18) | SILVIA PÉREZ TRIGO (11) |
| JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ DIEZ (19) | SUSANA GARCÍA MUÑOZGUREN (3) |
| JUAN JOSÉ GONZÁLEZ FERRER (11) | SUSANA PERUCHO MARTÍNEZ (13) |
| JUAN PEDRO ABAD MONTES (18) | TERESA BASTANTE VALIENTE (10) |
| KAZUHIRO TAJIMA POZO (11) | VERÓNICA SANZ SANTIAGO (7) |

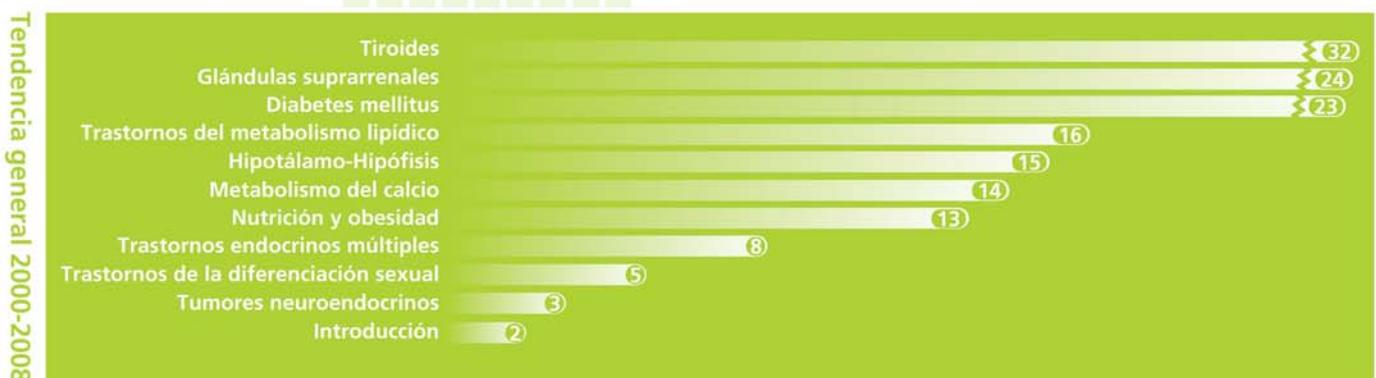
- Clinica Universitaria de Navarra. Navarra (1)
 Fundación Jiménez Díaz. Madrid (2)
 Hospital de Ciudad Real (3)
 Hospital de la Santa Creu i San Pau. Barcelona (4)
 Hospital General de Móstoles. Madrid (5)
 Hospital Infanta Leonor. Madrid (6)
 Hospital Niño Jesús. Madrid (7)
 Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona (8)
 Hospital Severo Ochoa de Leganés. Madrid (9)
 Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (10)
 Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid (11)
 Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona (12)

- Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid (13)
 Hospital Universitario de Getafe. Madrid (14)
 Hospital Universitario de Guadalajara (15)
 Hospital Universitario de La Princesa. Madrid (16)
 Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (17)
 Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid (18)
 Hospital Universitario La Paz. Madrid (19)
 Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid (20)
 Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid (21)
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (22)
 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (23)



Manual A MIR ENDOCRINOLOGÍA:

La Endocrinología es una asignatura de importancia media-alta en el MIR en cuanto al número de preguntas se refiere. No obstante, no es una asignatura compleja, lo que aumenta su rentabilidad. El tema de patología tiroidea es el segundo más preguntado en la historia del MIR de todas las asignaturas (después de cardiopatía isquémica).





• TEMA 1	INTRODUCCIÓN	9
1.1.	TIPOS DE HORMONAS	9
1.2.	FISIOLOGÍA HORMONAL	9
• TEMA 2	HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS	9
2.1.	INTRODUCCIÓN	9
2.2.	PATOLOGÍA DEL HIPOTÁLAMO	11
2.3.	PATOLOGÍA DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR	12
2.4.	PATOLOGÍA DE LA NEUROHIPÓFISIS	17
• TEMA 3	TIROIDES	18
3.1.	FISIOLOGÍA	18
3.2.	SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO O SÍNDROME DE ENFERMEDAD SISTÉMICA NO TIROIDEA	19
3.3.	BOCIO SIMPLE	19
3.4.	HIPOTIROIDISMO	20
3.5.	HIPERTIROIDISMO	21
3.6.	TIROIDITIS	24
3.7.	NODULO TIROIDEO	26
3.8.	CARCINOMA DE TIROIDES	27
• TEMA 4	GLÁNDULAS SUPRARRENALES	29
4.1.	SÍNDROME DE CUSHING	29
4.2.	HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO	31
4.3.	FEOCROMOCITOMA	33
4.4.	INCIDENTALOMA SUPRARRENAL	34
4.5.	INSUFICIENCIA SUPRARRENAL	34
4.6.	HIPERANDROGENISMOS DE ORIGEN SUPRARRENAL	35
• TEMA 5	DIABETES MELLITUS	36
• TEMA 6	METABOLISMO DEL CALCIO	44
6.1.	METABOLISMO FOSFOCALCICO	44
6.2.	HIPERCALCEMIA	44
6.3.	HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	45
6.4.	HIPOCALCEMIA	46
6.5.	PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO	47
• TEMA 7	NUTRICIÓN Y OBESIDAD	48
7.1.	OBESIDAD	48
7.2.	NUTRICIÓN	49
• TEMA 8	TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPÍDICO	50
8.1.	LIPOPROTEÍNAS	50
8.2.	HIPERLIPOPROTEINEMIAS	51
• TEMA 9	TRASTORNOS ENDOCRINOS MÚLTIPLES	53
9.1.	NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES	53
9.2.	SÍNDROMES PLURIGLANDULARES AUTOINMUNES (SPA)	54
• TEMA 10	TUMORES NEUROENDOCRINOS	54
10.1.	INSULINOMA	54
10.2.	GLUCAGONOMA	54
10.3.	SOMATOSTATINOMA	54
10.4.	VIOMA	55
10.5.	TUMOR CARCINOIDE	55
• TEMA 11	HIPOGLUCEMIAS	55
• TEMA 12	TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL	56
12.1.	ALTERACIONES DEL SEXO CROMOSÓMICO	56
12.2.	ALTERACIONES DEL SEXO GONADAL	56
12.3.	ALTERACIONES DEL SEXO FENOTÍPICO	56
• TEMA 13	SÍNDROME METABÓLICO	57

TEMA 1 ● ● ● INTRODUCCIÓN

ENFOQUE MIR

Antes de empezar a estudiar esta asignatura, es importante que domines la fisiología del sistema endocrino, por eso te recomendamos que intentes comprender los dos primeros temas lo mejor posible... No se trata de que te los sepas al dedillo, sino de que seas capaz de entenderlos, puesto que así será mucho más fácil estudiar el resto de temas.

1.1.- Tipos de hormonas

- Hormonas **peptídicas**: hormonas hipofisarias, insulina y glucagón.
- Hormonas **esteroideas**: hormonas gonadales y esteroides suprarrenales.
- Hormonas **amínicas**: catecolaminas, hormonas tiroideas.

1.2.- Fisiología hormonal

Muchas hormonas se transportan en el plasma a través de su unión a proteínas (proteínas de transporte). La fracción unida a proteínas actúa como reservorio y no se une al receptor de la hormona, por ello en muchas hormonas lo que nos interesa **no** es la concentración total de hormona, sino la concentración de **hormona libre** en plasma (ejemplo: T₄ libre, cortisol libre en orina).

La secreción hormonal está regulada principalmente por la propia concentración de la hormona mediante un mecanismo de **retroalimentación** (feed-back) tanto positivo como negativo. De este modo, es la concentración hormonal u otro tipo de sustrato (glucemia para la insulina, calcemia para PTH) la que regula el aumento o descenso en la producción hormonal lo que hace que los niveles hormonales se mantengan en unos límites relativamente estrechos.

Ejemplos: la hiperglucemia provoca la liberación de insulina, la insulina a su vez baja la glucemia, y esta bajada de glucemia inhibe la secreción de insulina. La TSH provoca la liberación de T₄ y T₃, cuando éstas aumentan en plasma, inhiben a su vez la liberación de TSH, y de este modo regulan sus propios niveles plasmáticos.

Las hormonas se unen a un receptor para ejercer su acción.

Tipos de receptores

- Receptores citosólicos: para hormonas esteroideas.
- Receptores nucleares: para hormonas tiroideas.
- Receptores de membrana para hormonas peptídicas que actúan unidos a distintas proteínas:

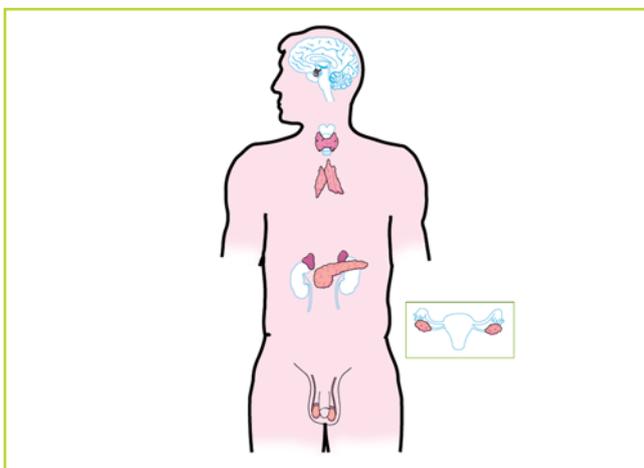


Figura 1. Sistema endocrino.

- Proteína G: PTH, ACTH, TSH, glucagón y receptores adrenérgicos.
- Tirosin-kinasa: insulina e IGF-1.
- JAK: GH y PRL.
- Guanidil ciclasa: PAN.

	CARBO-HIDRATOS	LIPIDOS	PROTEINAS	HIDRICO
CORTISOL	Contrainsular	Lipólisis	↓ síntesis	Retención
GH	Contrainsular	Lipólisis	↑ síntesis	Retención
INSULINA	↓ gluco-genólisis y gluconeogénesis	Lipogénesis	↑ síntesis	Retención
GLUCAGÓN	Contrainsular	Lipólisis		
CATECO-LAMINAS	Contrainsular	Lipólisis	Proteólisis	

Tabla 1. Acciones de las hormonas.

TEMA 2 ● ● ● HIPOTÁLAMO - HIPÓFISIS

ENFOQUE MIR

Tu objetivo aquí es doble: debes entender bien los mecanismos de regulación hormonal (feed-back), así como los distintos tests de estímulo y supresión de las hormonas. Por otra parte, ciertas partes de este tema han sido bastante preguntadas en los últimos años: hiperprolactinemia (causas y tratamiento), déficit de GH tanto en la infancia como en el adulto (clínica y diagnóstico), acromegalia (diagnóstico) y SIADH (en forma de caso clínico).

2.1.- Introducción

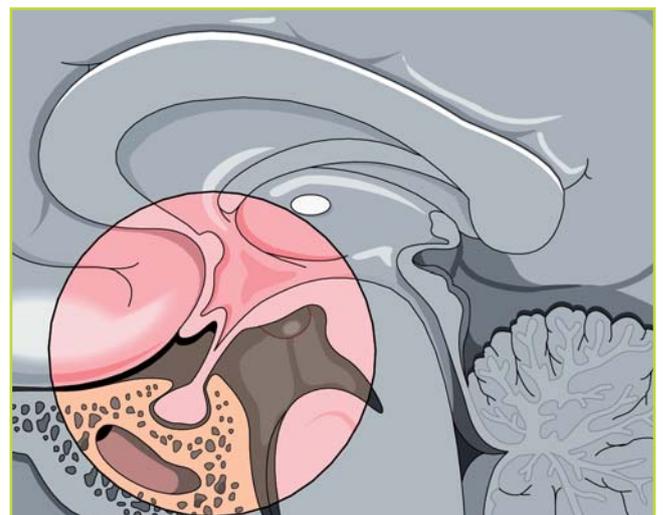


Figura 1. Hipófisis.

Hormonas hipotalámicas

Los factores hormonales hipotalámicos tienen principalmente una acción estimuladora sobre la hipófisis excepto en el caso

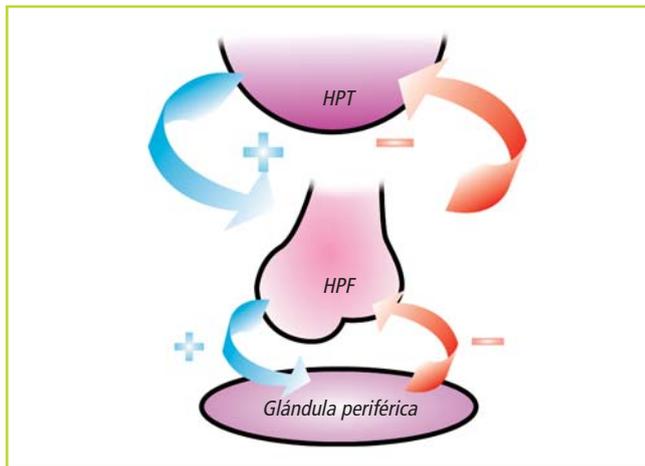


Figura 2. Regulación en el eje hipotálamo-hipofiso-glándulas periféricas.

de la PRL donde existe un predominio de la inhibición por la dopamina.

- TRH: estimula TSH y PRL.
- GnRH (antes llamada LH-RH): estimula FSH y LH (gonadotropinas).
- GHRH: estimula GH.
- CRH: estimula ACTH.
- Somatostatina: inhibe GH.
- Dopamina (antes llamado PIF): inhibe PRL.
- ADH y oxitocina: producidas por hipotálamo y almacenadas en neurohipófisis.

TRH

Compuesta por 3 aminoácidos (aa), es liberada desde el hipotálamo anterior.

Acciones

Estimula la secreción de TSH y la prolactina.

GnRH

Compuesta por 10 aa es liberada de neuronas preópticas.

Acciones

Estimula la secreción de LH y FSH.

Su liberación es pulsátil (cada 60-120 minutos) y es necesaria para una respuesta hipofisaria adecuada (liberación de FSH y LH). Los pulsos pueden desaparecer en: anorexia nerviosa, síndrome de Kallman, ingesta de opiáceos, hiperprolactinemia. Administrada de forma continua inhibe la liberación de gonadotropinas por desensibilización de las células gonadotropas hipofisarias, provocando hipogonadismo hipogonadotropo.

Somatostatina

Compuesta por 14 aa.

Acciones

- Inhibe la secreción de GH (acción principal).
- Inhibe la secreción de TSH.
- Inhibe la secreción exocrina del páncreas.
- Inhibe la motilidad gastrointestinal.
- Inhibe el flujo esplácnico.

GH-RH

Tiene dos formas. Una de 40 aa y otra de 44 aa. Es liberada de neuronas paraventriculares, supraópticas, arcuatas y límbicas.

Acciones

Estimula la secreción de GH.

CRH

Compuesta por 41 aa.

Acciones

Estimula la secreción de POMC (proopiomelanocortina), que

posteriormente se fragmenta en endorfina, MSH (hormona melanocito-estimulante) y ACTH, de manera que su acción principal es estimular la secreción de ACTH.

Factor inhibidor de prolactina o PIF (dopamina)

Es liberada desde el núcleo arcuato.

Acciones

Inhibe la secreción de PRL. Predomina, en circunstancias normales, sobre las hormonas estimulantes de la síntesis de PRL (TRH y VIP).

Hormonas adenohipofisarias

GH

Es la hormona más abundante en la hipófisis anterior y es la primera que se afecta y desaparece en caso de afectación de la hipófisis de forma gradual.

- GH-RH: estimula su síntesis.
- Somatostatina: inhibe su síntesis.

Su secreción se estimula con: hipoglucemia, estrés, sueño, ejercicio, etc.

Su secreción se inhibe por la hiperglucemia.

Su liberación es **pulsátil** y estimulada por el estrés, de manera que raramente son válidos los niveles basales para el estudio de enfermedades que se cree afectan a esta hormona.

Acciones

- Aumenta la síntesis hepática de somatomedina C o IGF-1, principal responsable del crecimiento postnatal (el crecimiento en períodos pre y neonatal no depende de esta hormona).
- Anabolizante (aumenta la síntesis proteica y el crecimiento de los tejidos).
- Lipolítica (liberación de ácidos grasos de los adipocitos).
- Hiperglucemiante.

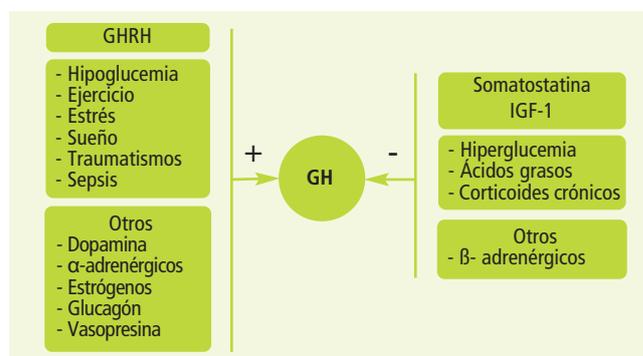


Figura 2. Regulación de la hormona de crecimiento.

Prolactina (PRL)

Es la única hormona en la que, en circunstancias normales, predomina la inhibición de su síntesis (por la dopamina producida a nivel hipotalámico, antiguamente denominada PIF) sobre la estimulación (producida por TRH) (**MIR 98, 18**). Por ello, en casos de sección del tallo hipofisario, disminuye la secreción de todas las hormonas hipofisarias, excepto la de la prolactina, que aumenta al cesar su inhibición.

Su secreción se estimula por:

- TRH, VIP y 5HT (serotonina).
- Succión del pezón (reflejo de Ferguson-Harris), relaciones sexuales, sueño, estrés, embarazo y lactancia.
- Antagonistas de la dopamina (butirofenonas, domperidona, sulpiride, metoclopramida), haloperidol, risperidona, opiáceos, metildopa, reserpina, estrógenos (aumentan la liberación de prolactina pero impiden su acción periférica), traumatismos en pared torácica.

Su secreción se inhibe por: agonistas dopaminérgicos D₂ (levodopa, bromocriptina, apomorfina).

Acciones

- Lactancia materna (induce y mantiene la producción de leche): durante el embarazo aumentan los estrógenos y la PRL, con lo que se desarrolla y se diferencia la glándula mamaria; en el parto disminuyen los estrógenos y sigue aumentada la PRL, con lo que se produce la secreción de leche.
- Su aumento provoca inhibición de la GnRH, con hipogonadismo hipogonadotropo y disminución del deseo sexual.

ACTH

Procede de la proopiomelanocortina, que por fragmentación origina ACTH, MSH y β -endorfina.

Su secreción es pulsátil, siguiendo un ritmo circadiano: es mayor a primera hora de la mañana (máximo a las 6.00 am) y disminuye a lo largo del día, siendo indetectable por la tarde-noche.

Se estimula por: CRH, hipoglucemia y estrés (incluyendo cirugía o enfermedad), por ello no son válidos los niveles basales. Se inhibe por: cortisol (feed-back negativo).

Acciones

- Estimula la producción de cortisol por la corteza suprarrenal, interviniendo así en la respuesta neuroendocrina al estrés. Su acción es rápida y, minutos después de ser liberada, se pueden detectar aumentos de la concentración de esteroides en sangre venosa de las suprarrenales.
- Estimula la producción de andrógenos.
- Administrada de forma aguda, estimula en la corteza suprarrenal la secreción de aldosterona, pero no influye en el control de esta hormona.

TSH o tirotropina

Su estructura es similar a FSH, LH y gonadotropina coriónica (hCG) con las que tiene en común la subunidad α pero está compuesta además de una subunidad β característica.

Se estimula por la TRH y se inhibe por la concentración de T_3 y T_4 , mediante feed-back. También disminuyen su liberación: somatostatina, dopamina y glucocorticoides.

Acciones

Estimula la síntesis de T_4 y T_3 .

FSH y LH

Se estimulan mediante la GnRH y se inhiben por las hormonas sexuales (feedback negativo), excepto en el momento de la ovulación: el aumento de LH provoca un aumento de estrógenos, que a su vez condiciona un pico de LH que causa la ovulación (feed-back positivo).

Acciones

Estimula la síntesis de hormonas sexuales:

- En la mujer, la FSH regula el desarrollo del folículo ovárico y estimula la secreción de estrógenos por el ovario mientras la LH interviene en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo lúteo.
- En el hombre, la LH estimula la síntesis y secreción de testosterona en las células de Leydig y la FSH estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos a la vez que regula la espermiogénesis.

Tests de exploración de la hipófisis anterior

Test de estimulación

Para estimular GH

- Hipoglucemia insulínica (patrón oro): déficit completo si GH $<3 \mu\text{g/L}$, déficit parcial si GH entre 3 y $10 \mu\text{g/L}$, normal si GH $>10 \mu\text{g/L}$.
- Determinación seriada de GH en sueño o en ejercicio (estímulos).
- Otros: test de clonidina, test de glucagón-propranolol, test de arginina...

Para estimular ACTH

- Hipoglucemia insulínica (patrón oro): se valora el estímulo de la ACTH y, por tanto, del cortisol.
- Test de CRH.
- Test de la metopirona (inhibidor de la 11- β hidroxilasa): al disminuir el cortisol, debe aumentar la ACTH.

Para estimular FSH y LH

- Test de GnRH (test de Luforan®): aumenta la FSH y la LH.

Para estimular TSH

- Test de de TRH: aumenta la TSH y la PRL.

Si se desea valorar **toda la adenohipófisis**, se realiza el triple estímulo hipofisario:

- Estímulo con TRH: respuesta de TSH y PRL.
- Estímulo con GnRH: respuesta de FSH y LH.
- Estímulo con insulina: respuesta de la GH, ACTH y cortisol.

Test de supresión

Para inhibir GH

- Test de supresión con glucosa oral: en sujetos sanos, la GH disminuye por debajo de $2 \mu\text{g/L}$ ($1 \mu\text{g/L}$ con IRMA), mientras que en acromegalia no se suprime.

Para inhibir ACTH

- Test de supresión con dexametasona (utilizado en el diagnóstico de síndrome de Cushing).

Hormonas de la neurohipófisis

La neurohipófisis libera 2 hormonas: la oxitocina y la ADH o vasopresina. Estas hormonas son sintetizadas en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, desde aquí son transportadas por vía axonal hasta la hipófisis posterior donde se almacenan en las terminaciones nerviosas en forma de gránulos. Ambas son nonapéptidos y únicamente se diferencian en las posiciones 3 y 8.

Oxitocina

Es sintetizada en núcleo paraventricular del hipotálamo.

Acciones

- Eyección láctea al actuar sobre las células mioepiteliales.
- Contracción uterina.

Estímulos: relaciones sexuales y succión del pezón.

ADH

Es sintetizada en núcleo supraóptico del hipotálamo.

Acciones

- Aumenta la reabsorción del agua libre a nivel renal al actuar sobre los receptores V2 que se encuentran el tubo contorneado distal y en conductos colectores, manteniendo así la osmolaridad plasmática.
- A dosis suprafisiológicas actúa sobre los receptores V1, provocando vasoconstricción.

Se estimula por:

- Aumento de la osmolaridad (estímulo principal), disminución de la volemia, disminución de la presión arterial.
- Fármacos: anticonvulsivantes (carbameceptina), clorpropamida, clofibrato, ciclofosfamida, vincristina, morfina.

Se inhibe por:

- Disminución de la osmolaridad plasmática (factor principal), aumento de la volemia o aumento de la presión arterial.
- Alcohol, fenitoína, clonidina, clorpromacina.

2.2.- Patología del hipotálamo

Etiología general de la patología hipotalámica

La causa más frecuente de patología hipotalámica son los tumores hipotalámicos.

Neonatos

Hemorragia intraventricular, meningitis, traumatismos.

1 mes a 2 años

Tumores (glioma óptico, histiocitosis X), hidrocefalia, meningitis, trastornos congénitos (síndromes de Laurence-Moon-Bield y de Prader-Willi).

2 a 10 años

Tumores (craneofaringioma, glioma), meningitis, encefalitis (viral y desmielinizante).

10 a 25 años

Tumores (craneofaringioma), traumatismos (fracturas de la base de cráneo), hemorragia subaracnoidea, aneurisma vascular, enfermedades inflamatorias e infiltrativas (tuberculosis, histiocitosis).

Mayores de 25 años

Enfermedad de Wernicke, tumores.

NEONATOS	- Hemorragia intraventricular - Meningitis - Traumatismos
1 MES A 2 AÑOS	- Tumores (glioma óptico, histiocitosis X) - Hidrocefalia - Meningitis - Trastornos congénitos (síndromes de Laurence-Moon-Bield y de Prader-Willi)
2 A 10 AÑOS	- Tumores (craneofaringioma, glioma) - Meningitis - Encefalitis (viral y desmielinizante)
10 A 25 AÑOS	- Tumores (craneofaringioma) - Traumatismos (fracturas de la base de cráneo) - Hemorragia subaracnoidea - Aneurisma vascular - Enfermedades inflamatorias e infiltrativas (tuberculosis, histiocitosis)
MAYORES DE 25 AÑOS	- Enfermedad de Wernicke - Tumores

El síndrome de Lawrence-Moon-Bield se caracteriza por la presencia de retraso mental, obesidad y degeneración retiniana en la infancia (alrededor de los 30 años suelen quedar ciegos). El síndrome de Prader-Willi cursa con hipogonadismo hipogonadotropo, obesidad, hipotonía muscular y retraso mental.

Tabla 1. Etiología de la patología hipotalámica.

Clínica de la patología hipotalámica

- Alteraciones sexuales, como hipogonadismo, o pubertad precoz (es la clínica más frecuente).
- Diabetes insípida (por falta de secreción de ADH).
- Otros: trastornos psíquicos, obesidad, bulimia o anorexia, somnolencia, termodisregulación, disturbios esfinterianos,

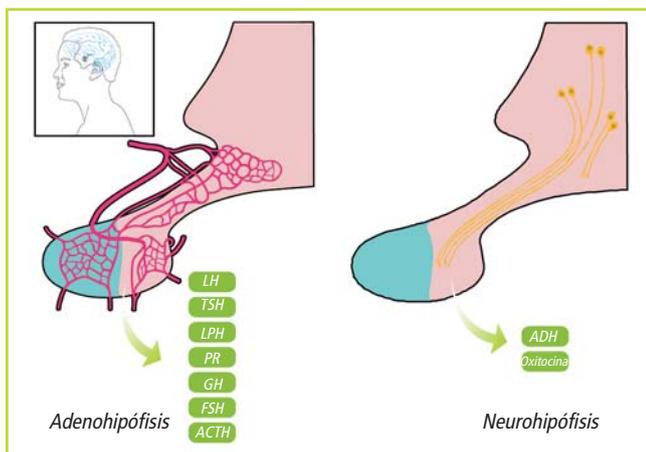


Figura 3. Adenohipófisis y neurohipófisis.

dishidrosis.

- Afectación neurológica (poco frecuente).

2.3.- Patología de la hipófisis anterior

Hipopituitarismo

Se define como el déficit de una o de varias hormonas hipofisarias.

Etiología

- Tumores (causa más frecuente):
 - En niños: craneofaringioma (supraselar).
 - En adultos: adenoma hipofisario (intraselar habitualmente).
 - Metástasis de cualquier tumor.
- Alteraciones vasculares:
 - Síndrome de Sheehan (necrosis hipofisaria postparto) (**MIR 00F, 82**).
 - Necrosis isquémica hipofisaria (en diabetes).
 - Vasculitis.
 - Aneurisma de la arteria carótida interna intracraneal.
 - Trombosis del seno cavernoso.
- Infecciones: meningitis, encefalitis, abscesos, etc.
- Granulomas: tuberculosis, histiocitosis, sarcoidosis.
- Yatrógena:
 - Cirugía de hipotálamo-hipófisis.
 - Radioterapia sobre hipófisis o nasofaringe.
- Síndrome de silla turca vacía.
- Otras causas:
 - Malformaciones o traumatismos cráneo-faciales.
 - Hemocromatosis por depósito de hierro en células gonadotropas (provoca hipogonadismo aislado) (**MIR**).
 - Anorexia nerviosa.
 - Hipofisitis autoinmune o linfocítica: más frecuente en mujeres postparto, se asocia a otras enfermedades autoinmunes. En la TAC da una imagen similar a un adenoma hipofisario.
 - Síndrome de Kallman-Morsier (**MIR**): trastorno que afecta fundamentalmente a varones, con hipogonadismo hipogonadotropo provocado por el déficit aislado de gonadotropinas por defecto en su síntesis o liberación de GnRH con anosmia o hiposmia, sin ginecomastia, criptorquidia y malformaciones renales.

Clínica

- **Alteraciones visuales:** alteración en la percepción de los colores (lo más precoz), afectación del quiasma óptico (cuadrantanopsia bitemporal superior seguida de hemianopsia bitemporal).
- **Alteraciones hormonales:** el orden habitual de aparición de déficits hormonales depende del tiempo de instauración del proceso. En casos de lesión aguda: ACTH, seguido de LH y FSH, seguido de TSH (excepto en el síndrome de Sheehan, donde la primera en afectarse es la PRL pues las células lactotropas de la hipófisis están aumentadas). En casos de lesión progresiva: GH, seguida de FSH y LH, seguida de TSH, seguida de ACTH. La clínica de los déficits hormonales se explica de forma detallada en los capítulos correspondientes, en resumen:
 - Déficit de GH (**MIR 02, 73; MIR 00F, 195**): en adultos: atrofia cutánea, disminución de la densidad ósea, aumento de la grasa abdominal y pérdida de la masa magra. En niños: retraso del crecimiento, con edad ósea inferior a la edad cronológica, retraso puberal, micropene e hipoglucemia. En diabéticos: disminución de los requerimientos de insulina.
 - Déficit de FSH y LH: en mujeres premenopáusicas (hipofunción ovárica y disminución de estrógenos): oligomenorrea e infertilidad. En mujeres postmenopáusicas: clínica

inaparente. En varones (hipofunción testicular y disminución del tamaño testicular): impotencia, atrofia testicular, infertilidad, regresión de los caracteres sexuales secundarios. En ambos sexos: disminución de la libido, disminución del vello axilar y pubiano, disminución densidad mineral ósea.

- Déficit de TSH: hipotiroidismo sin bocio y clínicamente menos florido que el hipotiroidismo primario.
- Déficit de ACTH: insuficiencia suprarrenal sin hiperpigmentación ni hiperpotasemia. Fatiga, astenia, letargia, pérdida de peso, tendencia a la hipoglucemia, anorexia, náuseas, vómitos y posible hipotensión ortostática; anemia normocrómica normocítica, hiponatremia y eosinofilia. La tiroxina aumenta las necesidades de corticoides y puede llevar a la aparición de crisis suprarrenal en pacientes con hipopituitarismo, por lo que la reposición de glucocorticoides siempre debe preceder a la de levotiroxina en el hipopituitarismo (MIR).
- Prolactina: su déficit es poco habitual y carente de expresividad clínica, excepto en el postparto, donde existe una imposibilidad para la lactancia (primer síntoma del síndrome de Sheehan). En la mayoría de casos (alteración del tallo hipofisario, por ejemplo por tumor hipofisario), el hipopituitarismo cursa con hiperprolactinemia, produciendo amenorrea, galactorrea, disminución de la libido e impotencia.
- ADH y oxitocina: su déficit es muy poco frecuente en las enfermedades hipofisarias, a diferencia de las enfermedades hipotalámicas donde suele aparecer una diabetes insípida.

Diagnóstico

- Determinación de los valores basales de hormonas: FSH, LH, estradiol y testosterona, TSH, T₃ libre y T₄ libre. El cortisol basal sólo es útil en sospechas de déficit (insuficiencia suprarrenal), pero no de exceso de producción (síndrome de Cushing) dado que se influye por el estrés. La GH basal carece de utilidad, pero sí que es útil la determinación de IGF-1 o somatomedina C, junto con su proteína transportadora IGF-BP3.
- Determinación hormonal tras estímulo/inhibición hipofisarias: (ver apartado anterior).
- Déficit de GH: pruebas de estímulo (ver apartado correspondiente). En caso de sospecha de déficit de GH en la infancia causado por disfunción neurosecretora, puede ser útil la determinación de GH a lo largo de 24 horas (MIR). En el síndrome de Laron hay la resistencia a la GH, se observan niveles elevados de GH y disminuidos de IGF-1. El tratamiento en este síndrome no se realiza con GH, sino con IGF-1 recombinante.

Tratamiento (MIR 98F, 33)

- Etiológico: en caso de tumor, cirugía transesfenoidal o radioterapia, si es inoperable. Los prolactinomas tienen un tratamiento de elección médico (agonistas dopaminérgicos).
- Sustitución de las hormonas afectas: por orden de administración:
 1. Glucocorticoides. Es muy importante que sea lo primero en administrarse para evitar una crisis suprarrenal. No es necesario el tratamiento sustitutivo mineralcorticoide, pues no se afecta la secreción de aldosterona.
 2. Levotiroxina.
 3. Sustitución gonadal.
 - Varón que no desea ser fértil: enantato de testosterona.
 - Mujer postmenopáusica: no se sustituye.
 - Mujer premenopáusica que no desea fertilidad: estrógenos y progesterona.
 - Mujer o varón que desean fertilidad: GnRH o FSH y LH dependiendo del nivel de la lesión.
 4. Sustitución con GH en caso de estar indicado (ver capítulo correspondiente). En el niño su sustitución se antepone a la de las hormonas sexuales.

5. Otros: desmopresina (DDAVP) si diabetes insípida. El déficit de prolactina no se trata.

	DETERMINACIONES BASALES	PRUEBAS FUNCIONALES	TRATAMIENTO
GH	IGF-1	Hipoglucemia insulínica	GH recombinante
ACTH	Cortisol basal <3,5 (>18 excluye)	Hipoglucemia insulínica Test de ACTH	Hidrocortisona 1º defecto a corregir
PRL	PRL basal	Estimulación con TRH o metoclopramida	No se sustituye Lactancia artificial
TSH	TSH Y T ₄ L basales	Test de TRH (en desuso)	Levotiroxina oral después de corticoides si déficit de ACTH
LH/FSH	Testosterona en el hombre Menstruación en la mujer Si alteración de las anteriores, determinación de LH/FSH	Test de GnRH Estimulación clomifeno	Esteroides gonadales si no deseo fértil Si deseo fértil LH/FSH

Tabla 2. Diagnóstico y tratamiento de hipopituitarismo.

Adenomas hipofisarios

Representan el 10% de las neoplasias intracraneales. La mayoría son benignas y de crecimiento lento.

Clasificación

Según el tamaño se clasifican en microadenomas (<1 cm) y macroadenomas (>1 cm). Según la producción hormonal se clasifican en:

- Productores de PRL (los más frecuentes): prolactinomas.
- Productores de GH (acromegalia). Con frecuencia producen también PRL.
- Productores de ACTH (enfermedad de Cushing).
- Productores de FSH/LH (muy poco frecuentes).
- Productores de TSH (muy poco frecuentes).
- Adenomas no funcionantes: a veces producen fracciones de hormonas (subunidad α).

Clínica

- Derivada de la producción hormonal: producción de hormonas por el tumor y/o aumento de PRL por compresión del tallo.
- Derivada del efecto local: cefalea (frecuente en tumores voluminosos) y alteraciones visuales. El defecto campimétrico más frecuente es la hemianopsia bitemporal; si se extiende lateralmente puede invadir los senos cavernosos provocando parálisis oculomotoras, la más frecuente la del III par craneal.
- Apoplejía hipofisaria: sangrado agudo del adenoma que provoca la aparición brusca de cefalea, vómitos, alteraciones visuales, hipopituitarismo y disminución del nivel de conciencia (MIR 07, 53). Los factores predisponentes son presencia de adenoma previamente conocida, HTA, embarazo, puerperio, shock, drepanocitosis. Existe tendencia a la hipoglucemia e hipotensión. El tratamiento son glucocorticoides y cirugía de descompresión urgente.

Diagnóstico

- Estudio hormonal (con valores basales de hormonas y, si procede, tras estímulo).
- Estudio oftalmológico.
- Estudios de imagen: de elección RNM, TAC.

Tratamiento

- Observación: en microadenomas no secretores, se realiza seguimiento con RM seriadas. No suelen tener tendencia al crecimiento.
- Cirugía transesfenoidal, excepto en el prolactinoma (tratamiento con agonistas dopaminérgicos). Efectos secundarios: hipopituitarismo, diabetes insípida, rinorrea de LCR, pérdida de visión, parálisis del III par craneal, recidiva. Todos estos efectos secundarios y complicaciones son más frecuentes en el tratamiento de los macroadenomas.
- Radioterapia: si recidiva, paciente inoperable y como coadyuvante a cirugía y tratamiento médico.

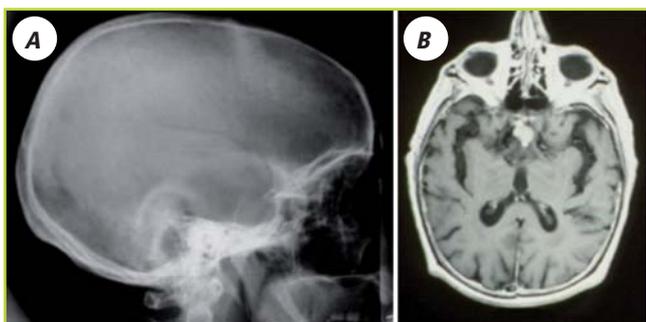


Figura 4. A. Radiografía de cráneo de un paciente con adenoma hipofisario (nótese el ensanchamiento de la silla turca) B. Imagen de RM de adenoma hipofisario.

Síndrome de la silla turca vacía

Es una herniación de la cisterna subaracnoidea en la silla turca.

Etiología

- Idiopática o primaria (lo más frecuente, no existe evidencia de tumor preexistente). Es más frecuente en mujeres obesas con hipertensión arterial.
- Secundaria a patología hipofisaria (cirugía o radioterapia hipofisarias, síndrome de Sheehan).

Clínica

- Lo más frecuente es que sea asintomática.
- Cefalea (síntoma más frecuente), alteraciones visuales por arrastre del quiasma, rinoliquorrea (poco frecuente).
- Déficit de cualquier hormona hipofisaria. En ocasiones, puede aparecer hiperprolactinemia.

Diagnóstico

- Estudios hormonales hipofisarios.
- RNM hipofisaria: diagnóstico definitivo.

Tratamiento

- Si asintomática: no precisa tratamiento.
- Si alteraciones visuales o rinorrea de LCR: cirugía.

Acromegalia

Etiología

- Aumento de GH hipofisaria (90%), por:
 - Adenoma hipofisario (lo más frecuente): suelen ser macroadenomas. Los niveles de GH se correlacionan con el tamaño del tumor. Pueden formar parte de un síndrome MEN-1 (MIR 03, 118).
 - Raro: hiperplasia de células somatotropas, carcinoma hipofisario.
- Otras causas (muy poco frecuentes): aumento de GH extrahipofisario, aumento de GH-RH de origen hipotalámico o extrahipotalámico.

Fisiopatología

Persiste el ritmo pulsátil de la GH, aunque con un patrón anormal (se pierde el pico del sueño). Entre picos, la GH no suele descender a valores normales. Pueden secretar también PRL.

Clínica

- Crecimiento de partes acras (manos, pies, prognatismo con maloclusión dentaria) y aumento de partes blandas (macroglia, bocio, cardiomegalia, visceromegalia).
- HTA, sudoración, cefalea, síndrome de apnea del sueño (SAOS), artropatía, neuropatía periférica (síndrome del túnel carpiano).
- Galactorrea, alteraciones menstruales, disminución de la libido e impotencia.
- Manifestaciones cardiovasculares, con aumento de la mortalidad cardiovascular (MIR 08, 72; MIR 99, 72).
- Diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia hidrocabonada.
- Aumenta la incidencia de cáncer de colon: colonoscopia si >50 años, cada 3-5 años si enfermedad activa, historia familiar de cáncer de colon o la presencia de 3 o más pólipos cutáneos (acrocordomas).
- Alteración de los campos visuales.

Análítica

- Hiperfosfatemia e hipercalcemia sin hipercalcemia
- Insulinresistencia, con hiperglucemia e hiperinsulinismo.

Diagnóstico

La GH basal no es válida para el diagnóstico.

- Somatomedina C (IGF-I) elevada (para el sexo y la edad del paciente).
- Ausencia de supresión de GH 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa (prueba de elección) (MIR 97, 206). En acromegalia: GH >1 µg/L con IRMA (>2 µg/L con RIA).
- RM hipotálamo-hipofisaria con gadolinio.
- Campimetría visual.

Tratamiento

La primera opción terapéutica es la cirugía y en recientes algoritmos terapéuticos el tratamiento farmacológico se sitúa en segunda línea, en detrimento de la radioterapia.

- Quirúrgico (de elección): cirugía transesfenoidal. Efectos secundarios: recidiva e hipopituitarismo (son más frecuentes en un macroadenoma).
- Tratamiento médico:
 - Análogos de somatostatina: indicados pre-cirugía, en recidivas tras cirugía o radioterapia, o en enfermos inoperables: octreótido o lanreótido. Los efectos secundarios más frecuentes de estos fármacos son las molestias gastrointestinales y existe un mayor riesgo para desarrollar a largo plazo colelitiasis.
 - Pegvisomant (GH modificada que actúa como antagonista del receptor): los niveles de GH no disminuyen pero sí los de IGF-1.
 - Agonistas dopaminérgicos: como coadyuvantes a los análogos de somatostatina (no muy eficaces). Se utilizan porque en acromegálicos la bromocriptina inhibe la producción de GH.
- Radioterapia: en casos de recidiva, persistencia de enfermedad tras la cirugía transesfenoidal o rechazo de la cirugía por el paciente. Contraindicada cuando existen trastornos visuales (produce edema cerebral y lesiones oculares irreversibles).
- Criterios de curación: IGF-1 en los límites normales para la edad y el sexo del paciente y GH tras sobrecarga oral con glucosa <1 µg/L con IRMA (<2 µg/L con RIA) (MIR 00, 70).

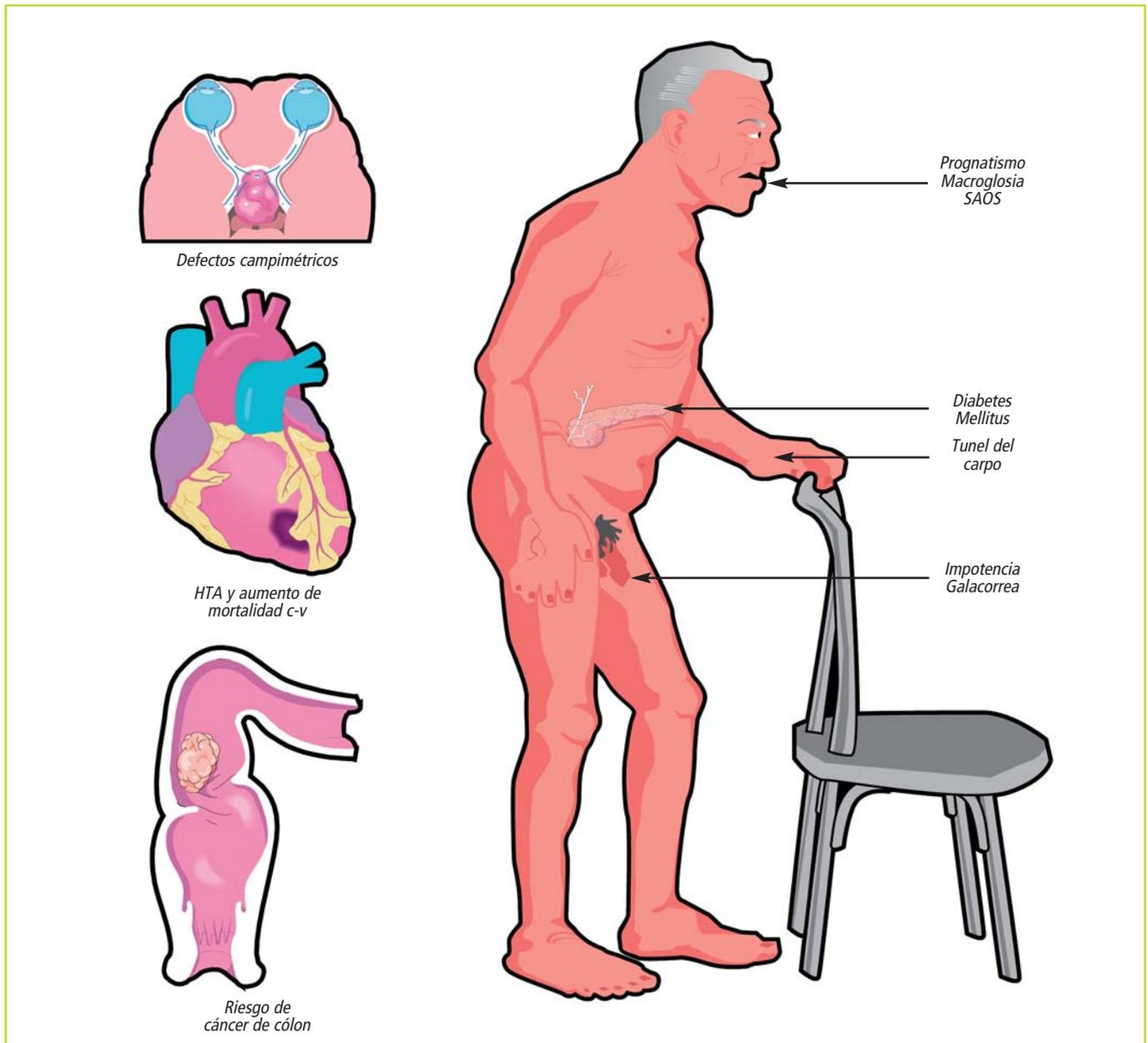


Figura 5. Manifestaciones clínicas de la acromegalia.

RECUERDA

En acromegálico no hay hipercalcemia sino hipercalcemia. Cuando se presenta hipercalcemia hay que sospechar que ésta se deba a un hiperparatiroidismo primario, en el contexto de un MEN 1.

Hiperprolactinemia

Es la patología hipofisaria más frecuente. Es más frecuente en mujeres. Se define como la detección de cifras de PRL > 25 µg/L, realizando en condiciones basales (reposo y sin estrés) la media de varias determinaciones.

Etiología (MIR 06, 70; MIR 05, 70; MIR 02, 74)

Fisiológica

- Embarazo (segunda causa más frecuente de hiperprolactinemia y primera causa de hiperprolactinemia fisiológica) y lactancia.
- Sueño.
- Estrés.

- Relaciones sexuales, estimulación del pezón.

Fármacos

(Causa más frecuente de hiperprolactinemia).

- Antagonistas de receptores dopaminérgicos.
 - Metoclopropamida, sulpiride, domperidona.
 - Fenotiacina (clorpromacina).
 - Butirofenonas.
- Otros: estrógenos (anticonceptivos), benzodiazepinas, opiáceos, cimetidina, antidepresivos tricíclicos, otros (verapamil, acetato de ciproterona, reserpina, alfa-metildopa).

Lesiones en región hipotálamo-hipofisaria

- Hipotálamo: cualquier lesión hipotalámica puede producir hiperprolactinemia por descenso de la dopamina hipotalámica y cese de la inhibición de PRL.
- Lesiones hipofisarias:
 - Prolactinoma.
 - Tumores mixtos (secretores de prolactina y otras hormonas).
 - Tumores que comprimen el tallo hipofisario.
 - Síndrome de la silla turca vacía, por compresión del tallo hipofisario.
 - Hipofisitis linfocitaria.

Otras causas

- Hipotiroidismo primario: el aumento de TRH estimula la producción de PRL.
- Aumento de estrógenos: cirrosis, poliquistosis ovárica, tumores ováricos.
- Insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática.
- Lesiones de pared torácica: herpes zóster, quemaduras y traumatismos torácicos.

Hiperprolactinemia idiopática

¿Qué hacer ante el hallazgo de hiperprolactinemia?

1. Confirmar mediante extracción adecuada (sin estrés y media de tres determinaciones).
2. Descartar causas fisiológicas (embarazo) e ingesta de fármacos que aumentan la PRL.
3. Descartar hipotiroidismo, hepatopatía, nefropatía, lesiones torácicas.
4. Descartar prolactinoma (mediante RM hipotálamo-hipofisaria).

Prolactinoma

Es el adenoma hipofisario más frecuente (**MIR 97F, 80**). Son más frecuentes en mujeres. Los microadenomas son más frecuentes que los macroprolactinomas. En hombres, dado el retraso diagnóstico por la ausencia de clínica, es más frecuente la aparición de macroprolactinomas.

Clínica

-En mujeres suelen ser **microadenomas**:

- Galactorrea
- Hipogonadismo hipogonadotropo, por déficit de GnRH (**MIR 01F, 131**): infertilidad, oligomenorrea, disminución de la libido, osteoporosis.
- Poco frecuente es la clínica por compresión: cefalea, alteraciones visuales (**MIR 08, 63**), hipopituitarismo.
- Los macroprolactinomas pueden aumentar durante el embarazo y, por tanto, las complicaciones de este crecimiento dan con mayor frecuencia clínica.

- En varones suelen ser **macroadenomas**:

- Clínica por compresión: cefalea, alteraciones visuales e hipopituitarismo.
- Hipogonadismo hipogonadotrópico: impotencia, disminución de la libido, infertilidad.
- Galactorrea y ginecomastia: muy poco frecuentes en varones.

Diagnóstico

- **Determinación de prolactina**: siempre en condiciones adecuadas y tras descartar otras causas de hiperprolactinemia.
 - Valores de 25 a 100 µg/L sugieren macroadenoma no funcionante o fármacos.
 - Valores >150 µg/L sugieren prolactinoma, si >200 es excepcional que no se deba a prolactinoma. Existe correlación entre los niveles de PRL y el tamaño del prolactinoma.
- Estudios de imagen: RM hipotálamo-hipofisaria con contraste (gadolinio).

Tratamiento**Indicaciones de tratamiento (MIR 08, 73)**

- Macroprolactinomas: siempre deben tratarse.
- Microprolactinomas: con síntomas molestos, o alto riesgo de osteoporosis, o mujeres asintomáticas con deseo gestacional. Si no se trata, se realizará un control periódico de los niveles de PRL.

Tipo de tratamiento

- Tratamiento **médico** con agonistas dopaminérgicos: es el tratamiento de elección tanto en micro como en macroprolactinomas (**MIR 03,117; MIR 98F, 33**). Reducen los niveles de PRL y el tamaño tumoral (en algunos casos incluso desaparece). Clásicamente se ha utilizado la **bromocriptina**. Nuevos fármacos como cabergolina o quinagolida han mos-

trado eficacia similar con menos efectos secundarios y son una alternativa en pacientes que no responden al tratamiento con bromocriptina. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, vómitos e hipotensión ortostática.

- Cirugía transesfenoidal: indicada en caso de fracaso o intolerancia al tratamiento médico y ante la presencia de síntomas visuales graves que no responden al tratamiento médico. La cirugía tiene un bajo índice de curaciones, por lo que tras la misma suele ser necesario el tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

- Radioterapia: se reserva para prolactinomas que recidivan tras la cirugía y no responden a tratamiento médico.

Prolactinoma y embarazo

- Microprolactinoma: suspender el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y vigilar los niveles de PRL; si PRL>400 µg/L, reiniciar el tratamiento con bromocriptina. También está aceptado mantener el tratamiento con bromocriptina (no con el resto de fármacos).

- Macroprolactinoma: mantener el tratamiento con bromocriptina.

Ginecomastia (MIR 03, 122; MIR 99, 255)

El prolactinoma es una causa infrecuente de ginecomastia.

- Ginecomastia fisiológica: recién nacido, adolescente, anciano.

- Ginecomastia patológica:

- Déficit de producción o acción de la testosterona: hipogonadismo (síndrome de Klinefelter...), hiperprolactinemia, insuficiencia renal.
- Aumento de la producción de estrógenos: tumores testiculares productores de estrógenos, tumores productores de hCG (pulmón), hepatopatía, malnutrición, hipertiroidismo, enfermedad suprarrenal.
- Fármacos: estrógenos, antiandrógenos, cimetidina, omeprazol, IECA, antagonistas del calcio, opiáceos, anabolizantes esteroideos, ketoconazol, espironolactona, metronidazol.
- Idiopática.

RECUERDA

Una ginecomastia brusca en un hombre hace pensar en un **tumor testicular productor de:**
β-hCG (lo más frecuente) = Seminoma
Estrógenos (derivado de células de Sertoli o Leydig)

Otros adenomas hipofisarios**Adenoma productor de ACTH**

Es la enfermedad de Cushing (ver capítulo correspondiente). Los niveles de ACTH son normales o están ligeramente aumentados.

Adenoma productor de TSH

Valores elevados o inapropiadamente normales de TSH junto con niveles de T₄ elevados. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con la resistencia a las hormonas tiroideas utilizando la RM hipotálamo-hipofisaria (suelen ser macroadenomas visibles en la RM), el cociente subunidad α/TSH (>1 en el adenoma por la excesiva liberación de subunidad α), y el test de TRH (no provoca aumento de TSH en el adenoma y sí en la resistencia) (**MIR 02, 72**). Clínicamente se manifiesta con hipertiroidismo y bocio difuso junto con los síntomas locales derivados del tamaño tumoral.

Adenoma productor de gonadotropinas

Segregan fundamentalmente FSH y subunidad α, siendo rara la hipersecreción de LH aislada. Suelen ser macroadenomas que se diagnostican por síntomas compresivos.

2.4.- Patología de la neurohipófisis

La ADH o vasopresina se encarga de la concentración de la orina a nivel renal al actuar sobre los receptores situados en el túbulo contorneado distal y túbulos colectores, manteniendo así la osmolaridad plasmática.

Diabetes insípida neurogénica o central

Consiste en la falta de secreción de ADH por la neurohipófisis.

Etiología

Primaria

- Idiopática (causa más frecuente).
- Hereditaria:
 - Autosómica dominante.
 - Recesiva ligada a X.
 - Autosómica recesiva: en el síndrome DIDMOAD o síndrome de Wolfram, que asocia: diabetes insípida neurogénica, diabetes mellitus tipo 1, atrofia óptica, sordera neurosensorial y dilatación de vías urinarias.

Secundaria

- A patología hipotalámica: tumores o granulomas hipotalámicos (metástasis, sarcoidosis, enfermedad de Hans-Schüller-Christian: tríada de diabetes insípida, exoftalmos y lesiones óseas), cirugía hipotálamo-hipofisaria (puede ser transitoria o permanente), traumatismos craneales.
- A cualquier causa de hipopituitarismo (poco frecuente).
- A fármacos: clorpromacina, fenitoína, alcohol.

Clínica

Los síntomas se presentan de modo brusco, apareciendo poliuria, nicturia y polidipsia. En los niños puede manifestarse como enuresis nocturna.

Diagnóstico

- Disminución de la osmolaridad urinaria (<300 mOsm/kg) y de la densidad urinaria (<1010).
- Aumento de la osmolaridad plasmática (>290 mOsm/kg).
- Prueba de la sed o **prueba de la deshidratación (MIR 04, 48; MIR 97F, 81)** o Test de Miller: se realiza en caso de duda. No es necesario realizarlo cuando el paciente presenta signos de deshidratación, la $Osm_p > 295$ mOsm/Kg o la concentración de $Na^+ > 145$ mEq/L. Valora la capacidad renal de excreción de orina hipertónica ante la restricción de agua. Tras suspender la ingesta líquida, se determina la osmolalidad urinaria (Osm_u) y la osmolalidad plasmática (Osm_p) y posteriormente se administra vasopresina acuosa (ADH) y se vuelven a determinar.
 - En los sujetos con **función hipofisaria normal**, tras la deshidratación, la osmolalidad urinaria es de dos a cuatro veces mayor que la del plasma y no se eleva más de un 9% tras la inyección de vasopresina (la secreción ya es máxima previa a la inyección).
 - En la **polidipsia primaria** (potomanía) se concentra ligeramente la orina tras la deshidratación, pero sube por encima de la plasmática. En estos casos, hay que prolongar más tiempo la prueba pues la respuesta puede tardar varias horas en aparecer. El aumento en la concentración urinaria tras el suplemento de vasopresina es menor del 9%.
 - En la **diabetes insípida central**, la osmolalidad urinaria no aumenta por encima de la osmolalidad del plasma en respuesta a la deshidratación, pero al administrar ADH la osmolalidad urinaria aumenta más de un 9% (generalmente >50% si es completa y entre el 9% y el 50% si es incompleta).
 - En la **diabetes insípida nefrógena** la osmolalidad urinaria no aumenta por encima de la osmolalidad plasmática tras la deshidratación y tampoco tras la administración de ADH.

	TRAS RESTRICCIÓN HÍDRICA	TRAS ADMINISTRAR ADH
INDIVIDUOS SANOS	$Osm_u > Osm_p$	Aumento $Osm_u < 9\%$
POLIDIPSIA PRIMARIA	$Osm_u > Osm_p$	Aumento $Osm_u < 9\%$
D.I. CENTRAL COMPLETA	$Osm_u < Osm_p$	Aumento $Osm_u > 50\%$
D.I. CENTRAL PARCIAL	$Osm_u < Osm_p$	Aumento $Osm_u 9-50\%$
D.I. NEFRÓGENICA	$Osm_u < Osm_p$	NO aumento Osm_u

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre: DIC, DIN y polidipsia primaria.

Tratamiento

- Desmopresina (vía intranasal u oral): de elección
- Vasopresina acuosa (s.c. o i.m. cada 3-6 horas): en pacientes inconscientes.
- Otros tratamientos menos eficaces que pueden emplearse en el tratamiento de la diabetes insípida central parcial son: clorpropamida, carbamacepina y clofibrato.

RECUERDA

Por orden de frecuencia las causas de DIC son las siguientes:

- 1º Idiopática.
- 2º Traumatismo craneoencefálico.
- 3º Tumores cerebrales o hipofisarios.
- 4º Cirugía hipotalámica o hipofisaria.

La clínica típica con la que hay que relacionar la DI es con la de una persona joven que de manera brusca comienza a beber grandes cantidades de agua.

El craneofaringioma es un tumor supraselar que se relaciona con: déficit de GH, DIC y calcificaciones supraselares en paréntesis.

Diabetes insípida nefrogénica

Falta de respuesta renal completa o parcial a la ADH.

Etiología

Las formas secundarias son más frecuentes que las primarias.

Primaria

- Recesiva ligada al cromosoma X que afecta al gen del receptor V2 de la ADH.

Secundaria

- Patologías renales: nefropatías crónicas glomérulo-tubulares, poliquistosis renal, tras uropatías obstructivas (tarda en recuperarse 1-2 meses).
- Hipercalcemia, hipopotasemia (insensibilidad de ADH en el túbulo).
- Fármacos: litio, demeclociclina (tipo de tetraciclina).

Tratamiento

1. Restricción de sal
2. Hidroclorotiacida (diurético tiazídico)
3. Como coadyuvante: indometacina.

Secreción inadecuada de ADH (SIADH)

Se produce por una secreción inapropiadamente alta en relación con la osmolaridad plasmática.

Etiología

- Estrés.

- Neoplasias malignas: es la causa más frecuente, siendo la neoplasia que con mayor frecuencia produce ADH el carcinoma bronquial de células pequeñas (oat cells).
- Patología benigna pulmonar: síntesis local de ADH.
 - Neumonías, sobre todo las atípicas (la hiponatremia es muy característica de las neumonías atípicas).
 - Tuberculosis pulmonar, asma bronquial.
 - Absceso pulmonar.
 - Ventilación mecánica.
- Enfermedades del SNC, que afectan al área hipotalámica.
 - Tumores, cirugía o traumatismos del SNC.
 - Hemorragia subaracnoidea o hematoma subdural.
 - Lupus eritematoso sistémico con afectación del SNC.
 - Infecciones: meningitis, encefalitis.
 - Síndrome de privación alcohólica y delirium tremens.
- Fármacos: clorpropamida, carbamacepina, clofibrato, tiazidas, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, morfina.
- Otras causas:
 - Hipotiroidismo.
 - Insuficiencia suprarrenal.
 - Patología cardíaca: tras comisurotomía de la válvula mitral.
 - Porfiria aguda intermitente.
 - Síndrome de Guillain-Barré.

Patogenia

El exceso de ADH produce retención pura de agua libre produciendo dilución del sodio plasmático y concentración del sodio urinario: hiponatremia y natriuresis.

El mecanismo de escape de la antidiuresis es un mecanismo protector contra el exceso de retención de agua e hiponatremia severa en casos de exposición prolongada a ADH. Debido a este fenómeno, no aparecen edemas en el SIADH, pues el líquido extracelular se encuentra prácticamente normal.

Clínica

Síntomas propios de la hiponatremia, que dependen de las cifras de sodio plasmático y de la velocidad de instauración de la misma (en la hiponatremia crónica la clínica es poco llamativa).

- Na^+ plasmático >110 mEq/L: anorexia, náuseas, vómitos, irritabilidad.
- Na^+ plasmático <110 mEq/L: hiporreflexia, debilidad muscular, convulsiones, estupor.

Diagnóstico

Criterios diagnósticos del SIADH (MIR 01,121; MIR 99, 78)

- Hiponatremia ($\text{Na} <130$ mEq/l) hipoosmolar ($\text{Osm plasma} <275$ mOsm/Kg) con normovolemia (ausencia de edemas o datos de deshidratación).
- Osmolalidad y sodio urinarios inadecuadamente elevados (>100 mOsm/kg y >20 mmol/l, respectivamente, con ingesta normal de sodio y agua)
- Ausencia de insuficiencia renal, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal.

La determinación de los niveles de ADH es de poca utilidad. El SIADH no puede ser diagnosticado con seguridad en presencia de estrés importante, dolor, hipovolemia, hipotensión u otros estímulos capaces de inducir una liberación de ADH.

Si duda diagnóstica: **prueba de sobrecarga hídrica** (siempre con $\text{Na} >125$ mEq/L): se administran 20 mL de agua por kg peso durante 20 minutos y se controla la diuresis durante 5 horas:

- **Individuos sanos**
 - Excretan al menos 80% del agua ingerida en las 5 horas.
 - Osm urinaria <100 mmol/kg en al menos de una de las muestras.
- **SIADH**
 - Eliminan $<40\%$ del agua ingerida.

- Orina no hipotónica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras causas de hiponatremia (*ver Nefrología*).

Tratamiento (MIR 99, 77)

- Tratamiento de la enfermedad de base.
- Restricción de líquidos (800-1000 mL/día), pudiendo asociar diuréticos de asa (furosemida).
- Fármacos que bloqueen la acción de la ADH, indicados en SIADH paraneoplásico:
 - Demeclociclina.
 - Litio (nefrotóxico).
- Tratamiento de hiponatremias graves o agudas: suero salino 0,9% o hipertónico 3% + diurético de asa como furosemida.

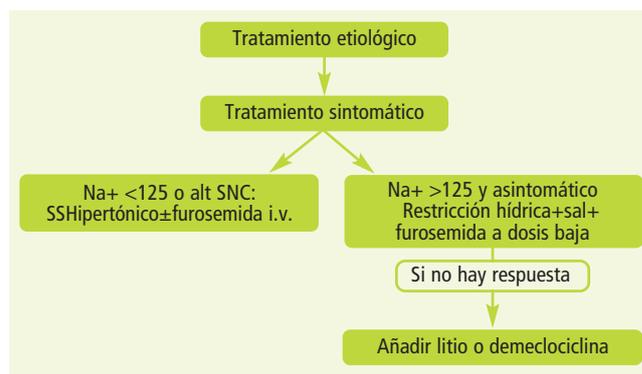


Figura 4. Tratamiento del SIADH.

RECUERDA

Las acciones endocrinas del litio:
 Estimula PTH → Hipercalcemia
 Inhibe la acción de la ADH en el túbulo colector → DIN
 Inhibe la liberación de hormonas tiroideas → Hipotiroidismo primario

TEMA 3 ● ● ● TIROIDES

ENFOQUE MIR

Este tema es muy importante para el MIR, así que te aconsejamos que le prestes especial atención a todos sus puntos: hipotiroidismo (clínica y diagnóstico), hipotiroidismo subclínico, enfermedad de Graves (tratamiento), tiroiditis (todos los tipos: clínica y tratamiento), nódulo tiroideo (PAAF) y cáncer tiroideo (tipos, pronóstico y tratamiento de cada uno).

3.1.- Fisiología

Síntesis, transporte y metabolismo

El tiroides produce el 100% de la tiroxina (T_4) plasmática y un 20% de la triyodotironina (T_3) plasmática, procediendo el 80% restante de T_3 de la conversión periférica de la T_4 . La T_3 es tres veces más potente que la T_4 y tiene una vida media menor que ésta. La T_4 es más abundante. La fracción metabólicamente activa es la que circula de forma

libre, el resto se une a proteínas plasmáticas: la más importante es la globulina transportadora de tiroxina (TBG), que tiene mayor afinidad por la T_4 , (mayor porcentaje de T_3 libre que de T_4 libre), prealbúmina y albúmina. Si hay alteraciones en la concentración de proteínas también se altera la concentración de hormona total. Si por distintas causas (embarazo, estrógenos, hepatitis, cirrosis biliar, porfiria aguda intermitente, infección por VIH, heroína, clofibrato, metadona...) aumenta la TBG, aumentan las hormonas totales, siendo normales las libres. Del mismo modo, cuando la TBG está disminuida (andrógenos, dosis altas de glucocorticoides...), disminuyen las hormonas totales plasmáticas, permaneciendo normales las libres. Por tanto, siempre se debe medir la concentración de hormona tiroidea libre (T_4L y T_3L). Un 40% de la T_4 se transforma a nivel periférico en T_3 o en T_3 inversa o reversa (rT_3). Esta última apenas tiene efectos metabólicos.

Acciones

Las hormonas tiroideas activan el metabolismo energético, incrementando el consumo calórico, y regulan el crecimiento y maduración de los tejidos y el recambio de prácticamente todos los sustratos, vitaminas y hormonas.

Regulación

La TRH hipotalámica activa la secreción de TSH, que a su vez estimula la hipertrofia e hiperplasia del tiroides y la síntesis y secreción de hormonas. Las hormonas tiroideas, fundamentalmente la T_3 , inhiben la secreción de TSH y de TRH. Es un claro ejemplo de retroalimentación negativa: si aumentan T_4L y T_3L , disminuye la TSH. Si disminuyen T_4L y T_3L , aumenta la TSH.

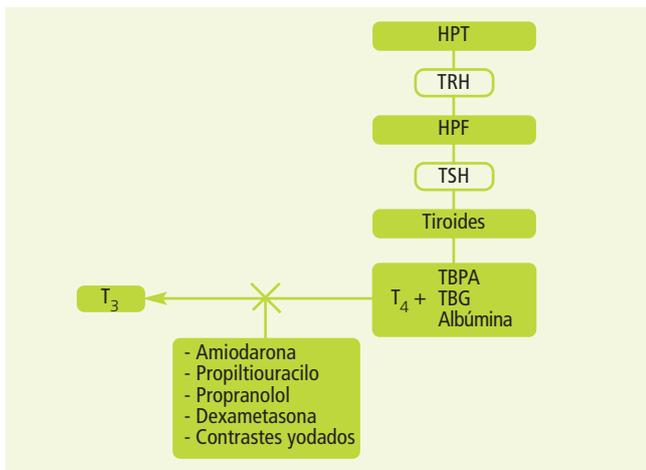


Figura 1. Regulación hormonal tiroidea.

Situaciones en las que la conversión periférica de T_4 a T_3 está disminuida

- Fisiológicas: neonatos, ancianos.
- Ayuno y desnutrición.
- Enfermedad sistémica grave, traumatismo y postoperatorio.
- Fármacos: propiltiouracilo, dexametasona, propranolol, amiodarona, contrastes yodados.

Efecto Wolff-Chaikoff

Bloqueo de la organificación del yodo y de la síntesis de hormonas tiroideas, por la administración de forma aguda de grandes dosis de yodo. Induce la aparición de bocio e hipotiroidismo, sobre todo en pacientes con enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, pacientes que han recibido radioyodo o radioterapia cervical.

Fenómeno de Jod-Basedow

Inducción de tirotoxicosis por la administración de grandes cantidades de yodo (fenómeno inverso). Más frecuente en tiroides con patología previa (bocio multinodular).

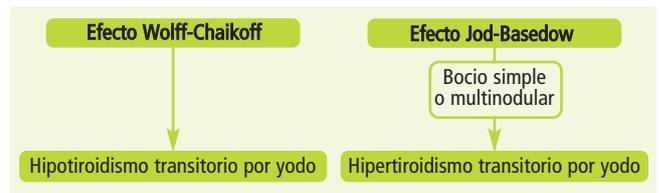


Figura 2. Efecto Wolf Chaikoff y efecto Jod-Basedow.

Calcitonina

Es sintetizada en las células C o parafoliculares del tiroides, de origen neuroendocrino. Provoca hipocalcemia teórica, aunque no es clínicamente importante en la regulación del calcio plasmático. Inhibe la resorción ósea, pudiéndose utilizar en el tratamiento de la osteoporosis. En su regulación no interviene la TSH, sino el calcio plasmático. La hipercalcemia aumenta la calcitonina y la hipocalcemia la disminuye.

Anticuerpos antitiroideos

Son de varios tipos: los antimicrosomales o antiperoxidasa ($aTPO$), los antitiroglobulina (aTG) y los dirigidos frente al receptor de TSH (TSI, TSAb, TSH, TBII, TRAb, TRAC). Pueden aparecer en personas sanas, sobre todo de edad avanzada, pero en general aparecen en enfermedades tiroideas autoinmunes (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto).

3.2.- Síndrome del eutiroides enfermo o síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea

En enfermedades graves, traumatismos importantes o situaciones de estrés, se produce una disminución de la conversión periférica de T_4 a T_3 y un aumento de la conversión de T_4 a rT_3 , lo que causa un descenso de la T_3 libre y un aumento de la rT_3 . La T_4L y la TSH pueden estar normales o disminuidas (MIR 01, 71; MIR 98,133). Es un cuadro frecuente en pacientes de cuidados intensivos y no precisa tratamiento.

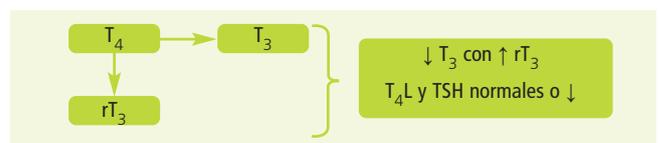


Figura 3. Síndrome del eutiroides enfermo.

3.3.- Bocio simple

Es el agrandamiento de la glándula tiroidea no producido por procesos inflamatorios ni neoplásicos, con niveles normales de hormonas tiroideas y TSH. Puede ser multinodular o difuso.

- Bocio endémico: cuando afecta a más del 10% de la población de un lugar. Secundario generalmente a déficit de yodo.
- Bocio esporádico: más frecuente en mujeres.

Etiología

- Déficit de yodo: causa más frecuente de bocio endémico.
- Sustancias bociógenas:
 - Alimentos: coles, berzas, grelos, repollo, mandioca, mijo.
 - Fármacos: litio (el principal), antitiroideos, ácido paraaminosalicílico, fenilbutazona, contrastes yodados, perclorato

potásico, tiocianato.

- Administración crónica de yodo: amiodarona, expectorantes.
- Dishormogénesis: es la alteración congénita de la síntesis de las hormonas tiroideas, entre las cuales se encuentra el síndrome de Pendred (bocio simple o con hipotiroidismo, y sordera neurógena).

Clinica

Suele ser asintomático, excepto cuando produce compresión de estructuras vecinas: disfagia, disnea, compromiso del retorno venoso que se acentúa al elevar los brazos (signo de Pemberton) produciendo mareo y síncope. La ronquera por compresión del nervio recurrente es menos frecuente y sugiere neoplasia. Puede aparecer dolor por hemorragia local. No existe clínica de hiper ni hipofunción tiroidea.

Diagnóstico

- Exploración física.
- Hormonas tiroideas y TSH: para ser considerado un bocio simple, deben ser normales.
- Pruebas de imagen: ecografía (nos informa del tamaño y de la presencia de nódulos) y gammagrafía tiroideas.
- Radiografía de tórax y cuello: valora la posible desviación traqueal y la presencia de calcificaciones.
- TC cérvico-torácico: en bocios retroesternales.

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar.

Ante paciente asintomático:

1. Actitud expectante.
2. Tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras (dosis que mantiene la TSH por debajo de lo normal con T_4L normal): sobre todo en jóvenes con bocio grande. La terapia con levotiroxina a dosis supresoras tiende a abandonarse, ya que obliga a mantener el tratamiento de por vida (si retiramos el tratamiento recurre el bocio), con los efectos secundarios a nivel óseo y cardíaco que conlleva.
3. Radioyodo ($I-131$). De elección en pacientes de alto riesgo quirúrgico y clínica compresiva. Efectos secundarios: tiroiditis post radioyodo (puede producir aumento transitorio del bocio y exacerbar la clínica compresiva) e hipotiroidismo.

Si el paciente tiene síntomas compresivos o sospecha de neoplasia: cirugía.

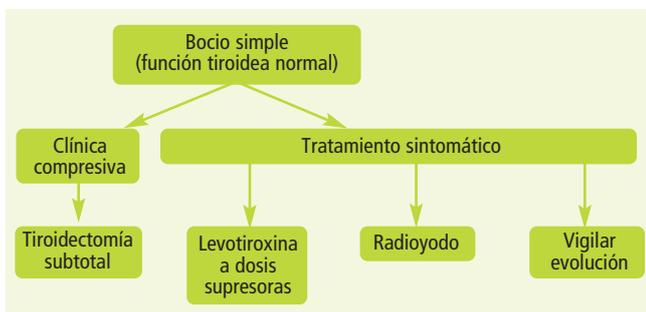


Figura 4. Tratamiento del bocio simple.

Profilaxis

Sal o agua yodada, en áreas de déficit de yodo.

3.4.- Hipotiroidismo

Es la situación resultante del déficit de secreción de hormonas tiroideas, más frecuente en mujeres. Su frecuencia es elevada, sobre todo por encima de los 60 años.

Etiología

- **Hipotiroidismo primario** (95%): por patología primaria tiroidea.
 - Déficit endémico de yodo (causa más frecuente en el mundo).
 - Hipotiroidismo autoinmune (causa más frecuente en países desarrollados): hipotiroidismo idiopático, tiroiditis de Hashimoto (causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la infancia, causa más frecuente de hipotiroidismo con bocio). Se puede asociar a otras enfermedades autoinmunes, entre ellas a la enfermedad de Graves.
 - Disgenesias tiroideas (causa más frecuente de hipotiroidismo congénito): aplasia, hipoplasia, glándula ectópica.
 - Dishormogénesis.
 - Hipotiroidismos transitorios: tiroiditis subaguda indolora, tiroiditis subaguda de De Quervain.
 - Ablación tiroidea (hipotiroidismo transitorio o permanente): yodo radiactivo, cirugía tiroidea, radiación de neoplasias cervicales.
 - Fármacos que contienen yodo (amiodarona, litio, tiamidas, perclorato potásico, tiocianato): por efecto Wolff-Chaikoff, siendo especialmente susceptibles los pacientes con enfermedad de Graves y el feto.
 - Bociógenos.
- **Hipotiroidismo secundario**: de origen hipofisario.
- **Hipotiroidismo terciario**: de origen hipotalámico.
- **Resistencia periférica** a las hormonas tiroideas (raro).

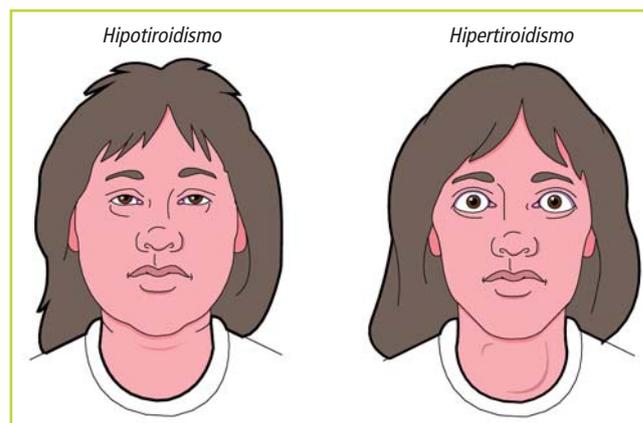


Figura 5. Expresión facial en hipo e hipertiroidismo.

Clinica

Infancia

Neonatal (hipotiroidismo congénito): ictericia neonatal persistente, llanto ronco, estreñimiento, somnolencia y problemas de alimentación. No hay bajo peso al nacer pues el crecimiento intraútero no está regulado por las hormonas tiroideas (MIR 99, 182). Hoy en día se previene con el screening de hipotiroidismo congénito, mediante la valoración de TSH en sangre de talón entre el tercer y quinto día a todos los recién nacidos. Más adelante presentan signos de cretinismo: talla corta, rasgos toscos con macroglosia, nariz chata y de base ancha, separación de los ojos, escasez de vello, sequedad de piel, hernia umbilical, alteración del desarrollo mental, retraso de la edad ósea y de la dentición.

En niños mayores puede producir talla baja, mal rendimiento escolar, retraso puberal y síntomas iguales a los del adulto.

Adultos

Se trata de un cuadro clínico insidioso y progresivo.

- Síntomas: cansancio, disminución del apetito, intolerancia al frío, tendencia al sueño, dificultad para la concentración, aumento de peso, estreñimiento, depresión, demencia.

- Signos: voz ronca, piel seca, caída del vello, pérdida de la cola de las cejas, macroglosia, edema, cardiomegalia, bradicardia, derrame pericárdico, disminución de las necesidades de insulina en diabéticos.
- Enfermedades asociadas: síndrome de apnea del sueño, síndrome del túnel carpiano, rabdomiólisis, ataxia cerebelosa.

Coma mixedematoso

Aparece sobre todo en pacientes ancianos con hipotiroidismo grave no tratado. Factores predisponentes: exposición al frío, infecciones, cirugía... Puede ser mortal.

Diagnóstico

- **TSH:** determinación más útil en el diagnóstico (MIR). Aumentada en el hipotiroidismo primario (95% de los hipotiroidismos) y disminuida o inapropiadamente normal en los hipotiroidismos secundario y terciario. Es la prueba a realizar en primer lugar ante la sospecha de hipotiroidismo (salvo sospecha de hipotiroidismo secundario o terciario).
- **T₄L:** disminuida, excepto en el hipotiroidismo subclínico (TSH elevada y T₄ libre normal) (MIR 03,120).
- **Anticuerpos antitiroideos:** aTPO y/o aTG elevados con frecuencia en el hipotiroidismo autoinmune.
- Otras alteraciones (MIR): hiponatremia, aumento de colesterol y/o triglicéridos (en hipotiroidismos primarios), aumento de CPK y de GOT (en hipotiroidismos primarios, incluso rabdomiólisis), anemia (normocítica o macrocítica).

Hipotiroidismo subclínico

Es una situación en la que la T₄L se encuentra dentro de los límites de la normalidad, pero la TSH se encuentra aumentada. Suele ser recomendable tratarlo, salvo en ancianos y pacientes con cardiopatía isquémica que puede contraindicar el tratamiento con hormona tiroidea.

Indicaciones del tratamiento (MIR):

- TSH > 10 μU/mL.
- TSH 5-10 μU/mL con aTPO positivos, embarazo, niños, bocio, clínica, dislipemia.

Contraindicación del tratamiento en hipotiroidismo subclínico: cardiopatía isquémica.

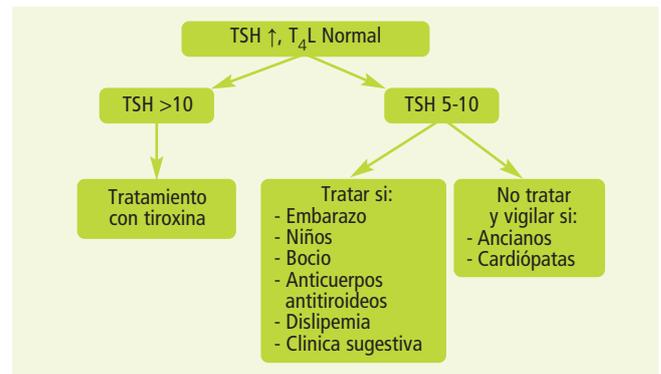


Figura 6. Actitud ante el hipotiroidismo subclínico.

	TSH	T ₄ LIBRE	T ₃
HIPOTIROIDISMO 1º SUBCLÍNICO	↑	Normal	Normal
HIPOTIROIDISMO 1º	↑	↓	↓
HIPOTIROIDISMO 2º SD. DE ENFERMEDAD SISTÉMICA EUTIROIDEA	↓ o normal	↓	↓ la rT ₃ está ↑ en el 2º caso
HIPERTIROIDISMO 1º SUBCLÍNICO	↓	Normal	Normal
HIPERTIROIDISMO 1º ENFERMEDAD DE GRAVES	↓	↑	↑
TIROTOXICOSIS FACTICIA POR T ₄	↓	↑	↑
HIPERTIROIDISMO 2º RESISTENCIA A H. TIROIDEAS	↑	↑	↑
TIROTOXICOSIS FACTICIA POR T ₃ BOCIO MULTINODULAR EN EL ANCIANO	↓	↓	↑

Tabla 1. Hormonas en los diferentes procesos tiroideos.

Tratamiento

- En pacientes cardiopatas o ancianos, se inicia a bajas dosis y se aumenta la dosis de forma progresiva.
- En el hipotiroidismo hipofisario o hipotalámico, debe descartarse insuficiencia suprarrenal asociada, y si ésta está, iniciarse tratamiento con glucocorticoides antes que con levotiroxina, con el objetivo de evitar una crisis suprarrenal aguda.
- Ajuste de dosis (MIR 02, 68; MIR 99F, 86): en hipotiroidismo primario se realiza con TSH (debe ser normal), y en hipotiroidismos secundarios y terciarios, en los que la TSH no es de utilidad, se busca T₄L en el límite superior de la normalidad.

Coma mixedematoso (MIR 97F, 82)

Medidas de soporte (fluidoterapia), hidrocortisona intravenosa y levotiroxina intravenosa. Es imprescindible la administración en primer lugar de hidrocortisona para evitar desencadenar una crisis suprarrenal.

3.5.- Hipertiroidismo

Conceptos

- Tirotoxicosis: exceso de hormonas tiroideas (endógenas o exógenas).
- Hipertiroidismo: exceso de función tiroidea.

Generalmente están aumentadas la T₄L y la T₃L. Puede estar elevada la T₃L con T₄L normal (T₃ toxicosis) en el adenoma tóxico (causa más frecuente de T₃ toxicosis), la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y fases iniciales de la enfermedad de Hashimoto (Hashitoxicosis).

Etiología (MIR 07, 65)

- Enfermedad de Graves-Basedow (causa más frecuente).
- Bocio multinodular tóxico o enfermedad de Plummer (causa más frecuente en ancianos).
- Adenoma tóxico.
- Otros:
 - Tiroiditis subaguda de De Quervain o indolora.
 - Inducido por yodo (efecto Jod-Basedow) (MIR 02,67): amiodarona.
 - Tirotoxicosis facticia: ingesta de T₄ o T₃.
 - Hipertiroidismo secundario o terciario: adenoma hipofisario productor de TSH.
 - Tejido tiroideo ectópico (productor de T₄ y/o T₃): estruma ovárico (tipo de tumor ovárico), metástasis funcionante de carcinoma folicular de tiroides.
 - Tumor trofoblástico (productor de βHCG, que por similitud con TSH estimula el tiroides): coriocarcinoma, mola hidatiforme, carcinoma embrionario de testículo.
 - Resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas.

Enfermedad de Graves-Basedow

Es la causa más frecuente de hipertiroidismo, siendo más frecuente en mujeres y con predisposición familiar (se relaciona con HLA DR3 y B8). Se caracteriza por hipertiroidismo primario con bocio difuso, oftalmopatía infiltrativa y mixedema pretibial.

Etiología

Su etiología es autoinmune, pudiendo asociarse a otras enfermedades autoinmunes. Se producen anticuerpos que se unen al receptor tiroideo (TSI, TSAb, TSH, TBII, TRAb, TRAC) y, de forma global, producen activación del mismo (efecto TSH-like), apareciendo crecimiento del tiroides (bocio) y aumento de la síntesis de hormonas tiroideas (hipertiroidismo primario).

Clínica

Clínica derivada del hipertiroidismo

- Síntomas: nerviosismo, labilidad emocional, temblor, palpitations, disnea, intolerancia al calor, pérdida de peso a pesar de aumentar la ingesta, hiperdefecación, alteraciones menstruales, apatía en ancianos.
- Signos: bocio difuso (puede auscultarse soplo o palpase thrill), taquicardia, arritmias (fibrilación auricular, resistente al tratamiento con digoxina) (**MIR 98F, 27**), aumento de las necesidades de insulina en diabéticos, retracción palpebral con signo de Moebius (pérdida de convergencia ocular) y de Von Graefe (visión de la esclera al bajar la mirada), piel caliente y húmeda, hiperhidrosis, onicolisis (uñas de Plummer).
- Síntomas cardiovasculares: hipertensión arterial. Suelen predominar en los ancianos la insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular, el aumento del gasto cardíaco y la resistencia a dosis habituales de digital.

Oftalmopatía (**MIR 99, 75**)

Los signos propios del hipertiroidismo (retracción palpebral, mirada fija) suele desaparecer tras corregir el hipertiroidismo. La oftalmopatía de Graves se debe al aumento del tamaño de los músculos retrooculares, y cursa con exoftalmos, oftalmoplejía (alteración de la motilidad ocular con estrabismo y diplopia), quemosis, edema periorbitario, úlceras corneales y atrofia óptica. Es independiente del curso del hipertiroidismo, pudiendo cursar con hormonas tiroideas normales (oftalmopatía eutiroidea).

Mixedema pretibial

Placas pruriginosas de piel hiperpigmentada, elevada y engrosada, con aspecto de piel de naranja, en región pretibial que son indoloras.

Acropaquia tiroidea

Dedos en palillo de tambor.

Diagnóstico

- Hormonas: TSH indetectable (de forma aislada, es la prueba más eficiente para diagnosticar el hipertiroidismo) (**MIR 97,199**), T₃L y T₄L elevadas (ocasionalmente T₃ toxicosis). La clínica de hipertiroidismo con bocio difuso y exoftalmos en paciente joven con TSH indetectable y T₄L elevada son suficientes para el diagnóstico.
- Gammagrafía tiroidea con tecnecio 99 (Tc₉₉): hipercaptación homogénea.
- Ecografía tiroidea: bocio difuso.
- Análítica: los anticuerpos antitiroideos pueden estar elevados. Los TSI son más característicos de la enfermedad de Graves, pero pueden estar elevados todos ellos. La negativización de los TSI durante el tratamiento indica mayor probabilidad de remisión a largo plazo.
- Alteración de otras pruebas de laboratorio: anemia normocítica o hipocroma, neutropenia con linfocitosis, disminución del colesterol, aumento de GOT, GPT y fosfatasa alcalina.

Tratamiento

- Tratamiento inicial.
 - Antitiroideos de síntesis (ATS) (**MIR 04, 39**): metimazol, carbimazol y propiltiouracilo (PTU). Inhiben la síntesis de hormonas tiroideas. El PTU, además, inhibe la conversión periférica de T₄ a T₃. No son efectivos hasta pasadas 1-2 semanas de tratamiento, debido a la existencia de hormona preformada. Atraviesan la placenta y pasan a la leche materna, el PTU en menor proporción (de elección en gestantes). Efectos secundarios: agranulocitosis (muy grave, obliga a interrumpir el tratamiento; aparece de forma brusca, de ahí que los controles leucocitarios frecuentes no sean útiles. El cuadro suele comenzar como dolor de garganta y fiebre), rash, hepatitis; en el feto: bocio, hipotiroidismo y el metimazol, además, aplasia cutis (raro). Existen dos formas de administración: a altas dosis durante todo el tratamiento, con lo que se bloquea totalmente la síntesis de hormona tiroidea y se debe asociar al cabo de un mes hormona tiroidea, o iniciar el tratamiento con altas dosis y reducirla después.
 - Beta-bloqueantes (propranolol): mejoran las manifestaciones adrenérgicas y reducen, en cierta medida, la conversión de T₄ a T₃. Útil como tratamiento coadyuvante, hasta que son efectivos los antitiroideos o yodo radiactivo, y en la crisis tirotóxica.
 - Yoduro y contrastes yodados: bloquean la liberación de hormonas tiroideas. Los contrastes, además, bloquean el paso de T₄ a T₃. Deben utilizarse con antitiroideos. Útiles en la crisis tirotóxica y para controlar la tirotoxicosis, si surge, tras administración de yodo radiactivo. En pacientes que van a ser tratados quirúrgicamente se utiliza el lugol (tipo de yoduro) para disminuir la vascularización de la glándula.
 - Glucocorticoides: reducen la conversión de T₄ a T₃. Útiles en la crisis tirotóxica.
- Tratamiento ablativo o definitivo:
 - Indicaciones: se administra tratamiento médico con antitiroideos de síntesis durante 12-18 meses, y posteriormente se suspenden. Si la enfermedad recidiva (70% de los casos), se administra un tratamiento ablativo (I₁₃₁ o cirugía). En mayores de 40 años, se puede plantear el tratamiento definitivo de entrada.
 - Yodo radiactivo (I₁₃₁): se deben suspender los antitiroideos 4-7 días antes (para aumentar la captación tiroidea de I₁₃₁) y se pueden reanudar a los 4-7 días, sobre todo en casos de pacientes de edad avanzada o con cardiopatía, con el objetivo de controlar la posible tirotoxicosis post radioyodo. Efectos secundarios: recidiva, hipotiroidismo, tiroiditis, exacerbación de la oftalmopatía. Contraindicaciones: embarazo y lactancia (se debe evitar durante 6-12 meses tras su administración), dudas de malignidad (presencia de nódulo), gran tamaño, oftalmopatía severa (en casos de oftalmopatía leve, puede administrarse radioyodo tras corticoides), <20 años? (controvertido, cada vez se utiliza más por la ausencia de neoplasias demostradas a largo plazo debidas al I₁₃₁).
 - Cirugía: tiroidectomía subtotal. Previamente se normaliza la función tiroidea con antitiroideos y, entonces, se añade lugol unos días. Indicada en recurrencias en los siguientes casos: grandes bocios, pacientes jóvenes, oftalmopatía grave y enfermedad de Graves con nódulo frío coexistente (**MIR 00F, 78**). Complicaciones: hemorragia con posible obstrucción de la vía aérea, lesión del recurrente con parálisis de cuerda vocal (unilateral: voz bitonal; bilateral: dificultad respiratoria), hipoparatiroidismo, hipotiroidismo (ambos transitorios o permanentes) y posibles recidivas.
- Embarazo: el tratamiento de elección es el PTU a la mínima dosis posible (manteniendo T₄L en el límite alto de la normalidad) para evitar el hipotiroidismo fetal. No se administra pro-

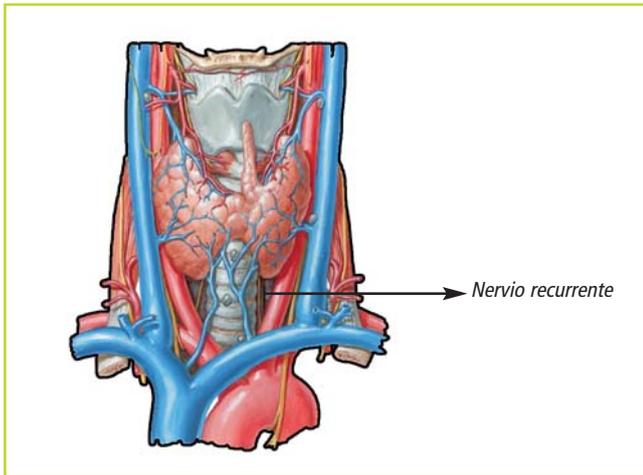


Figura 7. Glándula tiroidea. Relación con el nervio recurrente que puede lesionarse durante la cirugía.

pranolol y están contraindicados el I_{131} y el yoduro. Si es necesario el tratamiento quirúrgico, es preferible en el segundo trimestre.

- Tratamiento de la oftalmopatía: si es grave, puede ser necesario tratamiento con glucocorticoides intravenosos a altas dosis, radioterapia, y en los casos más graves descompresión orbitaria quirúrgica.
- Tratamiento de la dermatopatía: corticoides tópicos.

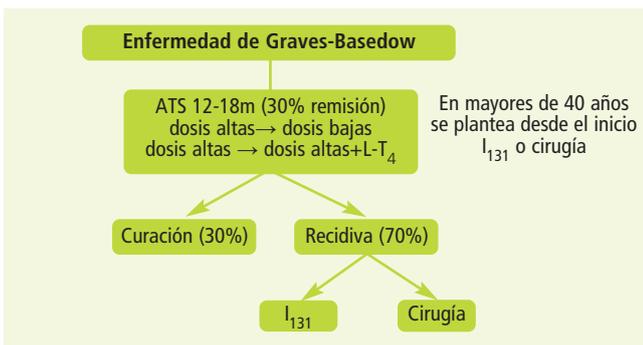


Figura 8. Tratamiento de la enfermedad de Graves.

	I_{131}	CIRUGÍA
CÓMO	Suspender ATS 4-7 d antes y reanudarlos 4-7 d después	Tiroidectomía subtotal, previo lugol
LATENCIA	6-12m	NO
REACCIONES ADVERSAS	Persistencia Hipotiroidismo Tiroiditis	Persistencia Hipotiroidismo Lesión recurrente Hipoparatiroidismo
CI	Embarazo y lactancia Dudas de malignidad Gran tamaño ≤ 20 años?	Elevado riesgo quirúrgico
INDICACIONES	Bocio multinodular Adenoma tiroideo Enfermedad de Graves	Bocio multinodular/ Adenoma tiroideo: en joven, grande o dudas malignidad Enfermedad de Graves: ídem+oftalmopatía

Tabla 2. Opciones de tratamiento en la enfermedad de Graves.

Bocio multinodular tóxico o enfermedad de Plummer

Es la causa más frecuente de hipertiroidismo en ancianos, siendo más frecuente en mujeres.

Clínica

Los síntomas por hipertiroidismo suelen ser menos floridos que en la enfermedad de Graves, pudiendo predominar los síntomas cardiovasculares y la apatía. Puede producir síntomas compresivos. El bocio es multinodular y puede ser retroesternal.

Diagnóstico

- Hormonas: TSH indetectable, T_3L y T_4L elevadas. Puede producir T_3 -toxicosis
- Ecografía y gammagrafía tiroidea con Tc_{99} : presencia de nódulos hipo e hipercaptantes (alternando fríos y calientes).

Tratamiento

- I_{131} (MIR 08, 66) a dosis más altas que en la enfermedad de Graves.
- Cirugía: si paciente joven, gran tamaño o dudas de malignidad.

Adenoma tóxico

Es más frecuente entre los 30 y 50 años, con predominio en mujeres. Producido por un adenoma único, que suele ser de gran tamaño (ocasionalmente varios), sobre una glándula por lo demás normal. La malignidad es muy rara. La palpación del tiroides muestra un nódulo único.

Diagnóstico

Hormonas: TSH indetectable, T_3L y T_4L elevadas. Es la causa más frecuente T_3 -toxicosis. Ecografía y gammagrafía tiroidea con Tc_{99} : nódulo hipercaptante único con supresión del resto de la glándula.

Tratamiento

I_{131} a dosis altas. Cirugía: en paciente joven, gran tamaño o dudas de malignidad. Se realiza tumorectomía con análisis histológico de la pieza.

Efecto Jod-Basedow (MIR 07, 66)

Más frecuente en regiones con déficit de yodo al establecer medidas para aumentar su ingesta, o en pacientes con bocio multinodular tratados con dosis altas de yoduro o con fármacos que contienen yodo (amiodarona, expectorantes, contrastes radiológicos con yodo).

Tirotoxicosis facticia

Por ingestión voluntaria o involuntaria de grandes cantidades de hormona tiroidea. Más frecuente en mujeres con alteraciones psiquiátricas, con profesión paramédica, con sobrepeso u obesidad, y en pacientes previamente tratados con hormonas tiroideas o sus familiares. No tienen bocio.

Diagnóstico (MIR 01, 70; MIR 00, 75; MIR 98F, 28)

- Estudio hormonal: tiroglobulina disminuida, TSH suprimida, aumento de T_3L y T_4L si ingieren T_4 , y de T_3L con T_4L disminuida si ingieren T_3 .
- Ecografía y gammagrafía tiroidea con Tc_{99} : tiroides de ecogenicidad normal con gammagrafía blanca o hipocaptante.

Hipertiroidismo secundario y terciario

Se debe habitualmente a un macroadenoma hipofisario productor de TSH.

Diagnóstico

- Bocio difuso.
- Estudio hormonal: aumento de T_3L y T_4L con TSH elevada o inapropiadamente normal, elevación de la subunidad de la TSH, ausencia de respuesta de la TSH con el test de TRH.
- Ecografía y gammagrafía tiroidea con Tc_{99} : bocio difuso hipercaptante.
- RM hipotálamo-hipofisaria: macroadenoma hipofisario.

- Diagnóstico diferencial con la resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas: en esta entidad la subunidad α y la respuesta al test de TRH son normales.

Hipertiroidismo por tejido tiroideo ectópico

Por metástasis funcionantes de carcinoma folicular tiroideo, o por estruma ovárico.

Diagnóstico

- Ausencia de bocio.
- Estudio hormonal: aumento de T_3L y T_4L con TSH suprimida.
- Gammagrafía con Tc_{99} de cuerpo entero: supresión de la captación tiroidea, existiendo captación en el ovario o en el lugar de las metástasis del carcinoma folicular tiroideo.

Tumores trofoblásticos

Ocurre en la producción excesiva de β HCG, que por similitud con TSH estimula el tiroides: en coriocarcinoma, mola hidatiforme, o carcinoma embrionario de testículo.

Diagnóstico

- Bocio difuso.
- Estudio hormonal: aumento de T_3L y T_4L con TSH suprimida, β hCG muy elevada.
- Ecografía y gammagrafía tiroidea con Tc_{99} : bocio difuso hipercaptante.

Hipertiroidismo por amiodarona

Se produce durante la administración de este fármaco. Existen dos tipos:

- Tipo 1 o hipertiroidismo con hipercaptación: la gammagrafía es normal o hipercaptante y el Eco-doppler muestra aumento de vascularización. Tratamiento: Antitiroideos.
- Tipo 2 o tiroiditis por amiodarona: gammagrafía abolida y existe un aumento de IL-6. Como tratamiento utilizar glucocorticoides.

TIPO I	TIPO II (TIROIDITIS)
Gammagrafía normal / \uparrow	Gammagrafía abolida
ECO-Doppler con \uparrow de la vascularización	IL-6 $\uparrow \uparrow \uparrow$
Tratamiento con antitiroideos	Tratamiento con glucocorticoides

Tabla 3. Hipertiroidismo por amiodarona.

Crisis tirotóxica

Puede ocurrir en cualquier causa de hipertiroidismo. Es el aumento de los signos y síntomas de tirotoxicosis, generalmente en pacientes no tratados o que no cumplen el tratamiento. Es una situación de emergencia que se presenta como: agitación, fiebre de $41^\circ C$ o mayor, taquicardia o arritmias, hipotensión, delirium o coma.

Tratamiento (MIR 01, 72)

- Medidas generales de soporte.
- Dosis altas de antitiroideos (de elección PTU por su efecto inmediato de disminución de la conversión de T_4 a T_3).
- Propranolol: como tratamiento sintomático y por la disminución de la conversión de T_4 a T_3 .
- Otros fármacos que disminuyen la conversión de T_4 a T_3 : glucocorticoides, yodo o contrastes yodados (tras iniciar tratamiento con antitiroideos).

Contraindicado el ácido acetilsalicílico por competir con las hormonas tiroideas en su unión a proteínas transportadoras.

	TSH/ T_4L	BOCIO	TG
EG	\downarrow / \uparrow	Sí	\uparrow
TIROIDITIS	\downarrow / \uparrow	Sí	Normal
FACTICIA	\downarrow / \uparrow o \downarrow	No	\downarrow
MOLA	\downarrow / \uparrow	Sí	\uparrow
STRUMA METÁSTASIS DE CA. FOLICULAR	\downarrow / \uparrow	No	\downarrow \uparrow
TUMOR TSH	\uparrow o normal / \uparrow	Sí	\uparrow

Tabla 4. Enfermedades tiroideas.

\uparrow	\downarrow
Enfermedad de Graves Tumores productores de TSH y hCG (coriocarcinoma y mola hidatiforme) BMNT y adenoma tóxico	Tiroiditis Fenómeno Jod-Basedow Tirotoxicosis facticia Estruma ovárico (T_3) Metastasis funcionantes de cáncer folicular (T_4)

Figura 9. Captación gammagráfica en algunas enfermedades tiroideas.

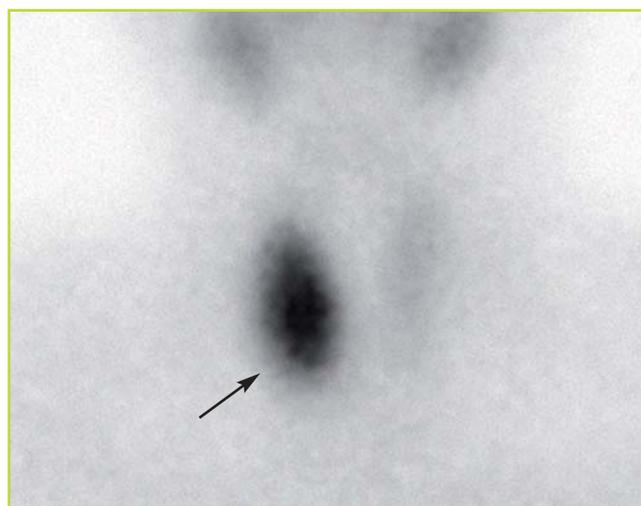


Figura 10. Gammagrafía tiroidea. Obsérvese un nódulo tiroideo hipercaptante que anula la práctica totalidad del resto de la glándula (punta de flecha).

RECUERDA

Ante un nódulo frío, ¡NO utilizar I-131!

Si una paciente con enfermedad de Graves está siendo tratada con metimazol y se queda embarazada, se mantiene el tratamiento con metimazol (no es necesario cambiar a propiltiouracilo).

Tirotoxicosis facticia: hipertiroidismo, con gammagrafía abolida y tiroglobulina baja. Sin bocio.

3.6.- Tiroiditis

Clasificación

- Tiroiditis aguda.
- Tiroiditis subaguda:
 - Tiroiditis subaguda de De Quervain.
 - Tiroiditis indolora o silente.
- Tiroiditis crónica:
 - Tiroiditis de Hashimoto o linfocitaria crónica.

- Tiroiditis de Riedel o fibrosante.

Tiroiditis aguda supurada o piógena

Poco frecuente. Generalmente precedida de una infección bacteriana en otra localización (seno piriforme).

Clínica

Dolor y tumefacción tiroidea, eritema y calor en la piel que recubre el tiroides y sintomatología general de infección (fiebre, leucocitosis).

Tratamiento

Antibióticos y drenaje si es preciso.

Tiroiditis subaguda de De Quervain o granulomatosa (MIR 06, 66; MIR 05, 65)

Etiología

Origen viral. La inflamación tiroidea provoca rotura de los folículos tiroideos y liberación de la hormona tiroidea preformada, sin aumento de su síntesis. Más frecuente en mujeres.

Clínica

Generalmente precedida de infección respiratoria alta. Produce astenia, malestar general, fiebre, dolor sobre el tiroides irradiado a oído, mandíbula u occipucio. Aparecen síntomas de hipertiroidismo en la mitad de los pacientes, por liberación de hormonas secundaria a la inflamación, evolucionando a eutiroidismo, seguido en un 25% de los casos de hipotiroidismo, con posterior recuperación. Se palpa un tiroides aumentado de tamaño y doloroso.

Diagnóstico

- Laboratorio: VSG elevada (frecuente y característico), linfocitosis.
- Estudio hormonal: puede existir hipertiroidismo primario, normofunción tiroidea o hipotiroidismo primario.
- Gammagrafía tiroidea: gammagrafía blanca o hipocaptante.

Tratamiento

Sintomático (MIR 04, 38; MIR 98F, 29):

- Ácido acetilsalicílico (u otros AINE), glucocorticoides si la afectación es importante.
- Si hipertiroidismo: propranolol, no antitiroideos (no hay aumento en la síntesis hormonal).

Tiroiditis subaguda silente o indolora (MIR)

Etiología

Autoinmune. Más frecuente en mujeres, sobre todo tras el parto. Puede recidivar.

Clínica

Se produce una fase de hipertiroidismo seguida de eutiroidismo y en un 50% hipotiroidismo transitorio; recurre en un 20% y el 50% desarrolla hipotiroidismo permanente a los 10 años de seguimiento. El tiroides es indoloro y puede estar aumentado de tamaño.

Diagnóstico

- Laboratorio: VSG normal, elevación de los anticuerpos antitiroideos (aTPO y aTG).
- Estudio hormonal: puede existir hipertiroidismo primario, normofunción tiroidea o hipotiroidismo primario.
- Gammagrafía tiroidea: hipocaptación o ausencia de captación (gammagrafía blanca).

Tratamiento

Propranolol en la fase de tirotoxicosis. En la fase hipotiroidea puede ser necesario el tratamiento con levotiroxina.

Tiroiditis de Riedel (MIR 99, 79)

Muy poco frecuente. Fibrosis intensa del tiroides y estructuras adyacentes, con induración de los tejidos del cuello, asociada a veces con fibrosis mediastínica y retroperitoneal. Más frecuente en mujeres.

Tratamiento

Cirugía para descomprimir estructuras y para diferenciar de neoplasia maligna.

Tiroiditis de Hashimoto (MIR 05, 66; MIR 99, 82)

Etiología

Autoinmune, más frecuente en mujeres y pudiendo asociarse a otras enfermedades autoinmunes.

Clínica

Bocio no doloroso, con función tiroidea inicialmente normal y seguida de hipotiroidismo primario. En ocasiones puede aparecer una hashitoxicosis (hipertiroidismo con títulos elevados de aTPO). Tienen mayor riesgo de linfoma tiroideo.

Diagnóstico

- Laboratorio: elevación de los anticuerpos antitiroideos (aTPO y aTG).
- Estudio hormonal: puede existir hipertiroidismo primario, normofunción tiroidea o hipotiroidismo primario.
- Gammagrafía tiroidea (no necesaria): captación irregular.
- PAAF (no necesaria): infiltración linfocitaria de la glándula.

Tratamiento

Sustitutivo con levotiroxina. En la hashitoxicosis, el tratamiento es igual al referido en la enfermedad de Graves, utilizándose con menor frecuencia el tratamiento ablativo, ya que el hipertiroidismo suele ser transitorio y la evolución natural suele ser hacia el hipotiroidismo.

	ETIOLOGÍA	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
AGUDA	Bacteriana	Dolor, calor, rubor y tumefacción en cara anterior del cuello y clínica general de infección	Fiebre, aumento de leucocitos con desviación a la izquierda	Antibióticos Drenaje quirúrgico
SUBAGUDA (DE QUERVAIN)	Viral	Bocio doloroso nodular Dolor cervical anterior, febrícula, hipertiroidismo	VSG ↑ Autoanticuerpos negativos	AAS Corticoides β-bloqueantes
LINFOCITARIA TRANSITORIA (SILENTE)	¿Autoinmune?	Bocio no doloroso Hipertiroidismo, posible hipotiroidismo transitorio	VSG Normal Títulos bajos de AntiTPO	β-bloqueantes Levotiroxina
LINFOCITARIA CRÓNICA (HASHIMOTO)	Autoinmune	Bocio indoloro, hipotiroidismo A veces hipertiroidismo inicial autolimitado (hashitoxicosis)	Títulos muy altos AntiTPO	Levotiroxina
FIBROSANTE (RIEDEL)	Desconocida	Bocio muy duro Síndrome de compresión cervical Hipotiroidismo en el 25%	Gammagrafía negativa Anticuerpos negativo	Cirugía si produce compresión

Tabla 5. Tiroiditis.

	TIROIDITIS LINFOCITARIA TRANSITORIA	TIROIDITIS DE HASHIMOTO	ENFERMEDAD DE GRAVES
ANTITPO (ANTIMICRO-SOMALES)	+	++++	++
ANTI-TIROGLUBINA	+	++++	++
TSI	-	-	++++

Tabla 6. Anticuerpos en las enfermedades tiroideas.

3.7.- Nódulo tiroideo

Características

Son más frecuentes en mujeres. La probabilidad de que un nódulo tiroideo solitario sea maligno es del 5-6%. El 80% de los nódulos tiroideos fríos son adenomas benignos, y el 20% son malignos. Los nódulos tiroideos calientes son benignos casi siempre. Factores que hacen sospechar malignidad (**MIR**): edad <16 años o >45 años, sexo masculino, antecedente de radiación sobre cabeza, cuello o mediastino, antecedentes familiares de cáncer de tiroides o MEN2, crecimiento rápido, tamaño mayor de 3 cm, consistencia dura, ausencia de dolor, fijación a estructuras vecinas, adenopatías, voz ronca o bitonal (parálisis del nervio recurrente), síntomas compresivos.

- <16 años o >45 años
- ♂
- Radioterapia en cabeza, cuello o mediastino en la infancia
- Nódulo frío en la gammagrafía
- Antecedentes familiares de cáncer de tiroides o MEN 2
- Factores locales:
 - > de 3 cm
 - Consistencia dura
 - Ausencia de dolor
 - Adenopatías
 - Rápido crecimiento
 - Afectación del nervio recurrente: disnea, tos o cambio de tono en la voz
 - Síntomas compresivos o fijación a estructuras vecinas
- Características ecográficas de malignidad: hipocogenicidad, hipervascularización, microcalcificaciones

Tabla 7. Factores de riesgo ante un nódulo tiroideo

Clínica

Tumoración en cara anterior de cuello, con o sin adenopatías, que puede producir síntomas compresivos (disfagia, disnea, parálisis del nervio recurrente con voz bitonal: sugiere malignidad).

Diagnóstico

Estudio hormonal

Habitualmente normales. Con TSH suprimida lo más probable es un nódulo caliente, que se confirma con la gammagrafía.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Método de mayor valor diagnóstico (**MIR 99F, 85; MIR 98F, 34**). Permite diferenciar de forma fiable los nódulos malignos de los benignos, excepto en las lesiones foliculares (pueden ser adenomas foliculares o carcinomas foliculares), en las que es necesario demostrar la invasión vascular o capsular en la pieza quirúrgica como criterios de malignidad (**MIR**).

Carcinoma papilar: son típicos los cuerpos de Psamoma y las células con núcleos grandes y claros con inclusiones intranucleares. Carcinoma medular: son típicas las células de citoplasma granular, con núcleo excéntrico y positivas para calcitonina y sustancia amiloide en el estroma que se tiñe con rojo Congo.

En los nódulos quísticos benignos la PAAF puede ser curativa. Ante un hallazgo de células foliculares, la PAAF es concluyente, pero no diagnóstica, pues puede tratarse de un adenoma o de un carcinoma (**MIR 08, 65**). En este caso, está indicada la gamma-

grafía (si hay alteraciones hormonales) o la realización de biopsia.

Gammagrafía tiroidea

Los nódulos fríos o isocaptantes son malignos con mayor frecuencia que los calientes. Debe realizarse principalmente si existe hipertiroidismo clínico o subclínico (si las hormonas tiroideas son normales, el nódulo será frío o isocaptante con toda probabilidad).

Ecografía tiroidea

Las lesiones sólidas o mixtas son malignas con mayor frecuencia que las lesiones quísticas. Es importante para valorar el tamaño del nódulo en el seguimiento.

Radiografía de cuello y tórax

Las calcificaciones punteadas y finas sugieren cuerpos de Psamoma (típicos del carcinoma papilar), las calcificaciones más densas sugieren carcinoma medular. También sirve para valorar desviación traqueal.

Marcadores tumorales

El carcinoma medular provoca elevación de la calcitonina -basal y tras estímulo con pentagastrina- y del antígeno carcinoembrionario (CEA). La tiroglobulina no es útil en el diagnóstico de los carcinomas epiteliales, pero sí en el seguimiento.

Tratamiento

Cirugía en los siguientes casos:

- Nódulos con PAAF sugestiva de malignidad.
- Nódulos con PAAF con resultado equivoco y factores que hacen sospechar malignidad.
- Nódulos fríos con PAAF con proliferación folicular (**MIR 08, 26; MIR 99, 80; MIR 97F, 85**).
- Nódulos fríos con clínica sugestiva de malignidad (ver capítulo siguiente) (**MIR**).

En el resto de casos, se realiza observación o tratamiento supresor con levotiroxina, y se repite la PAAF periódicamente. Si el nódulo crece o aparecen datos sospechosos, se realiza cirugía.

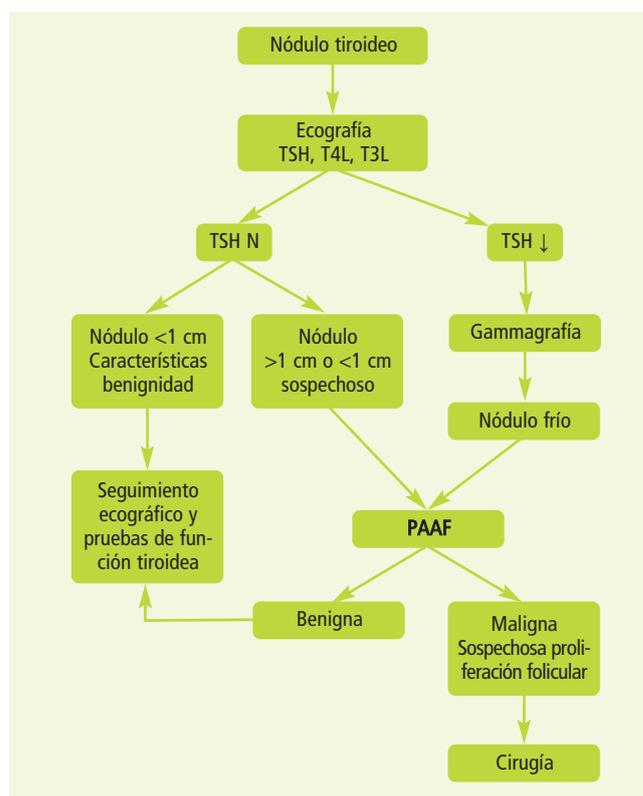


Figura 11. Algoritmo manejo nódulo tiroideo.

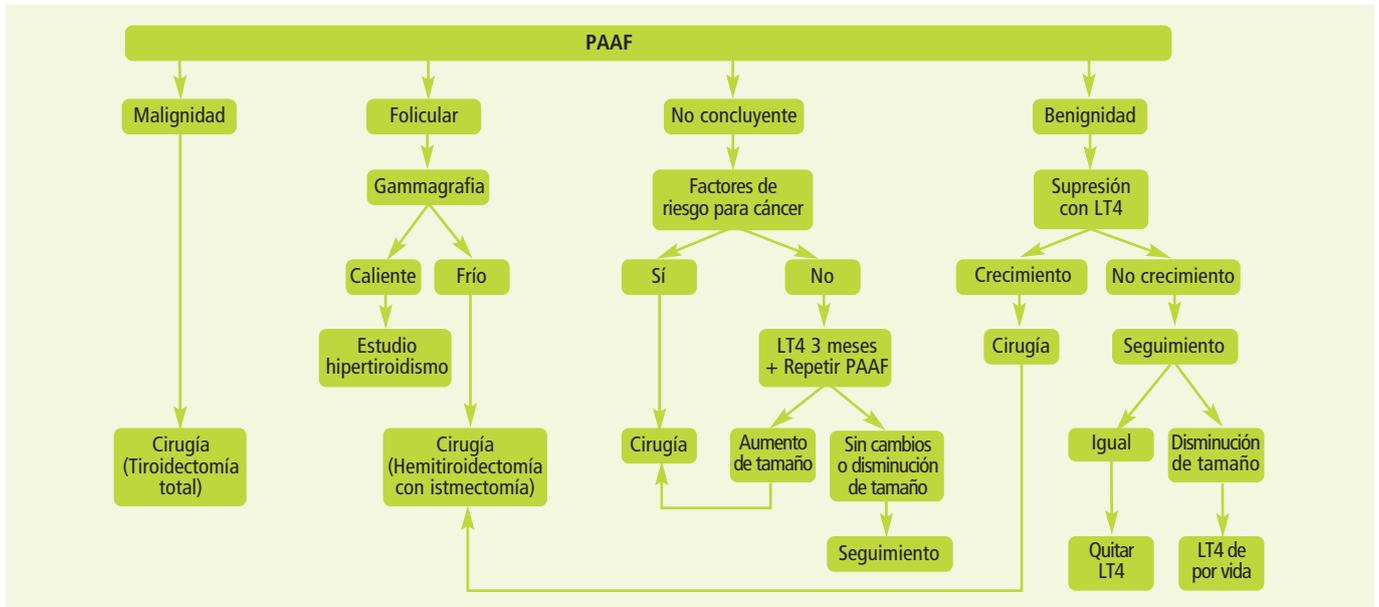


Figura 12. Actuación en nódulo tiroideo según hallazgos de PAAF.

3.8.- Carcinoma de tiroides

Los carcinomas tiroideos se agrupan en: carcinomas derivados del epitelio folicular (diferenciados: papilar y folicular; e indiferenciado: carcinoma anaplásico), carcinomas derivados de las células C (carcinoma medular tiroideo), linfoma tiroideo y metástasis.

Carcinoma papilar

El más frecuente (70%) y el de mejor pronóstico (MIR 98F, 30), con dos picos: entre la segunda y tercera décadas de la vida y otro más tardío. Es más frecuente en mujeres.

Se trata de una lesión de crecimiento lento, con tendencia a progresar hacia estructuras vecinas y especialmente a ganglios linfáticos (metástasis ganglionares frecuentes) (MIR 00, 78). Es raro que metastatice vía hematogéna. El carcinoma micropapilar es el que mide menos de un centímetro.

Anatomía patológica

Generalmente no encapsulado, con formación de papilas (grupos epiteliales centrados por un eje vascular), calcificaciones finas en cuerpos de Psamoma (MIR 01, 228), células con núcleos grandes y claros, con inclusiones intranucleares. Con frecuencia aparecen elementos foliculares, si son muy abundantes se considera la variedad papilar-folicular.

Clínica

Tumoración tiroidea. Con menor frecuencia, adenopatías.

Tratamiento

- **Cirugía (MIR 00F, 78):** la extensión de la cirugía es controvertida. En general se realiza tiroidectomía total, aunque algunos autores aceptan la hemitiroidectomía más istmectomía en casos selectos de carcinoma micropapilar (<1 cm) unifocal. Si se realizó hemitiroidectomía y se confirma diagnóstico de carcinoma >1 cm, hay que reintervenir y completar tiroidectomía. En cuanto a la linfadenectomía, algunos defienden la disección sistemática de los ganglios paratraqueales y traqueoesofágicos mientras otros lo realizan sólo ante evidencia clínica de enfermedad ganglionar.

- **Ablación de los restos tiroideos o metástasis con I₁₃₁** (50- 100 mCi): debe realizarse con TSH elevada (estimula la captación de I₁₃₁ por el tiroides), por lo que previamente a su realización se sustituye la levotiroxina por triyodotironina (la

T₃ tiene menor vida media) durante 3 semanas y se suspende el tratamiento 2 semanas antes de la dosis de I₁₃₁. Otra posibilidad es la administración de TSH humana recombinante, sin suspender el tratamiento supresor en pacientes de bajo riesgo (16-45 años con un tumor <de 4cm sin metástasis o pacientes <16 o >45 años con tumor <de 2 cm sin metástasis), que también estimula la captación de I₁₃₁ por el tiroides. 24-48 después de realizarse se reinstaura el tratamiento supresor con levotiroxina.

- **Tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras:** se busca suprimir la TSH manteniendo la T4L normal o en el límite superior de la normalidad (hipertiroidismo subclínico iatrogénico) para evitar crecimiento de posibles restos tiroideos. En casos sin evidencia de enfermedad residual tras varios años de seguimiento podemos disminuir el grado de supresión de la TSH, incluso hasta niveles en rango bajo de la normalidad, para minimizar los efectos secundarios del hipertiroidismo subclínico mantenido.

- Seguimiento:

- Tiroglobulina (MIR 02, 69; MIR 01F, 123): muy útil en el seguimiento del carcinoma papilar (pero NO en el diagnóstico), su elevación indica persistencia de enfermedad o metástasis.
- Rastreo corporal con I₁₃₁ (100-200 mCi): se realiza ante signos de persistencia de enfermedad o metástasis, como aumento de la tiroglobulina.
- Otras técnicas de imagen (ecografía cervical, radiografía de tórax, gammagrafía ósea). Se realizan en casos de aumento de la tiroglobulina con rastreo corporal con I₁₃₁ normal, buscando metástasis no captantes de I₁₃₁. Esto implica peor pronóstico porque indica que el tumor se está desdiferenciando.

Pronóstico

Bueno. La afectación ganglionar se asocia con mayor riesgo de recurrencia, pero no aumenta la mortalidad ni empeora el pronóstico (MIR 00, 13).

Carcinoma folicular

Segundo tumor en frecuencia. Suele presentarse en pacientes entre 50 y 60 años, en mujeres y en áreas de déficit de yodo. Tiene tendencia a crecer lentamente. Se propaga vía hematogéna, dando metástasis a pulmón, hueso (lesiones osteolíticas), sistema nervioso e hígado. Rara vez las metástasis producen

tirotoxicosis.

Anatomía patológica

Nódulo encapsulado, que con frecuencia sólo se distingue del adenoma por invasión vascular y/o de la cápsula. Una variante de peor pronóstico es el carcinoma de células de Hürthle u oxifílicas.

Clínica

Tumoración en región tiroidea. En ocasiones presenta metástasis en el momento del diagnóstico.

Tratamiento

Igual al carcinoma papilar.

Pronóstico

Aunque es peor que el del carcinoma papilar, sigue siendo bueno, con una supervivencia prolongada frecuente. Empeora con lesiones de mayor tamaño.

	PAPILAR	FOLICULAR
FRECUENCIA	70%	15%
EXTENSIÓN	Linfática: ganglios	Hemática: pulmón, hueso, SNC
FACTORES DE RIESGO	Irradiación	
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Papilas y folículos Cuerpos de Psamoma (calcif. grano arena)	Epitelio tiroideo Invasión de cápsula Subtipo: células de Hürthle
CÁPSULA	No	Sí

Tabla 8. Diferencias entre el carcinoma papilar y folicular de tiroides.

Carcinoma anaplásico tiroideo

1% de los carcinomas tiroideos. Suele presentarse en ancianos, algo más frecuente en mujeres. Es de crecimiento rápido y muy maligno, con gran capacidad de invasión local. Los carcinomas foliculares y papilares pueden desdiferenciarse originando este tumor.

Anatomía patológica

No encapsulado, indiferenciado, con abundantes mitosis y atipias celulares, predominando células gigantes multinucleares y en huso. La tinción inmunohistoquímica positiva para queratina y vimentina confirma el diagnóstico.

Tratamiento

Paliativo.

Pronóstico

Malo. Supervivencia media de 6 meses.

Carcinoma medular

Deriva de las células C o parafoliculares, y produce calcitonina (MIR 05, 76). Es el tercero en frecuencia tras el papilar y folicular, algo más en mujeres. En el 80% de los casos es esporádico y, en el 20%, familiar, con herencia autosómica dominante, aislado o asociado a MEN 2A y MEN 2B (MIR 06, 76). Los hereditarios pueden diagnosticarse precozmente en familiares del caso afecto mediante estudio genético (buscando mutaciones del protooncogen RET) (MIR 08, 141; MIR 01F, 121), o con calcitonina tras pentagastrina en caso de que se desconozca la mutación.

Los hereditarios con frecuencia son multicéntricos o bilaterales y presentan un pico de incidencia en la segunda década. Los

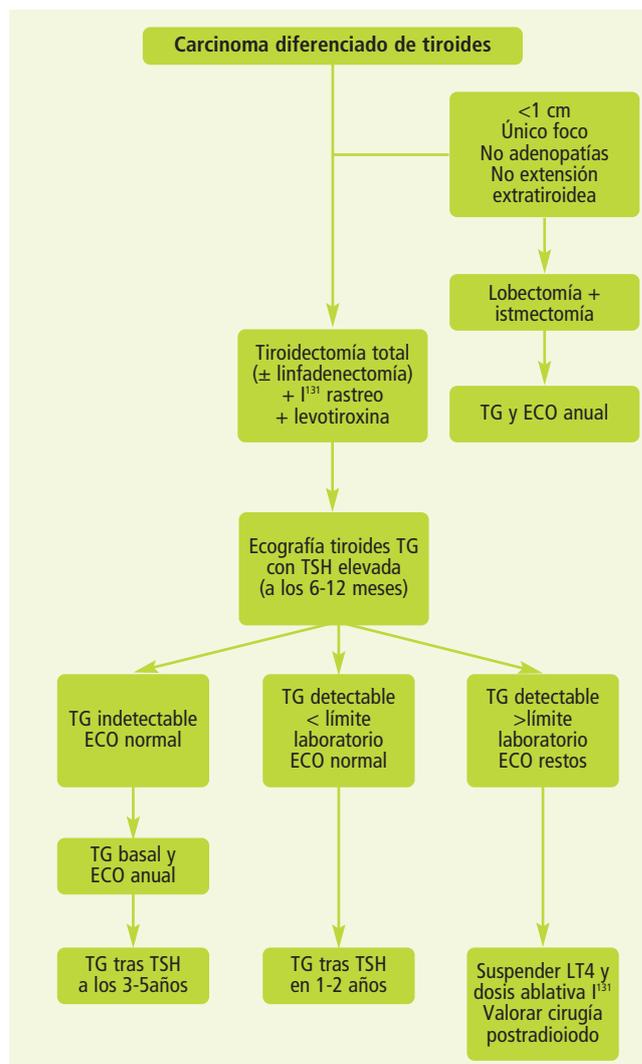


Figura 13. Tratamiento y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides.

esporádicos suelen aparecer a los 60-70 años y suelen ser unicéntricos. Metastatan a distancia vía hematogena a pulmón, hueso, hígado y suprarrenales.

Anatomía patológica

Células grandes con citoplasma granular y núcleo excéntrico, inmunoperoxidasa positiva para calcitonina y sustancia amiloide en el estroma que presenta birrefringencia verde y se tiñe con rojo Congo (MIR).

Tratamiento

- Cirugía: tiroidectomía total con disección ganglionar central de los ganglios del cuello (MIR 00F, 86), revisión del compartimiento lateral y extirpación si está afecto. Antes se debe descartar la presencia de un feocromocitoma (coexisten en MEN 2) (MIR).
- Tratamiento con levotiroxina a dosis sustitutivas y no supresoras (la TSH no influye en el crecimiento de las células C).
- Paliativo: radioterapia, quimioterapia, análogos de somatostatina.
- Seguimiento: no tienen utilidad ni los rastreos con I_{131} ni la determinación de tiroglobulina (las células C no captan yodo ni producen tiroglobulina). Se realiza con la determinación de calcitonina y de CEA.

Pronóstico

Peor que el de los carcinomas papilar y folicular, pero mejor que el anaplásico. Mejor en los asociados a MEN 2A, seguidos

de los esporádicos, y peor en los asociados a MEN 2B.

Linfoma tiroideo

Más frecuente en mujeres entre 55 y 75 años, generalmente con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto y anticuerpos anti-tiroideos positivos. El tipo más común es el linfoma histiocítico o inmunoblástico.

Tratamiento

Cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Pronóstico

Depende del tipo y extensión fuera del cuello.

Metástasis

Cualquier tumor puede metastatizar a tiroides, fundamentalmente melanoma, carcinoma de pulmón, mama y esófago.

TEMA 4 ● ● ● GLÁNDULAS SUPRARRENALES

ENFOQUE MIR

Te recomendamos especial atención al síndrome de Cushing (diagnóstico sindrómico y etiológico, características del Cushing ectópico). Otros temas importantes son la insuficiencia suprarrenal (caso clínico, diferencias entre primaria y secundaria, test de ACTH), el hiperaldosteronismo (caso clínico), el feocromocitoma (tratamiento) y el incidentaloma suprarrenal (actitud), que han sido preguntados con frecuencia en el MIR.

Glándula suprarrenal

En la corteza se producen mineralcorticoides (capa glomerular), glucocorticoides (capa fascicular) y andrógenos (capa reticular). En la médula se producen catecolaminas.

La producción de glucocorticoides está regulada por ACTH, que deriva de la molécula de proopiomelanocortina y cuya liberación está controlada, a su vez, por CRH, la concentración plasmática de cortisol libre, el estrés y el ciclo sueño-vigilia. La producción de andrógenos también está regulada por la ACTH. La secreción de mineralcorticoides se regula por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, influido fundamentalmente por la volemia y el sodio.

4.1.- Síndrome de Cushing

Es el trastorno clínico derivado del exceso de glucocorticoides. Aparece un aumento del cortisol que no se frena con los inhibidores habituales, perdiéndose así el ritmo circadiano del cortisol. Puede deberse a un exceso de cortisol por la hipersecreción patológica de ACTH (por parte de la hipófisis o de tumores ectópicos) que estimula secundariamente la glándula suprarrenal (ACTH dependiente), o bien a la hipersecreción primaria de cortisol por la suprarrenal o administración exógena de corticoides (ACTH independiente). En el primer caso, la ACTH estará normal o elevada, y en el segundo, estará disminuida o indetectable.

Etiología (MIR 05, 67)

ACTH-dependiente

- Enfermedad de Cushing (causa más frecuente de síndrome de Cushing endógeno en adultos): por excesiva producción de ACTH de origen **hipofisario** (microadenoma más fre-

cuenta que macroadenoma) o de CRH de origen **hipotalámico**. Más frecuente en mujeres.

- Por excesiva producción de ACTH o de CRH **ectópico**, generalmente a partir de carcinoma pulmonar de células en avena (oat cell), tumor carcinoide bronquial, u otros (tumores del timo, páncreas u ovario, carcinoma medular de tiroides...). Debe sospecharse en pacientes fumadores con cuadro constitucional e hipopotasemia (**MIR 03, 126**).

ACTH-independiente

- Yatrogénico por administración de corticoides exógenos (causa más frecuente): en estos casos, las determinaciones de cortisol en sangre y orina son bajas (**MIR 99F, 253**).

- Origen suprarrenal (**MIR 04, 49**): adenoma (causa suprarrenal más frecuente en adultos), carcinoma (causa endógena más frecuente en la infancia), hiperplasia suprarrenal macronodular, displasia micronodular pigmentada familiar (suprarrenales pigmentadas, asociado a nevus azules y mixomas cutáneos, mamarios y en aurícula).

Clínica

Las manifestaciones clínicas de deben a: 1) Exceso de glucocorticoides, 2) Efecto mineralocorticoide de los glucocorticoides, 3) Exceso de andrógenos y 4) Exceso de ACTH.

Por exceso de glucocorticoides	- Signos y síntomas: obesidad troncular, HTA, atrofia muscular (miopatía cortisólica proximal), "cara de luna llena", "giba de búfalo", fosas supraclaviculares llenas, estrias rojo-vinosas, fragilidad capilar, alteraciones psiquiátricas, detención del crecimiento en niños - Analítica: intolerancia hidrocarbonada (diabetes mellitus en 20%), osteoporosis, hipercalcemia y litiasis renal, poliglobulia, neutrofilia, eosinopenia, linfopenia
Por efecto mineralocorticoide de los glucocorticoides (si predominan, orientan a ACTH ectópico) (MIR 03, 128)	- Hipernatremia, hipopotasemia, alcalosis metabólica
Por exceso de andrógenos (en caso de síndrome de Cushing ACTH dependiente y de carcinoma suprarrenal)	- En la mujer, alteraciones menstruales y signos de virilización (orienta a carcinoma suprarrenal)
Por exceso de ACTH (en caso de síndrome de Cushing ACTH dependiente, sobre todo si ectópico)	- Hiperpigmentación

Tabla 1. Clínica del síndrome de Cushing.

CUSHING IATROGÉNICO	ENF. CUSHING HPF Y ECTÓPICOS NO AGRESIVOS	TUMOR SECRETOR ACTH ECTÓPICO (AGRESIVO)	CUSHING SUPRARRENAL
Fenotipo cushingnoide + Cortisol bajo en sangre y en orina	Fenotipo Cushing florido + Aumento de cortisol y ACTH	Intolerancia glucídica Alcalosis hipopotasémica Hiperpigmentación cutánea Debilidad proximal Aumento de cortisol y ACTH No obesidad	Virilización (por aumento de andrógenos) Con menos frecuencia: - Ginecomastia en ♂ - T. menstruales en la ♀ Aumento de DHEA-S y 17-cetosteroides
→			
++ Frecuencia			- Frecuencia

Tabla 2. Diferencias del síndrome de Cushing según su etiología.

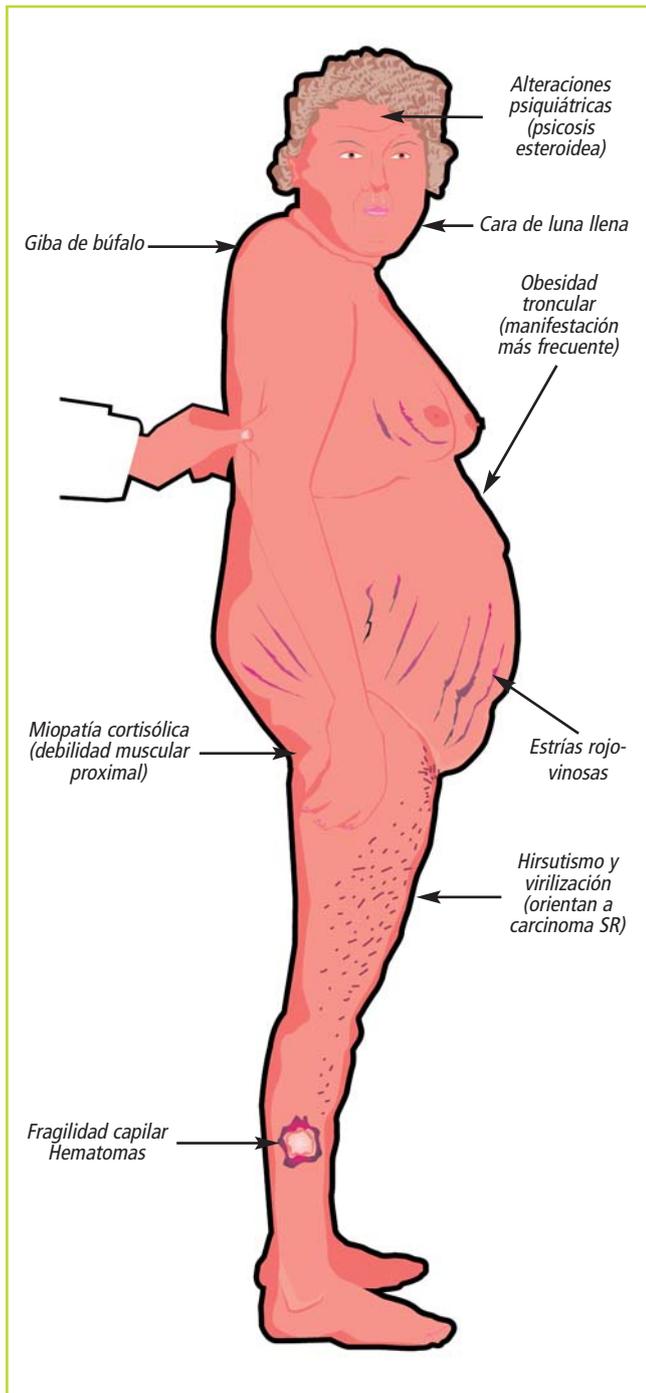


Figura 1. Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing.

Diagnóstico (MIR 06, 67)

Diagnóstico sintromico (MIR 02, 70; MIR 01, 74; MIR 98, 134)

- Screening

- Test de supresión rápida con dexametasona 1 mg nocturno (test de Nugent): cortisol plasmático <1,8 µg/dL a las 8 am del día después descarta el síndrome de Cushing.
- Cortisol libre en orina de 24 horas (cortisoluria) >100-150 µg/24h.
- Cortisol en saliva a las 23 horas > 0.33 µg/dl es sugestivo de síndrome cushing; > 0.55 µg/dl alcanza especificidad del 100%.

- Confirmación

- Cortisol libre en orina de 24 horas (cortisoluria): con cortisoluria >300 µg/24 h o > 3 veces el límite máximo, no se necesita test de confirmación.
- Test de supresión débil con dexametasona 0,5 mg/6 horas

durante 48 horas (o 2 mg dosis única nocturna): se confirma el diagnóstico si el cortisol plasmático post-supresión es superior a 1,8 µg/dL, o si la cortisoluria post-supresión >10 µg/24h.

- Ritmo de cortisol: se confirma el diagnóstico si el cortisol a las 23 h es >7 µg/dl, y se descarta si es <1,8 µg/dl.

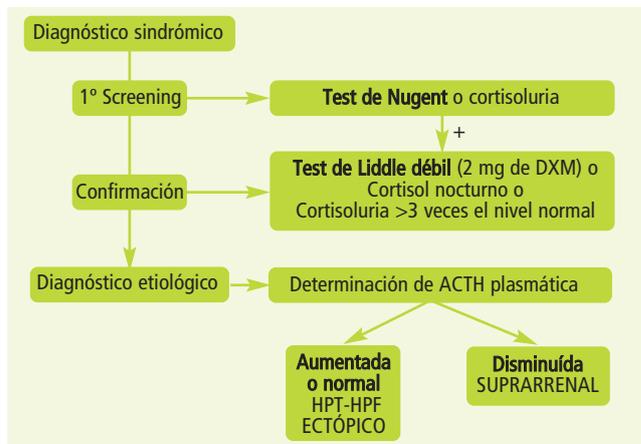


Figura 2. Diagnóstico del síndrome de Cushing.

Diagnóstico etiológico (MIR 07, 68)

	CUSHING SUPRARRENAL	CUSHING HIPOFISARIO	CUSHING ECTÓPICO
ACTH PLASMA	↓↓	↑	↑↑↑↑
SUPRESIÓN FUERTE CON DEXAMETASONA	No suprime	Suprime	No suprime
TEST DE CRH	-	↑ ACTH y cortisol	No respuesta
TEST DE METOPIRONA	-	↑ ACTH	No respuesta
CATERIZACIÓN SENOS	-	Ratio >2 pre CRH/ >3 post CRH	Ratio <2 pre CRH/ >3 post CRH

Tabla 3. Diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing.

- Determinación de ACTH plasmática (MIR 01F, 129): distingue entre síndrome de Cushing ACTH-dependiente (ACTH ≥10 pg/mL) y ACTH-independiente (<10 pg/mL).

- En el caso de síndrome de ACTH-independiente, se debe buscar una causa suprarrenal (adenoma, carcinoma o hiperplasia nodular), por tanto realizaremos TC suprarrenales.

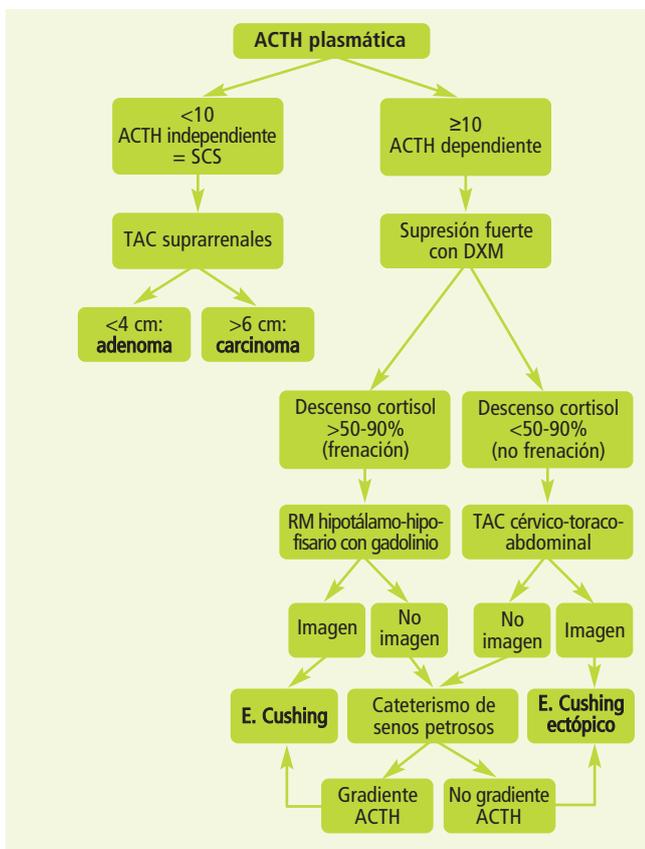
- En el caso de ACTH-dependiente, los valores de ACTH no diferencian entre la producción hipofisaria y la ectópica (aunque los ectópicos suelen presentar cifras más elevadas), por lo que se deben realizar más pruebas.

- Test de supresión fuerte con dexametasona 2 mg/6 horas durante 48 horas (test de Liddle) o dosis única nocturna de 8 mg (MIR 97, 202): supresión si cortisol plasmático desciende >50% respecto a basal, orienta a etiología hipofisaria. Si no se suprime, orienta a síndrome de Cushing por ACTH ectópico. El descenso por debajo del 90% es menos sensible pero más específico para el diagnóstico de enfermedad de Cushing. Las causas suprarrenales tampoco se suprimen.

- Test de CRH/desmopresina (MIR 05, 67): se administra CRH/desmopresina IV y se determina cortisol y ACTH. Si aumentan, orienta a enfermedad de Cushing. Si no aumentan, orienta a síndrome de Cushing ectópico.

- Test de metopirona: se administra metopirona oral (bloquea producción de cortisol por inhibición de 11β hidroxilasa, aumentando el metabolito anterior que es el 11desoxicorti-

- sol). Se determina ACTH y 11desoxicortisol. Si aumentan, orienta a enfermedad de Cushing. Si no aumentan, orienta a síndrome de Cushing ectópico.
- Determinaciones hormonales: los tumores ectópicos presentan cosecreción de otras hormonas en el 70% de los casos, por lo que medir niveles de calcitonina, gastrina, somatostatina.... Puede ser de ayuda en el diagnóstico.
 - Resonancia magnética hipofisaria con gadolinio (puede ser normal en el 50% de Cushing hipofisarios).
 - Cateterismo de senos petrosos inferiores: extracción de ACTH de senos petrosos y de vena periférica basal y tras 100 µg de CRH: ratio >2 entre senos y periferia basal y >3 post-CRH indica origen hipofisario; >1.4 entre derecha e izquierda lateraliza el tumor. Se puede utilizar desmopresina en lugar de CRH.
 - TC suprarrenales (en síndrome de Cushing ACTH-independiente).
 - Gammagrafía con octreótide (Octreoscan): en caso de sospecha de síndrome de Cushing ectópico con pruebas de imagen negativas (suelen tener receptores de somatostatina).



SCS = Síndrome de Cushing Suprarrenal

Figura 3. Algoritmo diagnóstico del síndrome de Cushing.

Diagnóstico diferencial (síndrome de pseudo-Cushing)

La obesidad, la depresión, el alcoholismo y enfermedades que cursan con gran estrés pueden dar falsos positivos en algunas de las pruebas diagnósticas del síndrome de Cushing. El síndrome de Cushing episódico puede ser causa de falsos negativos, por lo que si la sospecha es elevada, conviene repetir las pruebas periódicamente. Para diagnóstico diferencial del pseudocushing se emplea test de CRH más dexametasona o test de loperamida. En el Cushing no suprimen, los pseudocushing si suprimen.

Tratamiento

Enfermedad de Cushing

- Cirugía transesfenoidal (tratamiento de elección: 80-90% de curaciones). Si la cirugía es curativa, se produce una insuficiencia suprarrenal transitoria posterior, que se recupera en 6-8 meses. Ocasionalmente se produce un hipopituitarismo definitivo.
- Si no curación: radioterapia hipofisaria.
- Si persiste la no curación: suprarrenalectomía bilateral (que implica insuficiencia suprarrenal definitiva y con ello tratamiento sustitutivo con gluco y mineralocorticoides de por vida). Es fundamental la administración previa de radioterapia hipofisaria para evitar el síndrome de Nelson (crecimiento del adenoma hipofisario productor de ACTH tras extirpar unas suprarrenales sanas en un paciente con enfermedad de Cushing, que cursa con hiperpigmentación y signos de compresión).

Síndrome de Cushing suprarrenal

- Suprarrenalectomía: unilateral en adenoma y carcinoma, bilateral en hiperplasia nodular y displasia micronodular.
- Tratamiento médico: tóxicos suprarrenales en carcinomas no operables (mitotane (de elección), ketoconazol, aminoglutetimida o metopirona).

Síndrome de Cushing por ACTH ectópico

- Cirugía del tumor productor de ACTH.
- Si no es posible o no curativa: suprarrenalectomía bilateral o tóxicos suprarrenales.

Tratamiento médico

Previo a cirugía o si no hay otra posibilidad terapéutica para controlar el hipercortisolismo, se administran tóxicos suprarrenales: ketoconazol (de elección en patología benigna), metopirona, aminoglutetimida o mitotane.

RECUERDA

El síndrome de Cushing ectópico puede carecer de las manifestaciones habituales y características del síndrome de Cushing y manifestarse principalmente como intolerancia a la glucosa (hiperglucemia), alcalosis hipopotasémica, miopatía proximal e hiperpigmentación. Esta última se da sobre todo cuando la causa es un tumor agresivo y en este caso no hay fenotipo cushingoides porque no da tiempo a desarrollarse.

4.2.- Hiperaldosteronismo primario

Epidemiología

1-2% de HTA (podría llegar al 10%, según estudios más recientes). Más frecuente en la mujer. Es la causa endocrinológica más frecuente de HTA.

Etiología

- Adenoma (**síndrome de Conn**): es la causa más frecuente. Suele aparecer en mujeres de 30-50 años.
- Hiperplasia: aparece sobre todo en varones de 40-50 años. Alteraciones bioquímicas menores. Muy raramente puede ser unilateral.
- Carcinoma (<1%). Con frecuencia es de gran tamaño, y produce otras hormonas además de aldosterona (asocia síndrome de Cushing o hiperandrogenismo).
- Aldosteronismo remediable con glucocorticoides o **síndrome de Sutherland** (herencia autosómica dominante): la producción de mineralcorticoides se encuentra en estos enfermos regulada por la ACTH, de manera que aumenta con todas las situaciones que aumentan la ACTH. Se trata con

glucocorticoides que frenen la ACTH.

Clinica y laboratorio (MIR 98, 139)

- HTA (TAD mayor o igual a 110 mmHg), sin edemas.
- Hipopotasemia (potasio <3,5 mEq/L): provoca debilidad muscular, rabdomiólisis, parestesias, polidipsia y poliuria (DIN), aplanamiento de onda T, onda U prominente y descenso ST, intolerancia a hidratos de carbono, diabetes. Un 50% no asocian hipopotasemia, sobre todo si realizan dieta baja en sodio.
- Alcalosis metabólica.
- Hipernatremia.
- Hipomagnesemia.

Diagnóstico sindrómico

- Dieta normosódica y supresión de fármacos (si precisa fármacos antihipertensivos se pueden emplear los alfa-bloqueantes y los antagonistas del calcio).
- Cociente aldosterona plasmática (ng/dL)/actividad renina plasmática (ng/mL/h): >25 es sugestivo; >50 es casi diagnóstico.
- Prueba de la sobrecarga salina (MIR 01, 75): en sujetos sanos, la sobrecarga sódica suprime la secreción de aldosterona. La falta de supresión de la aldosterona confirma el diagnóstico.
- Test de fludrocortisona: es positivo cuando la aldosterona no suprime por debajo de 5 ng/ml tras administración de fludrocortisona.
- Prueba del Captopril: se utiliza en pacientes con riesgo para la prueba de sobrecarga salina (ancianos, niños, HTA severa, insuficiencia cardíaca). Es equivalente a la anterior y por eso la falta de supresión de aldosterona confirma el diagnóstico.
- Prueba de furosemida-bipedestación: en sujetos sanos, la depleción de volumen ocasionada por cualquiera de estas pruebas aumenta la renina. En el hiperaldosteronismo primario, la actividad renina plasmática permanece frenada.

Diagnóstico etiológico

- Prueba de furosemida-bipedestación: en la hiperplasia, se observa un aumento de la aldosterona. En el caso del adenoma, la aldosterona plasmática no aumenta o disminuye paradójicamente.
- TAC suprarrenales: la diferencia entre adenoma e hiperplasia es difícil por el pequeño tamaño de muchos adenomas y la existencia de incidentalomas suprarrenales no funcionantes.
- Gammagrafía suprarrenal con 6-β-iodometil-19-norcolesterol: en el adenoma captación unilateral y en la hiperplasia captación bilateral.
- Si dudas: cateterismo de venas suprarrenales con determinación de aldosterona en ambas glándulas.

Diagnóstico diferencial

- Hiperaldosteronismos secundarios (ARP elevada):
 1. Situaciones en las que hay depleción de volumen, disminución de flujo renal o pérdida de sodio: estenosis de la arteria renal, síndrome nefrótico, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca.
 2. Tumores secretores de renina (renal, pulmonar, algunos Wilms).
 3. Síndrome de Bartter (trastorno familiar con normotensión, hipopotasemia y elevación de renina y aldosterona).
 4. Nefropatía pierde-sal.
- Otros hipermineralocorticoidismos:
 1. Síndrome de Liddle (trastorno familiar caracterizado por hipertensión, hipopotasemia y concentraciones bajas de aldosterona y de renina).
 2. Administración de regaliz (efecto mineralocorticoide).
 3. Hiperfunción mineralocorticoide no aldosterónica: síndrome de Cushing, adenoma secretor de DOCA, déficit de 17 α hidroxilasa o 11β hidroxilasa.

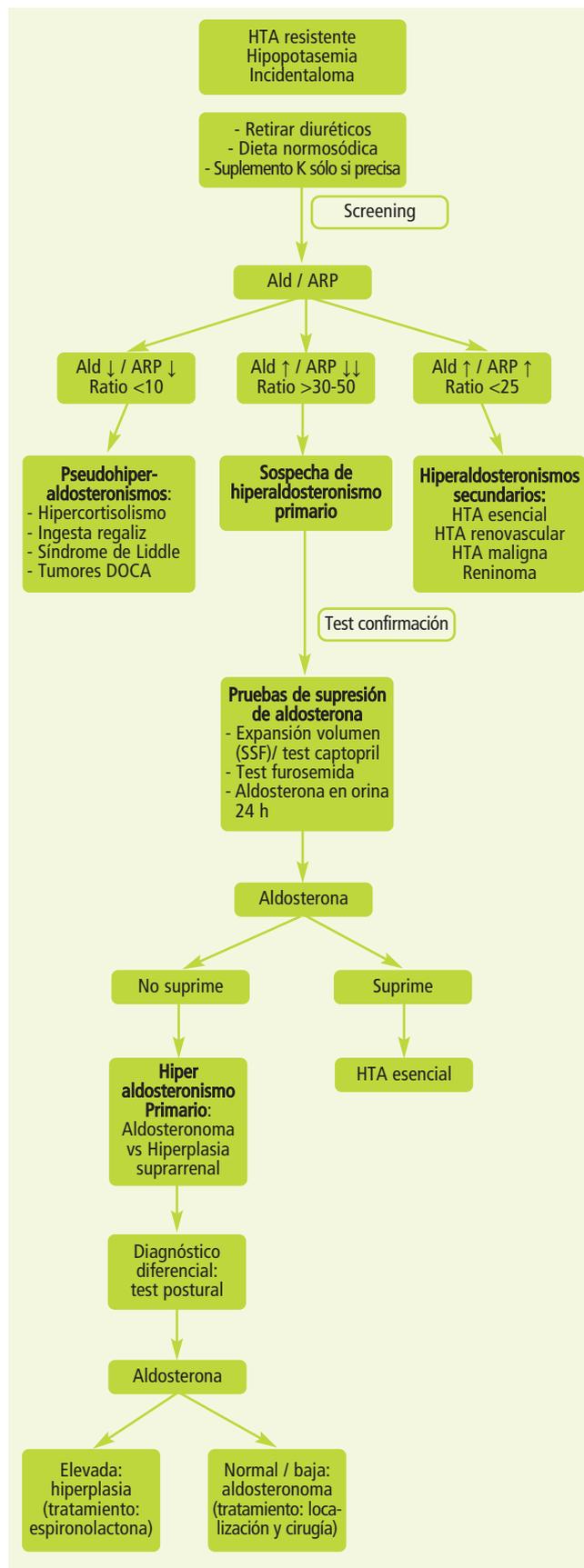


Figura 4. Algoritmo diagnóstico del hiperaldosteronismo.

Tratamiento

- Quirúrgico en adenoma, hiperplasia unilateral y carcinoma.
- Médico en hiperplasia bilateral: dieta hiposódica, diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amiloride, triamterene).
- En carcinoma: aminoglutetimida, ketoconazol, mitotane.

RECUERDA

- En hiperaldosteronismo primario:
↑ Aldosterona y ↓ Renina
- En hiperaldosteronismo secundario:
↑ Aldosterona y ↑ Renina
- En pseudohiperaldosteronismo:
↓ Aldosterona y ↓ Renina

4.3.- Feocromocitoma

Características

Se trata de un tumor derivado de las células cromafines del sistema simpático adrenal, que sigue la "regla del 10%": 10% son extraadrenales. El 10% aparecen en la infancia. El 10% son familiares (feocromocitoma familiar, o formar parte del síndrome MEN 2) (MIR). El 10% son bilaterales. El 10% son malignos. El 10% son silentes. En adultos, es más frecuente en mujeres, mientras que en la infancia, la mayoría son varones.

Fisiopatología

Producen, almacenan y secretan catecolaminas: noradrenalina y adrenalina. Los extraadrenales secretan sólo noradrenalina. En raras ocasiones sólo producen adrenalina, especialmente cuando se asocian a MEN. Puede secretar otros péptidos, como cromogranina A, somatostatina, PTH-like, etc.

Clinica (MIR 98, 138)

Debe sospecharse cuando el paciente presenta 5 H: **HTA** (es la manifestación más frecuente), **hiperhidrosis**, **hipermetabolismo**, **hiperglucemia** y **headache** (cefalea).

- Paroxismos o crisis: se caracterizan por la tríada de cefalea, sudoración y palpitaciones, así como HTA paroxística. Factores desencadenantes de las crisis: presión en la vecindad del tumor, ejercicio físico, estrés psicológico, micción (feocromocitoma de vejiga), angiografía, intubación, anestesia general, parto, fármacos (betabloqueantes, hidralazina, tricíclicos, fenotiacinas, morfina, meperidina, naloxona, metoclopramida, glucagón), algunos alimentos (queso)...
- HTA mantenida, que suele ser grave y casi siempre resistente al tratamiento. Pueden aparecer complicaciones de la HTA: hipertrofia ventricular, retinopatía hipertensiva, hemorragia cerebral...
- Arritmias cardíacas, angina o infarto de miocardio (por el aumento del consumo de oxígeno), nerviosismo, estreñimiento, calor, disnea, parestesias, hipertermia, hematuria (feocromocitomas de vejiga urinaria), fenómeno de Raynaud o livedo reticularis, midriasis, coleditiasis (hasta en el 20% de los casos).
- Analítica: aumento del hematocrito, hipercalcemia.
- Enfermedades asociadas: MEN tipo 2A o 2B, neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen, hemangioblastomatosis cerebello-retiniana o enfermedad de von Hippel-Lindau.

Diagnóstico

No hay consenso en cuanto a la mejor prueba diagnóstica.

- Metanefrinas en orina de 24 h: prueba más específica (de elección).
- Catecolaminas en orina de 24 h: prueba más sensible.
- Ácido vanilmandélico en orina 24 h: poca utilidad.
- Metanefrinas en plasma: alto valor predictivo negativo; si son normales, excluyen feocromocitoma, salvo casos muy precoces y tumores secretores exclusivamente de dopamina.
- Pruebas farmacológicas: rara vez están indicadas.

- Test de supresión: clonidina (no suprime los niveles de catecolaminas en feocromocitoma y sí en HTA esencial), fentolamina (disminuye la TA en feocromocitoma).
- Test de provocación: prueba de provocación con glucagón (peligrosa).

Pueden alterar los resultados de dichas pruebas el tratamiento con labetalol, antidepresivos tricíclicos, IMAO, reserpina, clonidina, clofibrato, carbidopa, alfa metildopa, guanetidina, salicilato y tetraciclinas, por lo que deben suspenderse antes. También interfieren frutos secos, vainilla, plátano, cafeína, te, chocolate.

- Cromogranina A: se eleva en 80% feocromocitomas, aunque también aumenta en otros tumores neuroendocrinos.

Localización del tumor

Las técnicas más utilizadas son:

- TAC o RM abdominal (MIR 99F, 89): identifica 95% de los feocromocitomas (no usar contraste si el paciente no lleva bloqueo α).
- Gammagrafía con MIBG- I_{131} (metayodobencilguanidina). Sobre todo si extra-adrenal.

Otras pruebas que se pueden utilizar son:

- Aortografía abdominal (tras bloqueo α): si las pruebas de imagen anteriores son negativas.
- Cateterismo y toma de muestras venosas a distintos niveles, en vena cava superior e inferior.
- Contraindicada PAAF.

También son útiles el octreoscan y el PET (sobre todo para extra-adrenales y metástasis de feocromocitoma maligno).

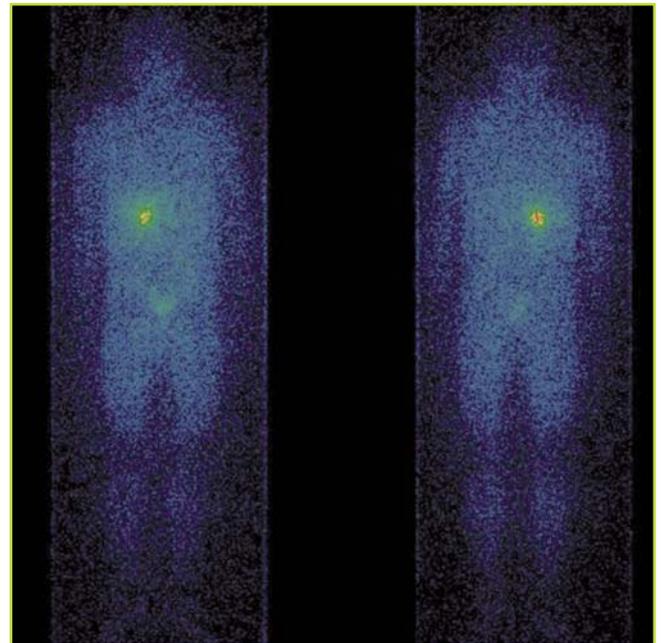


Figura 5. Gammagrafía con MIBG en un feocromocitoma (prueba más específica).

Tratamiento

Quirúrgico

De elección. Suprarrenalectomía laparoscópica. Previo a la cirugía es necesario un tratamiento preoperatorio de al menos 10-14 días con fenoxibenzamina. Tras la cirugía, puede aparecer hipotensión.

Médico

- Tratamiento preoperatorio:
 - Bloqueo α (siempre indicado durante 15 días preoperatoriamente): fentolamina i.v. en las crisis. Como tratamiento mantenido: fenoxibenzamina (MIR 99F, 90) o doxazosina.

- Bloqueo β : siempre debe darse TRAS el bloqueo α para evitar crisis hipertensivas (se bloquean los receptores β_1 y β_2 , éstos últimos vasodilatadores) (**MIR 01F, 128**). Indicado si arritmias o ángor.

- Feocromocitoma inoperable: metilrosina (inhibidor de la síntesis de catecolaminas).

Si durante el embarazo se diagnostica un feocromocitoma, la actitud terapéutica varía dependiendo de lo avanzada que esté la gestación. Si es durante el primer trimestre, se tratará a la paciente con fenoxibenzamina y después se extirpará el tumor, mientras que si el diagnóstico se realiza en el tercer trimestre, primero se hará un bloqueo adrenérgico, tras el cual se realizará una cesárea y seguidamente se procederá a la extirpación del tumor.

4.4.- Incidentaloma suprarrenal

Es el tumor suprarrenal descubierto al realizar una prueba de imagen por otro motivo. Aparece en el 10% de la población sana, el 85% son no funcionantes.

Objetivos (**MIR 06, 68; MIR 05, 68; MIR 01, 74**)

1. Descartar función (producción hormonal):
 - Catecolaminas y/o metanefrinas orina 24h: feocromocitoma.
 - Cortisoluria 24h y/o test de Nugent, ACTH: síndrome de Cushing.
 - S-DHEA y 11-deoxicortisol (carcinoma suprarrenal), 17-OH-progesterona (hiperplasia suprarrenal congénita).
 - Electrolitos (síndrome de Conn): sólo en casos de HTA o hipopotasemia está indicado solicitar aldosterona y actividad de renina plasmática.
2. Descartar malignidad: en masas no funcionantes según las características morfológicas en las pruebas de imagen (**TAC y RM**). La PAAF bajo control radiológico queda reservada exclusivamente para descartar metástasis en pacientes con incidentaloma suprarrenal e historia previa de neoplasia maligna. En general: <4 cm benigno, >6 cm, aún con características de benignidad, obligan a descartar carcinoma (se recomienda cirugía). Masas entre 4-6 cm, valorar en base a características radiológicas.

Síndrome de precushing

Adenoma suprarrenal con alteración de alguna de las pruebas de hipercortisolismo, pero sin llegar a confirmarse el diagnóstico de síndrome de Cushing.

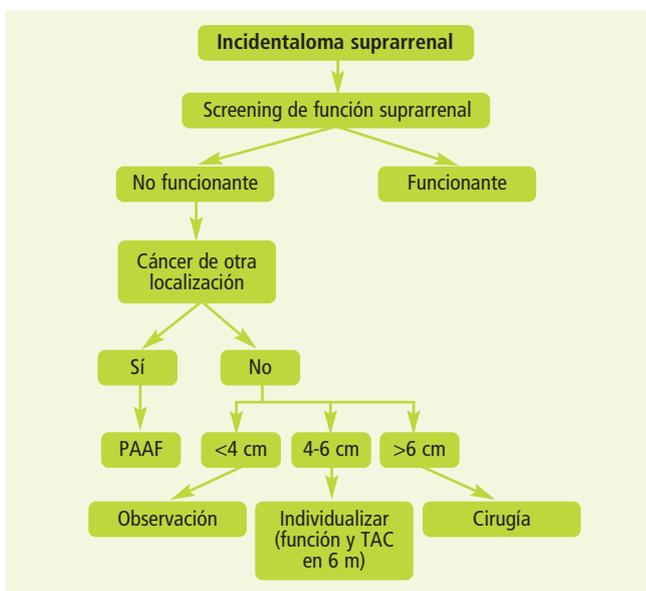


Figura 6. Algoritmo diagnóstico en un incidentaloma suprarrenal.

IMPORTANTE (**MIR 04, 42**)

Nunca realizar PAAF de una masa suprarrenal sin haber descartado previamente feocromocitoma.

También se debería descartar feocromocitoma antes de realizar CT con contraste.



Figura 6. Incidentaloma suprarrenal derecho.

4.5.- Insuficiencia suprarrenal

Etiología

Primaria (enfermedad de Addison)

- Autoinmune: se destruye selectivamente la corteza. Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, vitiligo, enfermedad tiroidea autoinmune...). La más frecuente en el momento actual.
- Tuberculosa: se destruyen tanto corteza como médula, la más frecuente antiguamente. En la adrenalitis tuberculosa, la suprarrenal está hipertrofiada inicialmente, después se produce fibrosis quedando de tamaño normal o atrófica, con presencia de calcificaciones en el 50% de los casos (**MIR 07, 67**).
- Causas infrecuentes: hemorragia bilateral (por sepsis meningocócica o síndrome de Waterhouse-Friederichsen, coagulopatías o terapia anticoagulante), infarto bilateral, infecciones por hongos o virus (CMV, VIH...), infiltración (metástasis, amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis), suprarrenalectomía quirúrgica, fármacos (mitotane, metirapona, ketoconazol, aminoglutetimida).

Secundaria

Por patología hipotálamo-hipofisaria, con déficit de ACTH o supresión del eje por administración exógena de glucocorticoides. En estos casos se afectan sólo las capas fascicular (producción de glucocorticoides) y reticular (producción de andrógenos), manteniéndose intacta la secreción de mineralcorticoides.

Clínica

- Instauración insidiosa y lentamente progresiva.
- Astenia, anorexia, pérdida de peso, náuseas y vómitos, dolor abdominal, tendencia a la hipotensión, disminución de vello axilar y púbico en la mujer (por déficit de andrógenos suprarrenales), disminución de los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos (**MIR**).
- En insuficiencia suprarrenal primaria (**MIR**): hiperpigmentación de piel y mucosas (especialmente en zonas descubiertas, pliegues, areolas, cicatrices y zonas sometidas a roce o presión).

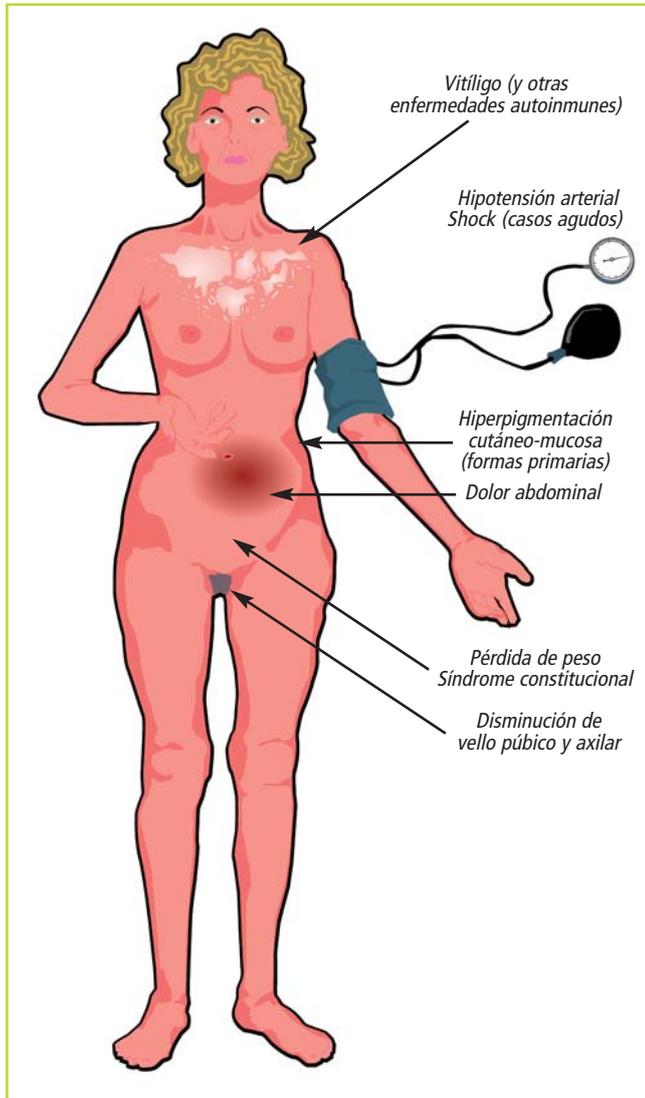


Figura 7. Manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal.

Laboratorio

- Hiponatremia e hipoglucemia: aparecen en insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria (MIR 01, 254).
- Hiperpotasemia hipocloremia y acidosis metabólica: sólo aparecen en la insuficiencia suprarrenal primaria.
- Anemia normocítica, linfocitosis, eosinofilia, neutropenia.

Diagnóstico

- Cortisol plasmático basal: diagnóstico si inferior a 3 µg/dL. Excluye insuficiencia suprarrenal si es >18 µg/dL.
- Test de estimulación con ACTH (para valores de cortisol entre 3 y 18 µg/dL): el cortisol debe aumentar por encima de

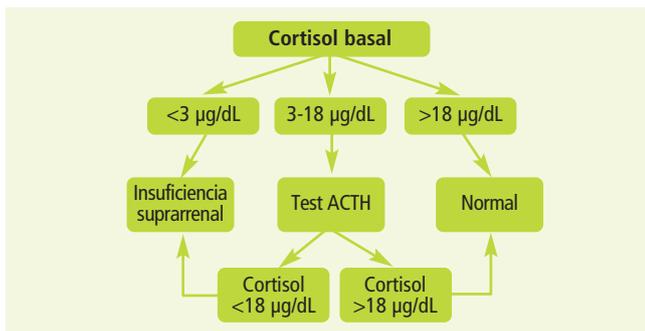


Figura 8. Diagnóstico de insuficiencia suprarrenal

18 µg/dL. Es la prueba diagnóstica de elección (MIR 03; MIR 99F) en la insuficiencia suprarrenal primaria.

- Niveles de ACTH: para diferenciar entre insuficiencia suprarrenal 1ª (ACTH elevada) y 2ª (ACTH normal o baja).
- Hipoglucemia insulínica: en caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal 2ª, que no se ha confirmado con los valores basales.

Tratamiento

- Glucocorticoides: hidrocortisona 20 mg/día, repartidos en 3 dosis (administrar la mayor parte de la dosis por la mañana para simular el ritmo circadiano del cortisol) o dexametasona 0,5 mg nocturnos. Se debe doblar la dosis en situaciones de estrés, infección o cirugía, y administrar de forma parenteral en caso de vómitos. Los pacientes deben llevar un brazalete identificativo.
- Mineralcorticoides: fludrocortisona. Sólo necesarios en la insuficiencia suprarrenal 1ª. El mejor parámetro de control de la dosis de fludrocortisona es la actividad de renina plasmática.

Insuficiencia suprarrenal aguda o crisis addisoniana

- Causa más frecuente: retirada brusca de los corticoides en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria por administración crónica de los mismos. Otras causas: situaciones de estrés agudo en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, o destrucción súbita de las suprarrenales en un paciente previamente sano (hemorragia bilateral).
- Clínica: crisis addisoniana (MIR 01, 254): astenia intensa, náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales, intensa deshidratación e hipotensión que pueden desencadenar shock, coma y muerte.
- Tratamiento: es urgente, con hidrocortisona intravenosa a altas dosis y reposición de agua y sodio con una solución salina fisiológica intravenosa. Como cursa con tendencia a la hipoglucemia, debemos asociar sueros glucosados (MIR 08, 68) para prevenirla o tratarla. Es muy importante buscar la causa.

RECUERDA

Quando se administran dosis de glucocorticoides muy altas (como ocurre ante una cirugía o situaciones de estrés) no es necesario administrar mineralocorticoides por el efecto mineralocorticoide de los glucocorticoides a esas dosis.

4.6.- Hiperandrogenismos de origen suprarrenal

Pueden deberse a hiperplasia suprarrenal congénita, o a tumor maligno de las suprarrenales (generalmente producción de otras hormonas asociadas).

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

Deficiencia de alguna de las enzimas implicadas en la esteroidogénesis suprarrenal, de herencia autonómica recesiva. Existe afectación global o parcial de la síntesis de glucocorticoides (con aumento de ACTH e hipertrofia de las glándulas suprarrenales) y mineralcorticoides, con aumento de los andrógenos. La sintomatología variable: grave o clásica (prenatal) y no clásica (postnatal).

Tipos

- Déficit de **21-hidroxilasa**: el más frecuente (MIR 06,189; MIR 04, 50). Cursa con hiperandrogenismo y posible pérdida salina. Existe aumento de 17-OH-progesterona.
- Déficit de **11-hidroxilasa**: cursa con hiperandrogenismo y HTA (MIR). Existe aumento de 11-desoxicortisol.
- Déficit de **3-β hidroxisteroideshidrogenasa**: cursa

con virilización en la mujer y virilización insuficiente en el varón, pudiendo asociar pérdida salina.

Déficit de 21-hidroxilasa

Clínica

- Formas clásicas: gran exceso de andrógenos.
 - Hiperandrogenismo fetal: virilización del feto femenino: causa más frecuente de pseudohermafroditismo femenino (es la causa más frecuente de genitales ambiguos al nacimiento).
 - Crisis de pérdida salina (más frecuente en varones por diagnóstico tardío): 2°-4° semana: crisis hipovolémica con hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, alteraciones electrolíticas, hipoglucemia, shock y muerte. Hay que realizar diagnóstico diferencial con estenosis pilórica (hipopotasemia y alcalosis metabólica) (**MIR 05, 189; MIR 97F, 83**).
- Formas no clásicas: hiperandrogenismo postnatal, con crecimiento acelerado, acné, hirsutismo, trastornos menstruales (oligomenorrea) y virilización.

Diagnóstico

- Aumento de 17-OH-progesterona en plasma (**MIR**). Se realiza screening neonatal a las 48 horas mediante niveles de 17-OH-progesterona. Las formas no clásicas pueden no detectarse con el screening.
- Si dudoso: estímulo con ACTH, entonces se produce el aumento de 17-OH-progesterona.
- Siempre estudio genético para confirmar y obligatorio en la pareja para consejo genético.

Tratamiento

- Glucocorticoides (**MIR**): hidrocortisona o dexametasona. Mismas precauciones que en insuficiencia suprarrenal.
- Si pérdida salina: mineralcorticoides.
- En el embarazo: se debe administrar dexametasona a la madre hasta confirmar que el feto es varón, en cuyo caso podría retirarse el tratamiento; si es niña, se debe mantener para evitar la virilización.

Diagnóstico diferencial

- Carcinoma suprarrenal productor de andrógenos. Suele ser de gran tamaño. Hay niveles muy altos de DHEA-S y en orina de 17-cetosteroides.
- Tumores ováricos virilizantes que tienen valores normales de DHEA-S y 17-cetosteroides pero sin embargo tienen altos niveles de testosterona. El tumor más frecuente virilizante es el arrenoblastoma.
- Las formas no clásicas pueden confundirse con SOP.

TEMA 5 ● ● ● DIABETES MELLITUS

ENFOQUE MIR

Este es el tema más preguntado de esta asignatura (en los últimos 5 años, entre 1 y 4 preguntas por año). Es fundamental que lo domines en su totalidad, aunque los aspectos más preguntados han sido el diagnóstico bioquímico (indicaciones e interpretación de la sobrecarga oral de glucosa), los objetivos de control, las diferencias entre los 2 tipos, y las complicaciones agudas (tratamiento). En los últimos exámenes han preguntado el mecanismo de acción de las glitazonas.

Concepto

La diabetes mellitus es un conjunto de síndromes caracterizados por un déficit en la secreción o acción de la insulina, que produce alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, resultando una hiperglucemia crónica

ca responsable de complicaciones vasculares y neuropáticas.

Epidemiología

Se considera la enfermedad endocrinológica más frecuente. Su prevalencia oscila entre 5-10% de la población general, siendo más frecuente la diabetes tipo 2, con el problema sobreañadido de que hasta el 50% de estos pacientes no están diagnosticados.

Diagnóstico

Screening

Indicaciones

- Historia familiar de diabetes mellitus (familiar de primer grado).
- IMC >25 kg/m² o mayor o igual al 20% del peso ideal (obesidad).
- Antecedentes de fetos macrosómicos, abortos o morbilidad perinatal.
- Toda mujer embarazada entre las 24 y 28 semanas de gestación y en cuanto se conozca embarazo en las pacientes de alto riesgo.
- Edad superior a 45 años.
- Existencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial o dislipemia.
- Alteración de la glucemia en ayunas o intolerancia hidrocarbónica.
- Síndrome de ovario poliquístico, acantosis nigricans.

Métodos de screening

Se recomienda la determinación de la glucemia basal, excepto en las embarazadas, en las que se recomienda la realización de sobrecarga oral de glucosa (SOG) inicialmente con 50 gr. En pacientes con glucemia basal alterada (>100 mg/dl), se recomienda SOG con 75 gr.

En embarazadas: la SOG será con 50 g de glucosa (Test de O'Sullivan). Si la glucosa es mayor o igual a 140 mg/dL tras 1 hora, es indicación de SOG con 100 g de glucosa y determinación basal y tras 1, 2 y 3 horas.

Criterios diagnósticos (**MIR 04, 43; MIR 02, 64; MIR 97F, 84**)

- Diabetes mellitus (**MIR 06, 73; MIR 05, 73**)

- Glucemia mayor o igual a 200 mg/dL en cualquier momento del día, junto a clínica cardinal de diabetes (polidipsia, polifagia y pérdida de peso).
- Glucemia basal mayor o igual a 126 mg/dL, al menos en dos ocasiones diferentes.
- Glucemia mayor o igual a 200 mg/dL dos horas tras la SOG con 75 g de glucosa. Requiere también una segunda confirmación en día diferente. Debe realizarse en pacientes con una única cifra de glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL.

El hallazgo aislado de cualquiera de estos criterios no es suficiente para establecer el diagnóstico. Debe confirmarse en días posteriores con el mismo o cualquiera de los otros dos criterios. En presencia de descompensación metabólica aguda, un criterio es suficiente para establecer el diagnóstico.

- Intolerancia a la glucosa o intolerancia hidrocarbónica (**MIR 07, 71**)

- Glucemia a las 2 horas de una SOG de 75g entre 140 y 200 mg/dL.
- Las personas diagnosticadas de intolerancia a la glucosa muestran un riesgo mayor para el desarrollo de hiperglucemia en ayunas o diabetes sintomática.

- Glucemia alterada en ayunas

- Glucemia en ayunas entre 100 y 126 mg/dL (criterios de la American Diabetes Association 2005).

Clasificación

Diabetes Mellitus tipo 1 (destrucción de las células β-pancreáticas que provoca déficit de insulina habitualmente absoluto)

- Diabetes mellitus tipo 1 autoinmune o DM tipo 1A.

- Diabetes mellitus tipo 1 idiopática o DM tipo 1B.
- Diabetes mellitus tipo LADA: es la diabetes mellitus autoinmune de inicio tardío (incluso en >70 años). Estos pacientes requieren de la administración de insulina para evitar la cetoacidosis.

Diabetes Mellitus tipo 2

Es un grupo muy heterogéneo en el que existen grados variables de resistencia a la insulina, alteraciones en la secreción de la misma y aumento en la producción de glucosa.

Otros tipos específicos de diabetes

- Enfermedades pancreáticas (diabetes pancreo-privas: por destrucción del páncreas): pancreatitis crónica, carcinoma de páncreas, hemocromatosis, fibrosis quística, pancreatectomía.
- Endocrinopatías (por aumento de hormonas contra-insulares): acromegalia, feocromocitoma, síndrome de Cushing, glucagonoma, hiperaldosteronismo primario, hipertiroidismo, somatostatina.
- Inducida por fármacos y sustancias químicas: diuréticos tiazídicos, glucocorticoides, estrógenos y anticonceptivos orales, pentamidina (tóxico directo para células β).
- Defectos genéticos en la acción de la insulina: resistencia insulínica tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendelhall y diabetes lipoatrófica.
- Defectos genéticos en la función de la célula β: diabetes MODY y diabetes mitocondrial. MODY: es un tipo de diabetes (de herencia autosómica dominante) similar a la del adulto pero de comienzo en el adulto joven. Se caracteriza porque aparece antes de los 25 años, hay hiperglucemia leve (rara vez >300mg/dl) y sin tendencia a la cetosis y generalmente con buen control con dieta y ejercicio (a veces puede requerir tratamiento con sulfonilureas pero no con insulina). Se han identificado 6 mutaciones que dan lugar a 6 tipos de MODY. El más frecuente en nuestro medio es el MODY tipo 2. En este tipo la mutación se produce en el gen de la glucoquinasa situado en el cromosoma 7.
- Infecciones: rubéola congénita; citomegalovirus, coxackie.
- Síndromes genéticos que se pueden asociar a diabetes: síndrome de Down, Klinfelter, Turner, Wolfram (DM+DIC+atrofia óptica+sordera neurosensorial), Ataxia de Friedrich, Corea de Huntington, Distrofia miotónica, síndrome de Prader Willi, síndrome de Lawrence-Moon-Bield, porfiria.

Diabetes gestacional

Alteración hidrocarbonada que se presenta por primera vez durante el embarazo (no se refiere a las mujeres diabéticas que se quedan embarazadas: ésa es la diabetes pregestacional). Aparece habitualmente al aumentar los niveles de hormonas contra-insulares, durante el 2º-3º trimestre del embarazo, por lo que es obligado realizar test de screening en toda mujer embarazada entre la 24-28 semana con SOG con 50 g de glucosa. En casos de alto riesgo (diabetes gestacional previa, antecedentes de macrosomía, abortos de repetición, obesidad mórbida) realizar screening en el primer trimestre. Presentan un riesgo aumentado de morbilidad fetal y tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

RECUERDA

La utilización de términos como DMID y DMNID son obsoletos. Se utilizaban porque la denominación insulín-dependiente hacía referencia a las necesidades de insulina para evitar la cetoacidosis y se asociaba en el pasado con los DM tipo 1. Sin embargo, dado que muchos pacientes con DM tipo 2 requieren tratamiento con insulina los términos insulín-dependiente y no insulín-dependiente no deben utilizarse.

Patogenia

Diabetes Mellitus tipo 1

Están implicados tanto factores genéticos como ambientales que ocasionan una activación inmunológica con destrucción de las células β productoras de insulina. La diabetes se manifiesta clínicamente cuando se destruyen más del 90% de células β (no hay afectación de células α ni del páncreas exocrino).

Susceptibilidad genética

La susceptibilidad de desarrollar DM tipo 1 es hereditaria. El riesgo máximo se produce en los gemelos monocigóticos de los pacientes afectos (hasta en el 70%). La presencia de DM en los padres aumenta el riesgo de DM en la descendencia, con impronta sexual: el riesgo de diabetes es mayor cuando es el padre quien padece la enfermedad. Se ha relacionado con el HLA DR3 o DR4.

Factores ambientales

Actuarían como desencadenantes de la respuesta inmune en un individuo genéticamente predispuesto.

- Virus (?): se ha implicado al virus Coxackie B4, el virus de la rubéola, el CMV, retrovirus, etc.
- Alimentos (?): exposición a la leche de vaca en etapa precoz de la vida.

Fisiopatología

Se produce destrucción de las células β del páncreas por mecanismos celulares y por mecanismos humorales (autoanticuerpos). Aparecen signos de inmunidad celular (insulinitis: infiltración de los islotes de Langerhans por linfocitos T citotóxicos y macrófagos) y humoral (autoanticuerpos: frente a la insulina -AAI-, frente a los islotes -ICA-, frente a la descarboxilasa del ácido glutámico -anti-GAD-, frente a una fosfatasa de proteína-kinasa -IA2-). Estos dos últimos (anti-GAD y IA2) son los más específicos, por lo que tienen más rentabilidad diagnóstica y son los que actualmente se utilizan.

Diabetes Mellitus tipo 2

Susceptibilidad genética

La DM tipo 2 se trata de una enfermedad poligénica, con factores genéticos más importantes que la diabetes tipo 1 (mayor transmisión hereditaria). No se ha encontrado ninguna relación con el sistema HLA. Presenta una importante agregación familiar y tasa de concordancia en gemelos monocigóticos de casi el 100%.

Factores ambientales

Edad, obesidad, sedentarismo.

Fisiopatología

Los pacientes con DM tipo 2 muestran dos defectos: resistencia a la acción de la insulina en los tejidos efectores y anomalías de la secreción de la misma con hiperinsulinismo. Es probable que se necesiten ambos defectos para que se exprese la diabetes. La mayoría de los autores considera que la resistencia a la insulina es primaria y el hiperinsulinismo secundario, es decir, la secreción de insulina aumenta para compensar la situación de resistencia. De este modo, la diabetes (hiperglucemia) se manifiesta cuando la secreción de los islotes se deteriora y no puede producirse la hiperinsulinemia compensadora, apareciendo un déficit relativo de insulina.

Manifestaciones clínicas

Características principales de la DM-1

- Aparición generalmente en la pubertad o a los 30-40 años.
- Inicio brusco.
- Clínica cardinal: poliuria (niños: enuresis nocturna) (MIR 97F, 187), polidipsia, pérdida de peso, polifagia.
- Período de luna de miel tras el diagnóstico en el que disminuyen transitoriamente las necesidades de insulina (MIR 06, 72).

Características principales de la DM-2

- Edad: mucho más frecuente por encima de los 60 años.

Puede aparecer en edades más tempranas, o incluso en niños (sobre todo obesos).

- Inicio gradual. Puede pasar inadvertida durante tiempos prolongados y diagnosticarse ante la aparición de complicaciones.

En la siguiente tabla se recogen las diferencias principales entre ambos tipos de diabetes (**MIR 04, 40; MIR 03,113**):

	DM-1	DM-2
EDAD	Pubertad, 30-40 años	60 años
INICIO SÍNTOMAS	Brusco	Gradual
TIPO SÍNTOMAS	Floridos	Leves o ausentes
COMPLICACIÓN AGUDA	CAD	Coma hiperosmolar
PESO	Normal o bajo	Alto
COMPLICACIONES CRÓNICAS	Ausentes al diagnóstico	Presentes al diagnóstico
TTO. INICIAL	Insulina	Dieta y ejercicio
TEST DE GLUCAGÓN (PÉPTIDO C)	PC bajo	PC elevado
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Insulinitis	Depósito de amiloide
ANTICUERPOS	+	-

Tabla 1. Diferencias entre DM tipo 1 y DM tipo 2.

Tratamiento

El tratamiento de la diabetes debe ir dirigido a la corrección de la hiperglucemia y de los demás factores de riesgo cardiovascular presentes, pues el riesgo cardiovascular aumenta de forma exponencial en diabéticos con otros factores. Para lograr estos objetivos es necesaria la combinación de dieta adecuada al estado ponderal, ejercicio físico regular, educación diabética y tratamiento farmacológico (insulina y/o antidiabéticos orales), así como tratamiento agresivo de los demás factores de riesgo cardiovascular (tabaco, hipertensión arterial, dislipemia).

Dieta (**MIR**)

La dieta tiene que ser equilibrada sin diferencias con la de la población general, pero con un contenido calórico para mantener o alcanzar el normopeso. El seguimiento dietético debe ser más riguroso en los enfermos con DM tipo 2, cuyo objetivo primordial debe ser la reducción de peso.

- Calorías totales: las necesarias para conseguir y mantener el normopeso. La distribución de las calorías en pacientes tratados con insulina debe ser fraccionada para evitar las hipoglucemias.

- Proteínas: 15% del aporte calórico (0,8-1 g/kg de peso). En pacientes con nefropatía diabética se aconseja su reducción.

- Hidratos de carbono: 50-60% de la ingesta energética total, preferiblemente complejos polisacáridos de absorción lenta.

- Grasas: 30-40% del aporte calórico total. De ellas: saturadas <10%, poliinsaturadas <10% y monoinsaturadas 10-20%. Con una ingesta de colesterol <200 mg/día.

- Se recomienda limitar la ingesta de colesterol y sal. También limitar el consumo de alcohol a <30 g/día.

- Se recomienda la ingesta de unos 30 gramos de fibra al día.

Ejercicio

La práctica de ejercicio físico (ejercicios aeróbicos) de forma

regular es muy beneficiosa en el control metabólico, además de disminuir el riesgo cardiovascular. En caso de tratamiento con insulina, requiere el ajuste en la dosis de ésta y en la cantidad de hidratos de carbono necesarios, ya que con el ejercicio se reducen los requerimientos de insulina. En pacientes >35 años sedentarios que van a iniciar ejercicio físico intenso, considerar realizar prueba de esfuerzo con electrocardiograma.

Contraindicaciones:

- Mal control metabólico.
- Diabetes muy inestable.
- Complicaciones crónicas graves.
- Cetosis.

Insulina

Está indicada en la diabetes mellitus tipo 1 desde el inicio de la enfermedad. En la diabetes mellitus tipo 2 se administrará cuando no se consiga un buen control glucémico a pesar de dieta, ejercicio y antidiabéticos orales.

Dosificación

En DM-1: 0,5-1 UI/kg de peso/día. En DM-2: 0,3-0,5 UI/kg de peso/día.

Tipos de insulino terapia

- Tratamiento insulínico convencional

Administración de una o dos inyecciones al día de insulina (NPH con o sin adición de pequeñas cantidades de insulina regular en forma de mezclas fijas de insulina).

La administración de una sola inyección de insulina puede ser suficiente en diabetes tipo 2 que conservan todavía cierta secreción de insulina. Si se administran dos dosis, se repartirá 2/3 de la insulina total antes del desayuno y 1/3 antes de la cena.

- Tratamiento insulínico intensivo

Es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 1, por reducir la incidencia de complicaciones microvasculares (**MIR**). El tratamiento intensivo disminuye las complicaciones microangiopáticas frente al tratamiento convencional, siendo más eficaz en la prevención de retinopatía diabética (estudio DCCT en DM-1). Además, existe una correlación entre el control glucémico medido por HbA_{1c} y las complicaciones microangiopáticas (estudio UKPDS en DM-2). La hiperglucemia postprandial es un factor de riesgo cardiovascular independiente en pacientes diabéticos (estudio DECODE).

Puede administrarse mediante inyecciones subcutáneas múltiples de insulina o mediante bomba subcutánea de infusión continua de insulina.

- Inyecciones subcutáneas múltiples de insulina: administración de 3-4 inyecciones diarias de insulina con ajustes de la dosis en función del autocontrol glucémico, que se realiza frecuentemente. Este tratamiento mejora el control metabólico, pero conlleva mayor aparición de hipoglucemias.

- Bomba subcutánea de infusión continua de insulina: pequeño dispositivo conectado a un catéter colocado a nivel subcutáneo, que administra la insulina de forma continua, administrando una dosis basal, y bolos antes de las comidas. Aunque el control glucémico es bueno, NO determina glucemia, y por tanto no sustituye al autocontrol. Además, existe riesgo de hipoglucemias, así como de cetoacidosis, si se interrumpe o cesa la infusión accidentalmente. No ha demostrado ser más eficaz que las inyecciones múltiples en el control de la diabetes.

- Contraindicaciones del tratamiento intensivo: situaciones en las que la hipoglucemia puede ser peligrosa:

- Hipoglucemias frecuentes o graves o diabéticos con neuropatía autonómica severa, porque existe riesgo de que la hipoglucemia pase desapercibida.
- Cardiopatía isquémica y cardiopatas.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Niños menores de 7 años y ancianos.

- Enfermedades sistémicas importantes (insuficiencia renal o hepática).

Tipos de insulinas

En el siguiente cuadro se reflejan los distintos tipos de insulina disponibles y su perfil de acción:

	INICIO	PICO	DURACIÓN
ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA (LISPRO, ASPÁRTICA)	10-20 min	30-90 min	2-5 h
RÁPIDA O REGULAR	30-60 min	2-4 h	6-8 h
NPH	2-4 h	6-10 h	10-18 h
ULTRALENTA	3-6 h	12-16 h	18-26 h
INSULINA DETEMIR	2-3 h	Ausente	24 h
INSULINA GLARGINA	2-3 h	Ausente	24-30 h

Tabla 2. Tipos de insulina.

Insulina bifásica: mezclas con proporciones prefijadas de distintos tipos de insulina (rápida con NPH, análogos de acción rápida con NPH modificada), con mayor proporción de NPH. La insulina glargina se administra una vez al día y, al carecer de pico, provoca menos hipoglucemias que la insulina NPH.

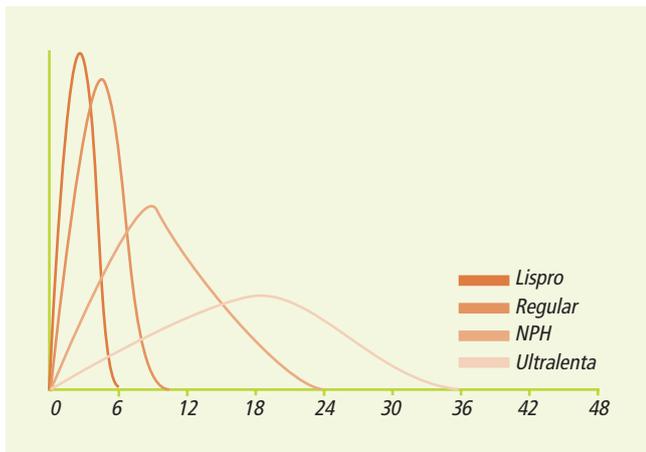


Figura 1. Tipos de insulina.

Complicaciones de la insulinoterapia

- Inmunológicas (muy infrecuentes con las insulinas humanas o recombinantes: análogos): alergia y resistencia a la insulina (poco frecuente, >200 UI/día).
- No inmunológicas: hipoglucemia, lipodistrofia atrófica (MIR 97, 198), edema insulínico (en tobillos y párpados, presbicia insulínica: desaparece tras cierto tiempo de tratamiento), fenómeno de Somogyi, fenómeno del alba.

Alergia a la insulina

Mediada por anticuerpos IgE contra la insulina. Presentan reacciones locales inmediatas (picor local en el punto de inyección), reacciones locales tardías (tumefacción indurada) o reacciones sistémicas (urticaria o anafilaxia). Estas últimas muy raras; las más frecuentes son las reacciones locales.

Resistencia a la insulina (MIR 99, 71)

Es la necesidad de 200 o más unidades de insulina al día para controlar la hiperglucemia. Puede deberse a un defecto:

- Prerreceptor: insulinas anómalas o anticuerpos antiinsulina.
- Receptor: disminución del número de receptores o de la

unión de la insulina.

- Postreceptor: anomalía de la transmisión de las señales.

La más frecuente, en diabéticos tipo 1, es la resistencia de tipo prerreceptor por anticuerpos antiinsulina de tipo IgG. El tratamiento consiste en la administración de corticoides.

Existen múltiples síndromes que asocian resistencia a la insulina. La acantosis nigricans (hiperpigmentación de la piel que suele localizarse en los pliegues posteriores y laterales del cuello, axila, ingle y otras regiones) constituye un signo de la misma:

- Obesidad (causa más frecuente): sobre todo si hay defecto postreceptor.

- Síndrome de insulinresistencia tipo A: mujeres jóvenes con hirsutismo y poliquistosis ovárica (síntomas de hiperandrogenismo). Se debe a la ausencia o disfunción del receptor. El tratamiento se realiza con sensibilizadores de insulina (biguanidas y tiazolidinedionas).

- Síndrome de insulinresistencia tipo B: mujeres mayores, con signos de enfermedad autoinmunitaria. Se debe a anticuerpos contra el receptor de insulina. El tratamiento se realiza con corticoides. Si no son efectivos o suficientes, podrían utilizarse inmunosupresores y, como última opción, azatioprina. En algunos casos el cambio a un análogo de insulina puede ser útil.

- Estados de lipodistrofia (parcial o generalizada): tratamiento con antirretrovirales en el VIH.

- Otros: leprechaunismo, ataxia-telangiectasia, síndromes de Rabson-Mendenhall, de Werner, de Alström y de hiperplasia pineal y distrofia miotónica de Steiner.

TIPO A	TIPO B
Alteraciones postreceptor Clinica: mujeres con hiperandrogenismo y acantosis nigricans Tratamiento: metformina tiazolidinedionas	Anticuerpos contra el receptor de insulina Clinica: a veces hipoglucemia por anticuerpos activadores Tratamiento: corticoides

Tabla 3. Síndromes de resistencia insulínica (necesidad de >200 UI/día).

Hipoglucemia (MIR 05, 72)

Es la principal complicación de los diabéticos en tratamiento insulínico, siendo más frecuente en DM tipo 1 con tratamiento intensivo.

Los pacientes diabéticos, a medida que progresa su enfermedad, pueden presentar hipoglucemias inadvertidas debidas a la pérdida de la capacidad secretora de catecolaminas responsables de la clínica adrenérgica inicial (sudoración, nerviosismo, temblor, hambre), apareciendo exclusivamente síntomas neurológicos (mareo, confusión, trastornos de la conducta, pérdida de conocimiento y convulsiones).

El tratamiento depende del estado del paciente: en los pacientes conscientes se administran inicialmente hidratos de carbono de absorción rápida oral y, posteriormente, de absorción prolongada. En los pacientes inconscientes, glucosa i.v. o glucagón i.m.

Lipodistrofia atrófica

Es una alteración del tejido graso subcutáneo en los puntos de inyección de la insulina. Es posible evitarla alternando las zonas de inyección.

Edema insulínico

En los pacientes diabéticos con mal control crónico, tras un episodio de descompensación hiperglucémica, el tratamiento insulínico puede provocar la aparición de edemas en tobillos, párpados y región sacra, que se resuelve espontáneamente.

Presbicia insulínica

Se produce como consecuencia de variaciones importantes en la glucemia, siendo más frecuente tras iniciar tratamiento con insulina por la disminución de la glucemia de forma rápida. Al igual que el anterior se resuelve espontáneamente.

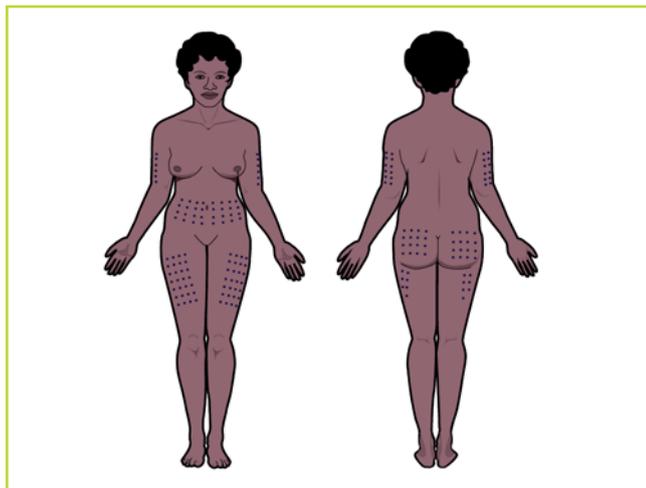


Figura 2. Lugares de inyección de la insulina.

Fenómeno de Somogyi (MIR)

Es la hiperglucemia de rebote después de un episodio de hipoglucemia, debida a la liberación de hormonas contrarreguladoras. Es más frecuente en niños. Se debe sospechar ante una hiperglucemia matutina con hipoglucemia nocturna. Se debe reducir la dosis de insulina lenta de la noche.

Fenómeno del alba

Es la hiperglucemia en las primeras horas de la mañana debida a la secreción nocturna de la GH durante el sueño. Se evita aumentando la dosis de insulina.

La hiperglucemia matutina puede ser por tanto consecuencia de un fenómeno de Somogyi nocturno o de un fenómeno del alba. La distinción entre ambos es importante por la distinta actitud terapéutica que conllevan. Se realiza determinando la glucosa a las 3 de la madrugada (disminuida en el fenómeno de Somogyi y alta en el fenómeno del alba).

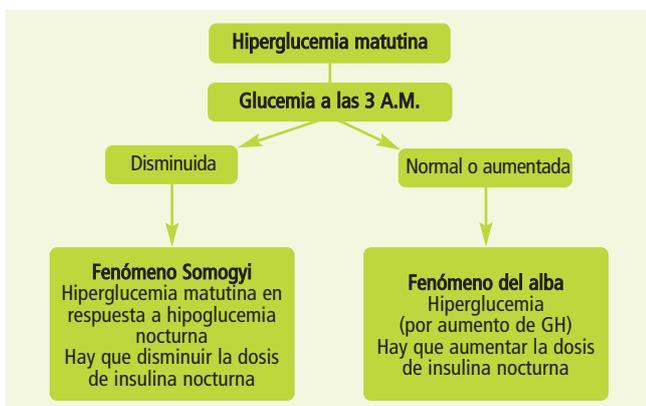


Figura 3. Diagnóstico diferencial de las hiperglucemias matutinas.

Antidiabéticos orales

No están indicados en la DM tipo 1. Indicados en la DM 2 en la que persisten glucemias basales >100 mg/dl o HbA1c >6.5% tras 3 meses de tratamiento con dieta y ejercicio. Con el tiempo estos agentes fracasan en el control de la glucemia, motivo por el cual un elevado porcentaje de DM tipo 2 acaban tratándose con insulina (MIR 06, 71).

Secretagogos

- Sulfonilureas

Mecanismo de acción

Estimulan la liberación de insulina de células B (secretagogos).

Tipos

Las más utilizadas actualmente son: glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimepirida y gliquidona. Todos ellos tienen meta-

bolismo mixto renal y hepático, excepto la gliquidona (se inactiva en el hígado y puede utilizarse en insuficiencia renal leve) y la glipizida (se inactiva en el riñón y se puede utilizar en insuficiencia hepática leve-moderada).

Indicaciones

En DM tipo 2 en pacientes con normopeso o discreto sobrepeso.

Efectos secundarios

- Hipoglucemias (sobre todo si vida media prolongada: glibenclamida). Estas hipoglucemias son más severas y duraderas que las producidas por la insulina.
- Aumento de peso.

Contraindicaciones

Embarazo (MIR 01F, 125), niños, DM-1, insuficiencia renal o hepática y estrés intercurrente.

- Nuevos secretagogos de acción rápida (repaglinida, nateglinida)

Mecanismo de acción

Estimulan la liberación de insulina, con un perfil de acción más rápido y breve que las sulfonilureas (pico más precoz y menor vida media). La eliminación es principalmente biliar y se pueden utilizar en insuficiencia renal leve o moderada, principalmente la repaglinida. La nateglinida tiene un pico de secreción que es aún más precoz. En nuestro país puede asociarse a metformina.

Indicaciones

Mismas indicaciones que sulfonilureas, con mejor control de glucemias posprandiales.

Sensibilizadores de insulina

- Biguanidas (metformina, butformina)

Mecanismo de acción

Inhiben la neoglucogénesis hepática (MIR 08, 70), mejorando la sensibilidad hepática a la insulina (MIR 05, 71).

Indicaciones

Es el antidiabético de elección en DM2, independientemente del peso (ADA 2007). Especialmente efectivo si existe obesidad o sobrepeso con resistencia insulínica.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son las molestias digestivas y el más grave, pero poco frecuente, la acidosis láctica. No provocan hipoglucemia por sí solos, pero sí asociados a otros antidiabéticos orales.

Contraindicaciones (MIR 04, 41)

Edad >80 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, arteriosclerosis avanzada, alcoholismo, estrés intercurrente (enfermedad o cirugía), embarazo, niños.

- Derivados tiazolidínicos o tiazolidinodionas o glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona)

Mecanismo de acción

Activan los receptores PPAR- γ , aumentando la sensibilidad insulínica a nivel periférico (músculo y tejido graso) (MIR 05, 71; MIR 03, 125).

Indicaciones

Para pacientes con DM tipo 2 con sobrepeso u obesidad. Pueden administrarse asociadas a metformina o sulfonilureas, o en monoterapia, si la metformina no se tolera o está contraindicada.

Efectos secundarios

Hepatotoxicidad y aumento de peso (a expensas de líquido).

Contraindicaciones

Insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, embarazo y lactancia (hepatópatas y pacientes con insuficiencia cardíaca o riesgo de insuficiencia cardíaca por retención de líquidos). Se puede utilizar asociada con insulina con precaución, ya que ambas producen retención hidrosalina y pueden precipitar insuficiencia cardíaca a pacientes de riesgo.

Inhibidores de las α -glucosidasas (acarbosea, miglitol)**Mecanismo de acción**

Inhibición de las α -glucosidasas intestinales, retrasando la absorción de hidratos de carbono, al impedir la escisión de disacáridos en monosacáridos.

Efectos secundarios

Flatulencia. No provocan por sí solos hipoglucemias, pero puede aparecer si están asociados a otros antidiabéticos orales. En ese caso, se debe tratar con glucosa y no con sacarosa por el retraso de su absorción.

Contraindicaciones

Embarazo, niños, enfermedades intestinales crónicas.

Otros tratamientos**Trasplante de páncreas o de células de los islotes pancreáticos**

Suele realizarse únicamente cuando se precisa del trasplante renal, pues el tratamiento inmunosupresor del riñón protege simultáneamente al páncreas.

Autocontrol y vigilancia de la diabetes

Actualmente la mayoría de los pacientes que precisan insulina realizan el control y modifican el tratamiento en función de la determinación en domicilio de la glucemia capilar (4-6 determinaciones diarias) (**MIR**). El estudio de la glucosuria apenas se utiliza en la actualidad puesto que carece de valor como parámetro de control de la DM. La medición de la cetonuria continúa siendo importante, sobre todo en DM tipo 1 descompensados y enfermedades intercurrentes, así como en diabetes gestacional.

La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) es uno de los componentes de la hemoglobina que está presente en las personas normales y aumenta en presencia de hiperglucemia. Ofrece estimación del control diabético en los 3 meses anteriores (**MIR 97F, 77**) ya que la vida media de los hematíes es de 120 días. La fructosamina puede servir también en el seguimiento del control metabólico, principalmente en la gestación (estimación de tres semanas previas).

En el tratamiento integral de la diabetes mellitus, además de controlar la glucemia, se tiene que conseguir el control de los demás factores de riesgo cardiovascular:

- Tabaco, tensión arterial, lípidos (LDL, HDL, triglicéridos), obesidad.
- Se debe administrar ácido acetilsalicílico en diabéticos (tipo 1 o tipo 2) mayores de 40 años, y en >30 años con otro factor de riesgo cardiovascular (antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, microalbuminuria...).

Objetivos de control metabólico según la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) (MIR 04, 46**)**

- IMC <25 kg/m².
- Glucemia basal 90-130 mg/dL.
- Glucemia postprandial <180 mg/dL.
- HbA_{1c} <6,5-7%.
- Tensión arterial <130/80 mmHg. En pacientes con nefropatía y proteinuria franca (>1 gr/día), <125/75 mmHg.
- LDL colesterol <100 mg/dL (si enfermedad cardiovascular establecida: <70 mg/dL).
- Triglicéridos <150 mg/dL.
- HDL >40 mg/dL en hombres o 50 mg/dL en mujeres.

Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes

Son tres: cetoacidosis diabética (CAD), descompensación hiperglucémica hiperosmolar (DHH) e hipoglucemia.

Cetoacidosis diabética (CAD)

Se caracteriza por hiperglucemia, cetonuria y acidosis metabólica. Aparece de forma más frecuente en la DM tipo 1, pero

puede aparecer también en la DM tipo 2.

Etiología

Debut de diabetes, omisión o administración inadecuada de insulina, estrés (infección, cirugía), idiopática. La causa precipitante más frecuente es la infección.

Fisiopatología

Es necesaria la combinación de un déficit de insulina y un aumento -relativo o absoluto- de glucagón que estimule la cetogénesis. Estos cambios hormonales producen dos efectos esenciales: aumenta la gluconeogénesis y se reduce la utilización periférica de la glucosa, apareciendo una hiperglucemia grave (con glucosuria, diuresis osmótica y deshidratación). Por otra parte, se activa la cetogénesis (síntesis de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos para ser utilizados como sustrato energético) y aparece acidosis metabólica con anión GAP elevado.

Clínica

Se instaura en 8-12 horas. Además de la clínica cardinal característica de la diabetes, aparece:

- Fetor cetósico (olor a manzana).
- Respiración de Kussmaul (taquipnea para compensar la acidosis metabólica a veces junto con dificultad respiratoria).
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal (por los cuerpos cetónicos).
- Deshidratación (sequedad de mucosas) e hipotensión.
- Alteración del nivel de conciencia: estupor o incluso coma.

La presencia de fiebre sugiere infección.

Análítica

- Hiperglucemia (>300 mg/dL).
- Presencia de cuerpos cetónicos en plasma y/o orina (acetato y β -hidroxibutirato).
- Acidosis metabólica (pH<7,30 y/o HCO_3^- <15 mEq/L) con aumento de anión GAP.
- Disminución del HCO_3^- plasmático.
- Leucocitosis (no indica necesariamente infección).
- Potasio inicialmente normal o elevado (variable), para posteriormente descender por debajo de límites normales.
- Hipertigliceridemia.
- Hipomagnesemia.
- Hiponatremia (debida a la hiperglucemia o pseudohiponatremia por hipertigliceridemia).
- Insuficiencia renal aguda prerrenal (por la deshidratación).
- Aumento de la amilasa sérica (para descartar pancreatitis: lipasa sérica) (**MIR**), aumento de transaminasas y de CPK.

Diagnóstico diferencial

Ha de plantearse con otras causas de acidosis metabólica con anión GAP aumentado (alcohólica, urémica y en algunas intoxicaciones). Para diferenciarlos, se recurre a determinar la glucemia y la cetonuria. La cetonuria puede ser positiva en cetoacidosis diabética, alcohólica o del ayuno. La cetoacidosis alcohólica no suele asociar hiperglucemia y se corrige con la administración de glucosa y tiamina.

La acidosis láctica se debe sospechar ante una cetonuria negativa.

Tratamiento**Insulina**

Es la medida principal en el tratamiento de la CAD. Se administra insulina regular o rápida, vía intravenosa, en bomba de perfusión continua, a ritmo de 6-10 U.I./hora hasta la corrección de la acidosis (pH y HCO_3^-). Si la glucosa no desciende en 2-4 horas, doblar la dosis administrada (puede haber resistencia a la insulina debida a los cuerpos cetónicos). Cuando la glucemia <250 mg/dL y pH >7.30 (independientemente de la cetonuria), se puede pasar a insulina regular subcutánea (administrando la primera dosis de insulina subcutánea una hora antes de retirar la bomba) (**MIR 03, 115**). La glucosa plasmática desciende siempre más rápidamente que los cuerpos cetónicos en el plasma, pero la administración de insulina se debe mantener hasta que desaparezcan la acidosis y la cetosis (si es preciso asociada a glucosa) (**MIR 01, 68**).

Fluidoterapia

El déficit de líquidos suele ser de 3 a 5 L; inicialmente se administran soluciones salinas (**MIR 99, 74**) por vía intravenosa y, cuando la glucemia desciende por debajo de 250 mg/dL, se inicia la administración de suero glucosado al 5% por la misma vía para evitar la hipoglucemia y edema cerebral.

Potasio

Al tratar con insulina, el potasio vuelve al compartimiento intracelular y desciende en plasma, por lo que la reposición es siempre necesaria. El momento de su administración depende de las cifras iniciales de potasio. Sólo si el potasio inicial es alto (>5 mEq/L) no se administrará en las dos primeras horas. En los demás casos (potasio normal o bajo) se debe aportar potasio desde el inicio. Si hipopotasemia, retrasar tratamiento con insulina hasta reponer potasio.

Bicarbonato sódico

Indicado en los pacientes con acidosis grave (pH<6,9-7 o HCO₃ <5 mmol/L), sobre todo en caso de hipotensión o taquipnea molesta. Se debe mantener el aporte hasta que el pH llegue a 7,2.

Antibioterapia

Se debe iniciar antibioterapia de amplio espectro si se confirma o se sospecha infección como causa desencadenante, o si es idiopática.

Heparina

A considerar su administración subcutánea profiláctica en CAD graves o de aparición en edades avanzadas.

Evolución

La mortalidad es <5%, sobre todo por complicaciones tardías (IAM e infecciones, sobre todo neumonías) y no por la propia cetoacidosis. En los niños, una causa de muerte es el edema cerebral provocado por el desequilibrio osmótico entre el cerebro y el plasma cuando se corrige rápidamente la glucemia (**MIR 03, 116**).

Descompensación hiperglucémica hiperosmolar (coma hiperglucémico hiperosmolar)

Es una complicación típica de la DM tipo 2, aunque también puede aparecer en los DM tipo 1.

Fisiopatología

Los pacientes tienen suficiente insulina (endógena o exógena) para evitar la cetosis pero no para controlar la hiperglucemia. Aparece una deshidratación profunda provocada por la diuresis hiperglucémica mantenida, sin cetonuria. Pueden ser factores desencadenantes las infecciones o cualquier causa de deshidratación.

Clínica

Se instaaura de forma más lenta, en días o semanas.

- Síntomas dependientes del SNC: disminución del nivel de conciencia hasta el coma, convulsiones y focalidad neurológica (hemiplejía transitoria).
- Deshidratación extrema, con hipotensión, signos de hipoperfusión, sequedad cutáneo-mucosa, aumento de la viscosidad sanguínea y aparición de trombosis (IAM, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda).
- Infecciones frecuentes, sobre todo neumonía y sepsis por microorganismos gram negativos.

Análítica

1. Hiperglucemia extrema (glucemias alrededor de 600-1.000 mg/dL).
2. Osmolalidad sérica muy elevada.
3. Sodio normal o bajo (hiponatremia compensadora) o alto (por deshidratación grave).
4. Insuficiencia renal aguda prerrenal (con aumento de creatinina, BUN y urea).
5. No aparece acidosis metabólica, o es leve, con HCO₃ alrededor de los 20 mEq/L. Si está presente y los cuerpos cetónicos son negativos, se debe sospechar acidosis láctica por

hipoperfusión o infección.

6. Sin elevación de cuerpos cetónicos, generalmente.

Tratamiento**Fluidoterapia**

El déficit de líquidos suele ser de 10 a 12 L. La medida más importante en el tratamiento de la descompensación hiperosmolar es la administración rápida de grandes cantidades de líquidos i.v. (**MIR**). El tipo de líquidos a administrar es similar a la cetoacidosis diabética: suero salino isotónico inicialmente (excepto hipernatremia grave: suero salino hipotónico), seguido de suero glucosado cuando la glucemia desciende por debajo de 250 mg/dL (**MIR 03, 123**).

Insulina

Pauta similar a la de cetoacidosis diabética. En ocasiones, la DHH puede resolverse con la reposición de líquidos sin necesidad de insulina, aunque ésta acelera la respuesta.

Potasio

Administración de forma más precoz que en la CAD debido al desplazamiento intracelular de potasio en plasma a lo largo del tratamiento, que se acelera en ausencia de acidosis. Hay que tener cuidado en los casos de insuficiencia renal prerrenal.

Bicarbonato sódico

No está indicado normalmente, sólo en caso de acidosis láctica.

Antibióticos

En caso de presencia o sospecha de infección.

Heparina

Administración de heparina subcutánea de bajo peso molecular por el riesgo incrementado de trombosis.

Evolución

Mortalidad muy elevada (50%) (**MIR 98, 129**), aunque depende de la causa subyacente. La presencia de neumonía o sepsis por gram negativos indica pronóstico desfavorable.

	CETOACIDOSIS DIABÉTICA	DESCOMPENSACIÓN HIPEROSMOLAR
MANIFESTACIÓN CLÍNICA	Manifestaciones clínicas <ul style="list-style-type: none"> - Náuseas, vómitos, dolor abdominal - Poliuria, polidipsia - Deshidratación - Disminución del nivel de conciencia Datos de laboratorio <ul style="list-style-type: none"> - Hiperglucemia >300 mg/dl - Acidosis metabólica con anión GAP aumentado - Aumento de cuerpos cetónicos en orina - Hipertrigliceridemia - Aumento de transaminasas - Leucocitosis con desviación izquierda Complicaciones <ul style="list-style-type: none"> - Fracaso renal agudo prerrenal - Pancreatitis - IAM - Infecciones - Edema cerebral (en niños) 	Manifestaciones clínicas <ul style="list-style-type: none"> - Disminución del nivel de conciencia - Convulsiones - Deshidratación Datos de laboratorio <ul style="list-style-type: none"> - Hiperglucemia > 600 mg/dl - Hiperosmolaridad >350 mOsm/Kg - Acidosis metabólica leve Complicaciones <ul style="list-style-type: none"> - Fracaso renal agudo prerrenal - Pancreatitis - CID - Infecciones
TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> - Hidratación (3-5 litros de salino fisiológico después paso a glucosado al 5% cd gluc <250 mg/dl) - Insulina i.v. (0,1 U/Kg/hora) - Potasio (salvo hiperpotasemia o insuficiencia renal) - Bicarbonato (sólo si Ph <7) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hidratación (10-12 litros de salino fisiológico y después glucosado al 5% cd gluc <250 mg/dl) - Insulina i.v. (a dosis bajas) - Potasio (salvo hiperpotasemia o insuficiencia renal) - Bicarbonato (si acidosis láctica)
PRONÓSTICO	<ul style="list-style-type: none"> - 1-2% mortalidad - Causa más frecuente de muerte: IAM e infecciones 	<ul style="list-style-type: none"> - Alta mortalidad (hasta 50% en algunas series) - En general ± 15% - Procesos trombóticos o infecciones

Tabla 4. Cuadro comparativo entre CAD y DHH.

Hipoglucemia

Es más frecuente en pacientes con DM tipo 1, sobre todo si se realiza una pauta de tratamiento intensivo con insulina.

Principales desencadenantes

- Omisión o retraso de una comida.
- Ejercicio muy intenso
- Administración de insulina o de ADOs en exceso.

Hay que tener en cuenta que en la insuficiencia renal las necesidades de insulina disminuyen.

Fisiopatología

Cuando disminuye la glucemia se ponen en marcha dos mecanismos compensatorios: disminución de la liberación de insulina y aumento de las hormonas contrarreguladoras, principalmente el glucagón aunque también las catecolaminas que actúan de forma aguda (en la hipoglucemia prolongada actúan el cortisol y la GH). En un paciente diabético de larga evolución, la respuesta de las hormonas contrarreguladoras se altera y, dado que los síntomas adrenérgicos iniciales dependen de las catecolaminas, pueden darse hipoglucemias que no sean percibidas por el paciente.

Clínica

- Síntomas adrenérgicos: palpitaciones, sudoración, temblor, nerviosismo, hambre. Pueden estar ausentes en diabéticos con neuropatía autonómica.
- Síntomas neuroglucopénicos: desde cefalea y somnolencia hasta las convulsiones y coma.

Tratamiento

- Si el paciente está consciente, lo más adecuado es utilizar la vía oral, administrando hidratos de carbono de absorción rápida.
- Si el paciente está inconsciente, se pondrá glucagón por vía subcutánea o intramuscular, para acudir seguidamente al hospital donde se pondrá por vía intravenosa suero glucosado.

Complicaciones tardías de la diabetes

En DM tipo 1, generalmente se desarrollan a los 15-20 años del inicio de la diabetes. En DM tipo 2, dichas complicaciones pueden estar ya presentes en el momento del diagnóstico.

La causa de las complicaciones diabéticas probablemente sea multifactorial. El papel de la hiperglucemia en dichas complicaciones se ha intentado explicar por distintos mecanismos:

- La hiperglucemia sostenida satura la vía glucolítica activándose la vía del poliol, por la cual la glucosa se reduce a sorbitol a través de la enzima aldol-reductasa; el sorbitol funciona como una toxina tisular y se ha implicado, sobre todo, en la patogenia de neuropatía y retinopatía.
- La glicosilación de las proteínas del organismo (hemoglobina, albúmina, proteínas del cristalino, colágeno, lipoproteínas, etc.), altera la función de las mismas.

Pero no hay que olvidar que además de la hiperglucemia crónica, los trastornos metabólicos acompañantes de la diabetes como la dislipemia, el hábito tabáquico, la hipertensión arterial... influyen en el desarrollo y pronóstico de las complicaciones.

Microangiopatía diabética

Retinopatía diabética

(Ver manual de Oftalmología).

Nefropatía diabética

(Ver manual de Nefrología) (MIR 00F, 76; MIR 98, 136).

Neuropatía diabética

(ver manual de Neurología y Neurocirugía) (MIR 08, 71).

Macroangiopatía diabética

La aterosclerosis se produce de forma más extensa y precoz que en la población general, afectando tanto a hombres como a mujeres, y produce síntomas variados según la localización (MIR 04, 40):

- Arterias coronarias: afectación más difusa y periférica. El infarto de miocardio silente es más frecuente en la diabetes y

se debe sospechar siempre que aparezcan síntomas repentinos de insuficiencia ventricular izquierda en un paciente diabético.

- Arterias cerebrales: ictus.
- Arterias periféricas: claudicación intermitente (MIR 01, 67), gangrena, úlcera vasculopática e impotencia de origen vascular en el varón.

Para la prevención y tratamiento de la macroangiopatía diabética, tan importante como un buen control de la glucemia es el control adecuado de tensión arterial y de la dislipemia y el abandono del hábito tabáquico.

Otras complicaciones de la diabetes

1. **Infecciones:** son más frecuentes y más graves que en la población general. Típicamente se relacionan con la diabetes las mencionadas a continuación:

- **Otitis externa maligna** (debida a *Pseudomonas aeruginosa*) (ver manual de Otorrinolaringología).

- Mucormicosis

Producida por microorganismos de los géneros *Mucor*, *Rhizopus* y *Absidia*. Suele aparecer durante o después de un episodio de cetoacidosis diabética. Cursa con tumefacción periorbitaria y perinasal, dolor, secreciones nasales sanguinolentas y ennegrecimiento de la mucosa nasal y tejidos adyacentes por necrosis.

- **Complicaciones:** Parálisis de los pares craneales, trombosis de la vena yugular interna y de los senos venosos cerebrales.

- **Tratamiento:** Anfotericina B y desbridamiento.

- Colecistitis enfisematosa

Elevada mortalidad. Tratamiento: colecistectomía y antibióticos de amplio espectro.

- Pielonefritis enfisematosa

Elevada mortalidad. Tratamiento: nefrectomía.

2. **Dislipemia diabética (MIR 02, 65):** secundaria al déficit de insulina. El patrón de dislipemia más frecuente es el de tipo IV (aumento de VLDL). La dislipemia diabética se caracteriza por aumento de triglicéridos con descenso de HDL y LDL pequeñas y densas. Aparece en diabéticos tipo 1 mal controlados, y en diabéticos tipo 2 incluso con buen control metabólico.

3. **Hiperviscosidad sanguínea y aumento de la agregabilidad plaquetaria.**

4. **Hipoaldosteronismo hiporreninémico (acidosis tubular renal tipo IV):** hiperpotasemia e hiponatremia. Se trata con fludrocortisona (mineralcorticoide sintético), o furosemida si el paciente es hipertenso.

5. Lesiones cutáneas

- Necrobiosis lipídica diabética:

Lesión con forma de placa con zona amarillenta central rodeada de un halo marrón que generalmente aparece en la superficie anterior de las piernas.

- Dermopatía diabética:

Placas redondeadas en superficie anterior de la tibia con ulceración central que curan dejando cambio difuso de color marrón ("manchas brillantes"). Es la lesión **más frecuente**.

- Ampollosis diabética: Causa desconocida.

- Candidiasis cutánea y vaginal

- Piel tensa y cérica: En el dorso de las manos y contracturas articulares (contractura de Dupuytren).

- Escleredema: Trastorno benigno consistente en un engrosamiento de la piel de los hombros y de la parte superior de la espalda que simula la esclerodermia.

- Pie diabético: los pacientes diabéticos son más susceptibles a la aparición de úlceras en los pies. En muchas ocasiones, la neuropatía diabética del propio paciente y las alteraciones macrovasculares hacen que estas úlceras al inicio pasen desapercibidas por lo que es importante que el paciente sea informa-

do adecuadamente del cuidado y la observación diaria de los pies. La aparición de estas úlceras es indicación de tratamiento precoz. Éste se fundamenta en el reposo, desbridamiento quirúrgico, curas locales y, si existiera infección sobreañadida, antibióticos de amplio espectro.

TEMA 6 ● ● ● METABOLISMO DEL CALCIO

ENFOQUE MIR

Suele caer alguna pregunta de este tema, sobre todo del tratamiento o la etiología de las hipercalcemias, o referente al hiperparatiroidismo primario (frecuencia, tratamiento). Recientemente han preguntado en varias ocasiones la fisiología de la vitamina D.

6.1.- Metabolismo fosfocálcico

Calcio

El calcio existe en el plasma en tres formas diferentes: unido a proteínas (albúmina principalmente), en forma de iones libres (calcio iónico) y formando complejos. El calcio iónico o libre es el único fisiopatológicamente activo. La proporción de calcio iónico se modifica según la concentración de proteínas plasmáticas (en caso de hipoalbuminemia existe un calcio total bajo pero con una fracción libre normal) y según el pH (la alcalosis provoca descenso del calcio iónico, y la acidosis aumento del mismo). El calcio se absorbe en el intestino delgado proximal, bajo la influencia de la vitamina D activa. Los requerimientos diarios están entre 800-1200 mg/día.

Parathormona (PTH)

Síntesis en las glándulas paratiroides. Su función es mantener la calcemia en límites normales. Para ello:

Acciones: activa la resorción ósea, activa la reabsorción tubular renal de calcio e inhibe la de fósforo, y activa la 1-hidroxilación de la 25-hidroxi-vitamina D. Provoca, por tanto, **hipercalcemia** e **hipofosforemia**.

Regulación: la hipocalcemia aumenta su liberación, y la hipercalcemia la disminuye.

Calcitonina

Se sintetiza por las células parafoliculares del tiroides o células C. Funciones: inhibe la resorción ósea (**MIR**), provocando **hipocalcemia** e **hipofosforemia**, aunque no se ha demostrado que juegue un papel importante en la homeostasis del calcio. Regulación: su liberación es estimulada por la hipercalcemia.

Vitamina D (**MIR 03, 157**)

La Vitamina D se obtiene de la síntesis cutánea por exposición a la luz solar y de la dieta: D₂ (ergocalciferol: vegetales) y D₃ (colecalfiferol: animales).

Para activarse, la vitamina D debe sufrir una hidroxilación a nivel hepático y otra a nivel renal.

Vitamina D → 25(OH) D (hidroxilación hepática: calcidiol) → 1,25(OH)₂ D (hidroxilación renal): metabolito activo (calcitriol) (**MIR**).

Acciones: la vitamina D activa facilita la absorción intestinal de calcio y fósforo, y aumenta la reabsorción tubular de calcio (**MIR 00, 69**). Por tanto, aumenta los niveles plasmáticos de calcio y de fósforo.

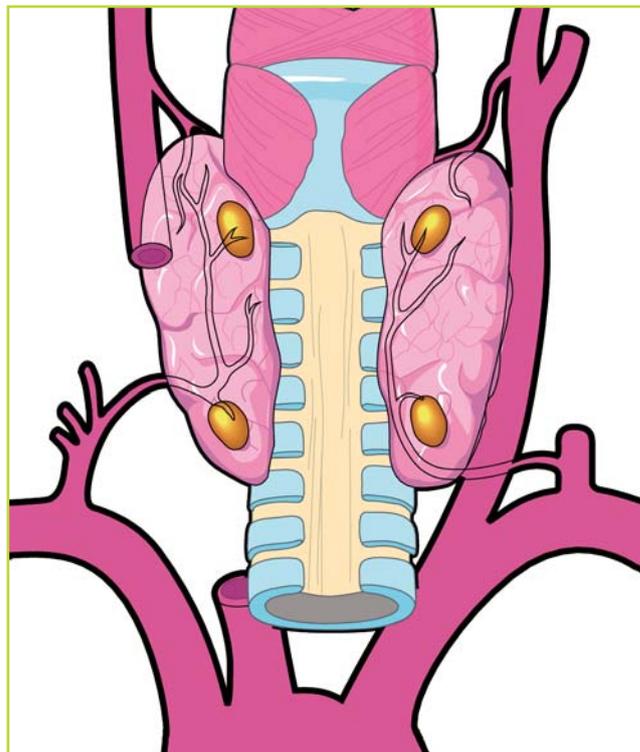


Figura 1. Paratiroides.

	PTH	VITAMINA D	CALCITONINA
ÓSEA	↑ Resorción ósea (hipercalcemia)	↑ Resorción ósea	Inhibe la resorción ósea
RENAL	↑ Reabsorción de calcio ↓ Reabsorción fósforo (hipofosfatemia)	↑ Reabsorción de calcio y fósforo	↑ Excreción de calcio y fósforo
DIGESTIVO	No directamente, mediado por la vitamina D	↑ Absorción de calcio y fósforo Hipercalcemia e hiperfosfatemia	¿?

Tabla 1. Regulación hormonal del calcio.

6.2.- Hipercalcemia

Calcio plasmático superior a 10,4 mg/dL.

Etiología (**MIR**)

- Hiperparatiroidismo primario (causa más frecuente de hipercalcemia) (**MIR 00, 76**): los adenomas son más frecuentes que las hiperplasias, excepto en los trastornos familiares (aislados o en el contexto de MEN).
- Tumores malignos (causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes hospitalizados) (**MIR 00F, 75**): por destrucción ósea (mieloma múltiple, cáncer de mama), por aumento de los niveles de 1,25(OH)₂ D (linfomas), por PTH-like (carcinoma epidermoide de pulmón, riñón y aparato urogenital). En estos casos, el tratamiento debe ir dirigido al control del tumor y, si fuera necesario, asociar también el tratamiento médico de la hipercalcemia.
- Fármacos: litio, tiazidas (sin embargo, los diuréticos de asa producen hipocalcemia).
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (herencia autosómica dominante: hipercalcemia asintomática e hipocalciuria con

niveles de PTH inapropiadamente normales o incluso algo elevados). No se recomienda tratamiento (ni médico ni quirúrgico) puesto que son asintomáticos y estas medidas no suelen corregir el aumento de calcio.

- Intoxicación por vitamina D.
- Sarcoidosis (por aumento de 1,25(OH)₂ D a nivel del granuloma sarcoidótico) (MIR 01, 65) y otras enfermedades granulomatosas, como TBC, lepra, histoplasmosis, coccidiomycosis, candidiasis, enfermedad por arañazo del gato, silicosis, beriliosis, enfermedad de Wegener.
- Fármacos: vitamina A, ácido retinoico, estrógenos y antiestrógenos usados en tratamiento del cáncer de mama, aminofilina iv.
- Hipercalcemia idiopática de la infancia (síndrome de Williams): malformaciones congénitas múltiples (estenosis aórtica supra valvular, retraso mental y cara de duende), asociadas a hipercalcemia por hipersensibilidad anómala a la vitamina D.
- Asociadas a un aumento de recambio óseo: hipertiroidismo, inmovilización.
- Hiperparatiroidismo secundario: hipersecreción de PTH producida por cualquier situación que predisponga a hipocalcemia, que puede originar las alteraciones óseas características del hiperparatiroidismo. La causa más frecuente es la insuficiencia renal crónica (la retención de fósforo provoca un descenso del calcio para mantener el producto calcio-fósforo, y aumenta de forma compensadora la PTH). Se trata con restricción del fósforo en la dieta (MIR 00, 69).
- Hiperparatiroidismo terciario: cuando las paratiroides se vuelven autónomas tras un tiempo más o menos prolongado de estimulación en el hiperparatiroidismo secundario, pudiendo aparecer hipercalcemia.

Causas endocrinológicas de hipercalcemia (MIR 05, 75)

Hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, feocromocitoma y vipoma. La acromegalia provoca hipercalciuria sin hipercalcemia.

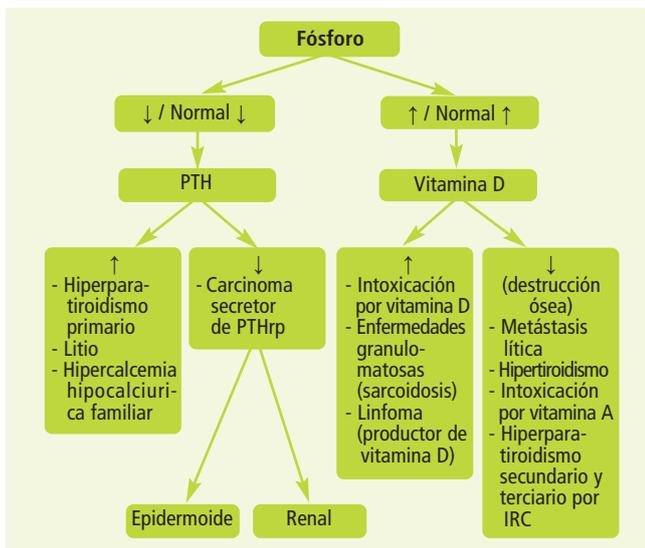


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia.

Clínica

- Depende de la instauración aguda o crónica:
- Asintomático (hallazgo casual).
 - Crisis hipercalcémica con insuficiencia renal, acortamiento del intervalo QT, arritmias ventriculares, obnubilación progresiva y coma.
 - Formas crónicas: calcificaciones metastásicas, nefrolitiasis, nefropatía intersticial e insuficiencia renal crónica.

	HPP	NEOPLASIA
INICIO	Insidioso	Agudo
SÍNTOMAS	No	De la neoplasia
CALCIO	↑	↑
FÓSFORO	↓	↓ o ↑
PTH	↑↑	↓↓

Tabla 2. Hiperparatiroidismo y neoplasia.

Tratamiento (MIR 07, 74)

Hipercalcemia aguda (MIR 03, 114; MIR 00F, 79): suero salino y, tras la rehidratación, dosis altas de furosemida. Dependiendo de la gravedad y la situación clínica se pueden emplear la calcitonina, bifosfonatos y glucocorticoides. Aunque los corticoides son útiles en la hipercalcemia tumoral, tardan de 3 a 5 días en hacer efecto y por ello en hipercalcemias agudas graves (especialmente las relacionadas con neoplasias malignas) son de elección los nuevos bifosfonatos como el Zoledronato iv (MIR 08, 135), de 3ª generación, que tiene efecto más precoz que el resto de bifosfonatos (inicio en unas 18 h) e incluso que la calcitonina (tarda 24 h, y además provoca un descenso de calcio variable y menor, y puede generar taquifilaxia).

Hipercalcemia crónica: tratamiento etiológico.

RECUERDA

La hidratación con suero salino en una hipercalcemia siempre es necesaria porque aumenta las pérdidas urinarias de calcio.

¿Cuándo se dan corticoides?

1. Causa tumoral
2. Secundario a vitamina D

6.3.- Hiperparatiroidismo primario

Es la causa más frecuente de hipercalcemia, seguida de las neoplasias. Más frecuente en mujeres de 45-60 años.

Etiología

- Adenoma paratiroideo único: lo más frecuente (MIR).
- Hiperplasia de paratiroides: 15-20%. La mayoría hereditarios: MEN 1 y MEN 2A.
- Adenoma paratiroideo doble o múltiple: poco frecuente.
- Carcinoma paratiroideo: muy poco frecuente.

Clínica

Hiperparatiroidismo primario clásico

- (Actualmente poco frecuente)
- Afectación renal: nefrolitiasis (cálculos de oxalato cálcico y de fosfato cálcico) y nefrocalcinosis (produciendo DIN e insuficiencia renal a largo plazo).
 - Afectación ósea: osteítis fibrosa quística (disminución del número de trabéculas, aumento de osteoclastos gigantes multinucleares en las zonas festoneadas de la superficie del hueso (lagunas de Howship) y fibrosis, resorción subperióstica de falanges y cráneo en sal y pimienta). La afectación renal y la ósea no suelen aparecer a la vez.
 - Manifestaciones neuromusculares: debilidad muscular proximal.
 - Manifestaciones neuropsiquiátricas: alteración de la capacidad de concentración, depresión.
 - Manifestaciones gastrointestinales: dolor abdominal, vómitos, pancreatitis, úlcera duodenal (en los casos de MEN 1 rela-

- cionado con gastrinoma: síndrome de Zollinger Ellison).
- Manifestaciones reumatológicas: pseudogota, condrocalcinosis.
 - Queratopatía en banda.

Hiperparatiroidismo actual

- Asintomático (forma más frecuente de presentación actualmente) (**MIR**).
- Osteopenia y osteoporosis, dolores óseos difusos.
- Litiasis renal: síntoma más frecuente.
- HTA, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, hipersulinismo y otras alteraciones inespecíficas, como astenia y dificultad para la concentración.

Diagnóstico

Hipercalcemia

Debe descartarse falsa hipercalcemia que puede deberse a hemoconcentración o a hiperproteinemia, fundamentalmente hiperalbuminemia. Puede haber hiperparatiroidismos primarios normocalcémicos, por lo que puede ser útil la determinación de calcio iónico.

PTH elevada (**MIR 06, 75**)

Debe determinarse simultáneamente con la calcemia. Ambas son las pruebas más importantes en el diagnóstico.

Hipofosfatemia

Ocasionalmente el fósforo es normal.

Hiper calciuria

Es frecuente, aunque también pueden aparecer normocalciuria e hipocalciuria.

Localización

Los estudios de localización preoperatoria NO son necesarios (**MIR 01F, 122**). Lo más útil es la revisión de las glándulas por un cirujano experto ("**El único estudio de localización necesario es localizar a un cirujano experto**").

En caso de recidiva o persistencia de enfermedad tras la cirugía, se requieren estudios de localización (búsqueda de adenomas ectópicos o de una quinta glándula):

- Ecografía de cuello.
- Gammagrafía de sustracción talio-tecnecio o tecnecio-MIBI.
- TC: útil en glándulas de localización mediastínica.
- Técnicas invasivas: arteriografía o cateterismo venoso selectivo del plexo venoso tiroideo o de las zonas adyacentes, con obtención de muestras para PTH. Útiles si no se localiza con las pruebas anteriores.

Tratamiento

Cirugía

Es el único tratamiento curativo. Según la afectación glandular varía la técnica quirúrgica.

Técnicas quirúrgicas

- Adenoma: se extirpa la glándula patológica tras explorar las demás, para descartar la existencia de más de una glándula afecta.
- Hiperplasia: paratiroidectomía subtotal (extirpación completa de tres glándulas y parcial de la cuarta) o paratiroidectomía total con trasplante de una porción de una de las glándulas a los músculos del antebrazo o al esternocleidomastoideo.

Indicaciones (**MIR 08, 67; MIR 00F, 88**)

- Pacientes menores de 50 años.
- Pacientes mayores de 50 años con:
 - Presencia de clínica: litiasis renal, dolores óseos...
 - Elevación del calcio sérico más de 1 mg/dL por encima del límite superior del valor normal de cada laboratorio.
 - Antecedente de un episodio de hipercalcemia grave.
 - Disminución del aclaramiento de creatinina en más de un

30%.

- Calciuria mayor de 400 mg/24 horas.
- Reducción de la masa ósea en más de 2.5 desviaciones típicas por debajo de los valores normales de t-score.
- Dificultad para el seguimiento médico.
- Enfermedad de base que complica el manejo.
- Voluntad expresa del paciente.

Complicaciones

- Inmediatas: hipocalcemia post-quirúrgica (por hueso hambriente o por hipoparatiroidismo transitorio o definitivo).
- Permanentes: hipoparatiroidismo definitivo y parálisis del recurrente.

Tratamiento médico

- Hidratación adecuada.
- Evitar diuréticos e inmovilización prolongada.
- Evitar excesos de calcio en la dieta.
- Bifosfonatos (uso crónico limitado) y, en mujeres postmenopáusicas, estrógenos.
- Vigilancia periódica de posibles alteraciones renales u óseas que plantearían la necesidad de tratamiento quirúrgico.

RECUERDA

La asociación en una persona >40 años de: osteopenia, poliuria y urolitiasis sugieren hiperparatiroidismo primario (¡pedir calcio!).

6.4.- Hipocalcemia

Calcio sérico inferior a 8,1 mg/dL.

Etiología

- Hipoparatiroidismo: síndrome de DiGeorge (agenesia del timo y de las paratiroides por falta de diferenciación del tercer y cuarto arco branquial, asociado a malformaciones congénitas), síndrome pluriglandular autoinmune tipo I, hipoparatiroidismo adquirido (tras cirugía de tiroides o de paratiroides).
- Hipomagnesemia: frecuente en alcoholismo o malnutrición (**MIR 98, 131**).
- Malabsorción intestinal (**MIR 97F, 78**).
- Pseudohipoparatiroidismo: resistencia a la acción de PTH, con aumento de sus niveles.
- Hemocromatosis y enfermedad de Wilson (por infiltración de hierro y cobre, respectivamente, en tejido paratiroideo).
- Fármacos: antiepilépticos, fosfocarnet.
- Hiperfosfatemia aguda: fracaso renal agudo, síndrome de lisis tumoral, rabdomiólisis.
- Pancreatitis aguda.
- Metástasis osteoblásticas: cáncer de próstata y mama.

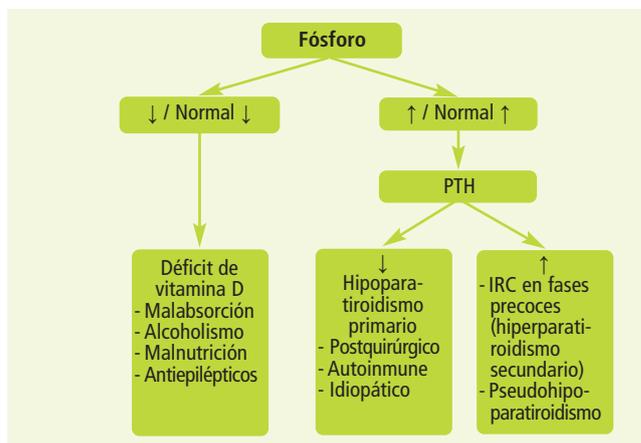


Figura 3. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia.

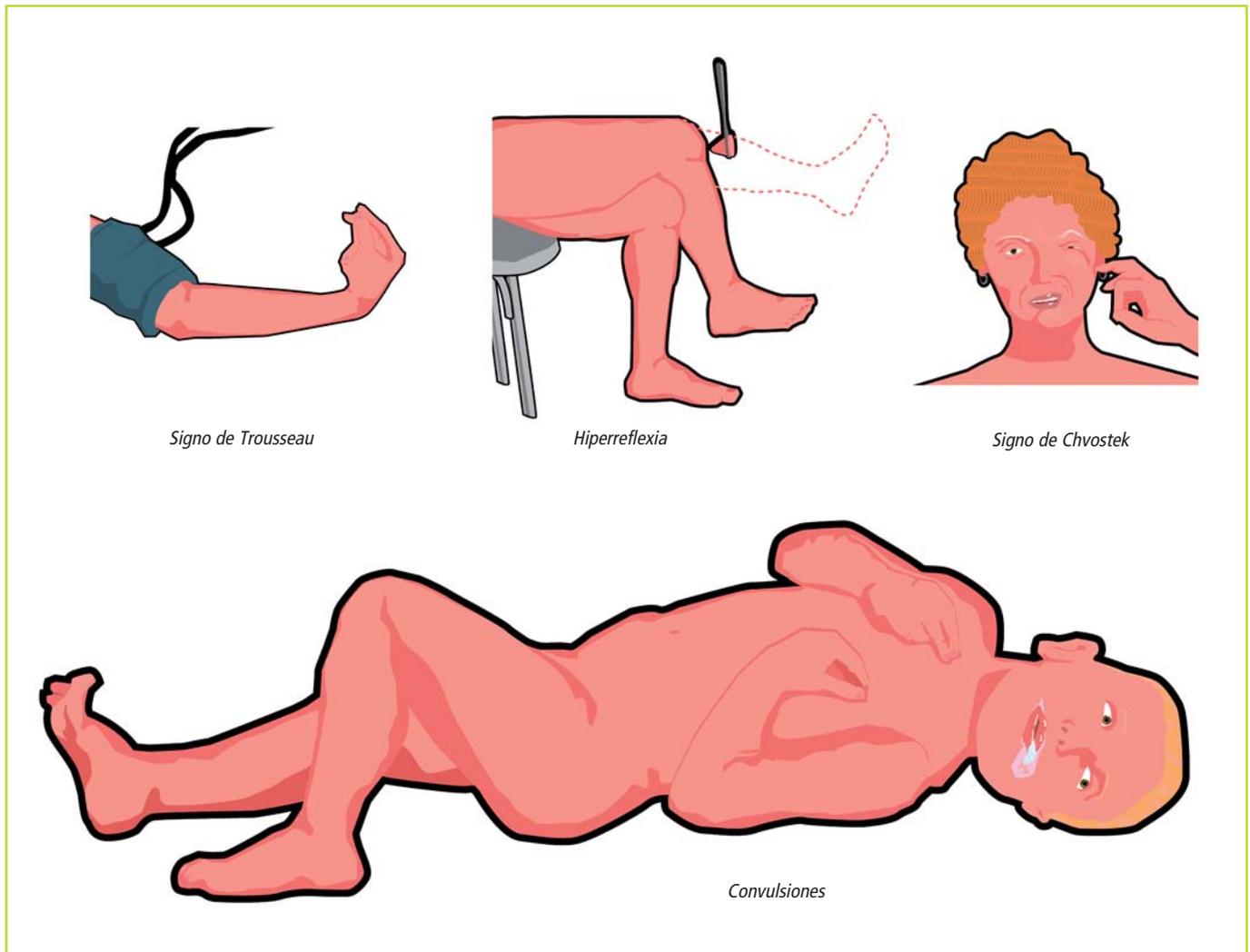


Figura 4. Manifestaciones clínicas de la hipocalcemia.

- Acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.

Clinica

Depende de la velocidad de instauración, desde asintomática hasta urgencia vital. Los más frecuentes son los síntomas neuromusculares y neurológicos.

- Aumento de excitabilidad neuromuscular (tetania): parestias distales y periorales, hiperreflexia, espasmos musculares, signo de Trousseau (espasmo carpopedal: mano en comadrón), signo de Chvostek (contracción de los músculos faciales al golpear el nervio facial), espasmo laríngeo.
- Alargamiento del intervalo QT e inversión de onda T.
- Convulsiones.
- Demencia y trastornos extrapiramidales por calcificación de los ganglios de la base.
- Cataratas, calcificaciones subcutáneas.

Diagnóstico

Hipocalcemia con disminución de la PTH y, con frecuencia, hiperfosfatemia (MIR 00F, 84). Se debe descartar hipomagnesemia.

Tratamiento

- Hipocalcemia aguda: gluconato cálcico i.v.
- Hipocalcemia crónica: calcio oral y 1,25(OH)₂-vitamina D.

6.5.- Pseudohipoparatiroidismo

Trastorno hereditario con signos y síntomas de hipoparatiroidismo,

con hipocalcemia e hiperfosfatemia, por resistencia periférica a la PTH, que está elevada.

Tipos (MIR)

PTH → proteína Gs → AMPc nefrogénico → eliminación renal de fosfato (fosfatúria) y reabsorción de calcio.

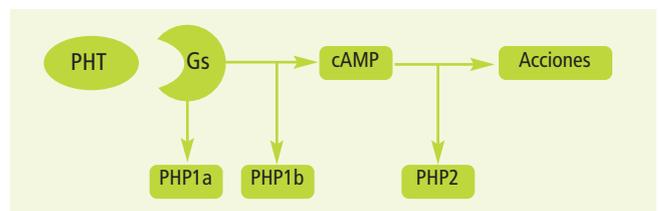


Figura 5. Alteraciones en el pseudohipoparatiroidismo.

Pseudohipoparatiroidismo IA

(El más frecuente)

- Defecto proteína Gs.
- Anomalías somáticas: osteodistrofia hereditaria de Albright (talla baja, facies redondeada, obesidad, pterigium colli, acortamiento del 4º-5º metacarpianos).
- ↓ Ca, ↑ PO, ↑ PTH. Respuesta a PTH: no ↑ AMPc, no fosfatúria.

Pseudohipoparatiroidismo IB

- Incapacidad de síntesis de AMPc nefrogénico tras PTH.
- No alteraciones somáticas.
- ↓ Ca, ↑ PO, ↑ PTH. Respuesta a PTH: no ↑ AMPc, no fosfatúria.

Pseudohipoparatiroidismo II

- Falta de respuesta fosfatúrica a PTH, aunque si se produce un aumento de AMPc tras infusión de PTH.
- No alteraciones somáticas.
- ↓ Ca, ↑ PO, ↑ PTH. Respuesta a PTH: ↑ AMPc, no fosfatúria.

Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo

Presencia del fenotipo característico sin anomalías bioquímicas (calcemia y fosfatemia normales).

	HIPOCa HIPERPO	PTH	MORFO- LOGÍA	DÉFICIT PROTEÍNA G	↑ AMPc URINA- RIO TRAS PTH	RES- PUESTA FOSFA- TÚRICA
HIPO PTH	Sí	↓	N	No	+	+
PHP LA	Sí	↑	Alterada	Sí	-	-
PHP LB	Sí	↑	N	No	-	-
PHP II	Sí	↑	N	No	+	-
PPHP	No	Normal	Alterada	Sí	+	+

Tabla 3. Hipoparatiroidismo y tipos de pseudohipoparatiroidismo.

Tratamiento

Igual que el del hipoparatiroidismo.

TEMA 7 NUTRICIÓN Y OBESIDAD

ENFOQUE MIR

Tema de moda en los últimos años, y con tendencia al alza, debido a la creciente importancia de la nutrición en la práctica clínica. Mirate las complicaciones asociadas a la obesidad y la evaluación del estado nutricional (importancia de la pérdida de peso, proteínas viscerales).

7.1.- Obesidad**Definición**

Exceso de grasa almacenada en el tejido adiposo (no siempre el exceso de peso es un exceso de grasa). Es la enfermedad metabólica más frecuente en el mundo occidental. Constituye por sí sola un factor de riesgo cardiovascular, y, además, se asocia a un gran número de complicaciones entre las que destacan (**MIR 06, 77; MIR 05, 77; MIR 00F, 81**):

- Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado: hiperinsulinismo con resistencia a la insulina, intolerancia hidrocarbonada y diabetes mellitus tipo 2.
- HTA.
- Dislipemia: aumento de triglicéridos, disminución de HDL, LDL cuantitativamente normales pero cualitativamente más aterogénicas (predominio del fenotipo b de las LDL: pequeñas y densas).
- Hipercoagulabilidad: aumento del fibrinógeno y aumento del PAI-1.
- Hiperuricemia.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Complicaciones digestivas: litiasis biliar, reflujo gastroesofágico, esteatosis hepática.
- Complicaciones mecánicas: artrosis (sin embargo protege de la osteoporosis).

- Cánceres: colon y próstata (en el hombre); vesícula biliar, ovario, endometrio y mama (en la mujer).
- Trastornos psiquiátricos.

Es lo que se conoce como síndrome metabólico, **síndrome plurimetabólico o síndrome X**. Por todo ello el riesgo de aterosclerosis (cardiopatía isquémica, etc.) se encuentra muy aumentado en estos enfermos, así como su morbimortalidad. Las complicaciones metabólicas se asocian a la grasa visceral más que a la grasa subcutánea. La *adiposidad* (u obesidad abdominal, asociada al aumento de la grasa visceral, metabólicamente activa) se relaciona inversamente con los niveles de adiponectina (hormona sintetizada por el tejido adiposo que aumenta la sensibilidad a la insulina), y directamente con la aparición de resistencia a la insulina (**MIR 08, 250**). Otras complicaciones asociadas a la obesidad son el pseudotumor cerebri, y en la obesidad infantil la epifisiolisis femoral y la edad ósea adelantada, además de una predisposición a la obesidad, diabetes, etc., en la edad adulta (**MIR 98, 178**).

Clasificación

- Según el Índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet (**MIR 00, 256**): peso corporal (en kg) dividido por el cuadrado de la altura (en metros); se considera:

- Normal: 18,5-24,9 kg/m².
- Sobrepeso grado I: 25-26,9 kg/m².
- Sobrepeso grado II: 27-29,9 kg/m².
- Obesidad grado I: 30-34,9 kg/m².
- Obesidad grado II: 35-39,9 kg/m².
- Obesidad grado III o severa o grave: 40-49,9 kg/m².
- Obesidad grado IV o extrema: 50 kg/m².

- Según el Índice cintura/cadera (C/c):

- Obesidad tipo androide: mayor o igual a 1 en hombres y mayor o igual a 0,9 en mujeres.
- Obesidad tipo ginoide: <1 en hombres y <0,9 en mujeres.

El riesgo cardiovascular es mayor en la obesidad de tipo androide.

Actualmente, más que el índice cintura/cadera, se considera el perímetro de la cintura como un buen marcador de riesgo cardiovascular (**MIR 05, 77**): riesgo moderado si >94 cm en hombres y >80 cm en mujeres, riesgo alto si >102 cm en hombres y >89 cm en mujeres.

- Según la etiología:

- Primaria (95% de los casos): etiología multifactorial. Se han implicado múltiples factores, entre los que destaca la leptina.
- Secundaria: síndrome de Cushing, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Bleida, síndrome de ovario poliquístico, déficit de GH, hipotiroidismo, insulinoma, síndromes hipotalámicos (tumor, traumatismo o lesión).

Tratamiento

Sigue teniendo dos pilares fundamentales que son la dieta y el ejercicio físico. Deben ir acompañados siempre de modificación de la conducta para asegurar un éxito terapéutico a largo plazo. Las pérdidas de peso de cerca de un 10% son muy beneficiosas desde el punto de vista de riesgo cardiovascular (disminución de la morbimortalidad y de las complicaciones).

Dieta hipocalórica (fundamental en el tratamiento)

Equilibrada y aceptada por el paciente, manteniendo la proporción de macronutrientes. Se aconseja disminuir unas 500-600 kcal diarias de la ingesta total previa. Se recomienda asociar suplementos vitamínicos si se aportan menos de 1500 kcal/día.

Ejercicio físico

Se recomienda la realización de ejercicio aeróbico, adaptado a la edad y forma física del individuo.

Fármacos

- **Orlistat:** inhibidor de la lipasa intestinal que dificulta la absorción de las grasas. La esteatorrea es su principal efecto secundario.
- **Sibutramina** (anorexígeno): inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Disminuye el apetito, disminuye la ansiedad y aumenta el gasto energético. Como efectos secundarios destaca el insomnio, sequedad de boca y estreñimiento. Está contraindicado en hipertensión arterial no controlada.
- **Fluoxetina:** indicación en obesidad asociada a estados depresivos y trastornos obsesivos compulsivos.
- **Topiramato:** puede ser útil al disminuir la frecuencia de atracones. Puede asociarse a ISRS.
- **Fibra dietética** con efecto saciante para tomar antes de las comidas y disminuir el apetito.

Cirugía bariátrica

Indicada en obesidad con IMC >40, o IMC 35-40 con factores de riesgo cardiovascular asociados, en las que ha fracasado tratamiento mantenido con dieta, ejercicio y fármacos. Hay que valorar el riesgo quirúrgico y anestésico y determinar la ausencia de trastornos psiquiátricos. Las técnicas restrictivas (gastroplastia, banda gástrica) pueden complicarse con vómitos y reflujo gastroesofágico. Las malabsortivas (by-pass intestinal, derivación biliopancreática, cruce duodenal) producen malabsorción, déficits vitamínicos, e hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario. Las técnicas mixtas (by-pass gástrico) combinan los dos métodos y son las más utilizadas. El efecto secundario más frecuente, tanto en el período precoz como en el tardío, son los vómitos. Además dado que la litiasis biliar se da en casi la mitad de los pacientes, se realiza colecistectomía profiláctica.

7.2.- Nutrición

Requerimientos nutricionales

Energéticos

Las necesidades energéticas diarias o gasto energético total es la suma de:

- Gasto energético basal (GEB): medida de la cantidad de energía que se consume en reposo (mantenimiento de las funciones vitales), se calcula mediante la fórmula de Harris-Benedict.
- Actividad física.
- Energía debida a la termogénesis inducida por la dieta.

Proteínas

Deben aportar el 10-15% del valor calórico total. Las necesidades mínimas diarias son de 0,8-1 g/kg/día y aumentan al aumentar el grado de estrés del paciente (enfermedades, quemadura, cirugía), en el crecimiento, en el embarazo... (MIR 01F, 119).

El valor biológico de las proteínas depende, sobre todo, del contenido de aminoácidos esenciales, siendo mayor en las proteínas animales y menor en proteínas vegetales (ovoalbúmina-100%- >lactoalbúmina >proteínas de la carne >soja >cereales >legumbres >verduras) (MIR 00F, 83).

Hidratos de carbono

Deben aportar el 50-60% del valor calórico total. La glucosa es la fuente energética fundamental para el SNC y las células sanguíneas. Se prefiere el consumo de hidratos de carbono complejos o de absorción lenta (polisacáridos como el almidón).

Lípidos

Deben aportar el 30-35% del valor calórico total. La distribución de las grasas debe ser <10% saturadas (grasa animal, nata), 10% poliinsaturadas (ácidos grasos omega3 y omega6;

pescado azul), y el resto monoinsaturadas (aceite de oliva). Se recomienda un consumo máximo de 300 mg/día de colesterol.

Vitaminas

Se clasifican en liposolubles (A, D, E, K) e hidrosolubles (el resto, que no se acumulan y por tanto su sobredosificación no produce enfermedad) (MIR 00F, 77).

	DÉFICIT	EXCESO
A (RETINOL)	Ceguera nocturna, xeroftalmia, esterilidad masculina	Cefalea (pseudotumor cerebrii), astenia, hipercalcemia
D (CALCIFEROL)	Raquitismo/osteomalacia	Hipercalcemia
E (TOCOFEROL)	Neuropatía periférica, retinopatía, anemia hemolítica	
K	Hipocoagulabilidad y hemorragias	En embarazadas: ictericia neonatal
TIAMINA (B1)	Beri-beri, encefalopatía de Wernicke Más frecuente en alcohólicos	
RIVOFILAVINA	Ocular	
NIACINA (ÁCIDO NICOTÍNICO)	Pelagra: diarrea, dermatitis y demencia (puede aparecer en el síndrome carcinoide)	
PIRIDOXINA (B6)	Glositis, afectación SN (neuropatía, depresión, convulsiones) Frecuente en alcohólicos o toma de isoniazida	Neuropatía sensitiva y ataxia
FOLATO (ÁCIDO FÓLICO)	Anemia megaloblástica, trombocitopenia y leucopenia. Defectos del tubo neural en recién nacidos	
CIANOCOBALAMINA (B12)	Anemia megaloblástica Neurológica (degeneración subaguda medular)	
ÁCIDO ASCÓRBICO (C)	Escorbuto (gingivorragias, petequias, infecciones, hiperqueratosis folicular)	

Tabla 1. Vitaminas: déficit y exceso (MIR 06, 74).

Minerales y oligoelementos

En su mayoría, su aporte está garantizado con el consumo de una dieta equilibrada. Aunque hay que tener en cuenta que su déficit o exceso también puede producir patologías. Por ejemplo, el exceso de flúor produce fluorosis (tinción irreversible de los dientes) y el exceso de magnesio produce diarrea, mientras que el déficit de flúor provoca el desarrollo de caries y el de magnesio, parestesias e incluso tetania.

Valoración del estado nutricional

- Calórico: peso y pérdida de peso reciente (lo más importante) (MIR 01F, 88; MIR 00, 79), IMC, pliegues cutáneos.
 - Protéico:
 - Muscular: índice creatinina/altura.
 - Visceral:
 - Albúmina: vida media larga (20 días), por lo que tiene un valor limitado en enfermedades agudas y como marcador de respuesta al soporte nutricional en períodos breves de tiempo.
 - Transferrina: vida media 8-10 días.
 - Prealbúmina: vida media 2 días (MIR 03, 127).
 - Proteína fijadora de retinol: vida media 10-12 horas.
- Ninguna de las ellas tiene utilidad para la valoración del estado nutricional en hepatopatías, donde la síntesis protéica está alterada de por sí (MIR 00, 68). La prealbúmina y proteína fijadora de retinol aumentan falsamente en la insuficiencia renal.

Desnutrición

Marasmo o desnutrición calórica (MIR 00F, 80)

Desnutrición crónica debida fundamentalmente a disminución de la ingesta calórica, con disminución del peso corporal, disminución de la grasa corporal y de las proteínas somáticas (emaciación de miembros y tronco, disminución de la circunferencia muscular del brazo e ICA<60%), con aspecto de "piel cubriendo a hueso". Estos individuos no tienen edema y éste es un signo importante que distingue al marasmo de la desnutrición proteica.

Kwashiorkor o desnutrición proteica

Desnutrición aguda (semanas) por disminución de aporte proteico o cuando los requerimientos proteicos están incrementados, como en el curso de situaciones de estrés (infecciones graves, intervenciones quirúrgicas, etc.). El peso corporal, la grasa subcutánea y el compartimiento de proteínas somáticas están respetados (aparición engañosa de "bien nutrido"). Existe una importante disminución de las proteínas viscerales con edema secundario a la hipoproteinemia. Tiene peor pronóstico que la desnutrición calórica y existe una mayor susceptibilidad a padecer infecciones.

Mixta o caquexia o desnutrición proteico calórica

Aparece en pacientes con marasmo que presentan algún proceso agudo productor de estrés. Es la forma más frecuente en las poblaciones hospitalarias.

Nutrición artificial

Indicaciones

Se debe prescribir nutrición artificial a un paciente que cumpla alguno de los siguientes criterios:

- Si lleva más de 7 días sin alimentarse.
- Si se prevé que no vaya a poder alimentarse en los próximos 10 días.
- Si presenta una pérdida de peso aguda mayor del 10% del habitual.

Nutrición enteral

Siempre que sea posible (esto es, que el aparato digestivo sea funcionante), se intentará utilizar la vía enteral por ser más fisiológica, presentar menos complicaciones y ser más barata. La nutrición enteral puede administrarse por vía oral, o, si esto no es posible (disfagia, coma, anorexia), por vía enteral mediante sondas (nasogástricas, nasoduodenales, nasoyeyunales) u ostomías cuando se prevé que la nutrición enteral se va a prolongar más allá de 4-6 semanas (gastrostomía, yeyunostomía).

Administración: en sondas gástricas se realiza de forma intermitente (cada 4-6 horas, o continua en casos de alto riesgo de aspiración), mientras que en sondas intestinales se realiza de forma continua durante un período de tiempo variable (de 8 a 24 horas). La nutrición debe administrarse más allá del píloro si existen problemas en el vaciado gástrico (MIR 01, 63).

Contraindicaciones: obstrucción intestinal, íleo intestinal, fistulas intestinales de alto débito (>500 ml/día) e intolerancia a las sondas.

Complicaciones (menores que en la nutrición parenteral): diarrea, vómitos, aspiración pulmonar, obstrucción de la sonda.

Nutrición parenteral

Administración de soluciones de elementos nutritivos en el torrente sanguíneo. Puede ser parcial -cuando el aporte i.v. suplementa al aporte enteral- o total -cuando la totalidad de las necesidades nutritivas se aportan por esta vía-. Según la vía de acceso puede ser periférica (vena cefálica o basilica) o central (vena subclavia o yugular interna). Las vías periféricas se utilizan en períodos cortos porque en tiempos prolongados se producen flebitis.

Indicaciones

Cuando existe imposibilidad para satisfacer las necesidades nutricionales de pacientes con procesos médicos o quirúrgicos más allá de 7 días (MIR 08, 74), por vía digestiva:

- Fistulas intestinales de alto débito.
- Pancreatitis agudas graves: también puede utilizarse la nutrición enteral administrada post-píloro (sonda nasoyeyunal).
- Peritonitis con íleo intestinal.
- Síndrome del intestino corto: resección intestinal masiva.
- Obstrucción intestinal.
- Intolerancia a nutrición enteral.
- Enteritis por radio o quimioterapia.

Complicaciones

- Mecánicas: neumotórax, trombosis, embolia gaseosa.
- Metabólicas: hiperglucemia, sobrecarga de líquidos, hipofosfatemia.
- Infecciosas: sepsis por contaminación del catéter.
- Hepáticas: aumento de transaminasas, colestasis hepática, hipertrigliceridemia.

TEMA 8 ● ● ● TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPÍDICO

ENFOQUE MIR

Era un tema poco preguntado, pero se ha puesto de moda en los últimos años. Ahora suelen caer dos preguntas por año, sobre todo de los objetivos de control y el tratamiento.

8.1.- Lipoproteínas

Estructura

Núcleo constituido por triglicéridos (TG) y ésteres de colesterol, y envoltura que contiene fosfolípidos, colesterol no esterificado y apoproteínas.

Metabolismo de las lipoproteínas (MIR 06, 248; MIR 04, 45; MIR 01, 248)

Vía exógena

La vía exógena transporta los TG de la dieta hacia el tejido adiposo, y el colesterol de la dieta hacia el hígado. Los TG y colesterol de la dieta se incorporan a los quilomicrones (QM), que pasan vía linfática a la circulación general e intercambian apoproteínas con las VLDL y las HDL obteniéndose QM modificados. Los QM modificados sufren la acción de la lipoproteína lipasa (LPL) del tejido adiposo y muscular, desprendiéndose los TG (que quedan almacenados en estos tejidos) y obteniéndose partículas residuales (núcleo: rico en colesterol esterificado, que es insoluble; envoltura: B₄₈ y E), que son degradadas por los hepatocitos.

Vía endógena

La vía endógena transporta los TG del hígado al tejido adiposo y muscular, el colesterol del hígado a los tejidos periféricos, y devuelve parte del colesterol sobrante al hígado. Los TG y el colesterol hepáticos (procedentes de la dieta y de la conversión del exceso de hidratos de carbono de la dieta) son liberados a la circulación vehiculizados por las VLDL (que contienen fundamentalmente TG); las VLDL sufren la acción de la LPL del tejido adiposo y muscular descargándose de la mayoría de sus TG y

transformándose en IDL (núcleo: colesterol y pocos TG; envoltura: B₁₀₀ y E). Las IDL son descargadas totalmente de TG transformándose en las LDL (núcleo: colesterol; envoltura: B₁₀₀), que suministran colesterol a los tejidos. Una parte de las LDL son captadas por el hígado (captación mediada por el receptor Apo E/B) depositando el exceso de colesterol, y otra parte son oxidadas al paso por los tejidos y captadas por el sistema mononuclear fagocítico constituyendo la base de la placa de ateroma.

Vía inversa

La vía inversa transporta el colesterol sobrante de los tejidos hasta el hígado para ser eliminado por vía biliar. Las HDL (A₁ y A₂) son sintetizadas en el hígado. A su paso por los tejidos la LCAT (lecitina colesterol aciltransferasa) transporta el colesterol de los tejidos al núcleo de las HDL, y la CETP (proteína de transferencia de los ésteres de colesterol) media el intercambio de los ésteres de colesterol de las HDL con los triglicéridos de las VLDL. A través de las HDL, el colesterol llega hasta el hígado donde es eliminado con la bilis.

Funciones de las principales lipoproteínas (MIR 08, 248)

- La **apo B-100** lleva colesterol desde hígado a tejidos. Es de origen hepático y está presente en lipoproteínas de origen hepático (VLDL, IDL, LDL). La captación de LDL por macrófagos promueve la aterogénesis.
- La **apo B-48** lleva triglicéridos de intestino a tejidos. Los triglicéridos se transportan unidos a apo B-48 (quilomicrones) y apo B-100 (VLDL).
- Las **apo A** retiran colesterol del plasma (antiaterogénica), llevándolo desde tejidos hacia el hígado. El cociente ApoB/ApoA elevado es factor de riesgo aterogénico independiente.
- La **apo E** permite la **captación hepática** de lipoproteínas y está en aquellas que van al hígado (quilomicrones residuales del intestino, IDL y VLDL de la sangre, y HDL de los tejidos). Las LDL carecen de Apo-E, y son retiradas del plasma por el hígado a través de la unión de Apo B-100 y el receptor Apo E/B.

8.2.- Hiperlipoproteinemias

Concepto

Las hiperlipoproteinemias (HLP) son el exceso de las concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT mayor o igual a 200 mg/dL), triglicéridos (TG mayor o igual a 200 mg/dL) o de ambas. Para la determinación analítica de los lípidos plasmáticos, es importante respetar un período de ayunas de al menos 12 horas.

Clasificación fenotípica

FENO-TIPO	↑ LIPO-PROTEÍNA	C PLASMÁTICO	TG PLASMÁTICOS	SUERO A 4° C	ATEROGENICIDAD
I	QM	N o ↑	↑↑↑↑	Lechoso Anillo sobrenadante	Ninguna
IIA	LDL	↑↑	N	Transparente	+++
IIB	LDL y VLDL	↑↑	↑↑	Turbio	+++
III	IDL	↑↑	↑↑↑	Turbio	+++
IV	VLDL	N o ↑	↑↑	Turbio	+
V	QM y VLDL	↑↑↑	↑↑↑↑	Turbio Anillo sobrenadante	+

Tabla 1. Hiperlipoproteinemias.

Clasificación etiológica

Hiperlipoproteinemias primarias

- **Hiperlipemia familiar combinada (HFC):**

- Herencia autosómica dominante.
- Aumento de las VLDL y/o de las LDL con tres fenotipos posibles: hipercolesterolemia (IIa), hipertrigliceridemia (IIb) o hipercolesterolemia+hipertrigliceridemia (IV). El fenotipo de un mismo individuo puede variar a lo largo del tiempo.
- **Clínica:** inicio en la 2ª década de aterosclerosis prematura, xantelasmas y arco corneal. Asociación frecuente a obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus (síndrome metabólico).
- **Diagnóstico:** hiperlipoproteinemia (fenotipos IIa, IIb y/o IV) y detección de anomalías lipídicas múltiples en el 50% de los familiares de primer grado. Para el diagnóstico, se precisan al menos 3 generaciones afectas.
- **Tratamiento:** se dirige al lípido predominante en el momento del estudio.

- **Hipercolesterolemia familiar (HF) (MIR 07, 76):**

- Herencia monogénica autosómica dominante (se conoce el gen) (MIR 06, 78). Es la enfermedad genética monogénica más frecuente.
- Defecto en el receptor de la LDL, con aumento de los niveles de LDL (260-600 mg/dL en heterocigotos y 600-1000 mg/dL en homocigotos).
- **Clínica:** en heterocigotos, aparición hacia los 30-40 años de aterosclerosis coronaria e IAM precoz. Xantomas tendinosos (muy típicos), xantelasmas y arco corneal. En los individuos homocigotos (muy poco frecuentes), se manifiesta más precozmente, con aterosclerosis coronaria antes de los 10 años y xantomas cutáneos planos desde el nacimiento en lugares expuestos.



Figura 1. Xantelasmas.

- **Diagnóstico:** fenotipo IIa y antecedentes en el 50% de los familiares de primer grado. Estudio genético.
 - **Tratamiento:** en heterocigotos, dieta y estatinas +/- resinas. En homocigotos, se puede intentar el tratamiento con aféresis de LDL, la anastomosis porto-cava y el trasplante hepático.
- **Hipercolesterolemia poligénica:**
- Herencia poligénica, con defecto desconocido.
 - Es la hiperlipemia primaria más frecuente.
 - **Clínica:** riesgo elevado de aterosclerosis coronaria y cerebral, manifestándose a partir de la sexta década.
 - **Diagnóstico:** fenotipo IIa (LDL entre 260-350 mg/dL).
 - **Diagnóstico diferencial** con las otras formas de hipercolesterolemia: afectación del 10% de familiares de primer grado (50% en las otras dos), ausencia de xantomas tendinosos (presentes en la hipercolesterolemia familiar) (MIR 04, 45).
 - **Tratamiento:** dieta y estatinas.

Hiperlipoproteinemias secundarias

- **Hipercolesterolemias:** hipotiroidismo, anorexia nerviosa, síndrome nefrótico.
- **Hipertrigliceridemias:** DM (tipo 1 mal controlada, o tipo 2 incluso con buen control), obesidad y síndrome metabólico,

	HCL FAMILIAR	HCL FAMILIAR COMBINADA	HCL POLIGÉNICA	DISBETALIPO-PROTEINEMIA FAMILIAR
PREVALENCIA	0.2%	1-2%	3-4%	Muy rara
HERENCIA	AD monogénica	AD	Poligénica	AR
PATOLOGÍA	Defecto del receptor LDL	Desconocida	Desconocida	Alteración de la Apo E
EDAD DE COMIENZO	Nacimiento	> 20 años, pero también en la niñez	Generalmente >20 años	4º-5º decenio de la vida
COLESTEROLEMIA (MG/DL)	Heterocigoto 300-550 Homocigoto >600	260-350	280-320	300-1.000 y TG de 200 a 1.000
LIPOPROTEÍNAS	Aumento de LDL	Aumento de LDL y/o VLDL Descenso de HDL	Aumento de LDL	IDL y VLDL residuales HDL y LDL bajas
XANTOMAS	Frecuentes	Poco frecuentes	Ausentes	Palmares
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	30-55 años En homocigotos < 20 años	45-55 años	60 años	> 40 años
PREVALENCIA EN FAMILIARES DE 1º GRADO	50%	50%	10-20%	
ASOCIACIÓN CON DM, HTA Y OBESIDAD	No	Sí	Si	

Tabla 2. Hiperlipidemias primarias más frecuentes.

alcoholismo, antirretrovirales (lipodistrofia), anticonceptivos orales, insuficiencia renal crónica.

- **Hiperlipemias mixtas:** anticonceptivos orales, alcoholismo, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, síndrome de Cushing.

La más frecuente es la asociada a DM-2 (hipertrigliceridemia con aumento de VLDL, disminución de HDL y LDL pequeñas y densas). Si están aumentados TG y LDL en el paciente diabético, la prioridad en el tratamiento debe centrarse en el control de la fracción LDL, salvo en TG >500, en cuyo caso el riesgo de pancreatitis es alto y sería prioritario su tratamiento (**MIR 07, 14**).

Objetivos de control (**MIR 07, 75; MIR 03, 119; MIR 00, 80**)

RIESGO CARDIOVASCULAR	OBJETIVO LDL	CAMBIO ESTILO DE VIDA	INDICACIÓN FARMACOS
ECV o EQUIVALENTES*	<100 mg/dl	≥100 mg/dl	≥130 mg/dl Si 100-129 opcional***
2 o + FR**	<130 mg/dl	≥130 mg/dl	≥160 mg/dl
1 o NINGUN FR	<160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl Si 160-190 opcional***

*Equivalentes a ECV: DM, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad carotídea (AIT, estenosis carotídea >50%, ictus por enfermedad carotídea), arteriopatía periférica.

**FR: edad, tabaquismo, HTA, HDL bajo (<40 varones, <50 mujeres), antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (<45 varones y 55 mujeres). Recuerda que la presencia de HDL >60 resta un FR.

***Si persisten estas cifras de LDL a pesar de dieta, se puede iniciar tratamiento farmacológico, pero no está obligatoriamente establecido.

Los objetivos de TGA, HDL y colesterol no-HDL son iguales en todos los grupos: TGA <150mg/dl; HDL >40 varones y >50 mujeres; no-HDL = objetivo LDL + 30.

Tabla 3. Objetivos del tratamiento de las hipercolesterolemias.

Atención: en pacientes con **DM** y **ECV**, el objetivo es LDLc <70 mg/dL.

FRCV (factores de riesgo cardiovascular):

1. Edad (>45 años en hombres y post-menopausia en mujeres).
2. HTA.
3. Tabaquismo.
4. Diabetes Mellitus.
5. Enfermedad cardiovascular precoz (55 años en hombres, 65 años en mujeres) en familiares de primer grado.
6. HDL <40 mg/dL.
7. Aumento de LDLc.

Tratamiento

- **Modificaciones higiénico-dietéticas:** siempre son las primeras medidas a tomar (**MIR 98, 108**) y se debe mantener, aunque posteriormente se utilicen fármacos.

- Calorías necesarias para mantener o conseguir el normopeso.
- Grasa: <35% de la dieta (saturada <10%, poliinsaturada <10%, resto monoinsaturada).
- Colesterol <300 mg/día en prevención y <200 mg/día en tratamiento.
- Ejercicio físico.
- Control de los factores de riesgo cardiovascular: tabaco, HTA...

- **Eliminar causas secundarias** (mal control de diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, alcohol) (**MIR 03, 255**).

- **Fármacos:** si persiste la alteración lipídica tras 3-6 meses de medidas higiénico-dietéticas (**MIR 05, 78**).

- Fibratos (gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato).
- Mecanismo de acción: aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa.

- Efectos: disminución de VLDL y TG, aumento de HDL. Efecto variable sobre LDL.

- Indicaciones: en hipertrigliceridemias y en dislipemias mixtas en las que predomine la hipertrigliceridemia (fenotipos IIb, III, IV y V).

- Efectos adversos: intolerancia digestiva, erupciones cutáneas, colestiasis, rabdomiólisis (en insuficiencia renal crónica y, sobre todo, si se asocian a estatinas).

- Contraindicaciones: insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, niños, embarazo.

- Resinas (colestiramina, colestipol).

- Mecanismo de acción: disminuyen la absorción del colesterol, por bloqueo de la circulación enterohepática del colesterol y los ácidos biliares.

- Efectos: disminución de LDL. Pueden aumentar los TG. No modifican las HDL.

- Indicaciones: en hipercolesterolemias puras (fenotipo IIa). Pueden administrarse solas (poco potentes) o asociadas a estatinas. Puesto que no se absorben son el fármaco de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia en los niños (**MIR**).

- Efectos adversos: dispepsia. La administración de otros medicamentos debe separarse en varias horas de las resinas.

- Estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina).

- Mecanismo de acción: inhibición de la HMG-CoA reductasa, aumentando el número de receptores LDL.

- Efectos: disminución de LDL, con ligero aumento de HDL y disminución leve de TG (la atorvastatina es la que más desciende los TG). Se ha demostrado que disminuyen la mortalidad total, mortalidad coronaria y cerebro-vascular tanto en prevención primaria como en secundaria.

- Indicaciones (**MIR 03, 119**): hipercolesterolemias y dislipemias mixtas en las que predomine la hipercolesterolemia. Indicada su asociación con resinas en hipercolesterolemias graves, ya que sus mecanismos de actuación son sinérgicos y se potencian sus efectos. En dislipemias mix-

TEMA 9 ● ● ● TRASTORNOS ENDOCRINOS MÚLTIPLES

ENFOQUE MIR

Ha sido preguntado de forma ocasional. No te pierdas en los detalles, quédate con las ideas básicas (componentes principales de cada síndrome), puesto que el resto no es rentable para el MIR.

9.1.- Neoplasias endocrinas múltiples

Trastornos familiares en los que aparecen neoplasias de múltiples órganos endocrinos, ocasionando síndromes de hipersecreción hormonal.

- MEN 1 o síndrome de Wermer: tumores de paratiroides, islotes pancreáticos e hipófisis.
- MEN 2: carcinoma medular de tiroides (CMT) (MIR 08, 234), feocromocitoma y tumores de paratiroides.
 - MEN 2A: con fenotipo normal.
 - MEN 2B: con ganglioneuromas y hábito marfanoide.

Características

- Las células involucradas pertenecen al sistema APUD: derivan de la cresta neural y producen péptidos y aminos biógenas.
- Progresión histológica: hiperplasia → adenoma o carcinoma.
- Multicéntricos → recurren tras la cirugía.
- Herencia **autosómica dominante**.

MEN 1 o Síndrome de Wermer (MIR 03, 118; MIR 02, 75; MIR 01F, 120)

- **Hiperparatiroidismo** (80-100%): es la manifestación más común de los MEN 1 (MIR 08, 69; MIR) y, habitualmente, la más precoz. A diferencia de los esporádicos, se suelen deber a hiperplasia más que a adenomas (recurrencias tras la cirugía frecuentes).
- **Tumores pancreáticos** (80%): los más frecuentes son los gastrinomas, seguidos de los insulinomas. Sin embargo, la secreción más frecuente es la del polipéptido pancreático (PP), pues en la mayoría de casos producen varias hormonas. Suelen presentarse a la vez que la afectación paratiroidea.
- **Tumores hipofisarios** (50-60%): el prolactinoma es el tumor hipofisario más frecuente en el MEN 1, seguido del productor de GH y suelen ser multicéntricos.
- **Genética del MEN-1**: el defecto se halla en el cromosoma 11 (herencia AD), donde se encuentra un gen supresor tumoral productor de una proteína llamada menina, que controla el crecimiento, diferenciación y muerte celular.

- Screening:

- Análisis genético en sangre en familiares para detectar a los portadores del gen.
- Portadores del gen: anualmente se realizará control de PRL, IGF 1, cromogranina A, glucosa basal, insulina, proinsulina, glucagón, gastrina, calcio sérico y PTH. Cada 3 años se realizará CT abdomen / octreoscan / RNM abdominal y cada 3-5 años RMN hipófisis.

MEN 2-A o Síndrome de Sipple (MIR 05, 76; MIR 98F, 31)

- **Carcinoma medular de tiroides (CMT)** (90-100%): siempre es la primera manifestación. Suele ser multicéntrico y bilateral. La localización más frecuente suele ser la unión del tercio superior con los dos tercios inferiores. Suele aparecer en la infancia. Existe una progresión histológica de hiperplasia a CMT. Es menos maligno que el esporádico. Antes de la cirugía, debe excluirse siempre un feocromocitoma.
- **Feocromocitoma** (50%): casi siempre intraadrenal, con

tas severas puede asociarse a fibratos (siendo el fibrato de elección para la asociación el fenofibrato), elevándose el riesgo de rhabdomiólisis (MIR 04, 76) (se retiró del mercado la cerivastatina por mayor riesgo de rhabdomiólisis). Para evitarlo, debe hacerse un seguimiento estrecho de los niveles de CPK.

- Efectos adversos (MIR 08, 75): molestias gastrointestinales, mialgias, artralgias, aumento de transaminasas y CPK, rhabdomiólisis (riesgo aumentado si asociación con fibratos, insuficiencia renal, hipotiroidismo).

- Contraindicaciones: en niños, embarazo e insuficiencia hepática.

• Ezetimibe: inhibe la lipasa intestinal, con mejor tolerancia que las resinas. Su tratamiento combinado con estatinas proporciona mayores reducciones de colesterol.

• Otros fármacos cada vez menos utilizados en la actualidad:

- Ácido nicotínico y derivados (acepimox): útil en hipertrigliceridemias.

- Probucof: disminuye LDL.

- Niacina: disminuye LDL y VLDL, aumenta HDL.

- Selección de fármacos hipolipemiantes:

	1ª ELECCIÓN	TRATAMIENTO COMBINADO
HIPERCOLESTEROLEMIA	Estatinas	Estatina + Ezetimibe
HIPERTRIGLICERIDEMIA	Fibratos	Fibrato (fenofibrato) + Estatina
HIPERLIPEMIA MIXTA	Estatinas o fibratos	Estatinas + fibratos Resinas + fibratos

Tabla 4. Selección de fármacos hipolipemiantes.

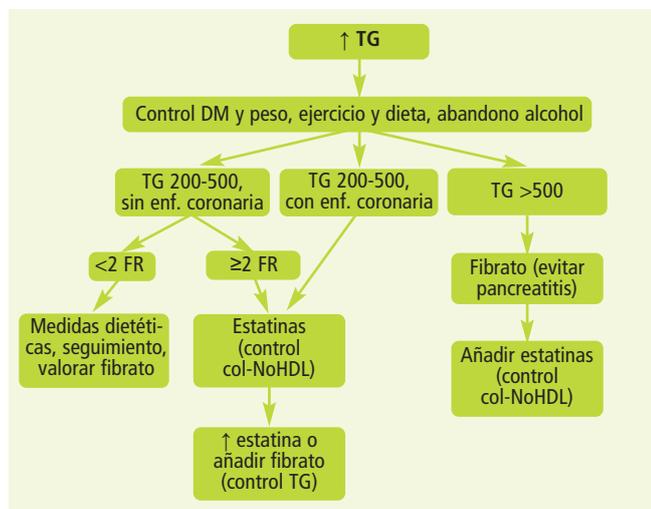


Figura 1. Manejo de la hipertrigliceridemia. El objetivo fundamental es el control de hipercolesterolemia (colesterol No-HDL), salvo con triglicéridos >500, por el riesgo de pancreatitis aguda.

aumento desproporcionado de la secreción de adrenalina con respecto a la de noradrenalina (ausencia de HTA), a diferencia del esporádico. La técnica quirúrgica es controvertida: adrenalectomía unilateral o bilateral (50% se desarrollará en la contralateral a los 10 años).

- **Hiperparatiroidismo** (30%): suele ser por hiperplasia.

MEN 2-B (MIR 07, 254)

- **Ganglioneuromas mucosos** (casi 100%): lo más precoz, en cara, lengua, tubo digestivo.
- **Hábito marfanoide**: pectus excavatum, cifosis dorsal, miembros largos y delgados.
- **Carcinoma medular tiroideo** (100%): más agresivo que en MEN 2-A y esporádicos (pueden existir metástasis incluso antes del año de edad).
- **Feocromocitoma** (50%)
- **Hiperparatiroidismo** (muy raro).

Genética en el MEN-2

- El defecto se encuentra localizado en el cromosoma 10: protooncogen RET.
- Screening se realiza un estudio genético para la identificación del protooncogen RET en sangre periférica (MIR). Indicado en:
 - Familiares de primer grado de MEN 2-A, 2-B o CMTF. También debe realizarse en hijos de MEN 2-B aunque no presenten el fenotipo.
 - CMT aparentemente esporádicos (6% son familiares).
- Actitud ante los portadores:
 - CMT: no se debe esperar al desarrollo del mismo, sino que se debe realizar una tiroidectomía total profiláctica a los 5 años (antes si MEN 2-B), descartando antes feocromocitoma.
 - Detección del feocromocitoma: catecolaminas en orina anual.
 - Detección de hiperparatiroidismo: calcio bianual de por vida si MEN 2-A.
 - Familias con probada herencia de CMT en los que no se ha hallado mutación: test de pentagastrina anual con determinación de calcitonina.

9.2.- Síndromes Pluriglandulares Autoinmunes (SPA) (MIR 01, 73)

	SPA-I	SPA-II (S. SCHMIDT)
HERENCIA	AR (gen AIRE-crom 21)	Rasgo AD
HLA	No	DR3 / DR4
SEXO	Hombre=Mujer	Mujer>Hombre
INICIO	Infancia	Edad adulta
PATOLOGÍAS	- Candidiasis mucocutánea - HipoPTH - Adrenalitis autoinmune	- DM-1 (lo más frecuente) - Enfermedad tiroidea autoinmune (Graves o hipotiroidismo) - Adrenalitis autoinmune

Tabla 1. SPG tipo I y II (comparativa).

Dada la frecuente asociación de la DM tipo 1 con otras patologías autoinmunes (SPA-II), se recomienda el screening en pacientes con DM-1 con TSH anual (screening de enfermedad tiroidea autoinmune) y con anticuerpos antitransglutaminasa (screening de enfermedad celíaca).

RECUERDA

Ante un paciente con DM tipo 1 e hipertiroidismo autoinmune, hay que sospechar: síndrome poliglandular tipo 2 que, a su vez, asocia adrenalitis autoinmune y mayor riesgo de hipoglucemias.

TEMA 10 ● ● ● TUMORES NEURO- ENDOCRINOS

ENFOQUE MIR

Ha sido preguntado de forma ocasional. Aprende el cuadro general de cada uno y el test diagnóstico. Importante la asociación de glucagonoma a las 4D (ojo, no lo confundas con las 3D de la pelagra, que aparece en el carcinoide), sobre todo a eritema necrolítico migratorio.

10.1.- Insulinoma

Es un tumor derivado de las células β de los islotes pancreáticos, con capacidad para secretar insulina. Es poco frecuente. En niños debe distinguirse de la nesidioblastosis (hiperplasia de las células β). Suele estar situado en el páncreas. Ocasionalmente pueden ser malignos; un dato de malignidad es la ocupación por el tumor de la vena mesentérica inferior (MIR 00F, 87). Si se asocian a MEN 1 tienden a ser múltiples con mayor frecuencia.

Clínica

- Hipoglucemia de ayuno de larga evolución, con predominio de síntomas neuroglucopénicos.
- Aumento de peso debido al hiperinsulinismo crónico y al aumento de la ingesta para evitar hipoglucemias.

Diagnóstico

- Test de ayuno de 72 horas (MIR 97, 198). Durante la prueba se determinan cada 6 horas los niveles de glucosa, insulina y péptido C. El diagnóstico se comprueba si hay niveles elevados de insulina plasmática en relación con glucemia <45 mg/dL, insulina/glucemia >0,3.
- Localización (difícil pues suele ser de pequeño tamaño) (MIR 99F, 92): TAC abdominal, arteriografía selectiva, muestreo venoso portal transhepático, ecografía endoscópica o intraoperatoria (prueba más sensible).

Tratamiento

- Quirúrgico: enucleación del tumor (de elección) (MIR 00, 73); si no se encuentra el tumor, pancreatectomía escalonada (desde la cola hacia la cabeza, midiendo los niveles de insulina).
- Médico: diazóxido (tóxico de las células), octreótido, estreptozotocina y doxorubicina, si es maligno.

10.2.- Glucagonoma

- **Epidemiología**: procede de células α del páncreas, suele ser grande y maligno.
- **Clínica**: el denominado síndrome de las 4D: diabetes (pero no cetoacidosis), dermatitis (eritema necrolítico migratorio) (MIR 99, 81), depresión, trombosis venosa profunda (Deep Vein Trombosis).
- **Tratamiento**: la cirugía es el único tratamiento curativo. Si no es posible, octreótido y, para la dermatitis, zinc o aminoácidos.

10.3.- Somatostatina

- **Epidemiología**: tumor grande y con frecuencia maligno, que procede de las células δ del páncreas.
- **Clínica**: diabetes, coledocistitis, diarrea acuosa y esteatorrea.
- **Tratamiento**: cirugía.

10.4.- Vipoma (MIR) o síndrome de Werner Morrison

- **Epidemiología:** procede de las células δ del páncreas, es grande y, con frecuencia, maligno.
- **Clínica:** síndrome de Verner-Morrison:
 - Cólera pancreático: diarrea secretora con un volumen de heces >3 l/día junto con alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hipocloremia, acidosis metabólica con anión GAP normal, insuficiencia renal).
 - Hiperglucemia.
 - Hipercalcemia e hipofosfatemia.
 - Rubefacción facial.
- **Tratamiento:** cirugía, reposición hidroelectrolítica, octreótido. El único tratamiento curativo es la cirugía y, cuando ésta no es posible, el octeotride mejora los síntomas. A estos hay que añadir, como soporte, la reposición hidroelectrolítica.

10.5.- Tumor carcinoide

- **Epidemiología:** es el tumor neuroendocrino más frecuente del aparato digestivo (se origina en su mayoría en las células enterocromafines del aparato digestivo). Segrega principalmente serotonina (con menos frecuencia ACTH, ADH...). Se localiza, sobre todo, en el aparato digestivo (apéndice, recto, intestino delgado: estos últimos malignos) (MIR 00, 176), y, con menos frecuencia, en bronquios (no relacionados con el consumo de tabaco).
- **Clínica:**
 - Local: dolor abdominal, obstrucción intestinal. Crecimiento lento, excepto los malignos (por este motivo los de apéndice suelen pasar desapercibidos y ser un hallazgo accidental).
 - Pelagra (por déficit de niacina) (MIR): síndrome 3 D (dermatitis, demencia, diarrea).
 - Síndrome carcinoide (debido a la secreción de serotonina) (MIR 06, 69; MIR 05, 69): en extraintestinales, o intestinales con metástasis hepáticas (tumor carcinoide de intestino delgado: causa más frecuente de síndrome carcinoide), pues en los demás casos la serotonina es degradada por el hígado. Se manifiesta por diarrea, rubefacción cutánea, sibilancias y valvulopatía derecha (insuficiencia tricuspídea lo más frecuente).
- **Diagnóstico:**
 - Aumento de 5-OH-indolacético y de 5-hidroxitriptófano: metabolitos de la serotonina, se encuentra aumentado sólo en síndrome carcinoide (MIR 99, 73).
 - Localización: TAC abdominal, enema bario, RX tórax, octreoscan (más del 75% de estos tumores presentan receptores de somatostatina).
- **Tratamiento:**
 - Cirugía: en tumores de pequeño tamaño de apéndice y recto y en los gastrointestinales.
 - Médico: en metástasis
 - Octreótido.
 - IFN- α .
 - Sintomático: antidiarreicos (loperamida), antihistamínicos para la rubefacción y broncodilatadores.

RECUERDA

Dentro de los tumores derivados de células del páncreas, el insulinoma suele ser de muy pequeño tamaño y benigno; mientras que el resto suelen ser malignos y de gran tamaño (y además únicos).

Estos tumores pueden secretar varios péptidos simultáneamente, aunque alguno de ellos no sea activo.

TEMA 11 ● ● ● HIPOGLUCEMIAS

ENFOQUE MIR

Es rentable que entiendas el modo de diferenciar las distintas causas de hipoglucemias, aunque no es un tema fundamental.

Concepto

La hipoglucemia viene definida por la **tríada de Whipple**:

- Síntomas compatibles con hipoglucemia.
- Demostración bioquímica de dicha hipoglucemia (glucemia en sangre venosa <50 mg/dL).
- Desaparición de los síntomas tras la ingesta.

Los síntomas se clasifican en:

- Síntomas adrenérgicos (primera fase): palpitaciones, sudoración, temblor, nerviosismo, hambre. Pueden estar ausentes en diabéticos con neuropatía autonómica.
- Síntomas neuroglucopénicos (segunda fase): somnolencia, cefalea, trastornos visuales, confusión, alteraciones del comportamiento, focalidad neurológica, convulsiones y coma.

Etiología (MIR 99F, 192; MIR 97F, 86)

- **Hipoglucemia post-prandial:** manifestaciones hasta 4 horas postingesta. Causas:
 - Por hiperinsulinismo alimentario: tras gastrectomía, gastroyeyunostomía, piloroplastia o vagotomía (síndrome de dumping tardío); por vaciamiento gástrico rápido y absorción brusca de glucosa con liberación excesiva de insulina.
 - Alteraciones del metabolismo intermedio: intolerancia a la fructosa, galactosemia, sensibilidad a la leucina, glucogenosis.
 - Idiopática.
- **Hipoglucemia de ayuno:** aparición en situación de ayuno. Causas:
 - Producción insuficiente de glucosa: déficit hormonales (hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal), defectos enzimáticos (glucosa-6-fosfatasa, etc.), déficit de sustrato (hipoglucemia cetósica del niño pequeño, desnutrición grave, fase final de embarazo), cirrosis hepática (falta de glucógeno hepático), insuficiencia renal severa, etilismo.
 - Por exceso de utilización de glucosa: hiperinsulinismo (insulinoma, nesidioblastosis, insulina exógena, sulfonilureas, anticuerpos antiinsulina, hijo de madre diabética), consumo de glucosa por tumores extrapancreáticos (sarcomas, mesoteliomas y fibromas).

Diagnóstico

- **Hipoglucemia de ayuno (MIR)**
 - Medir glucosa, insulina, péptido C, cortisol, y fármacos (sulfonilureas).
 - Test de ayuno (para descartar insulinoma): duración de 72 horas, siempre que no aparezcan síntomas; medir insulina, glucosa y péptido C.
 - Hipoglucemia insulínica (para descartar insulinoma e insuficiencia suprarrenal): si no se produce la hipoglucemia espontáneamente y la sospecha es alta.

	SULFONILUREAS	INSULINA EXÓGENA	INSULINOMA
GLUCEMIA	↓	↓	↓
INSULINA	↑	↑	↑
PÉPTIDO C	↑	↓	↑
PROINSULINA	↑ o normal	↓	↑↑
SU	+++	-	-

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia.

- **Hipoglucemia post-prandial:** prueba de sobrecarga con glucosa midiendo glucemia e insulina cada hora, durante 5 horas: poco sensible y específica.

Tratamiento

- Paciente consciente: administración oral de hidratos de carbono de absorción rápida.
- Paciente inconsciente: administración intravenosa de soluciones glucosadas hasta que el paciente sea capaz de comer, o glucagón 1 mg intramuscular.
- Tratamiento etiológico.

TEMA 12 ● ● ● TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

ENFOQUE MIR

Tema muy POCO preguntado en el MIR. Lo hemos incluido dado que en el MIR 04 y 08 han preguntado el síndrome de Klinefelter. Estudia básicamente las generalidades de cada síndrome y el diagnóstico (hormonas y cariotipo).

El testículo fetal secreta la sustancia inhibidora de las estructuras müllerianas, que suprime el desarrollo de éstas (trompas de Falopio, útero y parte superior de vagina), y testosterona, que estimula el desarrollo de estructuras wolffianas (epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales). La dihidrotestosterona (DHT), formada a nivel intracelular a partir de la testosterona mediante la 5- α -reductasa (**MIR 08, 249**), induce la formación de uretra masculina, pene y escroto. En ausencia de testosterona, el aparato genital se desarrolla hacia genitales femeninos.

El sexo fenotípico está casi completado al final del primer trimestre; al final del embarazo se forman los folículos ováricos y descienden los testículos.

12.1.- Alteraciones del sexo cromosómico

Síndrome de Klinefelter

Es la anomalía más frecuente de la diferenciación sexual. Afecta a varones. Se caracteriza por un cariotipo 47XXY o en mosaico 46XY/47XXY.

Clínica

Hábito eunucoide (talla alta (**MIR 08, 190**), segmento pubisuelo mayor que pubis-vértex), testes pequeños y duros (hialinizados y con azospermia), ginecomastia. Asocian alteraciones tiroideas y diabetes mellitus, y presentan mayor riesgo de cáncer de mama.

Diagnóstico

Testosterona disminuida, y gonadotropinas elevadas. Confirmación: cariotipo (**MIR 04, 47**).

Tratamiento

Testosterona. Cirugía si ginecomastia.

Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)

Es la causa más frecuente de amenorrea primaria. Afecta a mujeres. El cariotipo es 45XO o mosaicos (46XX/45XO). El síndrome de Noonan consta de las mismas alteraciones fenotípi-

cas con gónadas y cariotipo normales.

Clínica

Amenorrea primaria, genitales externos normales pero infantiles, falta de desarrollo mamario, talla corta, sustitución de los ovarios por estrías gonadales bilaterales (estructuras indiferenciadas). Linfedema en manos y pies, cuello alado (pterigium colli), implantación baja del cabello, acortamiento del 4º metacarpiano. Asocian coartación de aorta, malformaciones renales, diabetes mellitus e hipotiroidismo.

Diagnóstico

Estradiol bajo, FSH y LH elevadas. Confirmación: cariotipo.

Tratamiento

Estrógenos sustitutivos en la edad puberal y luego asociados a progestágenos. Se puede utilizar GH para mejorar la talla final.

Hermafroditismo verdadero

Caracterizado por la presencia, en un mismo individuo, de testículo y ovario, o de ovotestes. Cariotipo variable. Genitales ambiguos variables.

Tratamiento

Extirpación de gónadas y estructuras opuestas al fenotipo elegido.

12.2.- Alteraciones del sexo gonadal

Disgenesia gonadal pura

Cariotipo 46XX o 46XY. Presentan estrías gonadales y genitales femeninos normales (ausencia de testosterona: desarrollo femenino) con infantilismo (ausencia de estrógenos), escasas anomalías somáticas. Tratamiento: extirpación de estrías si 46XY (predisposición a los tumores gonadales). Sustitución hormonal como en el síndrome de Turner.

12.3.- Alteraciones del sexo fenotípico

Pseudohermafroditismo femenino (PHF)

Virilización de un feto XX en grado variable.

- **Hiperplasia suprarrenal congénita:** deficiencias de 21-hidroxilasa (causa más frecuente de PHF y de genitales externos ambiguos al nacimiento), 11-beta-hidroxilasa y 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (que produce virilización en la mujer y ausencia de virilización en el hombre).
- **Tumores** virilizantes de ovario o de suprarrenal maternos.
- Síndrome de **Mayer-Rokitansky:** segunda causa de amenorrea primaria, después del síndrome de Turner. Ausencia de desarrollo de estructuras müllerianas y ausencia de vagina, con desarrollo puberal normal pero amenorrea primaria.
- Administración a la gestante de **andrógenos** o **gestágenos androgénicos**.

Pseudohermafroditismo masculino (PHM)

Feminización de un feto XY en grado variable.

- **Hiperplasia suprarrenal congénita:** deficiencias de 20-22-desmolasa, 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y 17-alfa-hidroxilasa.
- **Defectos enzimáticos** de la **síntesis** de **testosterona:** 17,20-desmolasa y 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.
- **Deficiencia de 5- α -reductasa:** presencia de testosterona que no se metaboliza a DHT. Desarrollo de estructuras wolffianas, por la testosterona fetal, con ausencia de las müllerianas. Hábito corporal femenino.
- Síndrome de **Morris** o **resistencia androgénica** completa o síndrome de feminización testicular: causa más frecuente de PHM. Los pacientes presentan resistencia a la acción de la testosterona, con ausencia de genitales internos masculinos o

femeninos, salvo los testículos, que no descienden (se pueden encontrar en el abdomen o en cualquier punto del trayecto de descenso: "hernia inguinal"). Desarrollo puberal femenino normal, pero amenorrea primaria (es la tercera causa de amenorrea); la vagina es corta terminando en fondo de saco y falta de vello axilar y pubiano.

- Síndrome de **Reifenstein** o resistencia androgénica incompleta. Se produce por una mutación en el receptor de andrógenos. Presentan desarrollo incompleto de genitales externos con mama femenina, pero su comportamiento es masculino.

- Síndrome de **Swyer** o disgenesia testicular pura: gónadas indiferenciadas que no segregan testosterona, con fenotipo femenino, ausencia de desarrollo mamario y amenorrea primaria en la pubertad.

TEMA 13) ● ● ● SÍNDROME METABÓLICO

Se denomina síndrome metabólico a la coexistencia de varios factores que predisponen a padecer enfermedad cardiovascular; no requiere un tratamiento específico, tan sólo el control de cada uno de los factores por separado.

Existen diferentes criterios para la definición de síndrome metabólico, los más utilizados son los de la ATP-III (en tabla adjunta) y la IDF. Los criterios de la IDF son prácticamente los mismos que ATP-III, salvo que la obesidad central es un criterio obligatorio y varía según razas, siendo más estricto que en la ATP-III (en varones >90-94 cm y mujeres 80-90 cm).

CRITERIOS SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN ATP-III (PRESENCIA DE TRES DE LOS SIGUIENTES) (MIR 08, 76; MIR 06, 77)

- Glucosa basal >100 mg/dl (o tratamiento antidiabético).
- Obesidad abdominal (>102 cm varones, >88 mujeres).
- HDL bajas (<40 varones, <50 mujeres).
- TGA >150 mg/dl (o hipolipemiante).
- TA >130/85 (o tratamiento hipotensor)

Tabla 1. Criterios síndrome metabólico según ATP-III.

RECUERDA

El LDL alto NO es un criterio de síndrome metabólico.

NOTAS

DIATRÍAPSIQUIATRÍAREUMATOLOGÍATRAUMATOLOGÍA
GENERAL ENDOCRINOLOGÍA ESTADÍSTICA Y EPIDEMIOLOGÍA
NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA NEUROLOGÍA Y CIRUGÍA
AORTOPÉDICA UROLOGÍA CARDIOLOGÍA Y GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HEMATOLOGÍA INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA INMUNOLOGÍA MISCELÁNEA
NEFROLOGÍA PEDIATRÍA PSQUIATRÍA AREUMATOLOGÍA TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA
GENERAL www.academiamir.com ENDOCRINOLOGÍA MISCELÁNEA NEFROLOGÍA NEUMOLOGÍA
AREUMATOLOGÍA TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA AORTOPÉDICA UROLOGÍA ESTADÍSTICA Y EPIDEMIOLOGÍA GINECOLOGÍA Y CIRUGÍA
TORÁCICA NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA AORTOPÉDICA UROLOGÍA CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR Y OBSTETRICIA
HEMATOLOGÍA INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA OFTALMOLOGÍA AOTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIATRÍA CULAR DERMATOLOGÍA
DIGESTIVO Y CIRUGÍA GENERAL BIOLOGÍA INMUNOLOGÍA MISCELÁNEA NEFROLOGÍA PSQUIATRÍA AREUMATOLOGÍA TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA
GENERAL ENDOCRINOLOGÍA ESTADÍSTICA Y EPIDEMIOLOGÍA NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
AORTOPÉDICA UROLOGÍA CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HEMATOLOGÍA INFECCIOSAS Y CIRUGÍA OFTALMOLOGÍA AOTORRINOLARINGOLOGÍA CARDIOVASCULAR DERMATOLOGÍA DIGESTIVO Y CIRUGÍA
Y MICROBIOLOGÍA INMUNOLOGÍA MISCELÁNEA NEFROLOGÍA PEDIATRÍA PSQUIATRÍA AREUMATOLOGÍA TRAUMATOLOGÍA
GENERAL ENDOCRINOLOGÍA ESTADÍSTICA Y EPIDEMIOLOGÍA NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA NEUROLOGÍA Y CIRUGÍA
AORTOPÉDICA UROLOGÍA CARDIOLOGÍA Y GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HEMATOLOGÍA INFECCIOSAS Y NEUROCIRUGÍA OFTALMOLOGÍA AOTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DERMATOLOGÍA
DIGESTIVO INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA INMUNOLOGÍA MISCELÁNEA PEDIATRÍA PSQUIATRÍA AREUMATOLOGÍA TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA
GENERAL ENDOCRINOLOGÍA ESTADÍSTICA Y EPIDEMIOLOGÍA